

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

Кафедра фармакологии с клинической фармакологией

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ

Болиева Л.З., Бораева М.Т. РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ. Учебно-методическое пособие.

Настоящее пособие предназначено для самостоятельной внеаудиторной работы аспирантов, обучающихся по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология. Пособие содержит теоретический материал, обучающие и контролирующие задания по разделу «Рациональная фармакотерапия в педиатрии».

Рецензенты:

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

И. Г. Джигоев – д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

Тема занятия. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ В ПЕДИАТРИИ

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Изучить некоторые общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств у детей и подростков: пути введения лекарственных веществ в организм, особенности всасывания, метаболизма и выведения лекарственных средств у детей разных возрастных групп; особенности механизма действия; режима дозирования лекарственных средств.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Общие закономерности фармакокинетики. Понятие о фармакокинетике и фармакокинетических процессах.
2. Пути введения лекарственных веществ.
3. Механизмы всасывания. Факторы, влияющие на процесс всасывания. Особенности всасывания у детей.
4. Биодоступность лекарственных веществ и методы ее расчета.
5. Биотрансформация (метаболизм) лекарственных веществ в организме. Фазы биотрансформации. Значение биотрансформации. Особенности метаболизма лекарственных средств у детей.
6. Понятие об элиминации. Пути выведения лекарственных веществ из организма. Факторы, влияющие на выведение ЛС. Особенности элиминации лекарственных средств у детей.
7. Фармакодинамика лекарственных средств у детей.
8. Взаимодействие лекарственных средств с клетками, тканями. Клеточные мишени действия лекарственных средств. Понятие о рецепторах, мессенджерах, ионных каналах. Особенности у детей разных возрастных групп.
9. Дозирование ЛС в зависимости от возраста ребенка.

Фармакокинетика – раздел общей фармакологии, изучающий всасывание, распределение, депонирование, метаболизм и выведение лекарственных веществ.

Применение лекарственных средств начинается с их введения в организм. Существующие пути введения подразделяются на энтеральные и парентеральные (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Пути введения лекарственных веществ

Основные пути введения лекарственных веществ	
<i>Парентеральные</i>	<i>Энтеральные</i>
Инъекционный (подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутрикостно, субарахноидально, периартикулярно и др.) Чрезкожный Накожный Интраназальный Внутриполостной В слуховой проход В конъюнктивальный мешок Ингаляционный	Пероральный Сублингвальный и трансбуккальный Ректальный Дуоденальный Внутрижелудочный

!Путь введения определяет скорость наступления эффекта, его выраженность и продолжительность

Энтеральные пути введения

Сублингвальное (под язык) и трансбуккальное (защечное) введение ЛВ основано на том факте, что слизистая оболочка ротовой полости имеет обильное кровоснабжение, что обеспечивает быстрое поступление ЛВ в системный кровоток (минуя печень) и относительно быстрое развитие терапевтического эффекта (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Преимущества и недостатки сублингвального введения ЛВ

Преимущества	Недостатки
• Быстрое поступление в системный кровоток, минуя печень • Быстрое развитие терапевтического эффекта	• Не все ЛВ всасываются в полости рта • ЛВ могут вызывать развитие воспалительного поражения слизистой полости рта

Пероральный путь введения ЛВ является наиболее распространенным и удобным для пациентов, а также самым приемлемым для проведения длительной амбулаторной терапии (табл. 1.3).

Таблица 1.3 Преимущества и недостатки перорального введения ЛВ

Преимущества	Недостатки
• Удобство применения • Возможность самостоятельного применения препарата пациентом • Возможность длительной терапии	• Медленное развитие терапевтического эффекта • Индивидуальная вариабельность терапевтических эффектов • Возможность раздражения слизистой ЖКТ

Применение лекарственных форм с пролонгированным высвобождением лекарственного вещества (ретард) позволяет избежать резких колебаний максимальной и минимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови в течение междозового интервала. Такие лекарственные формы позво-

ляют получить продолжительный терапевтический эффект и снизить частоту и выраженность неблагоприятных побочных реакций. Наибольшее клиническое значение имеют ретардные формы гипотензивных препаратов, позволяющие обеспечить контроль артериального давления в течение 24 часов.

Ректальный путь введения лекарственных веществ – при этом способе введения используют суппозитории и клизмы (табл. 1.4).

Таблица 1.4 Преимущества и недостатки ректального введения ЛВ

Преимущества	Недостатки
• Возможность попадания лекарственных веществ, в общий кровоток, минуя печень; • Возможность введения веществ, разрушающихся в желудке и тонком кишечнике; • Действие лекарственного вещества наступает быстрее, чем при приеме внутрь.	• Небольшая площадь всасывающей поверхности; • Зависимость от состояния моторики ЖКТ; • ЛВ могут вызывать раздражение и воспаление слизистой прямой кишки.

Парентеральные пути введения

При *внутривенном введении* лекарственные вещества поступают непосредственно в кровоток, при этом практически сразу достигается максимальная концентрация вещества в крови и развивается максимальный эффект. Возможно одномоментное (струйное, болюсное) в/в введение лекарственного вещества и капельное инфузионное введение (табл. 1.5).

Таблица 1.5. Преимущества и недостатки внутривенного введения ЛВ

Преимущества	Недостатки
• Быстрое достижение терапевтического эффекта • Возможность применения препаратов, разрушающихся при других путях введения • Применение при невозможности использования других путей введения и при оказании неотложной помощи • Возможность четко рассчитать концентрацию ЛВ в плазме крови	• Болезненность • Необходимость участия квалифицированного медицинского персонала • Возможность развития осложнений инъекций

При *внутримышечном введении* лекарственное вещество сначала поступает в мышцу и накапливается в ней, а потом всасывается в кровь. В среднем концентрация лекарственного вещества в плазме крови достигает максимального значения через 20-30 минут. Для минимизации осложнений объем вводимого препарата не должен превышать 10 мл. В мышцы нельзя вводить гипертонические растворы и раздражающие вещества. В то же время, в мышцы вводят масляные растворы и взвеси (суспензии). При введении взвеси в мышце создается депо препарата, из которого лекарственное вещество может медленно и длительно всасываться в кровь (табл. 1.6).

Таблица 1.6 Преимущества и недостатки внутримышечного введения ЛВ

Преимущества	Недостатки
- Быстрое развитие терапевтического эффекта - Возможность применения препаратов, разрушающихся при других путях введения	- Болезненность - Необходимость участия квалифицированного медицинского персонала - Возможность развития осложнений инъекций, повреждения сосудов и нервов

При *подкожном введении* (в подкожную жировую клетчатку) вещества всасываются так же, как и при внутримышечном введении, но более медленно, так как кровоснабжение подкожной клетчатки меньше, чем кровоснабжение скелетных мышц. Под кожу иногда вводят масляные растворы и взвеси. Однако по сравнению с введением в мышцы масляные растворы и взвеси медленнее всасываются и могут образовывать инфильтраты.

В последние годы активно проводятся исследования по совершенствованию и внедрению неинвазивных способов применения лекарственных средств: *трансдермального (чрезкожного) и ингаляционного*.

Трансдермальное применение подразумевает использование лекарственных средств, которые при нанесении на кожу оказывали бы системное действие. С этой целью разрабатываются специальные системы доставки – трансдермальные терапевтические системы. Все они содержат следующие обязательные компоненты: защитную мембрану, резервуар для хранения препарата, мембрану, прилегающую к коже, клей для крепления системы. Специальная конструкция мембраны обеспечивает длительное и равномерное поступление ЛВ в кровь и поддержание его терапевтической концентрации в плазме крови в течение определенного времени (до 7 дней) (табл. 1.7).

Таблица 1.7. Преимущества и недостатки трансдермальных терапевтических систем

Преимущества	Недостатки
- Удобство для пациента - Обеспечение постоянной концентрации препарата в плазме крови - Снижение частоты применения препарата - Отсутствие необходимости участия медицинского персонала	- Высокая стоимость терапии - Возможность развития контактного дерматита - Медленное развитие эффекта

При *ингаляционном* введении лекарственные вещества оказывают преимущественно местное действие на органы дыхания. Однако не исключаются и системные эффекты, выраженность которых в значительной степени зависит от степени липофильности вещества. Ингаляционно лекарственные вещества вводят в виде аэрозолей, газов и мелкодисперсных порошков. Для достижения максимально избирательного действия лекарственного вещества на дыхательную систему необходимо распределение основной массы вещества в бронхах среднего и мелкого калибра. Вероятность системных эффектов зависит от количества вещества, попавшего в общий кровоток.

Для ингаляционного введения применяются специальные системы доставки:

- дозируемый аэрозольный ингалятор;
- ингалятор для введения сухого порошкообразного вещества;
- небулайзер.

Поступление лекарственного вещества зависит от размера частиц препарата, техники ингалирования и объемной скорости вдоха.

Особенности введения ЛС детям.

Лекарственные средства новорожденному чаще вводят в/в, относительно реже в/м и п/к. Однако исходя из особенностей состояния ребенка, ЛС может вводиться перорально, ингаляционно или ректально.

Особенности в/в введения ЛС.

Выбирая вену для введения, следует учитывать тот факт, что ЛС, введенные через кожные вены головы ребенка, очень быстро попадают в сосуды малого круга кровообращения, особенно в тех случаях, когда открыты артериальный проток и овальное отверстие. Необходимо подчеркнуть, что инфузия ЛС в вены кожи головы ребенка, особенно недоношенного, сопровождается изменением реоэнцефалограммы, что косвенно свидетельствует о возможном нарушении мозгового кровотока. Поэтому для введения ЛС желательно использовать вены, расположенные в складках кожи у локтя и предплечья, реже подмышечной области.

Особенности в/м и п/к введения ЛС.

В/м введение новорожденным используют редко, обычно в тех случаях, когда в/в введение ЛС по каким-либо причинам невозможно. При проведении в/м инъекции следует учитывать тот факт, что ввиду неустойчивости системы гемодинамики у новорожденных, особенно при патологии сердечно-сосудистой системы, нарушении дыхания, гиповолемии, токсикоза, ЛС могут накапливаться на месте инъекции, создавая в мышце депо препарата. В случае восстановления скорости кровотока препарат может начать быстро высвобождаться из депо, в результате чего его концентрация в плазме крови резко возрастает и может достичь токсических величин. П/к введение ЛС новорожденным применяют еще реже, так как вероятность создания лекарственного депо еще выше. Кроме того подкожные инъекции могут вызывать у ребенка сильную боль, что естественно отрицательно скажется на состоянии новорожденного.

Особенности ингаляционного введения ЛС.

Ингаляционный способ введения ЛС наиболее часто применяют для лечения заболеваний легких, например, для профилактики и лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных. Однако при применении ингаляционного способа введения ЛС следует учитывать, что слизистая оболочка дыхательных путей новорожденных легко ранима, и распыленные во вдыхаемом

воздухе препараты могут вызывать ее раздражение, гиперемию, повреждение и т. д.

Особенности интраназального введения ЛС.

В последнее время проявились сообщения о высокой эффективности интраназального введения липофильных ЛС детям. Например, для премедикации перед наркозом эффективно используется интраназальное введение снотворного ЛС мидозолама. В этом случае дозы препарата меньше, а эффект развивается быстрее, чем при в/м или ректальном способе введения.

Особенности трансдермального введения ЛС.

В отличие от взрослых, у детей, и особенно у новорожденных, ЛС достаточно легко всасываются через кожу, т.е. при трансдермальном способе их введения. Это связано с тем, что кожа новорожденных, с одной стороны, очень хорошо кровоснабжается, а с другой имеет очень тонкий роговой слой. При этом подкожная жировая клетчатка у новорожденных практически отсутствует. Все это приводит к тому, что ЛС, нанесенные на кожу новорожденного, легко и быстро всасываются в кровь и могут достигнуть опасной для жизни ребенка концентрации. Так, например, применение спиртовой настойки йода для обработки кожи новорожденных, особенно недоношенных детей, может сопровождаться быстрой его абсорбцией и резким повышением концентрации йодов в плазме крови, что, в свою очередь, может повлечь за собой угнетение секреторной функции щитовидной железы. Не менее опасно применение у новорожденных присыпок, содержащих борную кислоту. Нанесение присыпки на месте опрелости у детей в неонатальном периоде сопровождается быстрым всасыванием борной кислоты и резким увеличением ее концентрации в тканях и органах, особенно в почках, что может привести даже к летальному исходу [4].

Особенности перорального введения ЛС.

ПеросЛС новорожденным вводятся обычно в виде водных растворов и суспензий. Используя этот способ применения ЛС, необходимо учитывать особенности всасывания препаратов в ЖКТ у новорожденных, т. к. у них существенно понижена секреция соляной кислоты, замедлена эвакуаторная способность желудка. Длительно пребывание ЛС в желудке может способствовать их более полному всасыванию и, следовательно, повышению концентрации препаратов в плазме крови. Время пребывания ЛС в кишечнике новорожденных трудно предсказать, так как перистальтика у них нестабильна и далеко не всегда связана с приемом пищи. Однако необходимо отметить, что у новорожденных в период перед и после кормления скорость всасывания ЛС замедляется. При лечении новорожденных следует учитывать, что гиперосмолярные растворы многих ЛС, даже сахарозы, могут вызвать у них развитие некротического энтероколита.

Особенности ректального введения ЛС.

Ректальный способ введения ЛС достаточно прост и удобен. Однако у новорожденных ЛС, введенное ректально, не одинаковое время удерживается в просвете кишки, что, естественно, сказывается на объеме его всасывания и, следовательно, на концентрации препарата в крови. Необходимо также отметить, что слизистая прямой кишки новорожденных очень нежная и, ЛС могут вызвать ее раздражение и воспаление

Особенности дозирования лекарственных веществ детям.

Выбор лекарств с позиций доказательной медицины особенно важен в педиатрии. Именно в этой области медицины регистрируется высокая частота применения «неразрешенных» лекарственных средств (ЛС), которые официально не рекомендованы к применению у детей из-за отсутствия данных по фармакокинетике, безопасности или недостатком клинических исследований.

Лекарственное средство детям принято назначать из расчета на 1 кг массы тела, на 1 м² поверхности тела или на год жизни ребенка. Существуют различные подходы к расчету доз для детей на основе дозы лекарственного препарата для взрослого:

- исходя из массы тела (правило Кларка);
- исходя из возраста (правило Янга);
- исходя из площади поверхности тела;
- на основе дозис фактора.

Расчет дозы детям исходя из массы тела осуществляется по следующей формуле (правило Кларка):

$$\text{Доза} = \text{доза для взрослого} \times \frac{\text{Масса тела ребенка (кг)}}{70}$$

Механизмы всасывания

Всасывание — процесс, в результате которого вещество поступает с места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему.

Механизмы всасывания:

- пассивная диффузия;
- облегченная диффузия;
- фильтрация;
- активный транспорт;
- пиноцитоз.

Пассивная диффузия - проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации (если с одной стороны мембраны концентрация вещества выше, чем с другой стороны, вещество проникает через мембрану в сторону меньшей концентрации).

!При простой диффузии скорость транспорта:

- прямо пропорциональна градиенту концентрации;
- зависит от степени диссоциации вещества;
- зависит от размера молекулы вещества.

Облегчённая диффузия - перенос веществ через мембраны по градиенту концентрации (от большей концентрации к меньшей) с помощью транспортных систем, но без затраты энергии.

Фильтрация представляет собой перемещение молекул вещества из пространства с высокой концентрацией в область, где концентрация веществ низкая или отсутствует; перемещение молекул вещества происходит под воздействием гидростатического или осмотического давления. Диаметр пор в мембране эпителия кишечника составляет 4 нм, через них проникает вода, мелкие гидрофильные молекулы (мочевина).

!Фильтрация через поры зависит:

- от гидростатического давления;
- от осмотического давления;
- от размера молекул.

Активный транспорт обеспечивает возможность всасывания в кишечнике лекарственных веществ против градиента концентраций. Активным называется транспорт, в котором участвуют транспортные системы клеточных мембран, характеризующиеся избирательностью к определенным соединениям, возможностью конкуренции двух веществ за один транспортный механизм, насыщенностью при высоких концентрациях, возможностью транспорта против градиента концентраций, затратой энергии. Так всасываются гидрофильные полярные молекулы, ионы, сахара, аминокислоты.

!При активном транспорте:

- возможна конкуренция двух веществ за один транспортный механизм;
- требуется затрата энергии;
- возможно движение против градиента концентрации.

При *пиноцитозе* возникает перемещение молекул вещества:

- в виде вакуолей;
- пузырьками с захваченными крупными молекулами вещества.

Факторы, влияющие на всасывание:

- степень ионизации лекарственного вещества;

- процессы в ЖКТ: активность ферментов, моторика, объем и состав пищи, количество потребляемой жидкости, интервал времени между едой и приемом лекарственного препарата
- биотрансформация в печени (пресистемный метаболизм).

Пресистемным метаболизмом или эффектом первичного прохождения называют биотрансформацию вещества при первичном прохождении через печень после всасывания до попадания в системный кровоток. Интенсивность пресистемного метаболизма зависит от скорости печеночного кровотока и активности ферментов печени. При первичном прохождении через печень может происходить как частичная инактивация лекарственного вещества (образование неактивных метаболитов), так и превращение пролекарств в активные вещества, вызывающие фармакологические эффекты.

Основные показатели всасывания

- полнота всасывания – количество (%) всосавшегося вещества;
- время достижения максимальной концентрации (T_{max}) – скорость всасывания и скорость наступления терапевтического эффекта.

Биодоступность лекарственных веществ и методы ее расчета

Биодоступность – часть дозы лекарственного вещества, выраженная в процентах, которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения.

! Биодоступность при внутривенном введении равна 100%

Биодоступность (F) определяют как отношение площади под фармакокинетической кривой (AUC) при любом пути введения к площади под фармакокинетической кривой при внутривенном введении и обозначают в процентах.

Распределение лекарственных веществ в организме.

После поступления лекарственных веществ в системный кровоток начинается их распределение, включающее в себя:

- связывание с белками и форменными элементами крови;
- проникновение в эфферентные органы и ткани и взаимодействие с молекулами-мишенями;
- поступление в органы, осуществляющие метаболизм и выведение.

Факторы, влияющие на распределение лекарственных веществ в организме

Характер распределения зависит от ряда факторов.

1. Растворимость в липидах.

Относительно равномерно распределяются в организме липофильные неполярные вещества. Они проникают путём пассивной диффузии через мембраны клеток и распределяются как во внеклеточной, так и во внутриклеточной жидкостях организма. Гидрофильные полярные вещества распределяются в организме неравномерно. В большинстве случаев эти вещества не проникают внутрь клеток и распределяются, в основном, в плазме крови и интерстициальной жидкости.

2. Связывание с белками плазмы крови.

Основные белки плазмы крови и форменные элементы, связывающие ЛВ:

- альбумины
- кислый α_1 -гликопротеин
- γ -глобулины
- эритроциты
- липопротеины

Лекарственное вещество в связанном состоянии фармакологически неактивно, не проникает через мембраны, не выводится из организма. Степень и прочность связывания зависят от конформации и степени комплементарности (соответствия) активных связывающих центров и молекул ЛВ, а также от характера возникающих при взаимодействии химических связей. По убыванию их можно расположить в следующем порядке: ковалентные, ионные, водородные, Ван-дер-ваальсовы.

Взаимодействие между лекарственным веществом и белком (форменными элементами) – обратимый процесс, однако обратимость процесса образования и разрушения комплекса лекарственное вещество - белок неодинакова для различных классов фармакологических средств. Свободная и связанная фракции лекарственного вещества находятся в состоянии динамического равновесия.

Факторы, влияющие на связывание лекарственного вещества с белками:

- возраст – уменьшение связывания с альбуминами у детей в возрасте до 3 месяцев и пожилых пациентов;
- заболевания, приводящие к количественным изменениям альбуминов, глобулинов и кислых α_1 -гликопротеинов, что приводит к увеличению (при гипоальбуминемии) или уменьшению (гипергаммаглобулинемия, повышение содержания кислых α_1 -гликопротеинов) свободной фракции лекарственного вещества;
- заболевания, приводящие к конформационным изменениям белков и изменению количества доступных для лекарственного центров связывания;
- одновременное применение других лекарственных средств, взаимодействующих с теми же транспортными системами;

- наличие эндогенных веществ, которые могут вытеснять лекарственное вещество из связи с белками или форменными элементами.

Изменение связывание ЛВ с белками плазмы крови имеет практическое значение, если препарат связывается с ними более чем на 80%. Конкуренция между лекарственными веществами и эндогенными субстратами за связывание с транспортными системами, основной из которых являются альбумины, повышает вероятность развития побочных эффектов, в связи с увеличением свободной фракции в плазме крови.

! Изменения концентрации связывающих белков в плазме крови могут приводить к изменениям концентрации свободного лекарственного вещества.

3. Интенсивность кровотока в органе или ткани.

Лекарственные вещества распределяются быстрее в хорошо кровоснабжаемые органы, такие как сердце, печень, почки, головной мозг, и достаточно медленно - в ткани с относительно плохим кровоснабжением (подкожную клетчатку, жировую и костную ткани).

4. Гистогематические барьеры: гематоэнцефалический, гематоофтальмический, гематотестикулярный, гематофолликулярный, плацентарный.

Основным и наиболее изученным является *гематоэнцефалический барьер*, который:

- отделяет ЦНС от системы крови;
- пропускает липофильные лекарственные вещества;
- образован дополнительным слоем специальных клеток, окружающих капилляры мозга.

Через этот барьер проникают не все лекарственные вещества, однако следует иметь ввиду, что проницаемость гематоэнцефалического (как и любого другого гистогематического) барьера увеличивается при его повреждении (травма, воспаление).

5. Депонирование лекарственного вещества.

В процессе распределения в организме ЛВ часть его может *депонироваться* в тканях организма. Из такого «депо» вещество постепенно высвобождается, поступает в кровь, оказывает фармакологическое действие.

Основные показатели распределения

Максимум (пик) концентрации лекарственного вещества (C_{max}) – максимальная концентрация лекарственного вещества в системном кровотоке.

Стационарная (равновесная) концентрация (C_{ss}) – концентрация лекарственного вещества, которая устанавливается в плазме крови при поступлении его в организм с постоянной скоростью или это концентрация, достигнутая при состоянии, когда в каждом интервале между приемом очередных доз количе-

$$C_{ss} = \frac{1,44 \cdot F \cdot D \cdot T_{1/2}}{V_d \cdot t}$$

ство всасываемого лекарственного вещества равно количеству элиминированного.

где F – биодоступность, D – доза, $T_{1/2}$ – период полувыведения, V_d – объем распределения, t – интервал между введениями ЛС.

Кажущийся объем распределения (V_d) – гипотетический объем жидкости организма, в котором лекарственное вещество распределено равномерно и находится в концентрации, равной концентрации данного вещества в плазме крови. Соответственно, кажущийся объем распределения можно выразить уравнением:

$$V_d = D / C_0,$$

где C_0 – начальная концентрация вещества в плазме крови, D – доза.

Кажущийся объем распределения позволяет судить о том, в каком соотношении распределяется вещество между жидкостями организма (плазмой крови, интерстициальной, внутриклеточной жидкостями).

Биотрансформация

Биотрансформация – комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных веществ, приводящих к образованию более простых, ионизированных, гидрофильных компонентов (метаболитов), которые легче выводятся из организма. В результате биотрансформации лекарственных веществ могут образовываться как неактивные, так и активные метаболиты.

Основным органом метаболизма является печень, при этом главную роль играют ферменты, локализованные в эндоплазматическом ретикулогепаатоцитов, т.н. микросомальные ферменты метаболизма лекарственных веществ. Первичными компонентами окислительной ферментной системы являются цитохромы системы Р450. Дальнейшее окисление лекарственных веществ происходит под влиянием других окислительных ферментов, таких как оксидазы и редуктазы, при обязательном участии НАДФ и молекулярного кислорода. Цитохром Р450 является неспецифической монооксигеназой, представлен преимущественно в печени, является гетерогенным ферментом и характеризуется значительным генетическим полиморфизмом. С участием изоформ цитохрома Р450 метаболизируется большое количество лекарственных средств и других ксенобиотиков. Кроме того, ряд лекарственных веществ может повлиять на этот метаболизм.

В зависимости от способности лекарственных средств влиять на активность микросомальных ферментов их разделяют на:

- вещества – ингибиторы: циметидин, амиодарон, индометацин, левомецитин, тетрациклин, хлорпромазин, эритромицин, кларитромицин и др.

- вещества – индукторы: барбитураты, фенитоин, карбамазепин, кофеин, фенилбутазон, диазепам, дифенгидрамин и др.

Микросомальные ферменты в основном катализируют процессы окисления лекарственных средств. Реакции *восстановления* и *гидролиза* осуществляются не только микросомальными, но и немикросомальными энзимами.

Немикросомальная биотрансформация препаратов чаще происходит в печени, но может протекать в плазме крови и других тканях (желудке, кишечнике, легких). В качестве примера можно привести биотрансформацию ацетилхолина в плазме крови, осуществляемую ферментом эстеразой.

Выведение лекарственных веществ из организма

Практически все лекарственные вещества в виде продуктов биотрансформации или в неизменном виде через определенное время выводятся из организма. Выведение осуществляется несколькими путями в зависимости от растворимости веществ в липидах или воде:

- почечная экскреция;
- печеночная экскреция;
- другие пути (с выдыхаемым воздухом, потом, слюной, слезной жидкостью).

Выведение с мочой осуществляется за счет *клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции.*

Основные фармакокинетические показатели элиминации

Константа скорости элиминации (K_{el}) - часть от концентрации лекарственного вещества в крови, удаляемая за единицу времени (рассчитывается в %);

где Cl – клиренс, V_d – объем распределения

$$K_{el} = \frac{Cl}{V_d}$$

Период полуэлиминации ($T_{1/2}$) - время, за которое концентрация лекарственного вещества в плазме крови снижается наполовину. Используется для определения интервалов между введениями лекарственного средства, необходимых для поддержания его постоянной концентрации в крови и рассчитывается по формуле:

$$T_{1/2} = 0,693 / K_{el}.$$

Клиренс (Cl) - объем плазмы крови, освобождаемый от лекарственного вещества за единицу времени в результате элиминации. Рассчитывается в мл/мин или л/ч по формуле:

$$Cl = V_d \times K_{el}$$

Общий клиренс представляет собой сумму почечного и внепочечного клиренса.

Биоэквивалентность – соотношение количества лекарственного вещества, поступившего в системное кровообращение при применении его в различных лекарственных препаратах, выпускаемых разными фирмами.

Два лекарственных препарата считаются биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны и имеют одинаковую биодоступность при введении в одной и той же дозе.

Фармакодинамика - раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизмы действия, эффекты, виды и типы действия лекарственных веществ на организм.

Фармакологические эффекты – изменения функции органов и систем организма, вызываемые лекарственным веществом.

Локализация действия – место преимущественного действия лекарственного средства в организме.

Первичная фармакологическая реакция представляет собой взаимодействие с циторецепторами – биомакромолекулами, генетически детерминированными для взаимодействия с биологически активными веществами, в том числе с лекарственными средствами.

Вторичная фармакологическая реакция - различные вторичные изменения организма в результате протекания первичной фармакологической реакции.

Виды фармакотерапии:

- *этиотропная* - вид фармакотерапии, направленный на устранение причины болезни.
- *патогенетическая* - направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни.
- *симптоматическая* - направлена на устранение или ограничение отдельных клинических проявлений болезни.
- *заместительная терапия* используется для восполнения дефицита естественных биологически активных веществ.
- *профилактическая терапия* проводится с целью предупреждения заболеваний.

Термин **«механизм действия»** обозначает способы, которыми лекарственное вещество вызывает тот или иной фармакологический эффект.

Действие лекарственных средств реализуется посредством их взаимодействия с определенными типами рецепторов, действия на ионные каналы, ферменты, транспортные системы и др.

Мишень действия лекарственных веществ – любой биологический субстрат, с которым взаимодействует лекарственное вещество, вызывая фармакологический эффект (рецепторы, нерепепторные молекулы-мишени цитоплазматической мембраны – ионные каналы, неспецифические белки мембран; иммуноглобулины, ферменты, неорганические соединения и др.).

Специфический рецептор – активная группировка макромолекул с идентифицированным эндогенным лигандом, обеспечивающая проявление действия лекарственного вещества.

Типы рецепторов:

- 1) рецепторы, сопряженные с регуляторными G-белками;
- 2) рецепторы, сопряженные с ферментами;
- 3) рецепторы, сопряженные с ионными каналами;
- 4) рецепторы, регулирующие транскрипцию ДНК.

Дозирование лекарственных средств

Доза (от греч. *dosis*-порция) — это количество лекарственного средства, введенного в организм. Дозы обозначают в весовых или объёмных единицах. Также дозы можно выражать в виде количества вещества на 1 кг массы тела (у детей), или на 1 м² поверхности тела (например, 1 мг/кг, 1 мг/м²).

Различают *терапевтические, токсические и летальные дозы*.

Терапевтические дозы: минимальные действующие, средние терапевтические и высшие терапевтические.

Минимальная действующая доза (пороговая доза) вызывает минимальный терапевтический эффект. Обычно она в 2–3 раза меньше средней терапевтической дозы.

Средняя терапевтическая доза — диапазон доз, в которых лекарственное средство оказывает оптимальное профилактическое или лечебное действие у большинства больных;

Максимальная терапевтическая доза — максимальное количество лекарственного средства, не оказывающее токсическое действие.

Средние терапевтические дозы оказывают у большинства больных необходимое фармакотерапевтическое действие.

Разовая доза - количество лекарственного вещества на один приём, суточная доза - количество лекарственного вещества, которое больной принимает в течение суток.

Ударная доза - доза, превышающая среднюю терапевтическую дозу. С неё обычно начинают лечение противомикробными средствами (антибиотиками, сульфаниламидами), чтобы быстро создать высокую концентрацию вещества в крови. После достижения определённого терапевтического эффекта назначают *поддерживающие дозы*.

Курсовая доза — доза на курс лечения (при длительном применении лекарственного средства).

Высшие терапевтические дозы — предельные дозы, превышение которых может привести к развитию токсических эффектов. Их назначают, если применение средних доз не оказывает желаемого действия. Для ядовитых и сильнодействующих веществ в законодательном порядке установлены высшие разовые и высшие суточные дозы.

Токсические дозы — дозы, оказывающие токсическое действие на организм.

Летальные дозы (от лат. *letum* — смерть) — дозы, вызывающие смертельный исход.

Широта терапевтического действия - диапазон доз от минимальной до максимальной терапевтической. Чем она больше, тем безопаснее применение ЛС.

Терапевтический индекс — отношение эффективной дозы ЭД₅₀ к летальной дозе ДЛ₅₀.

Особенности дозирования в педиатрической практике. В педиатрической практике при назначении различных препаратов их принято дозировать на 1 кг массы, на 1 м² поверхности тела или на год жизни ребенка. Государственная фармакопея рекомендует рассчитывать дозы для детей с учетом возраста. Доза лекарства для взрослого принимается за единицу и ребенку дается определенная часть дозы взрослого. Ребенку до 1 года назначают 1/24—1/12 дозы взрослого, в 1 год — 1/12, в 2 года — 1/8, в 4 года — 1/6, в 6 лет — 1/4, в 7 лет — 1/3, в 14 лет — 1/2, в 15—16 лет — 3/4 дозы взрослого.

При расчете дозы для детей соотношение массы тела учитывается по формуле Г. Ивади, З. Дирнер (1966): если масса тела ребенка до 20 кг, то она умножается на 2, если более 20 кг, то к массе тела, выраженной в килограммах, прибавляется 20. Полученная величина показывает, какой процент от дозы взрослого, принятой за 100 %, следует назначить ребенку. Однако необходимо подчеркнуть, что ни один из предложенных к настоящему времени методов расчета детских доз не является совершенным. Эти методики могут служить лишь исходными при подборе дозы лекарственного средства для ребенка.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Укажите все правильные ответы:

I. ФАРМАКОКИНЕТИКА ИЗУЧАЕТ

- 1) всасывание
- 2) распределение
- 3) взаимодействие со специфическими рецепторами
- 4) фармакологические эффекты
- 5) выведение из организма

II. ЭНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

- 1) внутрь
- 2) под кожу
- 3) в мышцу
- 4) внутривенный
- 5) ингаляционный
- 6) ректальный

III. ЧТО ХАРАКТЕРНО ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ РОТ

- 1) относительно медленное развитие эффекта
- 2) частичная инаktivация ферментами ЖКТ и печени
- 3) зависимость всасывания веществ от pH среды
- 4) относительная точность дозирования
- 5) необходимость соблюдения правил асептики

IV. ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

- 1) внутрь
- 2) сублингвальный
- 3) под кожу
- 4) внутримышечный
- 5) внутривенный
- 6) ректальный

V. ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ХАРАКТЕРНО

- 1) быстрое развитие эффекта
- 2) медленное развитие эффекта
- 3) соблюдение асептики
- 4) стерилизация вводимых растворов
- 5) высокая точность дозирования

- VI. КАКИЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ОБЕСПЕЧИВАЮТ ПОПАДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В СИСТЕМНЫЙ КРОВОТОК, МИНУЯ БАРЬЕР ПЕЧЕНИ
- 1) сублингвальный
 - 2) ректальный
 - 3) через рот
 - 4) ингаляционный
 - 5) внутривенный
- VII. В КИШЕЧНИКЕ ХОРОШО ВСАСЫВАЮТСЯ
- 1) липофильные неполярные соединения
 - 2) гидрофильные полярные соединения
- VIII. ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ВСАСЫВАНИЯ БОЛЬШИНСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ
- 1) фильтрация
 - 2) пиноцитоз
 - 3) пассивная диффузия
 - 4) активный транспорт
- IX. ЧЕРЕЗ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ ЛЕГКО ПРОНИКАЮТ
- 1) неполярные липофильные соединения
 - 2) полярные гидрофильные соединения.
- X. КАК ИЗМЕНИТСЯ ЭФФЕКТ ДИГОКСИНА ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ НАЗНАЧЕНИИ С ДИКЛОФЕНАКОМ, ЕСЛИ ИЗВЕСТНО, ЧТО ПОСЛЕДНИЙ ВЫТЕСНЯЕТ ДИГОКСИН ИЗ КОМПЛЕКСА С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ
- 1) увеличится
 - 2) уменьшится
 - 3) не изменится
- XI. БИОДОСТУПНОСТЬ
- 1) количество вещества, которое всасывается в кишечнике
 - 2) количество вещества, попавшее в системный кровоток, в процентном отношении к введенной дозе X.
- XII. ПРОНИКНОВЕНИЕ ЧЕРЕЗ ГЭБ ПРОИСХОДИТ В ОСНОВНОМ ПУТЕМ
- 1) фильтрации
 - 2) пиноцитоза
 - 3) диффузии
 - 4) активного транспорта

- 5) облегченной диффузии
- XIII. ПО МЕХАНИЗМУ ПАССИВНОЙ ДИФФУЗИИ ОПТИМАЛЬНО ВСАСЫВАЮТСЯ МОЛЕКУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
- 1) гидрофильные
 - 2) липофильные
 - 3) ионизированные
 - 4) неионизированные
- XIV. ЧТО ТАКОЕ КЛИРЕНС?
- 1) мера способности организма элиминировать ЛС
 - 2) скорость кровотока через почки
 - 3) скорость метаболизма ЛС в печени
 - 4) мера длительности нахождения ЛС в организме
- XV. БОЛЬНЫМ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ НИЗКОЙ СКОРОСТЬЮ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ ИЗОНИАЗИДА ЭТОТ ПРЕПАРАТ ЦЕЛЕСООБРАЗНО НАЗНАЧАТЬ
- 1) в уменьшенных по сравнению с обычными дозах
 - 2) в более высоких по сравнению с обычными дозах
 - 3) в обычных дозах
- XVI. К ПРОЦЕССАМ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ОТНОСЯТСЯ
- 1) окисление
 - 2) восстановление
 - 3) ацетилирование
 - 4) гидролиз
 - 5) образование глюкуронидов
 - 6) метилирование
- XVII. КОНЬЮГАЦИЯ ЭТО
- 1) гидролиз
 - 2) окисление
 - 3) глюкуронирование
 - 4) восстановление
 - 5) ацетилирование
- XVIII. В ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦАХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО РЕАБСОРБИРУЮТСЯ
- 1) полярные соединения
 - 2) неполярные соединения
 - 3) липофильные соединения

4) гидрофильные соединения

I. АФФИНИТЕТ - ЭТО

- 1) способность вещества связываться со специфическими рецепторами
- 2) доза вещества, вызывающая специфический эффект
- 3) способность вещества вызывать эффект при взаимодействии с рецепторами

III. ВЕЩЕСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ АФФИНИТЕТОМ И ВНУТРЕННЕЙ АКТИВНОСТЬЮ, НАЗЫВАЮТ

- 1) агонистами
- 2) антагонистами

IV. СПОСОБНОСТЬ ВЕЩЕСТВ СВЯЗЫВАТЬСЯ СО СПЕЦИФИЧЕСКИМИ РЕЦЕПТОРАМИ ОБОЗНАЧАЕТСЯ КАК

- 1) агонизм
- 2) аффинитет
- 3) внутренняя активность

V. ФАРМАКОДИНАМИКА ИЗУЧАЕТ

- 1) распределение веществ в организме
- 2) виды действия
- 3) биотрансформацию
- 4) фармакологические эффекты
- 5) локализацию действия

VII. КАК ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС ПРЕПАРАТА

- 1) отношением летальной дозы к эффективной
- 2) отношением нагрузочной дозы к поддерживающей
- 3) отношением минимальной терапевтической дозы к токсической
- 4) отношением эффективной дозы к летальной

VIII. ШИРОТА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТО

- 1) диапазон доз от ударной до высшей
- 2) от минимальной до высшей
- 3) от средней до токсической

IX. КУРСОВАЯ ДОЗА ЭТО

- 1) суммарная доза на весь период лечения
- 2) быстро создает высокую концентрацию ЛС в крови
- 3) предельная доза на прием в течение суток

X. ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ЛС - ЭТО

- 1) совместный эффект двух веществ равен сумме их эффектов
- 2) совместный эффект двух веществ превышает сумму их эффектов

XII. АДДИТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ - ЭТО

- 1) совместный эффект двух веществ равен сумме их эффектов
- 2) совместный эффект двух веществ превышает сумму их эффектов

XIII. ОСЛАБЛЕНИЕ ЭФФЕКТА ПРИ СОВМЕСТНОМ ДЕЙСТВИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) антагонизм
- 2) идиосинкразия
- 3) потенцирование
- 4) тератогенность
- 5) мутагенность

XIV. СИНЕРГИЗМ - ЭТО

- 1) простое суммирование эффектов
- 2) взаимное потенцирование эффектов
- 3) взаимное ослабление эффектов
- 4) ослабление эффекта одного ЛС под действием другого

XV. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА КОМБИНИРУЮТ С ЦЕЛЮ

- 1) уменьшения проявления отрицательных эффектов лекарственных средств
- 2) ускорения выведения из организма одного из лекарственных средств
- 3) повышения эффекта фармакотерапии
- 4) повышения концентрации одного из лекарственных средств в крови

XVI. К ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИМ ТИПАМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОТНОСЯТСЯ

- 1) влияние одного лекарственного средства на всасывание другого
- 2) влияние лекарственного средства на метаболические превращения других средств
- 3) “в одном шприце”
- 4) потенцирование
- 5) рецепторный антагонизм
- 6) медиаторный антагонизм

XVII. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ СВЯЗАНА С

- 1) образованием осадка
- 2) образованием нерастворимых веществ
- 3) нарушением метаболизма
- 4) нарушением выведения
- 5) нарушением всасывания при взаимодействии в ЖКТ нескольких лекарственных веществ

XXII. ЧТО ХАРАКТЕРНО ДЛЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ:

- 1) относится к фармакологическому действию лекарственных веществ
- 2) возникают при введении веществ в любой дозе
- 3) возникают при любом пути введения
- 4) возникают при первом введении лекарственного вещества
- 5) возникают при повторном введении лекарственного вещества

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Задача №1.

Как будет изменяться почечная экскреция ацетилсалициловой кислоты при рН мочи равной 5,5 и при рН мочи равной 8,4?

Задача №2.

Сделать заключение о распределении гепарина и флуоксетина в организме, если известно, что гипотетически объем распределения (V_d) гепарина равен 3 л, а флуоксетина – 2500 л.

Задача №3.

Какова биодоступность препарата X, принятого внутрь в дозе 0,5, если известно, что концентрация его в плазме крови составляет 0,0001 г/мл? Препарат распределяется только в плазме крови и не депонируется.

Задача №4.

Для борьбы с отравлением снотворным препаратом X применяют форсированный диурез. Для этого вводится мочегонное средство фуросемид. Количество выделяемой за сутки мочи возрастает с 1,5 до 7,5 л. В обычных условиях общий клиренс препарата X 50 мл/мин, при этом на долю печеночного клиренса приходится 30%. Вычислите почечный клиренс при форсированном диурезе.

Задача №5

Гентамицин элиминируется из организма исключительно путем экскреции с мочой. У больных с почечной недостаточностью, имеющих клиренс креатинина 30 мл/мин, $t_{1/2}$ равен 2 ч. Каким будет $t_{1/2}$ гентамицина, если почечная недостаточность усилится (клиренс креатинина будет составлять 10 мл/мин)?

Задача №6.

Больной В., 45 лет, для купирования бронхоспазма ввели эфедрин. При повторном введении препарата через 15 минут бронхолитического эффекта не было. Объяснить причину отсутствия эффекта.

Задача №7.

У больного Н. введение прозерина устранило миорелаксирующее действие тубокурарина. Как называется взаимодействие прозерина и тубокурарина?

Задача №8.

Какую извращенную реакцию организма можно ожидать в первую очередь при назначении миорелаксанта дитилина пациенту с врожденным дефицитом фермента псевдохолинэстеразы?

- А) Резкое замедление ацетилирования.
- Б) Агранулоцитоз.
- В) Анафилактический шок.
- Г) Резкое удлинение продолжительности действия препарата.
- Д) Остановка сердца во время наркоза.

Задача №9.

Нужно ли, и если да, то как, изменять дозу лекарственных средств, метаболизирующихся путем ацетилирования, у пациентов, являющихся «быстрыми ацетиляторами»?

- А) Да, ее необходимо уменьшить. Б) Да, ее необходимо увеличить. В) Нет, изменять ее не следует.

Задача №10.

Какую извращенную реакцию организма на ЛС можно ожидать в первую очередь при назначении сульфаниламидного препарата пациенту с врожденным дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Тема занятия. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ И ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФУНКЦИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И ЦНС В ПЕДИАТРИИ.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Изучить некоторые общие закономерности фармакологических эффектов и применения лекарственных средств у детей и подростков: при заболеваниях внутренних органов и ЦНС.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Фармакотерапия патологии у новорожденных
2. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний в педиатрии
3. Фармакотерапия заболеваний внутренних органов в педиатрии
4. Фармакотерапия заболеваний ЦНС в педиатрии
5. Вакцинология. Применение вакцин и иммунобиологических препаратов в педиатрии

1. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ.

Респираторный дистресс-синдром

У новорожденных одним из часто встречаемых синдромов является синдром дыхательных расстройств или респираторный дистресс-синдром (РДС).

РДС является наиболее частой причиной возникновения дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных. Встречаемость его тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела ребенка при рождении.

Синдром дыхательных расстройств или «респираторный дистресс-синдром» (РДС) новорожденного представляет расстройство дыхания у детей в первые дни жизни, обусловленное первичным дефицитом сурфактанта и незрелостью легких.

Основные причины развития РДС у новорожденных детей:

- Нарушение синтеза и экскреции сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа, связанное с функциональной и структурной незрелостью легочной ткани;
- Врожденный качественный дефект структуры сурфактанта (крайне редко).

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Лечение новорожденных с РДС, особенно родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, требует высокой квалификации специалистов и соответствующего уровня технического оснащения. В связи с этим при угрозе преждевременных родов беременных следует транспортировать в акушерские стационары II – III уровня, где имеются отделения реанимации новорожденных.

Беременным женщинам на сроке гестации 23-34 недели при угрозе преждевременных родов следует назначать курс кортикостероидов для профилактики РДС недоношенных и снижения риска возможных неблагоприятных осложнений.

Две альтернативные схемы пренатальной профилактики РДС:

- Бетаметазон – 12 мг. внутримышечно через 24 часа, всего 2 дозы на курс
- Дексаметазон – 6 мг. внутримышечно через 12 часов, всего 4 дозы на курс

Максимальный эффект терапии стероидами развивается спустя 24 часа после начала терапии и продолжается неделю. К концу второй недели эффект от терапии стероидами значительно снижается.

Второй курс профилактики РДС кортикостероидами показан спустя 2 - 3 недели после первого в случае повторного возникновения угрозы преждевременных родов на сроке гестации менее 33 недель.

СУРФАКТАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Из зарегистрированных в нашей стране сурфактантов препаратом выбора является курсурф. Это готовая к употреблению суспензия, ее необходимо подогреть перед использованием до 37 °C. Препарат вводят эндотрахеально струйно в дозе 2,5 мл/кг. Повторные дозы (1,5 мл/кг) препарата вводят через 6-12 ч, если ребенок продолжает нуждаться в ИВЛ.

Курсурф – натуральный сурфактант свиного происхождения для лечения и профилактики РДС у недоношенных новорожденных с доказанной высокой эффективностью и безопасностью.

Курсурф быстро формирует стабильный слой сурфактанта, улучшает клиническую картину уже в первые несколько минут после введения.

Препарат выпускается во флаконах в виде готовой суспензии для эндотрахеального введения.

Курсурф уменьшает тяжесть протекания РДС, достоверно снижает раннюю неонатальную смертность и частоту развития осложнений.

Показания к применению

Лечение респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных детей.

Профилактика РДС у недоношенных новорожденных с подозрением на возможное развитие синдрома.

Лечение

Начальная доза – 200 мг/кг (2,5 мл/кг), при необходимости применяют одну или две дополнительные половинные дозы – 100 мг/кг с интервалом 12 ч.

Профилактика

Препарат в разовой дозе 100-200 мг/кг необходимо ввести в течение первых 15 минут после рождения ребенка с подозрением на возможное развитие РДС

Противопоказания

- Профузное легочное кровотечение (можно вводить после купирования при наличии показаний);
- Пневмоторакс.

Сепсис новорожденных

Сепсис — ациклическое заболевание (т.е. без лечения приводящее к смерти), в основе которого лежит обычно неадекватный системный воспалительный ответ иммунокомпromиссного организма на бактериальную, как правило, условно-патогенную (часто госпитальную) инфекцию, приводящую к генерализованному повреждению эндотелия сосудистого русла, стойким нарушениям микроциркуляции, расстройствам гемостаза с обязательным компенсированным или декомпенсированным ДВС-синдромом и дальнейшей полиорганной недостаточностью.

Источниками инфекции могут быть мать, персонал, другой больной ребенок. Пути передачи инфекции — родовые пути матери, руки персонала, инвентарий, аппаратура, предметы ухода.

Выделяют следующие основные звенья патогенеза сепсиса:

входные ворота, местный воспалительный очаг, бактериемия, сенсibilизация и перестройка иммунологической реактивности организма, септицемия, септикопиемия.

Кровь у больного сепсисом является не только транспортером бактерий, но и местом их размножения, т.е. она утрачивает способность уничтожать микробы. Этим септицемия и отличается от бактериемии.

Классификация сепсиса:

Ранний врожденный сепсис – проявляется в первые 72 часа жизни. Инфицирование происходит внутриутробно. Первичный очаг у ребенка отсутствует.

Поздний сепсис – после 4 дня жизни. Инфицирование происходит постнатально или интранатально. Первичный очаг присутствует.

Абсолютных клинических симптомов, характерных лишь для сепсиса, нет. Характерен внешний вид больного — так называемый септический хабитус: быстро истощаемое беспокойство, подстанывания или вялость, адинамия; серо-бледный колорит кожи, часто с желтизной, геморрагиями, гнойничками, участками склеремы; изменение тургора тканей; вздутый живот с отечностью передней брюшной стенки внизу живота и хорошо видимой венозной ее сетью; срыгивания, часто с желчью, рвота, неустойчивый стул, анорексия.

Лечение

Немедикаментозное лечение:

- Поддерживающий уход за новорожденным: оптимальный температурный режим, профилактика гипотермии, профилактика внутрибольничных инфекций, привлечение матери к уходу за ребенком, мониторинг новорожденного;
- Кормление грудным молоком;
- Соблюдение принципов инфекционного контроля: мытье рук до и после осмотра новорожденного, обучение матери уходу за ребенком.

Медикаментозное лечение

Антибактериальная терапия.

При раннем неонатальном сепсисе:

- полусинтетический пенициллин и аминогликозиды;
- цефалоспорины третьего поколения дополнительно используются при подозрении или при подтвержденном диагнозе менингита.

При позднем неонатальном сепсисе:

- пенициллин или оксациллин, цефалоспорины, аминогликозиды;

Важно учитывать местные эпидемиологические - микробиологические данные; Оценка результатов лечения антибиотиков проводится после трех дней лечения;

Если состояние улучшается и результат посева негативный надо прекратить лечение ампициллином и гентамицином после 5 дней лечения;

Если состояние улучшается при положительном посеве крови или бактериологическое исследование крови невозможно, то продолжайте лечение ампициллином и гентамицином 10 дней;

Если после трех дней лечения ампициллином и гентамицином состояние не улучшилось или ухудшилось, то смена антибиотика согласно выявленного возбудителя и результата теста на чувствительность.

Эмпирическая антибактериальная терапия сепсиса у новорожденных детей

Сепсис	Препарат выбора	Альтернативные препараты
Ранний	Ампициллин + аминогликозид	Цефалоспорины III
Поздний пупочный	Аминопенициллин или оксациллин+ аминогликозид Цефалоспорин II или III поколения+ аминогликозид	Карбопенемы Гликопептиды Аминогликозиды Линезолид
Кожный, ринофарингеальный	Аминопенициллин + аминогликозид Цефалоспорин I или II поколения+аминогликозид	Ванкомицин Линезолид
ринофарингеальный, отогенный	Цефалоспорин III поколения +аминогликозид	Карбопенемы Цефалоспорин IV поколения + аминогликозид
кишечный	Цефалоспорин III поколения +аминогликозид + метронидазол Ингибиторзащищенный аминопенициллин + аминогликозид	Цефалоспорин IV поколения + аминогликозид Карбоксипенициллины ингибиторзащищенные + аминогликозид Карбопенемы
уросепсис	Цефалоспорин III поколения Аминогликозиды	Карбопенемы
абдоминальный	Цефалоспорин III поколения с антисинегнойным эффектом +аминогликозид + метронидазол Ингибиторзащищенный карбоксипенициллин + аминогликозид	Карбопенемы + метронидазол Тикарциллин/ клавуланат Линезолид Линкосамиды Цефалоспорин IV поколения + метронидазол
посткатетеризационный	Ванкомицин или в сочетании с аминогликозидом	Линезолид или в сочетании с аминогликозидом
Легочный (ИВЛассоци- рованный)	Ванкомицин или в сочетании с аминогликозидом Цефалоспорин III поколения с антисинегнойным эффектом + аминогликозид	Карбопенемы или в сочетании с аминогликозидом Ванкомицин Линезолид

	Ингибиторзащищенный карбоксипенициллин или в сочетании с аминоглико- зидом Пиперациллин Тикарциллин/ клавуланат	
--	---	--

Общие принципы антибактериальной терапии при сепсиса у детей:

1. Выбор стартовой антибактериальной терапии осуществляется на основании форм и вариантов С. При уточнении возбудителя следует провести коррекцию лечения – перейти на монотерапию, или препарат более узкого спектра действия.
2. При выборе препарата предпочтение следует отдавать антибиотикам, проникающим через гематоэнцефалический барьер и обладающих наименьшей токсичностью.
3. Во всех случаях лечения предпочтение отдают внутривенному пути введения антибиотиков.
4. Эффективность лечения оценивается через 48-72 часа. При отсутствии эффекта от назначенного лечения производят смену препаратов.

Иммунокорригирующая терапия при сепсисе показана при развитии нейтропении. В этом случае используют введение взвеси лейкоцитов из расчета 20 мл/кг каждые 12 часов или гранулоцитарно-макрофагальных факторов роста (ГФР и ГМФР).

Эффективными для лечения сепсиса являются препараты, содержащие IgG и IgM (иммуноглобулин для внутривенного введения, пентаглобин). Препараты интерферона (гриппферон, виферон), несмотря на достаточно низкую эффективность, продолжают рекомендоваться для лечения сепсиса.

Дезинтоксикационная терапия при сепсиса должна проводиться с учетом клиники, степени тяжести состояния, массы тела ребенка. В состав инфузионных сред часто включают свежезамороженную плазму, растворы альбумина, глюкозо-солевые растворы. При необходимости увеличения объема циркулирующей крови используют низкомолекулярные декстраны, солевые растворы.

Лечение септического шока включает адекватную оксигенотерапию, коррекцию гиповолемии, внутривенное назначение препаратов IgG и IgM, глюкокортикоиды в низких дозах. Для коррекции гемостаза используют свежезамороженную плазму в сочетании с гепарином.

Профилактика гипогликемии: назначить на 12 часов инфузию 10% раствора глюкозы в соответствии с возрастной потребностью. Флакон 10% по 200,0 мл раствора;

Коррекция метаболических расстройств – электролитов (калия, натрия, хлоридов, кальция);

Симптоматическая терапия

2. ФАРМАКОТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Ритм сердечной деятельности зависит от активности пейсмекерных клеток (водителей ритма) синоатриального узла (СУ). Нарушение их функций клинически проявляется различной симптоматикой: от дискомфорта до сердечной недостаточности.

Аритмии могут возникать даже у здоровых людей, но они проходят без медикаментозного вмешательства. К серьезным нарушениям ритма приводят различные заболевания: миокардиты, врожденные пороки сердца, инфаркт миокарда и другие.

Очаги аритмогенной активности могут находиться в стыке предсердий, атрио-вентрикулярном узле и в желудочках.

Аритмии могут возникать по механизму «повторного входа» (re-entry). В этом случае в отдельных участках сердечной мышцы, имеющих укороченный рефрактерный период, возникает повторный вход возбуждения, вызывающий новую волну деполяризации.

Основные виды нарушения ритма сердечных сокращений: тахикардия, брадикардия и экстрасистолы. Они обусловлены изменениями функционального состояния проводящей системы, кардиомиоцитов и тонусом адренергической и холинергической иннервации сердца.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РИТМИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА

В клетках миокарда имеется 2 потока деполяризации: быстрый Na^+ ток и медленный Ca^{++} ток. В синоатриальном узле (СУ) и атрио-вентрикулярном узле (АВУ) осуществляется только Ca^{++} ток, который происходит медленно, что ведет к возникновению интервала между сокращениями предсердий и желудочков. В норме этот рефрактерный период миофибрилл защищает их от повторного возбуждения.

Потенциал действия в различных отделах сердца формируется разными ионными потоками и состоит из следующих фаз:

«0» - фаза быстрой деполяризации ($>$ ток Na^+ в клетку через быстрые натриевые каналы). V_0 фазы определяет проводимость кардиомиоцитов – чем короче, тем $>$ V распространения импульса по волокнам Пуркинье.

«1» - фаза ранней реполяризации (выход K^+ из клетки по градиенту концентрации через калиевые каналы).

«2» - фаза средней реполяризации (медленный вход Ca^{++} в клетку, что замедляет процесс реполяризации).

«3» - фаза поздней реполяризации (выход K^+ из клетки – потенциал покоя, 90 мВ).

Фазы 0-2-(3) – Абсолютный рефрактерный период (эффект рефрактерности и ЭРП). В основном величину ЭРП определяет фаза «3» - ее продолжительность.

«4» - фаза медленной диастолической деполяризации (медленный вход Na^+ , незначительный вход Ca^{++} и $<$ выхода K^+).

От V_4 зависит автоматизм: чем $\uparrow V_4$, тем $\uparrow$ автоматизм.

! В СА-узле в фазу 0 и 4 деполяризация мембраны связана с входом Ca^{++} в кардиомиоциты.

! В АВ-узле в фазу 0 и 4 деполяризация мембраны связана с входом Ca^{++} и Na^+ в кардиомиоциты.

Нарушение проводимости сказывается на скорости нарастания амплитуды потенциала действия (ПД) – фаза 0. При снижении проводимости скорость систолической деполяризации – фаза 0 – уменьшается (ПД_{max} достигается медленно, ЧСС - <). На ЭКГ регистрируется увеличение интервала P-R (при нарушении в атриовентрикулярном узле) и удлинение QRS (при нарушении внутрижелудочковой проводимости).

Увеличение скорости систолической деполяризации и быстрое достижение порога ПД ведет к > частоты СС (положительный хронотропный эффект). При этом происходит усиление тока Ca^{++} в клетку в период реполяризации (фаза 2), что ведет к усилению силы сердечных сокращений.

Активность водителей ритма регулируется изменением проницаемости клеточных мембран для K^+ и запускают этот процесс медиаторы ацетилхолин и норадреналин.

Так, активация M_2 -холинорецепторов миокарда приводит к ↑ проницаемости для K^+ и к замедлению процессов деполяризации (↓ крутизны пейсмекерного потенциала) – фаза «0».

Активация β -адренорецепторов водителей ритма ведет к ↓ проницаемости для K^+ и к ускорению процессов деполяризации – фаза «4».

Нарушение автоматизма сопровождается появлением эктопических очагов возбуждения (водителей ритма). Это может быть связано с увеличением скорости диастолической деполяризации, ↓ потенциала покоя, ↓ порога ПД.

! Для развития аритмии важное значение имеет величина ЭРП (эффективный рефрактерный период).

Уменьшение ЭРП сопровождается укорочением фазы реполяризации (2, 3) и соответственно длительности ПД.

На таком фоне возрастает опасность возникновения экстрасистол, а также повторный вход возбуждения, вызывающий циркуляцию импульсов.

Синдром удлиненного интервала QT – это синдром, проявляющийся увеличением интервала QT, сопровождающимся синкопальными состояниями и/или остановкой сердца и внезапной сердечной смертью.

! Удлинять интервал QT могут фенотиазины, некоторые противомикробные средства (кетоконазол, макролиды, ко-тримоксазол), кокаин, терфенадин, трициклические антидепрессанты.

Таблица 4-7. Классификация противоаритмических средств, применяемых при тахиаритмиях

Класс I	Блокаторы натриевых каналов (мембраностимулирующие средства)	IA	Хинидин Прокаинамид (новокаинамид) Дизопирамид
		IB	Лидокаин Мексилетин
		IC	Пропафенон Этацизин
Класс II	Бета-адреноблокаторы		Пропранолол (анаприлин) Атенолол Метопролол
Класс III	Средства, замедляющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов)		Амиодарон Бретилия тозилат (орнид) Соталол
Класс IV	Блокаторы медленных кальциевых каналов		Верапамил Дилтиазем
Прочие			Препараты калия и магния Сердечные гликозиды Аденозин

Таблица 4-8. Классификация противоаритмических средств, применяемых при брадиаритмиях и атриовентрикулярной блокаде

№ п/п	Группа препаратов	Препараты
1.	М-холиноблокаторы	Атропин
2.	Бета-адреномиметики	Изопреналин (изадрин)
3.	Альфа, бета-адреномиметики	Эпинефрин (адреналин)
4.	Гормон поджелудочной железы	Глюкагон

Таблица 4-9. Влияние антиаритмических средств на электрофизиологические показатели

Противоаритмические средства						
Классы противоаритмических средств	Класс I			Класс II	Класс III	Класс IV
	Класс IA	Класс IB	Класс IC			
Влияние на электрофизиологические показатели	- снижение автоматизма, - замедление проводимости, - замедление реполяризации, - увеличение ЭРП, - удлинение ПД	- снижение автоматизма, - незначительное влияние на проводимость, - ускорение реполяризации, - укорочение ЭРП, - укорочение ПД	- снижение автоматизма, - замедление проводимости, - увеличение ЭРП (в АВ-узле), - отсутствие влияния на продолжительность ПД	- снижение автоматизма, - замедление проводимости, - увеличение ЭРП (в АВ-узле), - удлинение ПД	- снижение автоматизма, - замедление реполяризации, - увеличение ЭРП, - удлинение ПД	- снижение автоматизма, - значительное замедление проводимости, - увеличение ЭРП (в АВ-узле), - удлинение ПД
Эффект	Восстановление сердечного ритма					

Таблица 4-10. Выбор препаратов при тахиаримиях

Характер аритмии	Влияние на электрофизиологический механизм	Препараты выбора
Синусовая тахикардия	Уменьшение спонтанной диастолической деполяризации в фазу 4	β-адреноблокаторы, блокаторы Na-каналов
Предсердная тахикардия, желудочковая экстрасистолия	Гиперполяризация, уменьшение спонтанной диастолической деполяризации в фазу 4	Блокаторы Na- или Ca-каналов
Желудочковая тахикардия	Укорочение продолжительности потенциала действия, подавление ранних постдеполяризаций	Холинолитики, блокаторы Ca-каналов, β-адреноблокаторы, магния сульфат
Аритмии при интоксикации гликозидами	Уменьшение перегрузки Са. Подавление задержанной постдеполяризации	Блокаторы Ca-каналов. Блокаторы Na-каналов
Трепетание предсердий (микро-reentry)	Подавление проводимости и возбудимости	Блокаторы Na-каналов

Таблица 4-10. Выбор препаратов при тахиаримиях

Характер аритмии	Влияние на электрофизиологический механизм	Препараты выбора
Синусовая тахикардия	Уменьшение спонтанной диастолической деполяризации в фазу 4	β-адреноблокаторы, блокаторы Na-каналов
Предсердная тахикардия, жедудочковая экстрасистолия	Гиперполяризация, уменьшение спонтанной диастолической деполяризации в фазу 4	Блокаторы Na- или Ca-каналов
Желудочковая тахикардия	Укорочение продолжительности потенциала действия, подавление ранних постдеполяризаций	Холинолитики, блокаторы Ca-каналов, β-адреноблокаторы, магния сульфат
Аритмии при интоксикации гликозидами	Уменьшение перегрузки Ca. Подавление задержанной постдеполяризации	Блокаторы Ca-каналов. Блокаторы Na-каналов
Трепетание предсердий (micro-reentry)	Подавление проводимости и возбудимости	Блокаторы Na-каналов

Таблица 4-11. Влияние некоторых противоаритмических средств на ЭКГ.

Препараты	Интервал P-Q	Длительность QPS	Интервал Q-T
Хинидин Прокаинамид	↑	↑↑	↑↑
Лидокаин	0	0	0
Пропафенон	↑	↑↑↑	0
Пропранолол	↑↑	0	0
Амиодарон	↑↑	↑	↑↑↑↑
Верапамил	↑↑	0	0

Таблица 4-12. Побочные эффекты антиаритмических средств

Препарат	Побочные эффекты
Новокаинамид	Анафилактический шок, внутрижелудочковые блокады, снижение АД, тошнота и рвота, синдром по типу системной красной волчанки.
Хинидин	Нарушение проводимости, тромбоцитопения, лейкопения, идиосинкразия, снижение слуха и зрения.
Лидокаин	Головокружение, гипотония, нарушение проводимости, ригидность затылочных мышц, судороги.
Анаприлин	Бронхоспазм, брадикардия, нарушение проводимости, гипотония.
Верапамил	Нарушение проводимости, кратковременная гипотония, полиневриты.
Амиодарон	Тошнота, головокружение, брадикардия, нарушение зрения, катаракта, гипотиреоз, нарушение окраски кожи.
Орнид	Гипотония.
Аймалин	Нарушение проводимости.

К препаратам, увеличивающим продолжительность потенциала действия, относятся *амиодарон* и *орнид*. Амиодарон умеренно угнетает симпатическую иннервацию. Его противоаритмический эффект связан со снижением автоматизма, проводимости и возбудимости синусового и предсердно-желудочкового узлов. Он увеличивает продолжительность потенциала действия и эффективный рефракторный период предсердий, предсердно-желудочкового узла и желудочков. Действие амиодарона развивается медленно. Орнид оказывает противоаритмическое действие, механизм которого считается неясным. Считают, что оно обусловлено симпатолитическими свойствами т. е. угнетающим влиянием этого препарата на высвобождение норадреналина из окончаний симпатомических нервов. Он увеличивает продолжительность потенциала действия и эффективный рефракторный период. Скорость проведения импульсов в желудочках и волокнах Пуркинье не изменяется. Наряду с антиаритмическим действием орнид вызывает гипотензивный эффект, развитию которого может предшествовать кратковременная фаза повышения АД.

Из числа блокаторов кальциевых каналов наиболее выраженной противоаритмической активностью обладает *верапамил*. Он уменьшает активность синусового узла, угнетает проводимость в предсердно-желудочковом узле.

! Наиболее резистентны к лекарственной терапии мерцание и трепетание предсердий, для купирования которых используют хинидин, новокаинамид, дизопирамид.

3. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В ПЕДИАТРИИ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей у детей. Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, кашлем, одышкой и приступами удушья, вызванными нарушением бронхиальной проходимости разной степени и длительности. Лечение БА складывается из систематической (базисной) терапии, направленной на профилактику обострений заболевания, и неотложной терапии обострений БА (приступов удушья). Соответственно, лекарственные средства делятся на препараты, предназначенные для профилактики или для купирования приступов.

Классификация по тяжести / персистенции представляет сложность, поскольку требует дифференциации между собственно тяжестью заболевания, ответом на лечение и другими факторами, например, приверженностью терапии. С точки зрения тяжести персистирующая астма обычно классифицируется как легкая, средней тяжести и тяжелая:

- Легкая астма диагностируется у пациентов, состояние которых хорошо контролируется применением лекарственной терапии 1 степени.
- Среднетяжелая – хорошо контролируется препаратами 3 степени.
- Тяжелая астма может быть констатирована у пациентов, которым для контроля симптомов требуется терапия 4-5 ступеней либо тем, у кого астма носит неконтролируемый характер, несмотря на адекватно назначенную терапию.

Особенности фармакотерапии астмы обусловлены возрастными различиями: необходимо помнить о возможном слабом ответе на лечение у детей раннего возраста и влиянии комплаенса на приверженность терапии у подростков.

Препараты для быстрого облегчения симптомов (обычно КДБА) должны быть доступны всем пациентам, страдающим астмой, вне зависимости от возраста, тяжести или контроля. Однако их частое применение указывает на отсутствие контроля и необходимость перехода на следующую ступень базисной терапии.

Выделяют пять ступеней базисной терапии, общим для всех является применение препаратов для облегчения симптомов по потребности. Номер каждой ступени соответствует количеству препаратов или уровню рекомендуемой дозы ИГКС.

Фармакологическую терапию следует подбирать путем ступенчатого подхода в соответствии с уровнем контроля; при этом необходимо дифференцировать текущее состояние и риск развития обострения.

В том случае, если, несмотря на правильную технику ингаляции, соблюдение элиминационных мероприятий, купирование симптоматики сопутствующих за-

болеваний (например, аллергического ринита) при подтвержденном диагнозе астмы контроль не достигнут через 1—3 месяца, следует рассмотреть возможность перехода на следующую ступень лечения.

Комплексный подход к лечению при подтвержденном диагнозе включает ряд компонентов:

- медикаментозную терапию;
- воздействие на факторы риска;
- обучение (информация об астме, техника ингаляции и режим, письменный план действий, постоянный мониторинг, регулярное клиническое обследование);
- исключение триггерных факторов;
- специфическую иммунотерапию;
- немедикаментозные методы.

Немедикаментозная терапия

Рекомендовано ограничение воздействия аллергенов внутри помещений (пылевые клещи, домашние питомцы, тараканы и плесневые грибы), так как они считаются основными триггерами и являются целью специфических вмешательств.

Медикаментозная терапия

Контроль над болезнью при применении наименьшего возможного количества лекарственных препаратов – основная задача фармакотерапии астмы. Лекарственные средства, применяемые для фармакотерапии астмы можно разделить на два больших класса в зависимости от цели их назначения: препараты для быстрого купирования симптомов (препараты скорой помощи) и средства для долгосрочного контроля над болезнью (средства базисной - поддерживающей, противовоспалительной, терапии).

Классификация средств для лечения бронхиальной астмы

I. Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием

- Препараты глюкокортикоидов
 - Ингаляционные: беклометазон, будесонид, флутиказон
 - Системные: гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, бетаметазон
- Стабилизаторы мембран тучных клеток: кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия); кетотифен
- Антилейкотриеновые средства:
 - Ингибиторы синтеза лейкотриенов (5-липоксигеназы): zileuton
 - Блокаторы лейкотриеновых рецепторов: зафирлукаст, монтелукаст

II. Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)

- Средства, стимулирующие β_2 -адренорецепторы (β_2 -адреномиметики или β_2 -агонисты)

- Короткого действия: сальбутамол, фенотерол, тербуталин
- Длительного действия: сальметерол, формотерол
- М-холиноблокаторы: ипратропия бромид, тиотропия бромид
- Спазмолитики миотропного действия
 - Метилксантины: теофиллин, аминофиллин (эуфиллин)

СРЕДСТВА БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Глюкокортикоиды (ГК) являются на сегодня наиболее эффективными противоастматическими средствами. Их клиническое действие выражается в угнетении ранней и поздней фазы аллергического ответа, в улучшении показателей функции внешнего дыхания, снижении потребности в β_2 -агонистах, торможении неспецифической бронхиальной гиперреактивности, в уменьшении частоты обострений заболевания и предотвращении необратимых бронхолегочных изменений.

Проблема нежелательных побочных эффектов системного применения ГК в значительной степени решается разработкой высокоактивных лекарственных форм для местного применения. Достоинство – возможность создать высокую концентрацию действующего вещества в патологическом очаге при незначительном системном действии препарата. При сравнимой эффективности топические ГК вызывают значительно меньше побочных эффектов. При бронхиальной астме используются лекарственные формы ГК для ингаляционного введения.

1 Препараты, применяемые для быстрого купирования симптомов

Препараты данной группы быстро, в течение нескольких минут, купируют симптомы астмы путем бронходилатации.

Кроме коротко действующих β_2 -агонистов (КДБА) к этой группе препаратов относятся антихолинергические препараты и аминофиллин.

Применение ингаляционных КДБА, чаще всего сальбутамола в качестве препаратов скорой помощи первой линии единогласно рекомендуется детям всех возрастов

2 Препараты, применяемые для долгосрочного контроля над астмой (базисной терапии)

Благодаря противовоспалительной активности, ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) являются наиболее эффективными препаратами и рекомендованы в качестве препаратов первой линии терапии для контроля над бронхиальной астмой любой степени тяжести в виде монотерапии или в составе комбинации. У пациентов, ранее не получавших лечения, в качестве стартовой терапии рекомендовано назначение монотерапии низкими дозами ИГКС.

После достижения контроля над бронхиальной астмой рекомендуется постепенно снижать дозу до минимальной эффективной, оптимальная поддерживающая доза определяется индивидуально.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) рекомендованы как препараты второго выбора после ИГКС в низких дозах, иногда - как альтернативная терапия первой линии на Ступени 1

Длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов (ДДБА) рекомендуется назначать только в комбинации с ИГКС. Препараты данной группы представляют салметерол и формотерол, оказывающие длительное бронхорасширяющее действие.

Режимы ступенчатой терапии у детей

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Обучение пациентов				
Элиминационные мероприятия				
β -агонисты короткого действия по потребности				
	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один или более
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + В 2-агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия	Минимально возможная доза перорального ГКС
	Антилейкотриеновые препараты	Средние или высокие дозы ИГКС	Средние или высокие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия	Анти-IgE
		Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат	Теофиллины замедленного высвобождения	
		Низкие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения		

Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии астмы у детей старше 5 лет, подростков и взрослых..

Препарат	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
	до 12 лет	старше 12 лет и взрослые	до 12 лет	старше 12 лет и взрослые	до 12 лет	старше 12 лет и взрослые
Беклометазон ДАИ ГФА	100-200	100-250	>200-400	>250-500	>400	>500-1000
Будесонид ДПИ	100-200	200-400	>200-400	>400-800	>400	>800-1600
Суспензия будесонида для небулайзерной ингаляции	250-500	>500-1000	>500-1000	>1000-1500	>1000	>1500
Флутиказон ДАИ, ДПИ	100-200	100-250	>200-500	>250-500	>500	>500-1000
Мометазон ДПИ*	100	200	≥200	≥400	≥400	≥800
Циклесонид	80-160	80-160	>160-320	>160-320	>320	>320-1280
Обозначения: ДПИ - дозированный порошковый ингалятор; ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор.						

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ.

Язвенная болезнь представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением ЯБ служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки.

Согласно современным представлениям, патогенез ЯБ в общем виде сводится к нарушению равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Агрессивное звено язвообразования включает в себя увеличение массы обкладочных клеток (часто наследственно обусловленное), гиперпродукцию гастрина, нарушение нервной и гуморальной регуляции желудочного кислотообразования, расстройство выработки пепсиногена и пепсина, нарушение гастродуоденальной моторики (задержка или, наоборот, ускорение эвакуации из желудка), обсеменение слизистой оболочки микроорганизмами *H.pylori*. Ослабление защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки может возникнуть в результате снижения выработ-

ки и изменения качественного состава желудочной слизи, уменьшения секреции бикарбонатов, снижения регенераторной активности эпителиальных клеток, ухудшения кровоснабжения слизистой желудка, уменьшения содержания простагландинов в желудочной стенке, например, при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Ведущим симптомом обострения ЯБ являются боли в подложечной области, которые могут иррадиировать в левую половину грудной клетки и левую лопатку, грудной или поясничный отдел позвоночника. Боли возникают сразу после приема пищи (при язвах кардиального и субкардиального отделов желудка), через полчаса–час после еды (при язвах тела желудка). При поражениях пилорического канала и луковицы двенадцати-перстной кишки обычно наблюдаются поздние боли (через 2–3 часа после еды), «голодные» боли, возникающие натощак и проходящие после приема пищи, а также ночные боли. Боли проходят после приема антисекреторных и антацидных препаратов [5]. При обострении ЯБ часто отмечаются также отрыжка кислым, тошнота, запоры. Типичными для ЯБ являются сезонные (весной и осенью) периоды усиления болей и диспепсических симптомов.

Средства, применяемые для лечения язвенной болезни

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты
<i>Средства, понижающие функцию желез желудка</i>		
М-холино-блокаторы а) неизбирательного действия: <i>атропин, платифиллин</i> б) М ₁ -холиноблокаторы: <i>пирензепин (гастроцепин)</i>	а) неизбирательная блокада М-ХР желудка → ↓↓ базальной и ночной секреции желудочного сока и соляной кислоты. б) избирательная блокада М ₁ -ХР парасимпатических ганглиев желудка и париетальных клеток (G-клеток), продуцирующих гастрин → ↓ базальной и стимулированной пентагастрином и инсулином желудочной секреции.	Тахикардия; сухость слизистых; нарушение зрения.
H ₂ -гистаминоблокаторы I поколение – <i>циметидин</i> , II – <i>ранитидин</i> , III – <i>фамотидин (квamatел)</i> , IV – <i>низатидин</i> , V – <i>роксатидин</i>	Блокада действия гистамина на париетальные клетки → ↓ секреторной активности, ↓ базальной и ночной секреции желудочного сока и соляной кислоты.	Головная боль, головокружение, слабость, тошнота, понос, запоры, редко – потеря сознания. Циметидин – отрицательное хроно-, инотропное действие; ↓ активности микросомальных ферментов печени; антиандрогенное действие; нейтропения, тромбоцитопения, анемия.
Блокаторы протонного насоса: <i>омепразол, лансопразол, пантопразол</i>	Избирательное ↓ активности H ⁺ , K ⁺ - АТФазы протонного насоса париетальных клеток → ↓ ночной и стимулированной желудочной секреции.	Тошнота, диарея, онемение пальцев, возможность развития атрофии слизистой желудка.
<i>Антацидные средства</i>		
Na гидрокарбонат, Ca карбонат, Al и Mg гидроокиси, магния окись.	Нейтрализация соляной кислоты в просвете желудка → ↓ кислотности желудочного сока.	Na гидрокарбонат – системный алкалоз, с-м отдачи (гиперацидность); Al гидроокись – тошнота; запоры.
<i>Гастропротекторы</i>		
1) <i>Висмута трикалия дицитрат (де-нол), сукральфат</i> 2) <i>мизопростол (простагландин E₂, сайтотек)</i> 3) <i>карбеноксолон</i>	1) Полимеризация (рН ниже 4) с образованием на слизистой защитного коллоидно-белкового слоя; антипептическая активность; противомикробное действие (де-нол). 2) ↓ кислотности желудочного сока, ↑ моторики желудка и кишечника; репаративное, гипоацидное действие 3) ↑ выделения желудочной слизи; ↑ жизни клеток эпителия; ↑ синтеза гликопротеидов.	1) запоры, сухость во рту; 2) преходящий понос, легкая тошнота, головная боль, боль в животе; 3) задержка жидкости в организме, АГ, гипокалиемия.

Согласно рекомендациям последнего согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* и микробиоты «Маастрихт V/Флоренция», выбор той или иной схемы эрадикации зависит от частоты резистентности штаммов *H. pylori* в данном регионе к кларитромицину. Если она не превышает 15%, то в качестве схемы первой линии назначается стандартная тройная терапия.

Поскольку показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не превышают 10%, схемой первой линии является стандартная тройная схема эрадикационной терапии, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). В настоящее время разработаны меры, которые позволяют повысить эффективность указанной терапии:

1. Назначение дважды в день повышенной дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной).
2. Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином до 14 дней. Отмечено, что только такие сроки обеспечивают сопоставимую эффективность стандартной тройной терапии с эффективностью других схем.
3. Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки.
4. Присоединение к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii* (по 250 мг 2 раза в сутки).

Как вариант эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости препаратов группы пенициллина) может быть назначена классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки), метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки). Продолжительность квадротерапии с препаратами висмута должна составлять 14 дней, при условии если в данном регионе не доказана высокая эффективность 10-дневного курса [10]. Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом применяется также как основная схема второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии. Другой схемой второй линии служит схема эрадикации, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по взвешенным показаниям.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ.

Пиелонефрит — это неспецифическое бактериальное воспаление почечной паренхимы и собирательной системы почек, проявляющееся картиной инфекционного заболевания, особенно у детей раннего возраста, характеризующееся лейкоцитурией и бактериурией, а также нарушением функционального состояния почек. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пиелонефрит относится к группе тубулоинтерстициальных нефритов и фактически представляет собой тубулоинтерстициальный нефрит инфекционного генеза.

Клиническая классификация пиелонефрита у детей

Течение пиелонефрита может быть рецидивирующим:

- редкие рецидивы – <2 обострений за 6 мес или <4 в год;
- частые рецидивы – ³2 обострений за 6 мес или ³4 в год.

Рецидивирующее течение пиелонефрита связано с:

- реинфекцией (новое инфицирование);
- персистированием возбудителя – в случае образования биопленок (при МКБ, постоянном мочевом катетере, уростоме и др.);
- неразрешившейся инфекцией.

Цели лечения:

- ликвидация инфекционного процесса
- устранение предрасполагающих факторов
- восстановление уродинамики и функции почек
- нефропротективная терапия при прогрессирующей нефропатии
- выздоровление и профилактика осложнений.

Тактика лечения:

Немедикаментозное лечение

- Режим: постельный на весь период лихорадки, далее общий.
- Диета №7:
 - по возрасту, сбалансированная по основным питательным элементам, без ограничений по белку;
 - ограничение экстрактивных веществ, пряностей, маринадов, копченостей, продуктов, обладающих острым вкусом (чеснок, лук, кинза) и продуктов, содержащих избыток натрия;
 - обильное питье (на 50% больше возрастной нормы) с чередованием слабощелочных минеральных вод.
- Соблюдение режима «регулярных» мочеиспусканий (через 2-3 часа — в зависимости от возраста);

- Ежедневные гигиенические мероприятия (душ, ванна, обтирания, тщательный туалет наружных половых органов);

Медикаментозное лечение

- Симптоматическая терапия: жаропонижающая, дезинтоксикационная, инфузионная — обычно проводится в первые 1-3 дня;
- Антибактериальная терапия в 3 этапа:
- 1 этап – антибиотикотерапия – 10-14 дней:

Эмпирический (стартовый) выбор антибиотиков:

- «Защищенные» пенициллины: амоксициллина/клавуланат, амоксициллина/сульбактам;
- Цефалоспорины III поколения: цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефиксим, цефтибутен.

Тяжелое течение:

- Аминогликозиды: нетромицин, амикацин, гентамицин;
- Карбапенемы: имипенем, меропенем;
- Цефалоспорины IV поколения (цефепим).

Показания для парентеральной терапии.

- возраст <3 месяцев;
- тяжелое состояние ребенка: выраженная активность инфекционно-воспалительного процесса или клиническое подозрение на сепсис, выраженная интоксикация или дегидратация;
- диспепсические явления (рвота) и нарушения всасывания в ЖКТ;
- невозможность приема препаратов внутрь;
- устойчивость к эмпирическим пероральным антибиотикам.

Клинические критерии для перехода на пероральный режим введения:

- Клиническое улучшение и отсутствие лихорадки в течение 24 ч;
- Отсутствие рвоты и обеспечение комплаенса.

Для детей с пиелонефритом рекомендуемый курс лечения антибиотиками зависит от тяжести состояния.

Длительность антибактериальной терапии:

- Тяжелое течение (лихорадка $\geq 39^{\circ}$, дегидратация, повторная рвота): антибиотики в/в до нормализации температуры (в среднем 2-3 дня) с последующим переходом на пероральный прием (ступенчатая терапия) до 10-14 дней;

- Легкое течение (умеренная лихорадка, отсутствие выраженной дегидратации, достаточное употребление жидкости): пероральный прием антибиотиков не менее 10 дней. Возможно однократное внутривенное введение в случае сомнительного комплаенса.

При эффективности лечения наблюдаются:

- клиническое улучшение в течение 24-48 ч с момента начала лечения;
- эрадикация микрофлоры через 24-48 ч;
- уменьшение или исчезновение лейкоцитурии на 2-3 сут от начала лечения.

Смена антибактериального препарата при его неэффективности через 48-72 ч должна основываться на результатах микробиологического исследования и чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам.

Режим дозирования антимикробных препаратов у детей с пиелонефритом (Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов, 2007)

Препарат	Режим дозирования	Способ и режим введения
Амоксициллина/клавуланат	40-60 мг/кг/24 ч (по амоксициллину)	в 2-3 приема внутрь и в/в
Амоксициллина/сульбактам	40-60 мг/кг/24 ч (по амоксициллину)	2-3 раза в сутки в/в, в/м, внутрь
Цефотаксим	Дети до 3 мес – 50 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес — 50-100 мг/кг/24 ч	2-3 раза в сутки; в/в, в/м
Цефтриаксон	Дети до 3 мес – 50 мг/кг/24 ч Дети старше 3 мес — 20-75 мг/кг/24 ч	1-2 раза в сутки; в/в, в/м
Цефтазидим	Дети до 3 мес – 30-50 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес — 30-100 мг/кг/24 ч	2-3 раза в сутки; в/в, в/м
Цефоперазон/сульбактам	40-80 мг/кг/сут (по цефоперазону)	2-3 раза в сутки; в/в, в/м
Цефиксим	Дети >6 мес — 8 мг/кг/24 ч	1-2 раза в сутки; внутрь
Цефипим	Дети >2 мес — 50 мг/кг/24 ч	3 раза в сутки; в/в
Амикацин	Дети до 3 мес – 10 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес — 15-20 мг/кг/24 ч	1-2 раза в сутки; в/в, в/м
Имипенем	Дети до 3 мес – 25 мг/кг/8 ч Дети старше 3	3-4 раза в сутки; в/в

	мес при массе тела: <40 кг — 15-25 мг/кг/6 ч >40 кг – 0,5-1,0 г/6-8 ч, не более 2,0г/24 ч	
Меропенем	Дети старше 3 мес – 10-20 мг/кг/8 ч (макс 40 мг/кг/8 ч), не более 6 г/24 ч	3 раза в сутки; в/в

2 этап – уросептическая терапия (14-28 дней).

1. Производные 5-нитрофурана:

- Фурагин – 7,5-8 мг/кг (не более 400 мг/24 ч) в 3-4 приема;
- Фурамаг – 5 мг/кг/24 ч (не более 200 мг/24 ч) в 2-3 приема.

2. Нефторированные хинолоны:

- Неграм, невиврамон (у детей старше 3 мес) – 55 мг/кг/24 ч в 3-4 приема;
- Палин (у детей старше 12 мес) – 15 мг/кг/24 ч в 2 приема.

3 этап – профилактическая противорецидивная терапия.

Показания для длительной антимикробной профилактики ИМС у детей:

- ≥ 3 рецидивов ИМС в течение года
- ПМР, аномалии ОМС, тяжелая нейрогенная дисфункция мочевого пузыря;

Дети младшего возраста, которые имели эпизод пиелонефрита:

- при наличии рубцов в почках по данным DMSA, МКБ, дизурических явлений и всем девочкам с эпизодом ИМС в анамнезе.
- Используются нитрофурановые препараты (фурагин, фурамаг) в 1/3-1/4 суточной дозы (1-2 мг/кг) на ночь в течение 1-12мес. Длительность терапии определяется продолжительностью клинико-лабораторной ремиссии:
- 6 мес – если интервал между рецидивами от 3 нед до 3 мес;
- 12 мес - если интервал между рецидивами менее 3 нед;
- более длительно при ПМР.

5. ФАРМАКОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА У ДЕТЕЙ.

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) – группа заболеваний, имеющих сходные клинические и патоморфологические проявления, характеризующиеся сочетанием системной воспалительной реакции с воспалительным процессом в мягких мозговых оболочках, в ответ на инвазию различных бактериальных агентов. Клинически, БГМ - острая нейроинфекция, проявляющаяся симптомами повышения внутричерепного давления (ВЧГ), раздражения мозговых

оболочек (т.н. менингеальными симптомами) и общеинфекционной симптоматикой. БГМ – являются одной из наиболее тяжелых форм инфекционной патологии, отличающейся высокой летальностью, и грубыми резидуальными нарушениями в двигательной и психо-эмоциональной сферах.

Этиология БГМ варьирует в разные возрастные периоды и во многом зависит от предшествующих заболеванию факторов. БГМ может развиваться как первично, без предшествующей общей инфекции или заболевания какого-либо органа, либо вторично, осложняя течение других инфекционных заболеваний, воспалительных поражений органов и систем. В период новорожденности и у детей первых 3-х месяцев жизни основными возбудителями являются *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* (B), *Staphylococcus spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp* (non B), *Enterobacter spp.* У детей в возрасте от 3-х месяцев до 5 лет наиболее часто менингиты вызывают *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (b) (в странах, где не проводится плановая иммунизация от гемофильной инфекции в том числе в Российской Федерации); у детей старше 5 лет и у взрослых подавляющее число менингитов (до 90-95%) обусловлено *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*. При вторичных менингитах наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

По механизму возникновения менингиты подразделяются на первичные и вторичные. Первичные менингиты развиваются у исходно здоровых детей, вторичные возникают вследствие развития гнойного процесса в организме (синуситы, отиты, мастоидиты), вследствие открытой травмы черепа, сопровождающейся ликвореей, при осложненном течении нейрохирургических операций.

По этиологии: менингококковый, пневмококковый, гемофильный, стафилококковый, стрептококковый, эшерихиозный, клебсиеллезный, протейный, сальмонеллезный, синегнойный и др.

По характеру течения:

- молниеносное,
- острое (до 4 недель),
- затяжное (до 3 мес),
- хроническое (более 3 мес),
- рецидивирующее, - осложненное.

По форме тяжести

- средне-тяжелое,
- тяжелое,
- очень тяжелое.

БГМ - характеризуются сочетанием общеинфекционной симптоматики, наличием менингеального и общемозгового синдромов, реже очаговых неврологических симптомов. Классическая триада БГМ представлена сочетанием лихорадки, ригидности мышц затылка и нарушением сознания. Клиника заболевания во многом определяется возрастом больного. Чем младше пациент, тем ме-

нее специфичны проявления болезни. «Классическую» картину БГМ чаще можно наблюдать у детей старше 6 месяцев жизни и у взрослых. В ряде случаев отсутствие типичных для БГМ симптомов отмечается не только у младенцев, но и в дебюте заболевания у детей более старшего возраста и подростков, что делает затруднительным клиническую диагностику БГМ, основанную на доказательной базе.

Диагностика БГМ у детей производится путем сбора анамнеза, клинического осмотра, дополнительных методов обследования и направлена на определение тяжести состояния и показаний к лечению, а также на выявление в анамнезе факторов, которые препятствуют немедленному началу лечения или, требующие коррекции лечения. Такими факторами могут быть:

- наличие непереносимости лекарственных препаратов и материалов, используемых на данном этапе лечения;
- неадекватное психо-эмоциональное состояние пациента перед лечением;
- угрожающие жизни острое состояние/заболевание или обострение хронического заболевания, требующее привлечение специалиста по профилю;
- отказ от лечения.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение БГМ проводится только в стационарных условиях. Все дети с подозрением на БГМ должны быть немедленно госпитализированы в течение 90 мин с момента постановки предположительного диагноза. Время от момента госпитализации до начала терапии не должно превышать 60 мин (и не более 3-х часов с момента постановки предварительного диагноза).

Принципы лечения больных с БГМ предусматривают одновременное решение нескольких задач:

- предупреждение дальнейшего распространения патологического процесса
- предупреждение развития осложнений

Лечение БГМ включает:

- ✦ этиотропную терапию
- ✦ дезинтоксикационную терапию
- ✦ мероприятия направленные на купирование внутричерепной гипертензии
- ✦ противовоспалительная терапия (люкокортикоиды)
- ✦ лечение интра- и экстракраниальных осложнений
- ✦ купирование судорог
- ✦ гипертермии

Этиотропная терапия.

Антибактериальная терапия.

- Введение антибиотиков на догоспитальном этапе проводится только в случаях, когда экстренная доставка пациента в стационар невозможна по каким-либо объективным причинам в течение 2,5-3-х часов.
- Догоспитальное введение антибиотиков в более ранние сроки (до 60 мин) назначаются только при веских подозрениях на менингококковую природу заболевания при сочетаниях симптомов менингита (ли-

хорадка, головная боль, менингеальные симптомы) с наличием не исчезающей при надавливании геморрагической сыпи.

- Антибиотики при БГМ вводятся только парентерально.
- При подозрении на менингококковую природу заболевания антибиотик вводится только на фоне налаженной противошоковой терапии (инфузионная терапия, гормоны) при наличии сосудистого доступа в связи с высоким риском развития острой надпочечниковой недостаточности с падением гемодинамики.
- На догоспитальном этапе предпочтительнее введение цефалоспоринов 3-го поколения (в разовых дозах: цефотаксим 50 мг/кг либо цефтриаксон 50 -75 мг/кг), чем бензилпенициллина, т.к. в регионах, где нет обязательной вакцинации от гемофильной инфекции, геморрагическая сыпь м.б. проявлением не только менингококкового менингита, но и БГМ, вызванного *H.influenzae*, нечувствительной к пенициллину.
- При указаниях на тяжелые аллергические реакции на бета-лактамы антибиотики, допустимо введение левомецетина сукцината натрия (хлорамфеникола) (разовая доза -25 мг/кг).
- Введение антибиотика не должно быть причиной отсроченной госпитализации пациента.

Эмпирическая терапия

▲ Больным с БГМ эмпирическая антибактериальная терапия должна быть начата не позднее, чем через час после поступления в стационар.

▲ Если у больного есть противопоказания к немедленному проведению СМП, эмпирическая терапия должна быть начата сразу после забора образца крови для бактериологического исследования (посев, ПЦР).

▲ Если состояние больного стабильно, отсутствуют противопоказания к проведению СМП и ликвор м.б. получен в течение часа с момента поступления больного в стационар, то антибактериальная терапия начинается после проведения СМП и цитоскопического исследования мазков ЦСЖ, окрашенных по Грамму {D}.

При назначении эмпирической терапии учитываются: возраст пациента, состояние и условия, предшествующие заболеванию (травмы, пороки развития, нейрохирургические вмешательства) прививочный анамнез — наличие вакцинации от менингококка, пневмококка, гемофильной палочки, эпидемиологические данные.

Эмпирическая терапия БГМ в зависимости от возраста пациента и неблагоприятного преморбидного фона

возраст	Основные возбудители	Антибиотики	Примечания
0 – 1 мес	<i>S.agalataiae</i> , <i>E.coli</i> ,	ампициллин	

	<i>L.monocytogenes</i> , Грам «-» бакте- рии	+аминогликозид (гентамицин) или цефотаксим {B;2++}	
1 до 3 мес	<i>L.monocytogenes</i> , Грам «+» бакте- рии <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>N.meningitidis</i>	Цефотаксим +ампициллин {B;2++}	*при подозрении на пневмококковую этиоло- гию + ванкомицин М.б.цефтриаксон вместо цефотаксима при отсут- ствии желтухи, гиперби- лирубинемии, печеночной недостаточности, гипо- альбуминемии.
3 мес — 18лет	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>N.meningitidis</i>	ЦС III поколения цефотаксим или цефтриаксон {B;2+}	при подозрении на пнев- мококковую этиологию при наличии в регионе штаммов, резистентных к цефалоспорином, + ван- комицин или рифампи- цин
Перелом основания черепа	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>β-гемолитич.</i> <i>стрептококки</i>	ЦС III поколения цефтриаксон или цефотаксим) + ванкомицин {C;2+}	
Проникающая травма головы; нейрохирургические вмешательства	<i>S.aureus</i> , <i>coagulase-</i> <i>negative</i> <i>staphylococci</i> , <i>аэробные Грам «-</i> <i>» бактерии (вкл.</i> <i>P.aeruginosa)</i>	Ванкомицин + цефепим или цефтазидим или меронем {C;2+}	
ЦСЖ-шунт	<i>S.aureus</i> , <i>coagu-</i> <i>lase-negative</i> <i>staphylococci</i> , <i>аэробные Грам «-</i> <i>» бактерии (вкл.</i> <i>P.aeruginosa)</i> , <i>P.acnes</i>	Ванкомицин + цефепим или цефтазидим или меронем {C;2+}	При инфекции ЦНС, свя- занной с церебральным шунтом, он должен быть по возможности удален и повторно установлен только после санации ЦСЖ.

В дебюте заболевания схожая симптоматика (нарушение сознания, лихорадка, судороги, менингеальные симптомы) и данные ЦСЖ (смешанный плеоцитоз) не позволяют исключить вирусный энцефалит.

Во всех сомнительных случаях, до результатов окончательного этиологическо-го обследования одновременно с антибактериальной терапией должен назна-чаться ацикловир внутривенно в разовой дозе 15-20 мг/кг у детей до 3-х мес; 10-20 мг/кг у детей от 3мес до 12 лет (каждые 8 час) и 10 мг/кг у детей старше 12 лет и подростков.

После проведения лабораторных исследований, уточнения этиологии БГМ, при необходимости проводится коррекция антибактериальной терапии.

Антибактериальная терапия при установленном возбудителе

Возбудитель	Препараты 1-го ряда	Альтернативная терапия	Примечания
<i>N.meningitidis</i>	Цефотаксим Цефтриаксон Пенициллин Ампициллин	Меропенем, Хлорамфеникол	при развитии септического шока, полиорганной недостаточности, предпочтение отдается цефалоспорином, учитывая высокую частоту вторичных бактериальных осложнений.
<i>S.pneumoniae</i>	Цефотаксим при МІС<0,5 мг/л -200 мг/кг/сут ; при МІС>0,5 мг/л — 300мг/кг/сут или Цефтриаксон	Цефепим Меропенем, Хлорамфеникол.	При циркуляции в регионе штаммов, устойчивых к пенициллину: ЦС III поколения + ванкомицин либо рифампицин
<i>Haemophilus influenzae b</i>	Ампициллин, цефотаксим, цефтриаксон, хлорамфеникол	Цефепим Меропенем, Хлорамфеникол	
<i>Streptococci c/z B</i>	Цефотаксим		
<i>Str.agalactiae</i>	Ампициллин или бензилпенициллин + аминогликозиды	ЦС III поколения	
<i>E.coli</i> и др. <i>Энтеробактерии</i>	Цефотаксим или Цефтриаксон	меропенем или ампициллин*	*в зависимости от результатов тестов чувствительности к антибиотикам
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефепим или цефтазидим	меропенем	при необходимости добавляют аминогликозиды
<i>Listeria monocytogene</i>	Амоксициллин или ампициллин + гентамицин первые 7 дней	меропенем	
<i>S.aureus</i>	Оксациллин (метициллин чувствительные штаммы).	Ванкомицин (метициллин резистентные штаммы)	
<i>S.epidermidis</i>	Ванкомицин		При необходимости добавлен рифампицин

<i>Enterococcus species</i>	Ампициллин + гентамицин	Ванкомицин + гентамицин	
------------------------------------	-------------------------	-------------------------	--

Дозы и кратность введения антибиотиков при терапии БГМ в зависимости от возраста

Возраст	Препарат	Разовая доза, мг/кг	Кратность введения Раз/сут
0 -1 мес (0-4 нед)	Ампициллин	50-100	<7 д.ж –2 (ч/з 12 час) 7-28 д.ж. – 3 (ч/з 8 час)
	Гентамицин	2,5	2 - через 12 час
	Цефотаксим	50	< 7 д.ж.-2 7-28 д.ж. – 3 >28 д.ж.-4
	Бензилпенициллин	75	< 7 д.ж.-2 7-28 д.ж. – 3 >28 д.ж.-6 раз (ч/з 4 часа)
	Меропенем	40	<7 д.ж –2 (ч/з 12 час) >7 д.ж. – 3 (ч/з 8 час)
	Рифампицин	5	2 (ч/з 12 час) , внутрь
1-2 мес	Ампициллин	50-100	4
	цефотаксим	50	4
	Цефтриаксон*	40-50	- 2 ; альтернативная схема: – 80 мг/кг трижды с 12-и часовым интервалом, затем 1 р/сут
	Гентамицин	2,5	3 р/сут
	Бензилпенициллин	75	6 р/сут
	Меропенем***	40	3р/сут
>2 мес	Рифампицин	10	2 -через 12 час (внутрь)
	Цефотаксим	50 (макс 12г/сут)	4
	Цефтриаксон	40-50 (макс 4 г/сут)	- 2 ; альтернативная схема: – 80 мг/кг трижды с 12-и часовым интервалом,

			затем 1 р/сут
	Ванкомицин**	15 Макс 2 г/сут	4
	Бензилпенициллин	75	6
	Меропенем***	40 (макс- 6г/сут)	3
	Хлорамфеникол****	25 (макс- 2г/сут)	4 (при отсутствии лейко и нейтропении)
	Рифампицин	10	2р
Взрослые	Цефотаксим	50 (макс 12г/сут)	4
	Цефтриаксон	40-50 (макс 4 г/сут)	- 2 ; альтернативная схема: – 80 мг/кг трижды с 12-и часовым интер- валом, затем 1 р/сут
	Ванкомицин	15 (Макс 2 г/сут)	4
	Бензилпенициллин	2,4г	6
	Меропенем	2г (макс-6г/сут)	3
	Хлорамфеникол	1г (макс 4 г/сут)	4 (при отсутствии лейко и нейтропении)
	Рифампицин	600 мг	2р

* Цефтриаксон не должен применяться у детей младше 28 д.ж. Недопустимо введение цефтриаксона одновременно с растворами, содержащими кальций (даже при введении препаратов через различные сосудистые доступы) в связи с высоким риском образования преципитатов при связывании цефтриаксона с кальцием.

** Необходимо учитывать, что назначение ванкомицина одновременно с дексазоном приводит к снижению пенетрации антибиотика через гематоэнцефалический барьер и снижению его концентрации в субарахноидальном пространстве.

*** Меропенем назначается в случаях, когда противопоказано назначение бензилпенициллина и цефалоспоринов, при достоверных указаниях на анафилактические реакции на пенициллин в анамнезе.

**** Хлорамфеникол - ограничение применения из-за рисков развития необратимых апластических процессов со стороны органов кроветворения. При БГМ применяется только при документированной анафилактической реакции на β-лактамы антибиотики, препарат выбора при абсцессе, эмпиеме ЦНС. Не должен применяться при ОРВИ (усиление рисков гематотоксичности).

Длительность антибактериальной терапии устанавливается индивидуально для каждого больного в зависимости от этиологии, особенностей течения заболевания и наличия ослож-

нений. Средние сроки антибактериальной терапии в зависимости от этиологии БГМ при неосложненном течении составляют:

Менингококковый – 7 дней

Пневмококковый – 10-14 дней

Гемофильный 7-10 дней

Листерийный – 21 день

Стрептококковый (гр.В) – 14 дней

БГМ, вызванные грамм отрицательными энтеробактериями – 21 день

БГМ, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* – 21 день

Терапия БГМ неустановленной этиологии

У детей младше 3х месяцев с неустановленной этиологией менингита – цефотаксим + ампициллин (или амоксициллин) – 14 дней.

У детей старше 3 –х месяцев с БГМ неустановленной этиологии – цефтриаксон – 10 дней (при осложненном течении заболевания – длительность и схемы терапии корректируются индивидуально).

При осложненном течении заболевания – длительность и схемы терапии корректируются индивидуально.

Применение глюкокортикоидов

Не рекомендуется применение глюкокортикоидов у детей с БГМ младше 3-х месяцев в связи с отсутствием доказательств их положительных эффектов у больных данной возрастной группы.

У детей с БГМ (или с подозрением на БГМ) старше 3-х мес дексazon 0,15 мг/кг (не более 10 мг на введение) – 4 раза в сутки вводится до, либо одновременно с первой дозой антибиотика. Гормоны вводятся с противоотечной и антицитокиновой целью. Если есть показания к назначению дексаметазона после начала антибактериальной терапии, то необходимо стремиться к его введению в первые 4 часа после введения антибиотика. Назначение дексazona позднее 12 часов с начала антибактериальной терапии менингита не показано. Длительность введения дексazona – 2-4 суток.

При назначении глюкокортикоидов необходимо учитывать, что уменьшая выраженность воспалительных изменений в оболочках мозга, они способствуют снижению проницаемости гемато-энцефалического барьера для антибактериальных препаратов, и приводят к снижению концентрации антибиотиков в субарахноидальном пространстве. Особенно актуально учитывать данный факт при использовании ванкомицина у пациентов с пневмококковым менингитом. Длительное применение глюкокортикоидов у больных с БГМ может приводить к иммуносупрессии и вызывать развитие вторичных бактериальных осложнений, активацию вирусных инфекций.

При смешанных формах менингококковой инфекции без признаков септического шока не рекомендуется превышение доз глюкокортикоидов, рекомендованных для БГМ другой этиологии (дексazon не более 0,6 мг/кг/сут).

При признаках септического шока, сохраняющихся несмотря на проводимую инфузионную терапию и введение вазоактивных препаратов, проявлениях острой надпочечниковой недостаточности (прогрессирующая артериальная гипотония, гипонатриемия, гипогликемия) показано назначение гидрокортизона с

2 мг/кг с дальнейшим титрованием дозы до достижения эффекта. Длительность применения гидрокортизона определяется сроками необходимой вазопрессорной поддержки.

Дезинтоксикационная терапия

Инфузионная терапия

Основные цели при назначении инфузионной терапии при БГМ – поддержание ОЦК, обеспечение адекватной тканевой перфузии, в т.ч. головного мозга, КЩС, коррекция нарушений гемостаза (при необходимости), анемии.

Ограничение объема вводимой жидкости при БГМ не показано при отсутствии достоверных проявлений синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона, нарастающей внутричерепной гипертензии и прогрессирующего отека головного мозга. При отсутствии необходимости парентерального введения растворов, все необходимые элементы вводятся с энтеральным питанием.

При проведении инфузионной терапии предпочтительнее использовать изотонические растворы (раствор натрия хлорида 0,9% с 5% глюкозой или 5% декстрозой, раствор Рингера). У детей первых месяцев жизни 0,9% раствор натрия хлорида сочетают с 10% глюкозой. С целью инфузионной патогенетической терапии могут быть применены многокомпонентные препараты (цитофлавин, содержащий рибоксин, янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид) в дозе 0,6 мл на кг массы тела в сутки № 5.

Контроль уровня глюкозы, мочевины, электролитов должен проводиться всем больным с БГМ, получающим инфузионную терапию не реже 1 раза в сутки.

Инфузионная терапия при развитии септического шока

Нет убедительных доказательств преимуществ коллоидов либо кристаллоидов при лечении септического шока.

При признаках шока - экстренно болюсно внутривенно (внутрикостно) за 5-10 минут вводится натрия хлорид 0,9% - 20 мл/кг; при сохраняющейся либо прогрессирующей симптоматике повторно вводится натрия хлорид 0,9% - 20 мл/кг или 5% человеческий альбумин. Если симптоматика сохраняется после введения жидкости в объеме 40 мл/кг, то проводится 3-е введение 0,9% натрия хлорида либо 5% человеческого альбумина в дозе 20 мл/кг в течение 5-10 минут. При неэффективности проводимых мероприятий показан немедленный перевод пациента на ИВЛ, подключение вазоактивных препаратов, дальнейшее проведение инфузионной терапии.

Инфузионная терапия при признаках нарастающей ВЧГ, ОГМ

Убедительных доказательств преимуществ ограничения объема инфузионных растворов до 75% физиологических потребностей (ФП) по сравнению с инфузией в объеме ФП в первые 24-48 не получено.

В составе ИТ, при клинике нарастающей ВЧГ, при отсутствии гипернатриемии, проявлений почечной недостаточности, используют раствор маннитола в дозе 0,25 г/кг (быстрое введение, с последующим назначением фуросемида через 40-60 мин для предотвращения rebound-эффекта, т.н. синдрома «отдачи»). При сохранении проявлений ОГМ и отсутствии противопоказаний допустимы повторные введения маннитола (до суточной дозы 0,5 г/кг); (либо использова-

ние 3% раствора натрия хлорида -0,1–2,0 мл/кг/час методом титрования фармакологического эффекта под контролем осмолярности крови (поддерживая 315-320 мОсм/л.

При развитии судорог - диазепам - 0,1-0,15 мг/кг, при отсутствии эффекта в течение 3-5 мин вводят повторно, либо мидозалам 0,1-0,3 мг/кг. При развитии судорожного статуса - парентеральное введение вальпроатов (конвулекс, депакин) с 6-10 мг/кг за 5 мин с последующим введением 1 мг/кг/мин. При сохраняющейся эпилептической активности - перевод на ИВЛ с введением натрия оксипропионата (20% раствор) в дозе 50-150 мг/кг либо натрия тиопентала (1% раствор) в дозе 5-10 мг/кг в час вплоть до купирования судорог.

При назначении препаратов вальпроевой кислоты у детей необходимо учитывать риски развития кровотечений при тромбоцитопении, проявлениях ДВС-синдрома, гипоальбуминемии. Одновременное применение вальпроатов с меропенемом способствует резкому снижению концентрации вальпроатов в крови.

Внутривенные иммуноглобулины м.б. использованы у детей БГМ, сопровождающимся развитием тяжелого септического состояния, септическим шоком. С иммунокоррегирующей целью используют внутривенные иммуноглобулины, обогащенные IgM – пентаглобин в дозе 5 мл/кг/сут до 3-х введений. Эффективно их введение в первые сутки заболевания.

В острый период БГМ показано введение раствора цитофлавина в дозе 0,6 мл/кг/сут (не более 10 мл/сут) №3-5 с учетом его антиоксидантного, антигипоксического и энергокоррегирующего эффектов. Возможно применение энергокорректоров, донаторов АТФ (левокарнитин (элькар) в дозе 50-70 мг/кг/сут, либо внутрь в тех же дозах 2 раза в день в зависимости от тяжести состояния.

С 2-й недели БГМ с нейротрофической целью целесообразно назначение препаратов ноотропного действия. Предпочтение отдается ГАМК производным ноотропным препаратам, агонистам ГАМКв–рецепторов, оказывающими нейрометаболическое, нейропротекторное, нейротрофическое, седативное, противосудорожное действие. Препараты назначаются в сиропе (пантогам 10% раствор в дозе 50-70 мг/кг/сут на 3 введения, пирацетам 70-100 мг/кг/сут), возможно в сочетании с нейрометаболитами (актовегин, витамины группы В).

Одним из наиболее важных методов предупреждения развития осложнений при БГМ является своевременный перевод на ИВЛ (при риске развития дыхательной недостаточности вне зависимости от ее генеза, при нарастающих признаках ВЧГ, судорожном статусе, септическом шоке, требующему больших объемов инфузий, и вазопрессорной поддержки) .

Пациент с БГМ при клинике нарастающей ВЧГ, при необходимости его перевода из стационара в стационар должен быть переведен на ИВЛ до транспортировки.

5. ВАКЦИНОЛОГИЯ. ПРИМЕНЕНИЕ ВАКЦИН И ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИИ

Ребенок рождается с несовершенной иммунной системой, которая никогда не сталкивалась с патогенными микроорганизмами и не умеет с ними бороться. По этой причине маленькие дети очень восприимчивы к инфекции.

Сегодня профилактические мероприятия, одним из которых является вакцинация, представляют собой главный инструмент в решении проблемы борьбы с инфекционными болезнями. Вакцинация детей – выдающийся успех здравоохранения. Благодаря прививкам спасены миллионы детей, получивших право на здоровую жизнь.

Иммунотерапия – введение с лечебными целями иммунобиологических препаратов (например, лечебных вакцин, сывороток, иммуноглобулинов, интерферонов, цитокинов).

Иммунопрофилактика – введение иммунобиологических препаратов с целью предотвращения развития инфекционных заболеваний (например, вакцин, сывороток).

Все средства, применяемые для воздействия на иммунную систему, известны как иммунобиологические препараты. К ним относят различные по природе и происхождению вещества.

Виды иммунобиологических препаратов:

1. Профилактические и лечебные препараты микробного происхождения (например, вакцины, бактериофаги, эубиотики, анатоксины).
2. Лечебные препараты (напр., иммуноглобулины, цитокины)
3. Диагностические иммунные препараты (напр., антисыворотки), а также диагностические бактериофаги и аллергены.
4. Иммуномодуляторы (различные синтетические препараты, биостимуляторы природного происхождения).

Иммунобиологические препараты могут оказывать различное действие на организм человека:

1. Активное действие – препараты индуцируют развитие иммунных реакций (напр., вакцинные препараты).
2. Пассивное действие – эффекты препаратов, представляющих собой эффекторные продукты иммунокомпетентных клеток (напр., иммуноглобулины, цитокины, сыворотки).

3. Специфическое действие проявляют препараты, обеспечивающие защиту от конкретного возбудителя (напр., противокоревая вакцина, столбнячный анатоксин).

4. Неспецифическое действие оказывают препараты, неизбирательно стимулирующие функции иммунной системы (напр., иммуномодуляторы, многие биостимуляторы).

Вакцинация – это единственный способ надежно защитить ребенка от опасных инфекционных заболеваний.

Классификации вакцин.

1. По характеру антигена.

- бактериальные вакцины
- вирусные вакцины

2. По способам приготовления.

- живые вакцины
- инаktivированные вакцины (убитые, неживые)
- молекулярные (анатоксины)
- генно-инженерные
- химические

3. По наличию полного или неполного набора антигенов.

- корпускулярные
- компонентные

4. По способности вырабатывать невосприимчивость к одному или нескольким возбудителям.

- моновакцины
- ассоциированные вакцины.

Задания для самоконтроля

I. Отметьте группы ЛС, применяемых при лечении ЯБ желудка:

1) М-холиноблокаторы; 2) α -адреноблокаторы; 3) блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов; 4) блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов; 5) симпатолитики; 6) антацидные средства; 7) блокаторы протонной помпы; 8) гастропротекторы.

II. Кромогликат натрия является препаратом выбора у больных с:

1) тяжелой формой бронхиальной астмы; 2) среднетяжелой и тяжелой формами бронхиальной астмы; 3) легкой астмой; 4) при любой степени тяжести

III. К побочным эффектам кромогликата натрия, требующим его отмены при бронхиальной астме, относятся:

1) сухость во рту; 2) неприятный вкус; 3) приступообразный кашель после ингаляции; 4) приступ бронхоспазма после ингаляции.

IV. Наиболее частым побочным эффектом при применении ингаляционных кортикостероидов является:

1) развитие ротоглоточного кандидоза; 2) увеличение массы тела; 3) развитие остеопороза; 4) субкапсулярная катаракта.

V. Препарат беродуал представляет собой комбинацию:

1) ипратропиума бромид и фенотерола; 2) ипратропиума бромид и сальбутамола; 3) кромогликата натрия и фенотерола; 4) кромогликата натрия и сальбутамола.

VI. К побочным эффектам адреномиметиков, требующим прекращения их приема относится:

1) головная боль; 2) тремор; 3) нарушение сна; 4) повышение АД с развитием гипертонического криза.

VII. В отношении фамотидина верны следующие утверждения:

- а) Стимулирует факторы защиты слизистой оболочки
- б) Ингибирует микросомальные ферменты печени
- в) Стимулирует гистаминовые рецепторы II типа
- г) Не обладает антиаллергическими свойствами
- д) Антисекреторная активность выше, чем у ранитидина

VIII. Для профилактики ulcerогенного эффекта больному, получающему глюкокортикостероиды, следует назначить:

- а) Мизопростол (сайтотек)
- б) Фосфалюгель
- в) Пилорид (ранитидин висмут цитрат)
- г) Сукральфат (вентер)
- д) Фамотидин

IX. Выберите характерные побочные эффекты при применении новокаинамида:

- а) Нарушение внутрижелудочкового проведения
- б) Нейротоксические реакции
- в) Снижение порога фибрилляции желудочков
- г) Резкое снижение АД
- д) Волчаночноподобный синдром

IX. Наиболее эффективен при желудочковых нарушениях ритма:

- а) Хинидин
- б) Фенитоин (дифенин)
- в) Новокаинамид
- г) Лидокаин
- д) Атенолол

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Задача №1.

Ребенку 1-е сутки, родился на 28 неделе с массой 1200г. Состояние с рождения тяжелое за счет выраженных дыхательных расстройств. Одышка 80 в мин, выражен цианоз кожи, втяжение межреберий. В легких выслушиваются крепитирующие хрипы. Тахикардия. АД 25/15 мм.рт.ст

Вопросы.

- 1.Лечебная тактика
- 2.Коррекция гемодинамики

Задача №2.

Девочка 6 лет. Диагноз: Бронхиальная астма, атопическая, средней тяжести, неконтролируемое течение, приступный период, ДН2. Аллергический ринит, круглогодичный, средней тяжести, обострение.

Вопросы

- 1.Назначьте базисную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров / А.И. Венгеровский.- 3-е изд., перераб. и доп.: учебное пособие.- М.: ИФ «Физико-математическая литература», 2006.- 704 с.
2. Внутренние болезни. Учебник. В 2-х т. / Под ред. А.И. Мартынова, Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.С. Галявича.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.- Т. 1.- 600 с.
3. Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Учебно-методическое пособие / Под ред. И.Г. Козлова.- М.: РГМУ, 2006.- 54 с.
4. Кукес В.Г. Клиническая фармакология.- Учебник. 3-е издание, переработанное и дополненное.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.-
5. Петров В.Е., Балабаньян В.Ю. Фармакология. Рабочая тетрадь. Пособие для подготовки к занятиям / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 264 с.
6. Фармакология / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 502 с.
7. Хардман Д.Ж., Лимберд Л. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману.- М.: Практика, 2006.
8. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник.- 8-е издание, переработанное, дополненное и исправленное.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 736 с.

СОКРАЩЕНИЯ

иАПФ – ингибиторы АПФ

РДС - респираторный дистресс-синдром

БГМ - бактериальные гнойные менингиты

ВЧГ - повышения внутричерепного давления