Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Факультет подготовки кадров высшей квалификации

Кафедра клинической фармакологии

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ДЛЯ ОРДИНАТОРОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

учебное пособие

Воронеж 2020

УДК:616.1-07:615(031)
ББК 52.81
С 741

Рецензенты:
зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета д.м.н., доц. А.В. Бузлама

зав. кафедрой фармакологии Воронежского государственного медицинского университета д.м.н., доц. Т.А. Бережнова

Справочные материалы по клинической фармакологии для ординаторов терапевтических дисциплин: учебное пособие / Под редакцией Батищевой Г.А. – Воронеж: издательство «Истоки», 2020. – 124 с.

Учебное пособие предназначено для внеаудиторной подготовки ординаторов к практическим занятиям, обеспечивает формирование базовых, фундаментальных медицинских знаний по вопросам проведения индивидуальной фармакотерапии пациентов терапевтического профиля, принципам рациональной антимикробной терапии, фармакотерапии болевого синдрома и нарушений гемостаза, особенности назначения препаратов у лиц пожилого возраста, вывления и регистрации неблагопритяных побочных реакций.

Учебное пособие позволяет подготовить квалифицированного врача, обладающего системой профессиональных компетенций, способного и готового к самостоятельной профессиональной деятельности.

Учебное пособие подготовлено на основе федерального государственного образовательного стандарта (уровень подготовки кадров высшей квалификации) по специальностям 31.08.32 – Дерматовенерология, 31.08.42 - Неврология, 31.08.49 – Терапия, 31.08.36 – Кардиология, 31.08.51 – Фтизиатрия, 31.08.35 - Инфекционные болезни и отражает совокупность требований, обязательных при реализации основных профессиональных образовательных программ высшего образования - программ подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по означенным специальностям.

Печатается по решению Центрального методического совета Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н.Бурденко, протокол №2 от 18.12.2020 г.

© Коллектив авторов, 2020
©ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, 2020
©Издательство «ИСТОКИ», 2020

ISBN 978-5-4473-0298-6

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Алдохина Елена Олеговна – зав. отделением клинической фармакологии БУЗ ВО ВОДКБ №1

Батищева Галина Александровна – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Гончарова Наталия Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Дронова Юлия Михайловна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Исаев Андрей Викторович – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГУ

Ералиева Бибихан Абделиевна – кандидат медицинских наук, зав. кафедрой клинической фармакологии ИДПО (Казахстан)

Котельникова Татьяна Евгеньевна - канд. мед. наук, доцент кафедры производственной медицины ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Любавская Светлана Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Мубаракшина Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Перова Наталья Николаевна – ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Покровский Михаил Владимирович–доктор мед. наук, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ»

Рябчунова Людмила Валериановна – канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Сомова Марина Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Черенкова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	4
Глава 1. Общие вопросы клинической фармакологии (фармакокинетика, фармакодинамика, лекарственное взаимодействие) *Жданова О.А., Исаев А.В.*	5
Глава 2. Побочные эффекты лекарственной терапии *Перова Н.Н., Исаев А.В.*	11
Глава 3. Назначение препаратов у пациентов с нарушением функции почек и печени *Покровский М.В., Ералиева Б.А.*	19
Глава 4. Лекарственные препараты, применяемые в кардиологии *Батищева Г.А., Дубровский А.А.*	23
Глава 5. Основные характеристики противомикробных препаратов *Гончарова Н.Ю., Батищев С.А.*	28
Глава 6. Фармакотерапия инфекций у пациентов терапевтического профиля *Гончарова Н.Ю., Рябчунова Л.В.*	45
Глава 7. Фармакотерапия болевого синдрома *Сомова М.Н., Карташова Э.Ш.*	56
Глава 8. Антитромботическая терапия *Сомова М.Н., Котельникова Т.Е..*	64
Глава 9. Противовирусные препараты *Алдохина Е.О., Любавская С.С.*	76
Глава 10. Клиническая фармакология препаратов железа *Сомова М.Н., Мубаракшина О.А.*	85
Глава 11. Пероральные сахароснижающие препараты и инсулины *Черенкова О.В.*	90
Глава 12. Особенности фармакотерапии лиц пожилого возраста *Дронова Ю.М.*	97
Тестовые задания	112
Задачи	115
Эталоны ответов к тестам	118
Эталоны ответов к задачам	118
Основная литература	120
Дополнительная литература	120

ГЛАВА 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ (ФАРМАКОКИНЕТИКА, ФАРМАКОДИНАМИКА, ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ)

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

1. **Биодоступность** – часть (доля) введённой в организм дозы лекарственного препарата, достигшая системного кровотока в неизмененном виде.

При внутривенном введении биодоступность составляет 100%, при другом пути введения – меньше 100%, так как частичный метаболизм препарата происходит уже в месте всасывания. Величина биодоступности может меняться в зависимости от:

- количества принятого лекарственного средства;
- пути введения;
- индивидуальных особенностей пациента, состояния его ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени, почек;
- одновременного приёма препаратов, влияющих на микросомальные ферменты печени;
- лекарственной формы, ее состава, особенностей технологии производства препарата.

2. **$T_{1/2}$ – период полувыведения** – это время, в течение которого концентрация лекарственного препарата в плазме крови снижается на 50% от исходного уровня.

3. **Общий клиренс** – это объём плазмы крови, очищаемый от препарата за единицу времени (мл/ мин) за счет выведения почками, печенью и т.д.

Основной путь выведения лекарственных средств – почки и печень, поэтому общий клиренс представляет сумму почечного и печеночного клиренсов.

Коэффициент суточной экскреции (%) – количество препарата от дозы лекарственного вещества, находящегося в организме, выводимое в течение суток.

4. **Показатель связилекарственного препарата с белками плазмы крови** – это величина фракции препарата, связанной с белками плазмы крови, обычно – с альбумином сыворотки. При этом связанная фракция препарата фармакологически инертна, не способна к диффузии, метаболизму и экскреции, тогда как свободная фракция фармакологически активна, способна к диффузии через мембраны, подвергается метаболизму и экскреции.

Степень связывания препарата с белковыми молекулами обычно измеряется в процентах от общего количества препарата в крови (аминазин – 95,7%, морфин – 24%).

Заболевания, сопровождающиеся изменением содержания в плазме крови некоторых белков

Цирроз печени Ожоги Нефротический синдром Тяжелая почечная недостаточность Беременность	Острый инфаркт миокарда Хирургическое вмешательство Травмы Трансплантация органов
⇩	⇩
Уменьшение содержания альбумина	Увеличение содержания кислого гликопротеина
⇩	⇩
Уменьшение связывания ЛС и	Увеличение связывания ЛС и

увеличение его свободной фракции	уменьшение его свободной фракции

Лекарственные средства, обладающие высокой (более 90%) степенью связывания с белками плазмы крови

Группы ЛС	***ЛС***	
Кумарины НПВС Трициклические антидепрессанты Сульфаниламиды	Аминазин Верапамил Дигитоксин Лидокаин	Пропранолол Фенитоин Фуросемид

5. **Объём распределения** – это гипотетический (условный) объём жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всего количества лекарственного средства (введенной дозы) в концентрации, аналогичной таковой в плазме крови.

$$V = \frac{D}{C},$$ где V – объем распределения,
D – доза препарата, достигшая системного кровотока
C – концентрация препарата в плазме крови

Объем распределения препарата зависит от:

- интенсивности регионарного кровотока,
- степени связи с белками плазмы крови и тканевыми структурами,
- растворимости ЛС в липидах.

Гидрофильные ЛС (объем распределения менее 0,2 л/ кг)	***Липофильные ЛС*** (объем распределения более 0,2 л /кг)
Аминогликозиды Карбапенемы Цефалоспорины Блокаторы H_1 гистаминовых рецепторов	Фторхинолоны Дигитоксин

Биотрансформация лекарственных средств (метаболизм) – это комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), способные выводиться из организма.

В большинстве случаев они менее биологически активны и менее токсичны, чем ЛС, но при биотрансформации некоторых ЛС могут образовываться более активные метаболиты.

активируют (индуцируют) микросомальные ферменты	ингибируют микросомальные ферменты
барбитураты кофеин никотин этанол рифампицин дексаметазон карбамазепин урсодезоксихолевая кислота зверобой расторопша (силимарин)	допегит эритромицин кларитромицин флуконазол кетоконазол амиодарон метронидазол омепразол ритонавир ципрофлоксацин диклофенак зафирлукаст

	кетопрофен сок грейпфрута

Особенности фармакокинетики
лекарственных средств у новорожденных и детей раннего возраста

Фармакокине-тические процессы	Анатомо-физиологические особенности организма ребенка	Изменение фармакокине-тических процессов у детей	Примеры лекарственных средств
Всасывание в желудочно-кишечном тракте	↓ секреция HCl ↓ интенсивность перистальтики ЖКТ	↓	аминопенициллины цефалоспорины, сульфаниламиды,
Чрезкожное всасывание	тонкий роговой слой кожи, ↓ защитная функция кожи, ↑ гидрофильность	↑	гидрокортизон, анилиновые красители, борная кислота
Распределение	↑ относительное содержание воды и объем внеклеточной жидкости, ↓ количество жировой ткани	↓ концентрации	аминогликозиды, аминопенициллины, дигоксин, противосудорож-ные, седативные средства
Связывание с белками	↓ содержание в плазме альбумина, ↑ концентрация свободных жирных кислот, билирубина	↑ свободной фракции	клиндамицин эуфиллин дифенин диазепам
Проникновение через гематоэнце--фалический барьер	↑ проницаемость гематоэнцефалического барьера	↑	наркотические анальгетики, седативные, снотворные, местные анестетики
Метаболизм	недостаточная активность ферментных систем печени	↑ $T_{1/2}$	эуфиллин фенобарбитал диазепам
Выделение	↓ клубочковая фильтрация и канальцевая секреция	↑ $T_{1/2}$	аминогликозиды пенициллины цефалоспорины фуросемид

«Эффект первого прохождения» лекарственного препарата через печень – это метаболизм лекарственного средства в печени при первом прохождении (пресистемный метаболизм). ЛС после всасывания в ЖКТ поступают вначале в кровоток портальной системы и печень, а затем уже в системную циркуляцию.Например, всасывание пипольфена в желудочно-кишечном тракте – 80%, а биодоступность – 25% за счет его метаболизма в печени.

Лекарственные средства с высокой степенью пресистемного метаболизма

Ацетилсалициловая кислота Верапамил Дилтиазем Изосорбида динитрат	Нифедипин Папаверин Пентоксифиллин Пропранолол

Лидокаин Метопролол Нитроглицерин	Хлорпромазин Эстрадиол

Лекарственные средства, вводимые внутривенно, внутримышечно, подкожно, также проходят через печень, однако степень их метаболизма будет гораздо ниже, так как в каждый момент времени в печень поступает только 20-25% крови от общего объема крови в организме.

На эффекте первого прохождения основано действие **пролекарств**, веществ, которые, подвергаясь пресистемному метаболизму, превращаются в активные вещества, вызывающие фармакологические эффекты.

Основные пролекарства и их метаболиты

Статины (ловастатин, симвастатин)	ß-гидроксикислота
Ингибиторы АПФ	
Периндоприл	Периндоприлат
Рамиприл	Рамиприлат
Фозиноприл	Фозиноприлат
Эналаприл	Эналаприлат
Противовирусные препараты	
валацикловир	ацикловир

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Клинический эффект – фармакологический эффект, направленный на достижение поставленных целей лечения, приводящий к изменению деятельности физиологических систем организма.

Побочное действие – фармакологические эффекты лекарственного средства, не относящиеся к основному клиническому (терапевтическому) действию препарата.

Побочные действия, приносящие вред организму пациента, называются ***неблагоприятными побочными реакциями*** (НПР). Но могут быть и «положительные» побочные эффекты. Например, «побочные» к основному антигистаминному эффекту дифенгидрамина (димедрола) седативный и антихолинергический эффекты являются положительными при использовании димедрола в составе премедикационной терапии.

Терапевтическая широта – интервал между минимальной концентрацией препарата, оказывающей лечебное действие, и минимальной концентрацией, когда ЛС оказывает токсическое действие. Препараты, для которых терапевтическая широта невелика, имеют высокий риск передозировки, например, аминофиллин, сердечные гликозиды.

Минимальная доза – минимальная доза ЛС, при которой оно уже вызывает терапевтический эффект.

Максимальная доза – максимальная доза ЛС, при которой оно еще вызывает терапевтический эффект, не вызывая симптомов передозировки препарата.

Режим дозирования:

разовая доза – количество лекарственного вещества на один прием;

высшая разовая доза – максимальное количество лекарственного вещества на один прием, установленное в законодательном порядке для сильнодействующих и ядовитых веществ;

суточная доза – количество лекарственного вещества, принимаемое в течение суток;

высшая суточная доза – максимальное количество лекарственного вещества, принимаемое в течение суток, установленное в законодательном порядке для сильнодействующих и ядовитых веществ;

средняя терапевтическая доза – количество лекарственного вещества, вызывающее терапевтический эффект у большинства больных;

курсовая доза – количество лекарственного вещества, необходимое на курс лечения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В клинической практике выделяют три вида лекарственного взаимодействия:

1. **Фармацевтическое взаимодействие** начинается до поступления лекарственных средств в организм, как в месте введения лекарственных препаратов, так и экстракорпорально - при совмещении лекарственных средств в одной лекарственной форме, смешивании в одном шприце, инфузионной системе.

Обычно фармацевтическое взаимодействие происходит в результате физико-химических реакций между препаратами (например, щелочи и кислоты, алкалоиды и азотные основания). При этом возможно образование осадка, изменение цвета, запаха, основных фармакологических свойств препаратов.

Несовместимость лекарственных средств в инфузионных растворах

Препараты	***Несовместимы***	***Причина***
Пенициллины Цефалоспорины	Аминогликозиды	Инактивация гентамицина
Гепарин	Гидрокортизон Аминогликозиды	Образование осадка
Коргликон	Фуросемид	Образование белого кристаллического осадка вследствие изменения pH раствора
Тиамина бромид	Фуросемид	Образование белого осадка
Цианокобаламин	Кислота аскорбиновая Кислота фолиевая Пиридоксин, Рибофлавин Тиамин	Разрушение витаминов ионом кобальта
Дибазол	Эуфиллин Димедрол Аскорбиновая кислота	Образование оснований, плохо растворимых в воде

2. **Фармакокинетическое взаимодействие** возникает в тех случаях, когда один лекарственный препарат изменяет концентрацию в плазме крови другого лекарственного препарата за счет изменения процессов абсорбции, распределения, связывания с белками, метаболизма и выведения.

Лекарственное взаимодействие по механизмам индукции или ингибирования изоферментов цитохрома Р-450

Вариант лекарственного взаимодействия	Результат
Субстрат + субстрат одного изофермента Р 450	конкуренция за фермент и снижение скорости биотрансформации ЛС
Субстрат + ингибитор одного изофермента Р 450	снижается метаболизм ЛС (риск НПР) либо уменьшается эффект пролекарства

Субстрат + индуктор одного изофермента Р 450	усиливается метаболизм ЛС и снижается эффект либо увеличивается образование активных метаболитов для пролекарства (риск НПР)

Влияние пищи на всасывание лекарственных средств

Замедление	***Отсутствие влияния***	***Снижение***	***Повышение***
диклофенак фенобарбитал фуросемид	нитразепам преднизолон хлорпропамид теофиллин эналаприл периндоприл	ампициллин дигоксин доксициклин изониазид линкомицин рифампицин каптоприл фамотидин	амитриптилин пропранолол карбамазепин метопролол диазепам дифенин верошпирон фуразолидон эритромицин

3. **Фармакодинамическое взаимодействие:** однонаправленное действие лекарств – **синергизм**, разнонаправленное действие лекарств - **антагонизм**. Например, антагонистами выступают β-адреноблокатор пропранолол и β-адреномиметик изадрин.

Особо опасные комбинации лекарств

Препарат или группа препаратов	***Препарат или группа препаратов***	***Взаимодействие (рекомендации, примечания)***
α- и β-адреномиметики	препараты для общей анестезии	Возможно развитие опасных для жизни нарушений ритма
Эуфиллин	эритромицин	риск судорожной реакции за счет замедления биотрансформации аминофиллина
Верапамил	блокаторы β – адренорецепторов	Отрицательный хронотропный (брадикардия), инотропный (левожелудочковая недостаточность) и дромотропный (а-в блокада) эффект
Барбитураты	Наркотическите анальгетики	Резкое угнетение ЦНС
Глюкокортико-стероиды	фуросемид	Большие потери калия могут привести к опасным нарушениям сердечного ритма
гипотиазид	сердечные гликозиды	Усиление токсичности сердечных гликозидов
Дигоксин	М-холиноблокаторы	Нарушение ритма сердца
Фуросемид	аминогликозиды	Усиление ототоксичного действия
Цефалоспорины	аминогликозиды	Потенцирование нефротоксичного эффекта
НПВС	антикоагулянты непрямого действия	Повышение риска геморрагических осложнений
β-адрено-блокаторы	сердечные гликозиды	Брадикардия, а-в блокада
Ингибиторы АПФ	препараты калия, калийсберегающие диуретики	Возникновение риска развития гиперкалиемии

Сердечные гликозиды	эуфиллин	Потенцирование нарушений ритма сердца
Кортикостероиды	НПВС	Ульцерогенный эффект
Цефалоспорины	фторхинолоны	Лейкопения, усиление нефротоксичности

ГЛАВА 2. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Неблагоприятная (нежелательная) побочная реакция – это любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникшая при использовании ЛП в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации. Для НПР доказана причинно-следственная связь с ЛС.

К *серьезным НПР* относятся следующие:

- смерть;
- врожденные аномалии или пороки развития;
- реакции, представляющие угрозу для жизни (нарушение функции жизненно важных органов, введение глюкокортикоидов для купирования реакции и т.п.);
- требующие госпитализации или ее продления;
- приведшие к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности.

Несерьезная НПР – это любая из НПР, которая не отвечает критериям «серьезной» побочной реакции.

Непредвиденные (неожиданные) нежелательные реакции – реакции, связанные с применением ЛП в соответствии с инструкцией по применению, сущность и тяжесть которых не соответствовали информации о ЛП, содержащейся в инструкции по его применению.

Классификация неблагоприятных побочных реакций

Класс	*Характеристика*	*Виды побочных реакций*
Реакции, зависимые от дозы (тип А)	относительно частые (обычно более 1 на 100); дозозависимы (с увеличением дозы увеличивается частота и тяжесть НПР); есть реакция на коррекцию дозы; прослеживается связь со временем приема ЛС;	избыточный терапевтический эффект: побочные эффекты: - фармакологические -токсические
Реакции, независимые от дозы (тип В)	относительно редкие (обычно менее 1 на 1000); связь со временем приема ЛС обычно прослеживается; часто имеют место предрасполагающие факторы; низкая базовая (спонтанная) частота; нередко являются тяжелыми НПР.	иммуноаллергические псевдоаллергия генетический эффект (идиосинкразия) неизвестного механизма
Реакции, вследствие длительной терапии (тип С)	относительно редкие; возникают после длительного приема препарата; не всегда ясно определяется интервал между началом лечения и развитием НПР; низкая базовая (спонтанная) частота; трудны для диагностики.	толерантность зависимость синдром отмены кумулятивные эффекты эффекты подавления выработки гормонов
Отсроченные эффекты (тип D)	относительно редкие; развиваются отсрочено (через месяцы, годы); часто являются тяжелыми и малообратимыми	мутагенность канцерогенность тератогенность

	НПР; крайне трудны для диагностики; требуют особых методов выявления.	

Токсическое действие – резко усиленное основное действие ЛС, связанное с абсолютной или относительной передозировкой препарата.

К передозировке может привести случайный или умышленный (попытка суицида) прием избыточной дозы ЛС либо кумуляция вещества в организме, вызванная нарушением нормального метаболизма или выведения ЛС.

Факторы риска, предрасполагающие к развитию НПР:

– назначение ЛС в высоких дозах;
– дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей больного;
– длительное лечение;
– НПР в анамнезе;
– пол (женщин НПР развиваются чаще, чем у мужчин);
– наследственность (генетически детерминированные различия в метаболизме ЛС);
– полипрагмазия;
– сопутствующая патология.

В службу фармаконадзора следует сообщать при возникновении:

1. НПР (серьезных, несерьезных, неожиданных) на ЛС, зарегистрированные на территории РФ; препараты традиционной медицины, БАД;
2. воздействии на плод во время беременности и новорожденных в период лактации; о случаях спонтанных абортов на фоне приема ЛС;
3. НПР, возникших в результате злоупотребления и развития зависимости к ЛС и развивающихся вследствие этого осложнениях;
4. случаях терапевтической неэффективности ЛС;
5. изменениях лабораторных показателей;
6. развитии резистентности к ЛС;
7. последствиях передозировки (случайной или преднамеренной);
8. неблагоприятных эффектах взаимодействия ЛС;
9. неожиданных (ранее неизвестных) терапевтических эффектах;
10. последствиях ошибок применения ЛС (неправильный путь введения, отпуск или введение другого ЛС вследствие схожести упаковок или торговых наименований).

Порядок выявления и регистрации побочных реакций

Лечащий врач на основании клинико-фармакологической характеристики используемого ЛС, особенностей больного и реальных возможностей выбирает методы контроля за безопасностью проводимой терапии и кратность их выполнения для конкретной ситуации. В том случае, если лечащий врач затрудняется с выбором методов, он должен обратиться к клиническому фармакологу лечебно-профилактического учреждения за рекомендациями по выбору методов контроля побочного действия препарата.

При возникновении НПР важно оценить причинно-следственную связь между приемом препарата и появлением клинических проявлений, для чего используются критерии, представленные в таблице.

Вероятность НПР возрастает, если наблюдаемая реакция организма:

- совпадает по времени с приемом препарата;
- совпадает с известными симптомами побочного действия ЛС;
- прекращается после отмены препарата;
- возобновляется при повторном назначении препарата;

- соответствующим образом реагирует на специфический антидот;
- проявлялась ранее с тем же или похожим препаратом;
- происходит при токсических концентрациях препарата;
- не может быть объяснена другими факторами.

Определение степени достоверности развития побочной реакции

Степень достоверности	Клинические проявления побочного действия
Определенная	– возникают в период приема ЛС (связаны по времени); – не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений; – регрессируют после отмены ЛС; – возникают вновь при повторном назначении ЛС.
Вероятная	– возникают в период приема ЛС (связаны по времени); – вряд ли могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений; – регрессируют после отмены ЛС; – ответная реакция на повторное назначение ЛС неизвестна.
Возможная	– возникают в период приема ЛС (связаны по времени); – могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений; – реакция после отмены ЛС неясная.
Сомнительная	– четко не связаны с приемом ЛС; – могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений.
Условная	– с трудом поддаются оценке, необходимы дополнительные данные для оценки или полученные данные в настоящее время анализируются.
Не подлежит классификации	– сообщения о подозреваемом побочном действии нельзя оценить, так как нет достаточной информации или же она противоречива.

Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи "НПР – лекарство"

	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР?	+1	0	0
2	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3	Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НПР?	-1	+2	0
6	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7	Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на тоже или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9	Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
10	Отмечалось ли повторение НПР после назначения	-1	+1	0

	плацебо?			

Алгоритм действий при выявлении
неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства

1. Оценить, относятся ли наблюдаемые у пациента симптомы к неблагоприятному побочному действию ЛС или они могут быть вызваны другими факторами (сопутствующее заболевание пациента, аллергия на питание или др. факторы и т.п.).
2. Оценить, является ли НПР серьезной.
3. Оценить, является НПР предвиденной (описанной в инструкции на препарат) или непредвиденной.
4. Подробный анализ истории болезни пациента:
   – выявление факторов, которые могли привести к развитию НПР;
   – оценка соответствия показаний к назначению, возможных противопоказаний к введению препарата согласно инструкции по применению ЛС;
   – соответствие режима дозирования препарата на основании данных инструкции по применению;
   –соответствие техники введения (разведение, скорость введения) согласно инструкции по применению ЛС;
   – оценить правильность действий лечащего врача, медсестры или наличие ошибок, требующих разбора на врачебной комиссии.
5. Информирование главного врача (заместителя главного врача) о возникновении НПР.
6. При развитии серьезных НПР лекарственных средств, а также непредвиденных реакций, главный врач решает вопрос о возможном приостановлении применения данной серии ЛС в ЛПУ.
7. Заполняется извещение об НПР по прилагаемой форме, вносится запись в историю болезни. Лечащий врач выносит НПР на титульный лист истории болезни. Один экземпляр извещения остается в истории болезни.
8. При развитии серьезных и непредвиденных НПР карта-извещение направляется в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств незамедлительно.
9. Случаи серьезных и непредвиденных НПР рассматриваются на заседании врачебной комиссии.
10. При развитии НПР, не попадающих под критерии «серьезные» и «неожиданные, непредвиденные», карта-извещение направляется в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств в срок, не позднее 3 дней с момента выявления НПР.

Порядок оформления извещения
о неблагоприятной побочной реакции лекарственного препарата

Карта-извещение о НПР – это документ, утвержденный Росздравнадзором в качестве обязательной учетной формы в ЛПУ для каждой амбулаторной карты и истории болезни.

Карта-извещение заполняется лицом, выявившим НПР (лечащий врач, дежурный врач, провизор, медсестра, фармацевт, клинический фармаколог и т.д.). Данная карта позволяет провести ориентировочное определение степени достоверности причинно-следственной связи НПР с подозреваемым ЛС.

Карта должна быть оформлена аккуратно, с использованием только общепринятых сокращений. Бланк карты-извещения можно найти и распечатать с сайта Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Электронная версия карты-извещения также размещена на сайте www.roszdravnadzor.ru, является аналогом карты в формате Word, создана для внесения информации в общую базу данных о НПР автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора.

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

☐ Первичное

☐ Дополнительная информация к сообщению №_____ от_____

Данные пациента							
Инициалы пациента (код пациента)*_____ Пол □ М□ Ж Вес_____ кг							
Возраст_____ Беременность □, срок _____ недель							
Аллергия□ Нет □ Есть, на _____							
Лечение □ амбулаторное □ стационарное □ самолечение							
Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР							
	Наименование ЛС (торговое)*	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							

Нежелательная реакция	**Дата начала НПР_**
Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)	**Критерии серьезности НР:**
	□ Смерть
	□ Угроза жизни
	□ Госпитализация или ее продление
	□ Инвалидность
	□ Врожденные аномалии
Дата разрешения НР _____	□ Клинически значимое событие
	□ Не применимо

Предпринятые меры
□ Без лечения □ Отмена подозреваемого ЛС □ Снижение дозы ЛС
□ Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)
□ Лекарственная терапия _____
Исход
□ Выздоровление без последствий □ Улучшение состояние □ Состояние без изменений
□ Выздоровление с последствиями (указать)_____ □ Смерть □ Неизвестно□ Не применимо

Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР?	□ Нет□ Да □ ЛС не отменялось □ Не применимо
Назначалось ли лекарство повторно? □ Нет□ Да	Результат_____ □ Не применимо

Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)

	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							

Данные сообщающего лица
□ Врач□ Другой специалист системы здравоохранения □ Пациент □ Иной **Контактный телефон/e-mail:***_____
Ф.И.О
Должность и место работы
Дата сообщения

* поле обязательно к заполнению

При заполнении карты-извещения о возникшей НПР обязательно указываются:

- разовая, суточная доза подозреваемого препарата и доза, вызвавшая НПР;
- форма выпуска подозреваемого ЛС;
- дата и время начала терапии, дата и время возникновения НПР, интервал времени от начала терапии препаратом до развития побочной реакции, дата и время разрешения симптомов НПР;
- все ЛС, принимаемые пациентом в течение последних 3 месяцев (по назначению врача в стационаре, амбулаторно; вводимые бригадой скорой медицинской помощи, принимаемые пациентом самостоятельно);

- при парентеральном введении препаратов учитываются ЛС, используемые для разведения (строго в соответствии с инструкцией по медицинскому применению) или для совместного капельного введения; скорость введения и другие необходимые параметры технического применения подозреваемого ЛС;
- аллергологический анамнез пациента;
- наличие или отсутствие сопутствующей патологии, факторы риска (поражение печени, почек, беременность, злоупотребление алкоголем, другими фармакологически активными веществами и т.д.).

ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ КАРТЫ ИЗВЕЩЕНИЯ

Первичное ☐ Дополнительная информация к сообщению №_____от_____

Данные пациента							
Инициалы пациента (код пациента)* ОВТ Пол ☐ М ☑ Ж Вес 71 кг							
Возраст 63 года Беременность ☐, срок _____ недель							
Аллергия ☑ Нет ☐ Есть, на _____							
Лечение ☐ амбулаторное ☑ стационарное ☐ самолечение							
Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР							
	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1	Омнипак	ДжиИ Хэлскеа АС Лимитед, Ирландия	14181316	200 мл внутривенно	24.01.19 г.	24.01. 19г.	Ангиография грудной аорты ретроградная

Нежелательная реакция	**Дата начала НР** 24.01.2019г.
Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований): 24.01.19г. утром пациент доставлен на исследование - ретроградная ангиография грудной аорты. После введения рентгенконтрастного средства в 11.15 пациент стал жаловаться на ухудшение общего состояния, тошноту, потливость, головокружение, зуд кожных покровов на животе и груди. АД 70/60 мм рт.ст., на ЭКГ – ЧСС 110 уд/мин, экстрасистолия. Анестезиологом введен препарат дексаметазон внутривенно в дозе 16 мг, допамин 200 мг на 200 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно капельно. На фоне инфузии АД поднялось до 150/90 мм рт.ст. На коже живота, груди, бедер выраженная гиперемия и множество высыпаний в виде пузырьков. Повторно введен внутривенно дексаметазон 16 мг. Пациент субъективно отмечает улучшение общего состояния. АД 140/90 мм рт.ст., сохраняется экстрасистолия на ЭКГ, ЧСС 90 уд/мин. Пациент переведен в ОРИТ. В ОРИТ назначены: хлоропирамин в/мышечно 20 мг х 3 раза в день, дофамин 200 мг на 200 мл 0,9% раствора NaCl в/венно капельно через инфузомат, раствор Рингера 800 мл в/венно капельно однократно, преднизолон 90 мг в/венно капельно 2 раза/день, кальция хлорид 10% раствор 10 мл в/венно струйно однократно, фуросемид 20 мг в/венно струйно однократно. Утром 25.01.19г. состояние пациента стабильное, находится в сознании, кожные покровы обычной окраски, гемодинамика стабильная. **Дата разрешения НР:** 25.01.19г.	**Критерии серьезности НР:** ☐ Смерть ☐ Угроза жизни ☐ Госпитализация или ее продление ☐ Инвалидность ☐ Врожденные аномалии ☑ Клинически значимое событие ☐ Не применимо

Предпринятые меры
□ Без лечения [V] Отмена подозреваемого ЛС □ Снижение дозы ЛС
[V] Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)
Лекарственная терапия: дексаметазон 32 мг в/венно, допамин 200 мг на 200 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно капельно, хлоропирамин в/мышечно 20 мг х 3 раза в день, дофамин 200 мг на 200 мл 0,9% раствора NaCl в/венно капельно через инфузомат, раствор Рингера 800 мл в/венно капельно однократно, преднизолон 90 мг в/венно капельно 2 раза/день, кальция хлорид 10% раствор 10 мл в/венно струйно однократно, фуросемид 20 мг в/венно струйно однократно.
Исход
[V] Выздоровление без последствий [ ] Улучшение состояние □ Состояние без изменений [ ]
□ Выздоровление с последствиями (указать)_____ □ Смерть □ Неизвестно □ Не применимо
Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? □ Нет □ Да □ ЛС не отменялось [V] Не применимо
Назначалось ли лекарство повторно? □ Да [V] Нет Результат _____ Не применимо [V]
Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)

	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1.	Кеторол	Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия	A8007	2 мл в/мышечно при болях	22.01.19 г.	по настоящее время	Атероскле роз аорты.
2.	Натрия хлорид	ООО «ГРОТЕКС»	16031218	200 мл в/венно капельно 1 раз в день	23.01.19 г.	по наст. время	В качестве растворителя пентоксифиллина
3.	Пиридоксин	ОАО «Борисовский завод»	1390818	1 мл в/мышечно 1 раз в день, через день	23.01.19 г.	по наст. время	Атероскле роз аорты.

Данные сообщающего лица
[V] Врач □ Другой специалист системы здравоохранения □ Пациент □ Иной **Контактный телефон/e-mail:* 265-29-18**
Ф.И.О. Иванов Иван Петрович
Должность и место работы: врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии НУЗ ДКБ на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД»
Дата сообщения 25.01.2019г.

Профилактика неблагоприятных побочных реакций

С целью предотвращения и уменьшения развития НПР, а также профилактики недостаточной эффективности фармакотерапии у каждого конкретного пациента необходимо тщательно собирать фармакологический анамнез. Кроме того, важно

учитывать групповую принадлежность ЛС по фармакологическому действию, возраст. Необходимо оценить функциональное состояние органов и систем пациента, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, наличие сопутствующей патологии, питание (у вегетарианцев происходит снижение биотрансформации ЛС), вредные привычки (курение ускоряет метаболизм ряда ЛС, снижает эффективность ряда мочегонных и антиангинальных препаратов).

ГЛАВА 3. НАЗНАЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ

Назначение лекарственных препаратов нередко требует оценки выделительной функции почек, поскольку многие лекарственные средства частично или полностью выделяются через почки.

У больных с нарушением выделительной функции почек необходимо проводить коррекцию режима дозирования. В клинической практике это встречается при назначении антибиотиков группы цефалоспоринов, карбапенемов, аминогликозидов, фторхинолонов.

Основным методом диагностики выделительной функции почек является количественная оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Нормальные показатели СКФ и креатинина крови зависят от пола и возраста.

При тяжелых заболеваниях почек происходит задержка воды в организме и наблюдается развитие отеков. Отечная жидкость может являться дополнительным «депо» для препаратов, увеличивая период их полувыведения из организма.

Определение скорости клубочковой фильтрации

Расчетные методы оценки СКФ используют разработанные специальные формулы (Cockroft-Gault, MDRD и др.), по которым с учетом массы тела, возраста и пола пациента можно рассчитать клиренс креатинина у взрослых пациентов.

Наиболее известной является формула Кокрофта и Голта. Данная формула была создана для определения клиренса креатинина (КК), а не СКФ, поскольку КК всегда выше СКФ.

Для расчета КК требуется показатель креатинина в сыворотке крови, определяемый в мкмоль/л [CockroftD.W., GaultM.N. Predictionofcreatinineclereancefromserumcreatinine. Nephron 1976; 16: 31- 41], результат получается в мл/мин:

$$КК = \frac{88 \times (140\text{-возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{креатинин (мкмоль/л)}} \quad (1)$$

Для женщин результат умножают на поправочный коэффициент 0,85

В случае определения креатинина сыворотки в мМоль/мл показатель рассчитывают по формуле:

$$КК = \frac{(140\text{-возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{\text{креатинин плазмы (млмоль/л)} \times 50\,000} \quad (2)$$

Для женщин полученное значение умножают на 0,85. Расчетная величина КК получается в единицах (мл/сек), затем проводится перерасчет в другие единицы измерения (мл/мин). Вычисление формулы Кокрофта-Голта у лиц с дефицитом массы и нормальной функцией почек с использованием истинной массы тела - занижает КК. Для лиц с избыточной массой тела – завышает КК. Кроме того, формула Кокрофта-Голта завышает КК при СКФ<60 мл/мин. Следовательно, данный способ расчета может давать погрешности при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ.

В отличие от формулы MDRD результаты расчетов по формуле Кокрофта-Голта завышают СКФ на 23%.

Формула MDRD (мл/мин/1,73 м^2) проводит расчет СКФ:

СКФ = 186 х (креатинин сыворотки, мг/дл) – 1,154 х (возраст, годы) – 0,203

Для женщин умножают на 0,742, для лиц негроидной расы – на 1,21.

Формула MDRD используется для расчета в Интернете на калькуляторах - htpp://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.cfm.,

http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators). Формула MDRD валидизирована, то есть СКФ, полученная с помощью данной формулы соответствует «золотому стандарту» - значению почечного клиренса, полученного с помощью радионуклидного метода. Однако у взрослых здоровых лиц с нормальным ИМТ при расчете по формуле MDRD возможно занижение СКФ на 10%.

Для каждого способа расчета СКФ существуют группы пациентов, для которых определяемый показатель приближается к истинным значениям выделительной функции почек. Выбор формулыопределяется нозологией пациента, чтобы не пропустить феномен гиперфильтрации, а также степень завышения или занижения СКФ.

Формула Кокрофта-Голта более информативна у лиц моложе 60 лет, при СД 2 типа с абдоминальным ожирением, при метаболическом синдроме. У больных с ожирением КК рассчитывается по тем же формулам, но вместо фактической массы используется должная масса тела.

Формула MDRD может быть использована для пациентов среднего возраста, страдающих ХБП при СКФ – 40 мл/мин/1,73 м2., но данную формулу не следует использовать у беременных, лиц старше 70 лет, а также у людей с нормальной функцией почек.

Определение режима дозирования препаратов при нарушении функции почек представлен в клинических примерах (1-2), для чего учитывается информация из инструкции к препарату и индивидуальный расчет клиренса креатинина.

Клинический пример 1.

Пациентка Г., 70 лет, находится на лечении с диагнозом: Паратонзиллярный абсцесс.

Лабораторные показатели крови: АСАТ 24 ед/л, АЛАТ 26 ед/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, креатинин 210 мкмоль/л, общий белок 40 г/л.

Проведите коррекцию режима дозирования для антибактериального препарата (амоксциллин), используя данные о функциональном состоянии почек (расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта и Голта, вес 75 кг, рост 165 см, ИМТ=27,5 кг/м2).

Результаты определения клиренса креатинина:

88 х (140-возраст, годы) х масса тела, кг

КК = ----------

72 х креатинин, мкмоль/л

Для женщин полученный результат умножаем на 0,85

88 х (140 – 70 лет) х 75 кг

КК =---------- х 0,85 = 30,5 мл/мин

72 х 210 мкмоль/л

<u>Из инструкции к амоксициллину</u> (htpp://www. grls.rosminzdrav.ru) препарат выводится почками на 50-70%, печенью 10-20 %, период полувыведения 1-1,5 час. У пациента с нарушением выделительной функции почек при снижении клиренса креатинина ≤ 15 мл/мин период полувыведения увеличивается до 8,5 час.

Режим дозирования амоксициллина при сохранении функции почек по 500 мг 3 раза в сут, для лечения тяжелых инфекций 750 мг – 1 г 3 раза в сут. При клиренсе креатинина 15-40 мл/мин увеличивают интервал между введения до 12 час., при клиренсе креатинина < 10 мл/м дозу уменьшают на 15-20%.

Учитывая снижение выделительной функции почек у больной (30,5 мл/мин), необходимо уменьшить дозу амоксициллина - по 500 мг 2 раза в сут.

Клинический пример 2.

Пациент М., 40 лет, находится на стационарном лечении с диагнозом: Острый гангренозный аппендицит, перфорация, перитонит. МКБ, двусторонняя каликоэктазия, ХПН II.

В связи с подозрением на резистентную микрофлору решено назначить антибактериальный препарат группы карбапенемов – имипенем/циластатин (тиенам) по 1 г 3 р/сут.

Лабораторные показатели крови: АСАТ 35 ед/л, АЛАТ 29 ед/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, креатинин 316 мкмоль/л (норма 62-110 мкмоль/л у мужчин).

Проведите коррекциюрежима дозирования антибактериального препарата с учетом клиренса креатинина (вес 78 кг, рост 180 см, ИМТ=24 кг/м2)

Результаты определения клиренса креатинина по формуле Кокрофта и Голта:

$$КК = \frac{88 \times (140 - 40 \text{ лет}) \times 78 \text{ кг}}{72 \times 316 \text{ мкмоль/л}} = 30{,}16 \text{ мл/мин}$$

Из инструкции к имипенему/циластатину (htpp://www. grls.rosminzdrav.ru) препарат выводится почками на 70%, режим дозирования зависит от тяжести инфекционного процесса, состояния выделительной функции почек, массы тела пациента. В инструкции представлена таблица по изменению режима дозирования препарата в зависимости от клиренса креатинина. При снижении массы тела <70 кг, необходимо дальнейшее пропорциональное уменьшение дозы.

Режим дозирования препарата «тиенам» (имипенем/циластатин) в зависимости от клиренса креатинина

Общая суточная доза	*Клиренс креатинина мл/мин*		
	41-70	*21-40*	*6-20*
1,0 г в день	*по 250 мг через 8 час*	*по 250 мг через 12 час*	*по 250 мг через 12 час*
1,5 г в день	*по 250 мг через 6 час*	*по 250 мг через 8 час*	*по 250 мг через 12 час*
2,0 г в день	*по 500 мг через 8 час*	*по 250 мг через 6 час*	*по 250 мг через 12 час*
3,0 г в день	*по 500 мг через 6 час*	*по 500 мг через 8 час*	*по 500 мг через 12 час*
4,0 г в день	*по 750 мг через 8 час*	*по 500 мг через 6 час*	*по 500 мг через 12 час*

Учитывая состояние выделительной функции почек у больного (30,16 мл/мин), необходимо уменьшение дозы имипенема/циластатина (тиенам) по 500 мг через 8 час (1,5 г в день).

Определение режима дозирования препаратов при печеночной недостаточности

Печень является основным органом, участвующим в метаболизме лекарственных средств. Прием препаратов внутрь после их всасывания в кишечнике ведет к поступлению в печень, где осуществляется пресистемный метаболизм (или «эффект первого прохождения»).

При заболеваниях печени может нарушаться «эффект первого прохождения» со снижение метаболизма препаратов, которые являются пролекарствами (спиронолактон, клопидогрел, эналаприл и др.) и в печени образуют активные метаболиты.

Для препаратов с низкой биодоступностью (<40%) при приеме внутрь (верапамил, метопролол, бисопролол) в инструкции можно увидеть фразу «обладает эффектом первого прохождения», что связано со значительным метаболизмом препарата после всасывания и

первого прохождения через печень. При циррозе печени необходимо снижение дозы вышеперечисленных препаратов в связи с уменьшением интенсивности метаболизма и возможным их поступлением в системный кровоток в обход печени по порто-кавальным анастомозам.

Второй важный процесс, связанный с элиминацией препаратов из печени - извлечение и инактивация лекарственных препаратов из кровотока гепатоцитами («печеночный клиренс»). Нарушение функции печени может увеличивать период полувыведения препаратов с печеночным клиренсом и накопление в организме токсичных метаболитов.

Шкала для оценки нарушения функции печени Чайлда-Пью

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

Класс А (5-6 баллов) – компенсированный цирроз, коррекции дозы препарата не требуется;

Класс В (7-9 баллов) - компенсированный цирроз, снизить дозу препарата на 25%;

Класс С (10-15 баллов) - декомпенсированный цирроз, снизить дозу препарата на 50% (для ЛС без «эффекта первого прохождения»); на 75% (для ЛС с «эффектом первого прохождения»).

Патология печени клинически может проявляться значительным усилением как основного, так и побочного действия препаратов. В частности, у больных с заболеванием печени существенно возрастает риск молочнокислого ацидоза при терапии метформином, возрастает риск гепатотоксического действия эритромицина, допегита, тетрациклина, на фоне приема азитромицина, кларитромицина, амоксиклава, нитрофурантоина возможна желтуха.

Оценить функцию печени достаточно сложно, так как увеличение АСАТ, АЛАТ, билирубина только указывают на повреждение ткани печени. При заболеваниях печени производится оценка ее функции по шкале Чайлда-Пью.

Коррекция режима дозирования препарата будет зависеть от уровня альбуминов (белоксинтезирующая функция печени) в плазме крови и данных шкалы Чайлда-Пью.

При снижении альбумина <30 г/л, суточную дозу следует уменьшать на 25-50%.

Клинический пример: предложите коррекцию режима дозирования препарата лопирел (имодиум) пациенту с нарушением функции печени. Диагноз: аутоиммунный цирроз печени, асцит, печеночная энцефалопатия,

При обследовании: гемоглобин 90 г/л, билирубин 63 мкмоль/л, альбумин 32 г/л, протромбиновое время – 45%.

При оценке функции печени по шкале Чайлда-Пью составляет:

энцефалопатия есть – 2 балла;

умеренный асцит – 2 балла;

билирубин 63 мкмоль/л – 3 балла;

альбумин 32 г/л – 2 балла;

протромбиновое время 45% - 2 балла

Всего -11 баллов, что соответствует класс С - декомпенсированный цирроз.

Следовательно, необходимо снизить дозу препарата на 75% (для ЛС с «эффектом первого прохождения»).

Доза = 4 мг – (4 х 0,75) = 4 мг – 3 мг = 1 мг

ГЛАВА 4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАРДИОЛОГИИ

Клиническая фармакология бета-адреноблокаторов

Бета-адреноблокаторы– это препараты, действие которых обусловлено блокирующими эффектами на β-адренорецепторы постсинаптической мембраны, препятствуя действию на них катехоламинов (прежде всего норадреналина). Все фармакодинамические эффекты препаратов данной группы можно подразделить на 3 типа:

– обусловленные блокадой β_1-адренорецепторов;
– обусловленные блокадой β_2-адренорецепторов;
– не связанные с блокадой адренорецепторов.

Классификация β-адреноблокаторов по степени селективности

Свойства	Препараты
Неселективные ($\beta_1/\beta_2=1$)	Пропранолол
Кардиоселективные ($\beta_1>\beta_2=10$)	Метопролол, атенолол, бисопролол, бетаксолол
Кардиоселективные с вазодилатирующими свойствами	Небиволол
α_1, β_1, β_2 - адреноблокатор	Карведилол

Селективность β-адреноблокаторов является относительной, так как при повышении дозы селективные β_1-адреноблокаторы могут оказывать влияние и на β_2-адренорецепторы. Одновременно, селективность препаратов, влияющих на β_1-адренорецепторы, также определяется степенью сродства лекарственного средства к различным подтипам рецепторов.

Липофильные β-адреноблокаторы быстро и полностью всасываются в ЖКТ, легко проникают через ГЭБ, что увеличивает частоту побочных реакций со стороны ЦНС. Препараты подвергаются биотрансформации с участием изофермента цитохрома Р-450 CYP2D6. Пресистемный метаболизм β-адреноблокаторов при первом прохождении через печень может достигать 80%.

Гидрофильные β-адреноблокаторы не полностью всасываются в ЖКТ (30-70%), преимущественно выводятся почками в неизменённом виде или в виде метаболитов.

Период полувыведения для гидрофильных препаратов увеличивается при снижении у больных скорости клубочковой фильтрации (при СКФ<50 мл/мин прием гидрофильных β-адреноблокаторов должен быть через сутки), а также у пожилых, что требует уменьшения суточной дозы ЛС.

Сравнительная характеристика β-адреноблокаторов

Препарат	Липофиль-ность	Гидрофиль-ность	Связывание с белками	$T_{1/2}$, ч	Путь выведения	
					Печень, %	Почки, %
Гидрофильные						
Атенолол	–	+ + +	5%	6-9	10	90
Эсмолол	–	+ +	55%	0,15	0	0
Липофильные						
Бетаксолол	+ + +	–	50%	16-22	85	15
Карведилол	+ + +	–	-	6-7	100	–
Метопролол	+ + +	–	10%	3-4	100	–
Пропранолол	+ + +	–	93%	2-5	100	–
Небиволол	+ +	–	98%	10-50	99,5	0,5
Амфофильные						
Бисопролол	+ +	+	30%	10-12	50	50

Пиндолол	+	+	57%		60	40

Фармакодинамические эффекты бета-адреноблокаторов

Блокада β_1-адренорецепторов	Блокада β_2-адренорецепторов	
Препятствуют влиянию катехоламинов на кардиомиоциты, что приводит к снижению входящего тока Са в клетку и развитию следующих эффектов: – уменьшение сократительной способности миокарда (отрицательное инотропное действие), –уменьшение ЧСС (отрицательное хронотропное, брадикардитическое действие), – замедление АВ проводимости (отрицательное дромотропное, антиаритмическое действие) – снижение возбудимости миокарда (отрицательное батмотропное, антиаритмическое действие)	Бронхи	↑ тонуса, бронхоспазм
	Матка	↑ тонуса, стимуляция родовой деятельности
	ЖКТ	↑ тонуса, боль в животе, понос, рвота
	Липидный обмен	блокада адренорецепторов адипоцитов приводит к угнетению распада триглицеридов и ↑ уровня ТГ в крови, ↑ холестерина ЛПНП, ↓ холестерина ЛПВП, повышение коэффициента атерогенности
	Периферические артерии	повышение тонуса гладкомышечных клеток артерий, увеличение ОПСС, ухудшение периферического кровотока
Снижение АД (за счет снижения сердечного выброса и некоторого уменьшения образования ангиотензина II в юкста-гломерулярном аппарате почек)	Углеводный обмен	блокада β_2-адренорецепторов клеток островкового аппарата поджелудочной железы может способствовать развитию гипергликемии

Дозы β-адреноблокаторов необходимо подбирать индивидуально, ориентируясь на клинический эффект, уровень АД и ЧСС. Начальная доза обычно составляет ⅛–¼ средней терапевтической разовой дозы. При недостаточном эффекте дозу увеличивают каждые 3–7 дней до средней терапевтической разовой дозы.

Критерием клинической эффективности и безопасности приема β-адреноблокаторов является достижение ЧСС в пределах 55–60 уд/мин и САД не ниже 100 мм рт.ст.

Клиническая фармакология антагонистов кальция

Мишенью для антагонистов кальция (АК) являются потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, которые локализованы на поверхности цитоплазматической мембраны сократительных кардиомиоцитов, клеток синусового и атриовентрикулярного узла проводящей системы сердца, клеток гладкой и скелетной мускулатуры.

Основная функция потенциалзависимых кальциевыех каналов L-типа в миокарде, гладкой и скелетной мускулатуры – сопряжение процессов возбуждения и сокращения, в синусовом узле – обеспечение пейсмейкерной активности, в клетках АВ-узла – атриовентрикулярное проведение. Воздействия антагонистов Са-каналов (АКК) с α-субъединицей канала L-типа приводит к торможению входящего Са-тока, в результате чего не происходит создание недостаточной концентрации Са под цитоплазматической мембраной, не происходит массивного выхода Са из саркоплазматического ретикулума и в цитозоле не образуется достаточной концентрации Са для соединения с тропонином С. В результате возникают следующие эффекты:

– в миокарде – угнетение сократимости миокарда (отрицательный инотропный эффект);

– СА-узел – угнетение пейсмейкерной активности ((-) хронотропный эффект);

– АВ-узел – угнетение проведения (отрицательный дромотропный эффект);

– гладкомышечные клетки сосудов (ГМК) – вазодилатация, снижение тонуса периферических сосудов (резистивных артерий), гипотензивный эффект, снижение ОПСС и постнагрузки.

Фармакодинамические эффекты антагонистов кальция

	Нифедипин	Дилтиазем	Верапамил
Тонус периферических артериол, АД	↓↓↓	↓↓	↓↓
ЧСС	↑↑↑	↓↓	↓↓↓
Дилатация коронарных артерий	+ + +	++	++
Лечение стенокардии	Вазоспастической	Напряжения	Напряжения
Риск развития АВ-блокады	±	++	++

Фармакокинетика –все АК являются липофильными соединениями, хорошо всасываются в ЖКТ, абсорбция во многом зависит от формы лекарственного препарата (SR, GITS – формы способствуют медленному высвобождению и пролонгированному всасыванию в течение суток). АК имеют невысокую биодоступность из-за эффекта первого прохождения через печень (наибольшей биодоступностью обладает амлодипин (60-80%), что на фоне печеночной недостаточности может приводить к накоплению препаратов и резкому усилению их действия. С другой стороны, АК в значительной степени связываются с белками крови, что необходимо учитывать при назначении препаратов на фоне гипопротеинемии. В этом случае свободная фракция препаратов может значительно увеличиться, а фармакологическое воздействие значительно возрасти.

АК II поколения обладают улучшенным фармакокинетическим профилем. При этом их разделяют на две подгруппы: к IIа подгруппе относят пролонгированные формы ЛС (SR – форма замедленного высвобождения, GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система), которые позволяют избежать пиков концентрации ЛС в крови в течение суток, создавая более удобный режим приема препаратов. К IIb подгруппе относят препараты с новой химической структурой.

Фармакокинетические характеристики антагонистов кальция

	Препараты	$T_{1/2}$	Кратность приема
I	Нифедипин, Дилтиазем, Верапамил	3–6 ч	3 р/сут
II	Нифедипин SR, Дилтиазем SR, Верапамил SR	12–24 ч	1–2 р/сут
III	Амлодипин	24 ч	1 р/сут

Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Ренин-ангиотензин-альдостероновая системя (РААС) оказывает выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему и регуляцию АД. Центральным звеном системы является ангиотензин II (АГ II), который образуется из ангиотензина I под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и обладает рядом специфических эффектов – вазоспазм, увеличение сосудистого сопротивления, выработка альдостерона, задержка воды в организме и увеличение ОЦК, активация симпатоадреналовой системы.

В норме активации прессорных систем (РААС и симпатоадреналовой), вызывающих вазоконстрикцию, в организме противостоит действие депрессорной системы (калликреин-кининовой с основным действующим веществом брадикинином).

Брадикинин способствует увеличению внутриклеточного Са, который является кофактором для NO-синтетазы, благодаря чему происходит увеличение высвобождения эндотелиального релаксирующего фактора (NO). Кроме того брадикинин стимулирует

синтез в эндотелии сосудов простагландина I_2 (простоциклина) и E_2-тромбоцитарного антиагреганта и вазодилататора. Блокада АПФ потенциально повышает концентрацию кининов в тканях сердца и сосудов, что обеспечивает фармакологические эффекты.

Классификация ингибиторов АПФ

Наличие в структуре SH-группы	Наличие в структуре карбоксильной группы	Наличие в структуре фосфорильной группы
Активное вещество		
каптоприл	лизиноприл	–
Пролекарство		
зофеноприл	эналаприл, беназеприл, квинаприл моэксиприл, периндоприл, рамиприл трандалоприл, цилазоприл	фозиноприл

Фармакодинамические эффекты ингибиторов АПФ

Группа	Клинические проявления
Сердечно-сосудистые	Ингибиторы АПФ обеспечивают одновременно артериальную и венозную вазодилатацию, что приводит к уменьшению пост- и преднагрузки, снижению АД, способствует уменьшению дилатации полостей сердца при ХСН. За счет предотвращения тканевых эффектов АГ II происходит ограничение процессов ремоделирования сердца, обратное развитие гипертрофии левого желудочка (кардиопротекция), обратное развитие гипертрофии стенок сосудов (вазопротекция), уменьшение частоты реперфузионных аритмий у больных ИБС в постинфарктный период.
Почечные	Дилатация афферентных и эфферентных артериол приводит к снижению внутриклубочковой гипертонии, происходит увеличение скорости клубочковой фильтрации, увеличение Na^+-уреза и уменьшение K^+-уреза. Блокада тканевых эффектов АГII обеспечивает антипролиферативное действие на мезангиальные клетки, уменьшение проницаемости почечного барьера, снижению протеинурии (нефропротекторное действие).
Метаболические	Антиатерогенное действие осуществляется за счет снижения атерогенности плазмы (уменьшение ЛПНП, ТГ, повышение ЛПВП), антиагрегантного эффекта, антиоксидантного и противовоспалительного действия.
	Уменьшение инсулинорезистентности, повышение чувствительности тканей к инсулину.

Фармакокинетика – по своим фармакокинетическим свойствам препарат каптоприл значительно отличается от других представителей данной группы. Каптоприл является активным веществом, быстро всасывается в ЖКТ, однако его биодоступность может снижаться на 30–40% при одновременном приеме с пищей, поэтому его следует принимать натощак. Максимум концентрации каптоприла достигается через 1 ч после приема, $T_{1/2}$ составляет 45–120 мин. Особенности фармакокинетики позволяют применять препарат для купирования гипертонических кризов, с другой стороны, кратность приема при постоянной поддерживающей терапии должна быть 3–4 р/сут.

Ингибиторы АПФ, которые являются пролекарственными формами, всасываются в ЖКТ путем активного транспорта, затем превращаются в активную форму путем гидролиза эфирной связи в энтероцитах и гепатоцитах. Действие данных препаратов развивается более медленно и длится дольше, однако при нарушении функции печени их активность может быть существенно снижена из-за нарушения процессов метаболизма.

Клиренс ингибиторов АПФ преимущественно осуществляется почками, что у больных с почечной недостаточностью, особенно у пожилых, может привести к

кумуляции препаратов и увеличению риска побочных эффектов. В даной ситуации дозы большинства ингибиторов АПФ должны быть уменьшены, однако существуют препараты с двойным путем элиминации, применение которых на фоне нарушения почечной экскреции является более безопасным. К ним относятся моэксиприл, спираприл, трандалоприл, фозиноприл.

Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА)

Избирательная блокада рецепторов $АГ_1$-рецепторов ангиотензина II препаратами группы АРА способствует прекращению негативного влияния ангиотензина II, осуществляемого через рецепторы данного типа. При этом происходит увеличение концентрации АГ II и других сходных продуктов (ангиотензина 1-7, III), что способствует активации рецепторов 2-го типа. Кроме того, отсутствие влияние на кининовую систему, в отличие от ингибиторов АПФ, позволяет избежать при применении АРА побочных эффектов, связанных с избыточным накоплением брадикинина.

Фармакодинамические эффекты антагонистов рецепторов ангиотензина II

Параметры	Блокаторы $АГ_1$-рецепторы	Ингибиторы АПФ
Тонус приносящих артериол	↓ (минимально)	↓ (минимально)
Тонус выносящих артериол	↓	↓↓
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)	↓	↓
Фильтрационная функция	↓	↓↓
Уровень калия	↑	↑↑

Фармакокинетика антагонистов $АГ_1$-рецепторов связана с их липофильностью, которая определяет степень тканевого распределения и влияния на тканевую РААС. По степени липофильности препараты распределяются следующим образом: лозартан (самый гидрофильный) < валсартан < кандесартан < эпросартан < ирбесартан < телмисартан (наиболее липофильный), с чем связано его высокое тканевое распределение.

Классификация антагонистов $АГ_1$-рецепторов

Препараты	Характер связи с рецепторами	Экскреция, %	
		Печеночная	Почечная
Лозартан	Неконкурентная	65	35
Валсартан	Неконкурентная	80	20
Ирбесартан	Неконкурентная	80	20
Кандесартан	Неконкурентная	67	33
Телмисартан	Неконкурентная	98	2
Эпросартан	Конкурентная	90	10

По степени аффинности к рецепторам препараты расположены следующим образом: кандесартан > ирбесартан > лозартан = валсартан = телмисартан, что влияет на прочность и продолжительность связывания с рецепторами.

Антагонисты $АГ_1$-рецепторов обладают высокой степенью связывания с белками плазмы (более 90%), что, однако, не ограничивает объем распределения препаратов и потенциальную возможность взаимодействовать с другими ЛС на уровне плазменных белков. Путь элиминации антагонистов $АГ_1$-рецепторов преимущественно печеночный. У больных с тяжелой печеночной недостаточностью возможно снижение клиренса и увеличение максимальной концентрации лозартана, валсартана, телмисартана, в связи с чем существует запрет на применение данных препаратов у больных с тяжелым поражением печени. Метаболизм антагонистов $АГ_1$-рецепторов осуществляется печенью через глюкуронил трансферазу или микросомальную систему цитохрома P_{450}. Для

препаратов, подвергающихся метаболизму через цитохром P_{450} (лозартан, ирбесартан, кандесартан) возможно лекарственное взаимодействие на данном уровне.

ГЛАВА 5. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Бета-лактамные антибиотики

К бета-лактамным антибиотикам относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы, которые объединены общим структурным компонентом – наличием бета-лактамного кольца. Механизм действия препаратов данных групп заключается в ингибировании пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), участвующих в синтезе клеточной стенки микроорганизмов, что косвенным образом приводит к лизису бактерий. Структуры, аналогичные ПСБ отсутствуют в мембранах клеток человека и млекопитающих, что обуславливает высокую специфичность действия антибактериальных препаратов на микроорганизмы и отсутствие выраженного токсического действия на организм пациента.

Многие бактерии вырабатывают ферменты – бета-лактамазы, способные осуществлять гидролиз антибактериальных препаратов, снижая, таким образом, их эффективность.

Пенициллины

Классификация пенициллинов*

Природные	
	Бензилпенициллин Феноксиметилпенициллин
Пролонгированные препараты пенициллина	Бензилпенициллина новокаиновая соль Бензатинбензилпенициллин
Полусинтетические	
Антистафилококковые пенициллины	Оксациллин
Аминопенициллины	Ампициллин Амоксициллин
Ингибитор-защищенные пенициллины	Амоксициллин + [Клавулановая кислота] Амоксициллин + [Сульбактам] Ампициллин + [Сульбактам] Тикарциллин + [Клавулановая кислота]** Пиперациллин + [Тазобактам]**

* - препараты, представленные на рынке РФ

** - препараты резерва вследствие антисинегнойной активности

Общие свойства пенициллинов

- Бактерицидное действие.
- Хорошее распределение в организме, проникновение во многие органы и ткани (NB: не проникают: через невоспаленные мозговые оболочки, в ткани глаза, в простату).
- Обладают коротким периодом полувыведения, что определяет частое введение в течение суток.
- Выводятся преимущественно почками.
- У многих препаратов есть пероральные формы и формы для парентерального введения, что обеспечивает возможность ступенчатой терапии.
- Низкая токсичность.

Комментарии к спектру действия АБП группы пенициллинов

Природные пенициллины обладают высокой активность против стрептококковой микрофлоры (Str. pyogenes, Str. pneumonia), что делает возможным применение препаратов при инфекционных процессах дыхательных путей и для лечения инфекций, вызванных стрептококком (рожистое воспаление, острая ревматическая лихорадка и

проч.). Однако препараты не активны против стафилококковой микрофлоры, обладающей высоким уровнем выработки бета-лактамаз (до 90% штаммов). В отношении Гр(-) микрофлоры, вырабатывающей бета-лактамазы, также отмечается низкая активность, что не позволяет использовать препараты при лечении интраабдоминальных инфекций, в том числе из-за отсутствия действия против Bacteroidesfragilis. Тем не менее, природные пенициллины сохраняют клиническое значение в лечении инфекционных заболеваний благодаря высокой чувствительности у менингококков (N. meningitidis), спирохет (бледная трепонема – T. pallidum), бореллий (болезнь Лайма). Активность природных пенициллинов против различных видов клостридий (Cl. perfringens, Cl. tetani) позволяет назначать препараты при лечении газовой гангрены.

Спектр действия

	Природные	Антистафилококковые пенициллины	Аминопенициллины		Ингибитор-защищенные пенициллины			
	Бензилпенициллин	Оксациллин	Амоксициллин	Ампициллин	Амоксициллин+ клавулановая к-а	Амоксициллин+ сульбактам	Ампициллин+ сульбактам	Пиперациллин+ тазобактам
Гр(+) аэробы								
Streptococcus pyogenes	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Streptococcus pneumoniae (ПЧП)	+++	+	+++	++	+++	+++	++	+++
Streptococcus pneumoniae (ПРП)	0	0	++	+	++	++	+	н/д
Staphylococcusepidermidis (MSSE)	0	++	0	0	++	++	++	++
Staphylococcusaureus (MSSA)	0	+++	0	0	+++	+++	+++	+++
Staphylococcus epidermidis (MRSE)	0	0	0	0	0	0	0	0
Staphylococcusaureus (MRSA)	0	0	0	0	0	0	0	0
Enterococcus faecalis	+++	0	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Гр(-) аэробы								
Haemophilusinfluenzae	+	0	++	++	+++	+++	+++	+++
Moraxella catarrhalis	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++
Escherichia coli	0	0	++	++	+++	+++	+++	+++
Klebsiellapneumoniae	0	0	0	0	++	++	++	++
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	0	0	0	0	+++
Анаэробы								
Bacteroidesfragilis	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++
Clostridium difficile	+	0	н/д	н/д	+	+	+	+
Clostridium perfringens	+++	0	++	++	+++	+++	+++	+++
Clostridium tetani	++	0	+	+	+++	+++	+++	+++
Peptostreptococcus spp.	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+++
«Атипичная микрофлора»								
Chlamydophilapneumoniae	0	0	0	0	0	0	0	0
Mycoplasma pneumoniae	0	0	0	0	0	0	0	0

н/д – нет данных, + низкая активность АБП

++ хорошая активность, подтвержденная клиническими данными. АБП может быть препаратом альтернативы.

+++ высокая активность, АБП может быть препаратом выбора.

Пролонгированные препараты пенициллина обладают сопоставимым спектром действия, представляют собой мелкокристаллические суспензии только для внутримышечного введения. Медленно всасываются из места введения, что позволяет использовать удобный режим назначения препаратов с более редким введением в течение суток.

Оксациллин обладает устойчивостью к действию бета-лактамаз Гр(+) микроорганизмов и оказывает выраженное действие на стафилококковую микрофлору, что объясняет применение АБП при инфекциях мягких тканей (кроме рожистого воспаления, возбудителем которого является БГСА). Невысокая активность против стрептококков объясняет отсутствие препарат в рекомендациях по лечению инфекций дыхательных путей. Отсутствие широкого спектра действия (природная устойчивость Гр(-) бактерий, анаэробов) создает ограничения в использовании препарата в клинической практике, однако оксациллин обязательно используется при проведении микробиологических исследований антибиотикочувствительности выделенных штаммов Гр(+) бактерий. Включение оксациллина в обязательный набор препаратов для тестирования микроорганизмов направлено на выявление механизмов резистентности стафилококков, что может повлиять на тактику фармакотерапии.

В настоящее время регистрируются штаммы стафилококка (S.aureus, S. epidermidis), резистентные к оксациллину. Данные штаммы называются соответственно MRSA и MRSE (meticillin-resistantS.aureus и meticillin-resistantS.epidermidis) и обладают мутацией, определяющей изменения структуры ПСБ, что приводит к резистентности к бета-лактамным антибиотикам, а также сопровождается снижением эффективности АБП других фармакологических групп. Диагностическим тестом на выявление MRSA и MRSE является определение резистентности микроорганизма к оксациллину.

Пример №1

Пациент М., 67 лет, диагноз: Флегмона правой стопы, сахарный диабет 2 типа, инсулинопотребный, целевой уровень HbA1c<7,5%

Посев раневого отделяемого- S. aureus 10^6

Бензилпенициллин	*R*	*Интерпретация посева: Резистентность к природным и полусинтетическим пенициллинам является признаком продукции бета-лактамаз, однако наличие чувствительности к оксациллину указывает на отсутствие мутаций в ПСБ и возможность назначения ингибиторзащищенных пенициллинов.*
Ампициллин	*R*	
Оксациллин	*S*	
Левофлоксацин	*S*	
Клиндамицин	*S*	
Ванкомицин	*S*	
Гентамицин	*S*	

Пример №2

Пациент Л., 62 года, диагноз: Хронический остеомиелит правой стопы, гангрена и дезартикуляция 4 и 5 пальцев правой стопы, септическое состояние. Сахарный диабет 2 типа, инсулинопотребный, целевой уровень HbA1c<7,5%

Бензилпенициллин	*R*	*Интерпретация посева: Резистентность к оксациллину свидетельствует о наличии мутаций в ПСБ и сопровождается отсутствием эффекта всех бета-лактамных АБП и препаратов ряда других фармакологических групп (MRSA). Препаратами выбора становятся резервные «анти-MRSA» АБП: ванкомицин, линезолид, цефтаролин, даптомицин.*
Ампициллин	*R*	
Оксациллин	*R*	
Левофлоксацин	*R*	
Клиндамицин	*R*	
Ванкомицин	*S*	
Гентамицин	*R*	

Полусинтетические пенициллины (амоксициллин, ампициллин) – по сравнению с природными пенициллинами обладают более выраженным действием на некоторые Гр(-) бактерии, высокой активностью против Str. pneumoniae и H. influenzae, в связи с чем широко применяются при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей. Оба препарата разрушаются стафилококковой бета-лактамазой, в связи с чем обладают недостаточной активностью против стафилококковой микрофлоры. Существует ряд отличий между ампициллином и амоксициллином, определяющие особенности их использования. Таким образом, амоксициллин при приеме внутрь является препаратом выбора для лечения инфекций дыхательных путей и эрадикации H. pylori, в то время как ампициллин внутрь более предпочтителен для лечения инфекций ЖКТ.

	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против:		
Пневмококков	++	+++
H. pylori	+	+++
Сальмонелл	++	-
Шигелл	++	-
Биодоступность при приеме внутрь	40%	75-90%
Влияние пищи на биодоступность	Снижается в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Низкий	Высокий
Концентрация в желудочном соке	Низкая	Высокая
Концентрация в нижних отделах ЖКТ	Высокая	Низкая
Пути введения	в/в, в/м, внутрь	внутрь

Ингибиторзащищенные пенициллины – в составе содержат соединения, инактивирующие бета-лактамазы (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам). В результате блокирования бета-лактамаз, разрушающих пенициллины (пенициллиназы), восстанавливается природная чувствительность АБП. В частности, спектр действия ингибиторзащищенных пенициллинов характеризуется:

- высокой активностью против Гр(+) м/о, часто встречающихся при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей (Str. pneumoniae, Haemophilusinfluenzae), немного ниже против Klebsiellapneumoniae;
- высокая активность против Гр(+) м/о (St. aureus, St. epidermidis, Str. pyogenes), возбудителей инфекций кожи и мягких тканей – инфекции мягких тканей, в том числе рожистое воспаление;
- высокая активность против Гр(-) возбудителей, в том числе продуцирующих бета-лактамазы;
- высокая активность против анаэробов, в том числе Bacteroidesfragilis, что позволяет использовать препараты для лечения интраабдоминальных инфекций.

Добавление в состав препаратов клавулановой кислоты, сульбактама или тазобактама позволяет преодолеть только механизм резистентности микроорганизмов, связанный с выработкой бета-лактамаз. Однако стрептококки обладают другим механизмом устойчивости – частичным изменением структуры ПСБ, что снижает способность пенициллинов к связыванию молекул и ингибированию синтеза клеточной стенки м/о (пенициллин-резистентные пневмококки (ПРП)). При этом активность амоксициллина и амоксициллина+клавулановой кислоты против данных штаммов сопоставима и может быть увеличена только за счет увеличения дозы амоксициллина, но не за счет добавления или увеличения дозы клавулановой кислоты. Таким образом для амоксициллина+клавулановой кислоты есть формы выпуска с повышенным содержанием амоксициллина, позволяющие также двукратное применение в течение суток: панклав 2Х, аугментин, флемоклав солютаб 875+125 мг, аугментин СР 1000 мг+ 62,5 мг по 1 табл. 2 р/сут.

Тикарциллин + [Клавулановая кислота] и Пиперациллин + [Тазобактам] относятся в настоящее время к резервным препаратам вследствие антисинегнойной активности.

Особенности фармакокинетики

Хорошее распространение в организме, проникновение во многие органы и ткани, за исключением невоспаленных мозговых оболочек, глаза, простаты. Пролонгированные формы пенициллинов представляют собой мелкокристаллические суспензии, вводить которые можно только в/м с последующим медленным поступлением из тканей.

Нежелательные побочные реакции

1. Аллергические реакции
2. Местнораздражающее действие, особенно при внутримышечном введении калиевой соли.
3. Нейротоксичность: судороги (чаще у детей), при применении высоких доз пенициллина, особенно при почечной недостаточности.
4. Нарушения электролитного баланса – гиперкалиемия при использовании высоких доз калиевой соли у пациентов с почечной недостаточностью (1 млн ЕД содержит 1,7 ммоль калия). У пациентов с сердечной недостаточностью при введении больших доз натриевой соли возможно усиление отеков (1 млн ЕД содержит 2,0 ммоль натрия).
5. Для пролонгированных пенициллинов: Болезненность, инфильтраты на месте внутримышечного введения; синдром Онэ (ишемия и гангрена конечностей при случайном введении в артерию) и синдром Николау (эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену).
6. Диспетические и диспепсические расстройства.
7. Ампициллиновая сыпь (у 5-10% пациентов), которая, по мнению большинства специалистов, не связана с аллергией на пенициллины. Сыпь имеет макулопапулезный характер, не сопровождается зудом и может пройти без отмены препарата. Предрасполагающим фактором является инфекционный мононуклеоз, при котором частота развития сыпи составляет 75-100%.
8. Нарушение кишечной микрофлоры.
9. На амоксициллин/клавуланат за счет присутствия клавуланата в очень редких случаях у пожилых людей возможны гепатотоксические реакции (повышение активности трансаминаз, лихорадка, тошнота, рвота).

Цефалоспорины

- Выраженное бактерицидное действие
- Широкий спектр действия (кроме цефалоспоринов I поколения)
- Устойчивость к «пенициллиназам» (бета-лактамазам S. aureus, разрушающим пенициллины)
- Чувствительность к бета-лактамазам расширенного спектра (БЛРС)
- Низкая токсичность

Классификация цефалоспоринов*

	«Стартовая» терапия		«Резервные» препараты
	Парентерально	Внутрь	
I поколение	Цефазолин	Цефалексин	
II поколение	Цефуроксим	Цефуроксим аксетил	
III поколение	Цефотаксим Цефтриаксон	Цефиксим Цефтибутен Цефдиторен	Цефтазидим Цефоперазон Цефоперазон/сульбактам

IV поколение			Цефепим
V поколение			Цефтаролин

* - препараты, представленные на рынке РФ

Комментарии к спектру действия АБП группы цефалоспоринов

1. ЦС I поколения – высокая активность против Гр (+) м/о, действует как на стафилококков, так и на стрептококков, однако пенициллин-резистентные штаммы пневмококков не чувствительны к препаратам I поколения в связи с особенностями механизма резистентности (не связанный с выработкой бета-лактамаз). Активность в отношении Гр(-) м/о существенно ниже, чем у цефалоспоринов последующих поколений.

2. ЦС II поколения – в отличие от препаратов I поколения обладают более выраженной активностью в отношении Гр(-) микрофлоры, сохраняя действие против Гр (+) м/о. Цефуроксим является препаратом с более выраженной активностью против некоторых штаммов Гр(-) бактерий и пневмококков, чем цефаклор, что делает его назначение более оправданным при инфекциях дыхательных путей.

3. ЦС III поколения более устойчивы к бета-лактамазам Гр(-) бактерий, чем препараты I и II поколений, что способствует значительному расширению спектра действия в сторону Гр(-) микрофлоры. При этом активность препаратов против стафилококков относительно снижается.

ЦС III поколения для перорального применения:

- Цефиксим и цефтибутен не проявляют антистафилококковой активности, обладают не очень высокой активностью против стрептококков, не действуют на ПРП, однако являются высокоэффективными против Гр(-) микроорганизмов. Данные особенности спектра действия позволяют рекомендовать препараты для лечения инфекций мочевыделительной системы в амбулаторных условиях, однако не рекомендовано использовать цефиксим и цефтибутен для лечения инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей.

Цефдиторен по сравнению с другими цефалоспоринами для перорального приема обладает высокой активностью против Гр (+) стрептококков и Гр (-) м/о, сопоставимой с препаратами для парентерального введения (цефтриаксоном и цефотаксимом), и имеет аналогичные с ними показания (инфекция дыхательных путей, инфекции мочевыделительной системы, рожистое воспаление и т.д.).

Цефалоспорины III поколения для парентерального применения на основании спектра действия можно разделить на препараты для «стартовой» терапии и «резервные», для проведения фармакотерапии резистентной или внутрибольничной микрофлоры. К «стартовым» препаратам с широким спектром действия относятся цефтриаксон и цефотаксим. Препараты обладают высокой активностью против основных возбудителей инфекций дыхательных путей (Str. pneumonia, в том числе ПРП, Haemophilusinfluenza, Klebsiellapneumoniae), а также против широкого спектра Гр (-) бактерий.

Следует отметить, что массовое использование цефалоспоринов III поколения, особенно при лечении госпитализированных пациентов, провоцирует формирование резистентности у Гр (-) бактерий (Kl. pneumonia, E. coli и проч.) – продукцию бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), разрушающих беталактамные АБП (пенициллины, цефалоспорины).

Отдельно выделяют цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон). Данные АБП обладают высокой эффективность при лечении инфекции, вызванной Гр (-) м/о и синегнойной палочки (Ps. aeruginosa), однако не обладают достаточной активностью против Гр (+) микрофлоры. Препараты «резерва» являются препаратами выбора при подозрении на синегнойную инфекцию или подтвержденном выделение возбудителя (более активен цефтазидим), однако данные ЛС

не рационально использовать при внебольничных инфекциях, особенно вызванную Гр (+) микроорганизмами.

В связи с растущей резистентностью Гр (-) микрофлоры для преодоления выработки БЛРС синтезирован ингибиторзащищенный цефалоспорин – цефоперазон/сульбактам. Спектр действия препарата совпадает с цефоперазоном, но за счет добавления ингибитора бета-лактамаз сульбактама препарат обладает более выраженной активностью на резистентные микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae (БЛРС-продуценты), и, кроме того, единственный из цефалоспоринов влияет на анаэробную микрофлору. В связи с этим цефоперазон/сульбактам является препаратом выбора при внутрибольничных инфекциях и может назначаться при лечении интраабдоминальных инфекционных процессах в монотерапии (без метронидазола).

Спектр действия

Поколение	I	II	III								IV	V
	Цефазолин	Цефуроксим	Цефиксим	Цефтибутен	Цефдиторен	Цефтриаксон	Цефотаксим	Цефтазидим	Цефоперазон	Цефоперазон/ сульбактам	Цефепим	Цефтаролин
Гр (+) аэробы												
Str. pyogenes	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	0	++	++	+++	+++
Str. pneumoniae(ПЧП)	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	0	++	++	+++	+++
Str. pneumoniae (ПРП)	0	+	0	0	++	++	++	0	0	0	++	++
St. epidermidis (MSSE)	++	+	0	0	+	+	+	0	+	+	++	+++
St. aureus (MSSA)	+++	++	0	0	++	++	++	0	+	+	+++	+++
S.epidermidis (MRSE)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++
St. aureus (MRSA)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++
E. faecalis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Гр (-) аэробы												
Haemophilusinfluenzae	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Moraxella catarrhalis	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Escherichia coli	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Klebsiellapneumoniae	0	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	0	0	0	0	+++	++	++	+++	???
Анаэробы												
Bacteroidesfragilis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	0	0
Clostridium difficile	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0
Clostridium perfringens	0	0	0	0	0	0	0	0	0	++	0	0
Clostridium tetani	0	0	0	0	0	0	0	0	0	++	0	0
Peptostreptococcus spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	0	0

В настоящее время вышли на фармацевтический рынок комбинированные препараты- Цефтриаксон/ сульбактам и Цефтазидим /авибактам. Авибактам является ингибитором бета-лактамаз не бета-лактамной структуры. Авибактам образует ковалентную связь с ферментом, которая не подвергается гидролизу. Он ингибирует бета-лактамазы классов А и С и некоторые бета-лактамазы класса D , включая бета-лактамазы расширенного спектра, карбапенемазы класса КРС и ОХА-48, а также ферменты AmpC. Авибактам не ингибирует

бета-лактамазы класса B (металло-бета-лактамазы) и не способен ингибировать многие бета-лактамазы класса D. Авибактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью . Авибактам не индуцирует транскрипцию bla AmpC у Enterobactercloacae, Citrobacterfreundii или Pseudomonas в концентрациях, использовавшихся для лечения пациентов.

4. Цефалоспорин IV поколения (цефепим) по сравнению с препаратами III поколения более активен в отношении Гр (+) микрофлоры, в том числе стафилококковой, а также более эффективен против Гр (-) бактерий семейства Enterobacteriaceae и Ps. aeruginosa. Тем не менее препарат разрушается БЛРС, не обладает антианаэробной активностью.

В настоящее время на рынок вышел препарат, представляющий собой комбинацию цефепима и ингибитора бета-лактамаз сульбактама, который позволяет преодолеть данный механизм резистентности.

5. Цефалоспорины V поколения (цефтаролин) является единственным бета-лактамным АБП с бактерицидным действием в отношении MRSA, MRSE, а также пенициллин-резистентым штаммам пневмококка. Кроме того, препарат сохраняет высокую активность против Гр (-) м/о, кроме штаммов, продуцирующих БЛРС.

Пример №3

Больной Ж., 65 лет, диагноз: ЖКБ, острый флегмонозный холецистит, вторичный перитонит. Операция – холецистэктомия

Посев раневого отделяемого– E. coli 10^6

Ампициллин	*R*	*Интерпретация посева: Резистентность к полусинтетическим пенициллинам является признаком продукции бета-лактамаз, однако наличие чувствительности к цефалоспоринам указывает на отсутствие продукции БЛРС и возможность назначения ингибиторзащищенных пенициллинов.*
Цефтриаксон	*S*	
Цефотаксим	*S*	
Цефтазидим	*S*	
Ципрофлоксацин	*S*	
Амикацин	*S*	
Имипенем	*S*	

Пример №4

Больной П., 35 лет, диагноз: Острый флегмонозный аппендицит, постоперационный абсцесс передней брюшной стенки.

Посев раневого отделяемого– E. coli 10^5

Ампициллин	*R*	*Интерпретация посева: Резистентность к трем цефалоспоринам, в том числе к цефтазидиму, является диагностическим тестом продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). В данной ситуации не эффективно назначение любых пенициллинов, в том числе ингибиторзащищенных, и всех цефалоспоринов, кроме ингибиторзащищенного цефоперазон/ сульбактама.*
Цефтриаксон	*R*	
Цефотаксим	*R*	
Цефтазидим	*R*	
Ципрофлоксацин	*S*	
Амикацин	*S*	
Имипенем	*S*	

NB! Следует отметить, наличие природной резистентности к цефалоспоринам у энтерококков и атипичных м/о.

Особенности фармакокинетики

Препараты хорошо распределяются в организме, проникают во многие органы и ткани, создают высокие концентрации в легких, почках, печени, мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, плевральной и перитониальной жидкостях, плохо проникают в предстательную железу. Через ГЭБ хорошо проникают цефалоспорины III-IV поколений для парентерального введения (кроме цефоперазона). Основной путь выведения – почки, препараты с двойным путем выведения – цефтриаксон, цефоперазон.

Нежелательные побочные реакции

1. Аллергические реакции, в том числе перекрестная аллергия с пенициллинами и другими бета-лактамными антибиотиками (чаще всего между пенициллинами и цефалоспоринами Iпоколения – в 5-10% случаев).

2. Антибиотик-ассоциированная диарея.

3. Повышение активности трансаминаз, особенно у препаратов с двойным путем выведения, в связи с чем цефтриаксон не рекомендован у пациентов с при инфекциях ЖКТ (может выпадать в виде солей желчи – псевдохолелитиаз).

4. Гематологические реакции: лейкопения, эозинофилия, гипопротромбинемия при назначении цефоперазона.

5. Развитие дисульфирамоподобного эффекта (несовместимость с алкоголем) при применении цефоперазона.

6. Вытеснение билирубина из связи с альбумином, в связи с чем цефтриаксон не рекомендован для применения у новорожденных из-за повышения риска развития ядерной желтухи.

7. Описаны случаи образования преципитатов цефтриаксона в мочевыводящих путях, главным образом у детей, получавших большие дозы препарата или имевших дополнительные факторы риска. Течение может быть бессимптомным или приводить к обструкции мочеточников и постренальной почечной недостаточности. Побочный эффект носит обратимый характер.

Карбапенемы

- Препараты обладают повышенной устойчивостью к гидролизу бета-лактамазами, оказывают бактерицидное действие в отношении м/о, резистентных к ингибитор-защищенным пенициллинам и цефалоспоринам III-IV поколений.
- Разрушаются особым видом бета-лактамаз (карбапенемазы).
- Не действуют на MRSA и MRSE, на атипичную микрофлору, EnterococcusFaecium.

Классификация карбапенемов

Карбапенемы без антисинегной активности	Эртапенем
Карбапенемы с антисинегной активностью	Имипенем/циластатин Меропенем Дорипенем

Комментарии к спектру действия АБП группы карбапенемов

Все карбапенемы обладают высокой активностью против Гр(+) микрофлоры, кроме метициллин-устойчивых штаммов. Однако препараты не действуют на Enterococcusfaecium, а эртапенем и меропенем не обладают клинической активностью против Enterococcusfaecalis, что может влиять на эффективность при лечении интраабдоминальных инфекций. Также карбапенемы высокоэффективны при в отношении Гр(-) микрофлоры, в том числе резистентной к цефалоспоринам III-IV поколений и ингибиторзащищенным пенициллинам. При этом эртапенем не обладает активностью против синегнойной палочки, однако высоко активен против резистентных Гр(-) бактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС(+)). В связи с этим имипенем, меропенем и дорипенем преимущественно рекомендованны в качестве АБП для лечения нозокомиальных инфекций (или с риском наличия нозокомиальной микрофлоры – Ps.aeruginosa, Acinetobacterspp.), в то время как эртапенем может использоваться при тяжелом течении внебольничных инфекций, в том числе с подозрением на наличие резистентной Гр(-) микрофлоры БЛРС (+). Также следует отметить высокую антианаэробную эффективность препаратов, что позволяет использовать карбапенемы в монотерапии при лечении интраабдоминальных инфекций.

Особенности фармакокинетики

Карбапенемы вводятся только парентерально, меропенем, дорипенем, имипенем являются концентрационнозависимыми препаратами, при подозрении на резистентную микрофлору назначаются 3-4 р/сут капельно, могут назначаться в виде продленной инфузии. Эртапенем имеет более длительный период полувыведения, чем другие АБП группы карбапенемов, что позволяет его назначать однократно, может использоваться в/м. Препараты хорошо проникают во многие органы и ткани, создают высокие концентрации в бронхолегочном секрете, плевральной жидкости, желчи, костях, суставах, в ткани поджелудочной железы, проникают через ГЭБ при воспалении.

Спектр действия

	Эртапенем	Имипенем/ циластатин	Меропенем	Дорипенем
Гр(+) аэробы				
Str. pyogenes	+++	+++	+++	+++
Str. pneumoniae(ПЧП)	+++	+++	+++	+++
Str. pneumoniae (ПРП)	+++	+++	+++	+++
St. epidermidis (MSSE)	+++	+++	+++	+++
St. aureus (MSSA)	++	+++	++	+++
S.epidermidis (MRSE)	0	0	0	0
St. aureus (MRSA)	0	0	0	0
E. faecalis	0	++	0	++
Гр(-) аэробы				
Haemophilus influenzae	+++	+++	+++	+++
Moraxella catarrhalis	+++	+++	+++	+++
Escherichia coli	+++	+++	+++	+++
Klebsiella pneumoniae	+++	+++	+++	+++
Pseudomonas aeruginosa	0	+++	+++	+++
Анаэробы				
Bacteroides fragilis	+++	+++	+++	+++
Clostridium difficile	+	+	+	+
Clostridium perfringens	+++	+++	+++	+++
Clostridium tetani	+++	+++	+++	+++
Peptostreptococcus spp.	+++	+++	+++	+++
«Атипичная микрофлора»				
Chl. pneumoniae	0	0	0	0
M. pneumoniae	0	0	0	0

Нежелательные побочные реакции

1. Аллергические реакции (у 50% пациентов возможна перекрестная аллергия с пенициллинами).
2. Антибиотик ассоциированная диарея, ЖКТ-нарушения.
3. Нейротоксичность, развитие судорожного синдрома для имипенема/циластатина.
4. Гипотензия при быстром внутривенном введении.
5. Местные реакции (флебит, тромбофлебит, локальная болезненность).

Аминогликозиды

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Канамицин	Нетилмицин	

Общие свойства аминогликозидов

В отличие от бета-лактамных АБП степень активности аминогликозидов зависит от создания пика концентрации в крови, а не от длительности поддержания определенного уровня препарата в организме, что влияет на режим дозирования лекарственных средств данной группы. В хирургической практике наибольшее клиническое значение имеют препараты II и III поколения (препараты I поколения используются преимущественно для лечения туберкулеза).

Спектр действия аминогликозидов

	Гр(+) аэробы								«Атипичная микрофлора»	
	Str. pyogenes	Str. pneumoniae(ПЧП)	Str. pneumoniae (ПРП)	St. epidermidis (MSSE)	St. aureus (MSSA)	S.epidermidis (MRSE)	St. aureus (MRSA)	E. faecalis	Chl. pneumoniae	M. pneumoniae
Гентамицин	0	0	0	++	++	0	0	+	0	0
Тобрамицин	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0
Нетилмицин	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0
Амикацин	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0
	Гр(-) аэробы					Анаэробы				
	Haemophilus influenzae	Moraxella catarrhalis	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa	Bacteroides fragilis	Clostridium difficile	Clostridium perfringens	Clostridium tetani	Peptostreptococcus spp.
Гентамицин	0	+	+++	+++	++	0	0	0	0	0
Тобрамицин	0	+	+++	+++	++	0	0	0	0	0
Нетилмицин	0	+	+++	+++	++	0	0	0	0	0
Амикацин	0	+	+++	+++	++	0	0	0	0	0

Комментарии к спектру действия АБП группы аминогликозидов

Препараты не эффективны против стрептококковой микрофлоры, поэтому применение аминогликозидов для лечения внебольничной пневмонии или рожистого воспаления не оправдано. Обладают выраженным синергизмом антибактериального действия при совместном назначении с бета-лактамным АБП (особенно пенициллинами), но при этом не могут быть смешаны в одном шприце или инфузионной системе, т.к. возможно развитие фармацевтического взаимодействия. Препараты II и III (гентамицин, амикацин) поколений в хирургической практике преимущественно рекомендованы для лечения Гр(-) микрофлоры при лечении интраабдоминальной инфекции, инфекции органов малого таза, инфекции мочевыводящих путей, в том числе при выявлении Гр(-) микрофлоры, продуцирующей БЛРС.

Особенности фармакокинетики

Аминогликозиды практически не всасываются при приеме внутрь, в связи с чем используются для парентерального введения (в/в, в/м, тобрамицин – есть форма для ингаляционного введения для лечения инфекции, вызванной Ps. aeruginosa у больных муковисцидозом). Препараты выводятся преимущественно почками в неизменном виде,

что может приводить к существенному увеличению времени элиминации из организма на фоне почечной недостаточности и повышению риска токсического действия.

Аминогликозиды создают высокие концентрации: в почках, моче, перилимфе и эндолимфе внутреннего уха. Средняя степень проникновения отмечается в брюшную полость, синовиальную жидкость, бронхи, плевру, перикард. Низкие концентрации создаются в мокроте, ликворе, желчи, в костной ткани и поджелудочной железе, в предстательной железе.

Нежелательные побочные реакции

1. Ототоксичность (больше характерна для амикацина) – нарушения слуха вплоть до полной потери, могут проявиться через несколько недель после окончания лечения/, первый симптом – появление звона в ушах.
2. Вестибулотоксичность (чаще при использовании гентамицина) – головная боль, головокружение, тошнота, рвота, нистагм, потеря равновесия, преимущественно в темноте. Возможно сохранение остаточных явлений.
3. Нефротоксичность (больше характерна для гентамицина) – замедление клубочковой фильтрации с формированием неолигурической почечной недостаточности, что требует контроля креатинина сыворотки крови и расчета СКФ каждые 3 дня (отмена аминогликозидов при снижении показателя на 50% от исходного, снижение СКФ на 25% от исходного может говорить о начале развития побочного действия).
4. Нервно-мышечная блокада – мышечная слабость, вплоть до развития паралича дыхательной мускулатуры (крайне редко).
5. Антибиотик-ассоциированная диарея.
6. Аллергические раекции.

Профилактика развития НПР:

- контроль функции почек до начала лечения и каждые 3 дня на фоне терапии;
- максимальная продолжительность лечения 7-10 дней (кроме бактериального эндокардита – 14 дней);
- не проводить замену препаратами одной группы для продолжения антибактериального лечения, если один АБП группы аминогликозидов уже применялся 7-10 дней;
- повторные курс аминогликозидами при необходимости проводить не ранее чем через 4-6 недель.

Для снижения риска развития побочных реакций также может быть рекомендовано однократное введение всей суточной дозы препаратов (гентамицин, амикацин) в виде внутривенной инфузии в течение 15-20 мин, что не снижает эффективность антибактериального действия, однако уменьшает риск токсических реакций.

Фторхинолоны

Препараты обладают достаточно выраженным противомикробным действием, однако широкое применение в течение последних десятилетий, в том числе в амбулаторной практике, способствует быстрому росту резистентности микрофлоры. Критические уровни резистентности к фторхинолонам могут наблюдаться прежде всего у Гр (-) м/о, вызывающих инфекции мочевыводящих путей. Кроме того, рост резистентности M. tuberculosis, наблюдаемый в последние годы, также связывают с бесконтрольным использованием фторхинолонов.

Классификация фторхинолонов

	МНН	Путь введения
Хинолоны I поколения	Налидиксовая кислота Пипемидовая кислота	Внутрь Внутрь

Фторхинолоны II поколения	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин	Внутрь Внутрь, в/в Внутрь, в/в Внутрь, в/в Внутрь
Фторхинолоны III поколения	Левофлоксацин Спарфлоксацин	Внутрь, в/в Внутрь
Фторхинолоны IV поколения	Моксифлоксацин Гемифлоксацин	Внутрь, в/в Внутрь

Спектр действия

Поколение	I	II					III	VI	
	Налидиксовая к-та	Ломефлоксацин	Норфлоксацин	Офлоксацин	Пефлоксацин	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Моксифлосацин	Гемифлоксацин
	Гр(+) аэробы								
Str. pyogenes	0	0	0	++	0	+	+++	+++	+++
Str. pneumoniae(ПЧП)	0	0	0	++	0	+	+++	+++	+++
Str. pneumoniae (ПРП)	0	0	0	++	0	+	+++	+++	+++
St. epidermidis (MSSE)	0	0	0	+	0	+	++	++	++
St. aureus (MSSA)	0	0	+	+	+	+	++	++	++
S.epidermidis (MRSE)	0	0	0	+	0	+	++	++	++
St. aureus (MRSA)	0	0	+	+	+	+	++	++	++
E. faecalis	0	0	0	+	0	+	++	++	++
	Гр(-) аэробы								
Haemophilusinfluenzae	+	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
Moraxella catarrhalis	0	++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Escherichia coli	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Klebsiellapneumoniae	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	+	0	+++	++	+	+
	Анаэробы								
Bacteroidesfragilis	0	0	0	0	0	0	0	+++	+++
Clostridium difficile	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clostridium perfringens	0	0	0	0	0	0	+	+++	+++
Clostridium tetani	0	0	0	0	0	0	+	+++	+++
Peptostreptococcus spp.	0	0	0	0	0	0	+	+++	+++
	«Атипичная микрофлора»								
Chl. pneumoniae	0	++	0	++	+	++	+++	+++	+++
M. pneumoniae	0	+	0	++	0	++	+++	+++	+++

Комментарии к спектру действия АБП группы фторхинолонов

1. Нефторированные хинолоны после перорального применения образуют высокие концентрации преимущественно в моче, обладают активностью против Гр(-) м/о. Однако, на сегодняшний день антибактериальная активность препаратов считается недостаточной, в связи с чем нефторированные хинолоны не рекомендуются для лечения инфекций мочевыводящих путей. Нерациональное применение также провоцирует рост

перекрестной резистентности Гр(-) микрофлоры другим препаратам группы фторхинолонов.

2. Фторхинолоны II поколения преимущественно активны против Гр(-) м/о, в основном не обладают достаточной активностью против пневмококков, стафилококков и внутриклеточных возбудителей.

- Норфлоксацин – активность только в отношении Гр (-) м/о, применяется только в таблетированной форме, создает высокие концентрации в мочеполовых путях;
- Пефлоксацин – активность преимущественно в отношении Гр (-) м/о, может вводиться парентерально, применяется при инфекциях МВП и интраабдоминальных инфекциях совместно с антианаэробными препаратами, по активности уступает ципрофлоксацину и офлоксацину;
- Ципрофлоксацин – слабая активность против Гр (+) м/о, что не позволяет использовать препарат в качестве первой линии для лечения инфекций дыхательных путей; входит в схемы лечения синегнойной инфекции в больших дозировках (до 1600 мг/сут);
- Офлоксацин – из препаратов II поколения наиболее активен в отношении Гр (+) м/о, в том числе Str. pneumoniae; по спектру действия приближается к левофлоксацину (является его предшественником), может использоваться для лечения инфекций дыхательных путей, инфекции мягких тканей;
- Ломефлоксацин – обладает меньшей антибактериальной активностью, чем других фторхинолоны, особенно в отношении Гр(+) кокков.

3. Фторхинолоны III поколения – левофлоксацин – высокая активность против Гр(+), Гр(-) м/о и атипичной микрофлоры, используется для терапии инфекций дыхательных путей, мягких тканей, МВП, в гинекологии, урологии, в абдоминальной хирургии совместно с антианаэробными препаратами.

4. Фторхинолоны IV поколения – в отличие от фторхинолонов других поколений обладаю антимикробным действием в отношении анаэробных микроорганизмов, сохраняя выраженный эффект против Гр(+), Гр(-) и атипичной микрофлоры.

Особенности фармакокинетики

- препараты II-IV поколений обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь;
- хорошим проникновением в различные органы и ткани, создают высокие внутриклеточные концентрации АБП;
- длительный период полувыведения, что позволяет использовать 1-2 раза в день.

Неблагоприятные побочные реакции

1. Нарушение образования хрящевой ткани, что было доказано на животных моделях, в связи с чем фторхинолоны противопоказаны беременным, на фоне лактации и детям до 18 лет. Исключением является ципрофлоксацин, который, согласно инструкции, зарегистрированной в РФ, может назначаться детям с 3 лет для лечения сибирской язвы и с 5 лет для лечения инфекции, вызванной Ps. aeruginosa у больных с муковисцидозом).
2. Развитие тендинитов, что может вести к разрыву сухожилий (ахиллова).
3. Нарушение процесса реполяризации в кардиомиоцитах, что может проявляться на ЭКГ удлинением интервала QT и провоцировать развитие желудочковых аритмий.
4. Нейротоксичность – головная боль, головокружение, нарушение сна, судороги.
5. Аллергические реакции.
6. Антибиотик-ассоциированная диарея.
7. Кристаллурия, транзиторный нефрит.

Макролиды

14-членные	15-членные	16-членные

Эритромицин Кларитромицин Рокситромицин	Азитромицин	Спирамицин Джозамицин Мидекамицин

Общие свойства

Антибактериальные препараты группы макролидов характеризуются преимущественным воздействием на Гр(+) кокков и внутриклеточных возбудителей. При этом на фоне применения создаются высокие концентрации АБП преимущественно в тканях, значительно превышающие таковые в плазме крови. Кроме того, макролиды обладают рядом дополнительных свойств, не связанных непосредственно с антибактериальным действием: противовоспалительным, иммуномодулирующим, мукорегулирующим.

Спектр действия

	Эритромицин	Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицин	Спирамицин	Джозамицин
	Гр(+) аэробы					
Str. pyogenes	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Str. pneumoniae(ПЧП)	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Str. pneumoniae (ПРП)	++	++	++	++	++	++
St. epidermidis (MSSE)	++	++	++	++	++	++
St. aureus (MSSA)	++	++	++	++	++	++
S.epidermidis (MRSE)	0	0	0	0	0	0
St. aureus (MRSA)	+	+	+	+	+	+
E. faecalis	0	0	0	0	0	0
	Гр(-) аэробы					
Haemophilusinfluenzae	0	+	++	0	0	0
Moraxella catarrhalis	+	++	++	++	++	++
Escherichia coli	0	0	0	0	0	0
Klebsiellapneumoniae	0	0	0	0	0	0
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	0	0	0
	Анаэробы					
Bacteroidesfragilis	0	0	0	0	0	0
Clostridium difficile	0	0	0	0	0	0
Clostridium perfringens	+	+	+	+	+	+
Clostridium tetani	+	+	+	+	+	+
Peptostreptococcus spp.	0	0	+	0	++	0
	«Атипичная» микрофлора					
Chl. pneumoniae	+++	+++	+++	+++	+++	+++
M. pneumoniae	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Комментарии к спектру действия АБП группы макролидов

Макролиды обладают достаточно высокой активностью против Str. pyogenes, однако по данным исследований в Москве и Санкт-Петербурге в РФ отмечается высокий уровень резистентности у S. pneumonia (> 30%), в связи с чем макролиды не рекомендуются в качестве стартовой терапии при лечении внебольничной пневмонии средне-тяжелого и

тяжелого течения, особенно в монотерапии. Для 16-ти членных макролидов (джозамицин, спирамицин) отмечается сохранение активности против ряда штаммов S. pneumonia и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам. Антистафилококковая активность макролидов несколько снижена вне зависимости от химического строения.

Препараты группы макролидов сохраняют высокую активность в отношении внутриклеточных возбудителей. Кларитромицин обладает активностью в отношении H.pylori, и, несмотря на нарастающую резистентность, входит в стартовые схемы эрадикационной терапии.

Особенности фармакокинетики

Препараты группы макролидов хорошо проникают в органы и ткани, создают высокие внутриклеточные концентрации. Эритромицин, по сравнению с другими АБП данной группы, обладает нестабильными показателями биодоступности при приеме внутрь, т.к. частично инактивируется под действием соляной кислоты. Эритромицин и кларитромицин являются ингибиторами цитохрома Р450 (в основном изоформы CYP3A4), что может влиять на фармакокинетику других лекарственных средств. Выводятся макролиды преимущественно желчью.

Неблагоприятные побочные реакции

1. Макролиды обладают прокинетическим действием (стимуляция моторики ЖКТ), что у 20-30% пациентов может проявляться болями в животе, тошнотой, рвотой, метеоризмом, диареей.
2. Пилоростеноз у новорожденных детей (эритромицин).
3. Холестатический гепатит, повышение активности печеночных трансаминаз.
4. Кардиотоксичность (увеличение интервала QT, возникновение риска желудочковых аритмий).
5. Аллергические реакции.
6. Тромбофлебиты при внутривенном введении.
7. Вторичные инфекции.

Линкозамиды

Природный	Линкомицин
Полусинтетический	Клиндамицин

Препараты обладают узким спектром активности, в основном против Гр(+) микрофлоры (стафилококков и стрептококков), а также против анаэробов.

Как правило формируется перекрестная резистентность к обоим АБП данной группы и возможна перекрестная резистентность с АБП группы макролидов.

Особенности фармакокинетики

Линкомицин при приеме внутрь плохо всасывается в ЖКТ, особенно после приема пищи, клиндамицин обладает большей биодоступностью при приеме внутрь и более стабильной фармакокинетикой. Препараты хорошо распределяются в организме, создают высокие концентрации в костной ткани, мокроте, желчи, плевральной жидкости. Метаболизируются в печени, выводятся через желчь, при тяжелой патологии печени длительность выведения из организма может значительно увеличиваться.

Комментарии к спектру действия АБП группы линкозамидов

Клиндамицин является более активным препаратом в отношении Гр(+) микрофлоры, особенно стафилококков, а также обладает большей активностью против анаэробов. В связи с низкой активностью препаратов против Clostridiumdifficile на фоне приема линкозамидов по статистике относительно чаще отмечается развитие диареи, асоциированной с клостридиальной инфекцией.

Спектр действия линкозамидов

	Гр(+) аэробы								«Атипичная микрофлора»	
	Str. pyogenes	Str. pneumoniae(ПЧП)	Str. pneumoniae (ПРП)	St. epidermidis (MSSE)	St. aureus (MSSA)	S.epidermidis (MRSE)	St. aureus (MRSA)	E. faecalis	Chl. pneumoniae	M. pneumoniae
Линкомицин	+++	+++	++	++	++	0	+	0	0	0
Клиндамицин	+++	+++	+++	++	+++	0	+	0	0	0

	Гр(-) аэробы					Анаэробы				
	Haemophilus influenzae	Moraxella catarrhalis	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa	Bacteroides fragilis	Clostridium difficile	Clostridium perfringens	Clostridium tetani	Peptostreptococcus spp.
Линкомицин	0	0	0	0	0	++	+	++	++	+++
Клиндамицин	0	0	0	0	0	++	+	++	++	+++

Нежелательные побочные реакции

1. Боли в животе, тошнота, диспептические явления.
2. Аллергические реакции.
3. Нейтропения, тромбоцитопения.
4. C. difficile – ассоциированная диарея (псевдомембранозный колит).
5. Гипотензия и изменения на ЭКГ при быстром в/в введении больших доз.

Нитроимидазолы - метронидазол, тинидазол, орнидазол, ниморазол, секнидазол.

Метронидазол

Наиболее часто в хирургической практике применяется метронидазол. Препарат обладает узким спектром активности, не действует на большинство Гр(-) и Гр(+) аэробных бактерий, но обладает высокой активностью против простейших (трихомонады, лямблии, амебы, лейшмании и т.д.) и анаэробов (Bacteroidesfragilis, Cl. difficile, Cl. perfringens, Cl. tetani, Peptostreptococcusspp.).

Особенности фармакокинетики: хорошо всасывается при приеме внутрь, распределяется в организме, создавая высокие концентрации в желчи, полостях абсцессов печени, тазовых органах, в плевральном экссудате, проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно (60-80%) с мочой, частично с желчью.

Нежелательные побочные реакции

1. Диспепсические явления (тошнота, рвота, анорексия, металлический привкус во рту).
2. Гематотоксичность (лейкопения, нейтропения).
3. Нейротоксичность (головная боль, нарушение движения, тремор, судороги).
4. Аллергические реакции.

5. Дисульфирамоподобный эффект (непереносимость алкоголя вследствие ингибирования метронидазолом фермента альдегиддегидрогеназы в печени и накопления ацетальдегида, эффект наблюдается при приеме алкоголя одновременно с метронидазолом и до 48 ч. после прекращения применения препарата).

6. Флебит, тромбофлебит при в/в введении.

7. Зуд, жжение при местном (интравагинальном) применении соответствующих лекарственных форм.

8. Фотодерматит (при наружном применении).

ГЛАВА 6. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Инфекционный эндокардит

В зависимости от основных возбудителей и связанных с этим особенностей антибактериальной терапии инфекционные эндокардиты подразделяют на следующие основные категории:

- инфекционный эндокардит естественных клапанов;
- инфекционный эндокардит у наркоманов, использующих в/в путь введения наркотических веществ;
- инфекционный эндокардит искусственных (протезированных) клапанов:
- ранний (развивающийся в течение 60 дней после операции) - чаще вследствие контаминации клапанов или в результате периоперационной бактериемии;
- поздний (развивающийся более чем через 2 мес после операции) - может иметь одинаковый патогенез с ранним инфекционным эндокардитом, но более продолжительный инкубационный период; может также развиться в результате транзиторной бактериемии.

В зависимости от характера течения заболевания выделяют *острый* и *подострый инфекционный эндокардит*. Однако наиболее существенным является подразделение по бактериальной этиологии, так как это определяет выбор АМП и продолжительность терапии.

Наиболее частые возбудители:

- стрептококки (до 60%), из которых чаще всего Strept. Viridans (зеленящий стрептококк – 30-40%), который обычно ассоциируется с подострым течением заболевания. Факторы, способствующими его активации: являются манипуляции в полости рта, хирургические вмешательства, тонзиллиты, фарингиты, синуситы и так называемый «оральный сепсис», возникающий после экстракции зубов;
- энтерококки - частота значительно увеличилась, характеризуются злокачественным течением и устойчивостью к большинству широко используемых антибиотиков. Энтерококковые эндокардиты встречаются у больных, перенесших полостные операции на брюшной полости или гинекологические операции.
-S. Aureus – риск повышается на фоне хирургических и кардиохирургических вмешательств, в том числе при проведении инвазивных методов исследования сердечно-сосудистой системы, а также остеомиелита, абсцессов различной локализации, наркомании. Инфекционный эндокардит, вызванный золотистым стафилококком, отличается острым течением заболевания и частым поражением интактных клапанов.

В последние годы возрастает частота инфекционных эндокардитов, вызываемых грамотрицательной микрофлорой (кишечная, синегнойная палочки, микроорганизмы группы HACEK – чаще всего Haemophilus spp.).

Эмпирическая терапия

	Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
ИЭ без пороков клапанов, сердечной недостаточности и факторов риска S. Aureus Поздний послеоперационный ИЭ (более 2 мес)	Strept. viridans Enterococcus spp. S. aureus НАСЕК	Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2-2,4 г 3-4 р/сут Или Ампициллин/сульбактам в/в 3 г 4 р/сут ± Гентамицин в/в 3 мг/кг/сут в 2-3 введения	**= как при подозрении на S. aureus и Enterococcus** ванкомицин в/в 15-20 мг/кг 2 р/сут или даптомицин в/в 6-10 мг/кг 1 р/сут + Гентамицин в/в 3 мг/кг/сут в 2-3 введения или ± ципрофлоксацин в/в 400 мг 2 р/сут или вн. 500 мг 2 р/сут	При остром течении из-за высокого риска S. Aureus предпочтительно назначение схемы даптомицин+гентамицин 4-6 нед.
Наркоманы в/в	S. aureus Enterococcusspp.	Оксациллин в/в 2-3 г 4 р/сут Или Цефазолин в/в 2 г 3 р/сут ± Гентамицин в/в 3 мг/кг/сут в 3 введения	Ванкомицин в/в 15-20 мг/кг 2 р/сут или Даптомицин в/в 6-10 мг/кг 1 р/сут ± Гентамицин в/в 3 мг/кг/сут в 3 введения Или нетилмицин в/в 2-3 мг/кг 2 р/сут	
Ранний послеоперационный (до 2 мес после операции)	S. aureus Strept. Epidermidis Enterobacteriaceae (Гр (-)) Дифтероиды	ванкомицин в/в 15-20 мг/кг 2 р/сут + рифампицин вн, в/в 0,6 г 1 р/сут + Гентамицин в/в 3 мг/кг/сут в 3 введения 2 недели	даптомицин в/в 6-10 мг/кг 1 р/сут (4-6 нед) + Гентамицин в/в 3 мг/кг/сут в 3 введения (2 нед) или рифампицин вн, в/в 0,6 г 1 р/сут (4-6 нед)	
При известной этиологии				
	Strept.	Пенициллин в/в 3-4 млн. Ед 6 р/сут Ампициллин в/в 3 г 4 р/сут Цефтриаксон в/в 2 г 1 р/сут	даптомицин в/в 6-10 мг/кг 1 р/сут (4 нед) ванкомицин в/в 15-20 мг/кг 2 р/сут(4 нед)	Нет схем с ЦС III поколения длительностью менее 4 нед без гентамицина. ЦС III поколения

	Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
		Длительность 4 нед!!! **Если + гентамицин - сокращение терапии до 2 нед**		рекомендованы только при подтвержденной стрептококковой этиологии заболевания.

Если подтверждена этиология S. Aureus – длительность терапии до 6 нед (даптомицин, ванкомицин, рифампицин), гентамицин до 2 нед.

Enterococcusspp. – длительность терапии гентамицином только увеличивается до 4-6 нед.

Профилактика ИЭ должна проводиться пациентам группы высокого риска, которые подвергаются инвазивным стоматологическм манипуляциям (манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, перфорация слизистой оболочки полости рта).

К пациентам высокого риска относятся больные, имеющие:

1) Искусственные клапаны сердца или оперированные клапаны сердца (пластика)
2) ИЭ в анамнезе
3) Врожденные пороки сердца (цианотические врожденные пороки сердца без хирургической коррекции, после полной коррекции в течение 6 мес. после операции, при наличии остаточных дефектов или имплантированных устройств).

Схемы профилактики:

- амоксициллин внутрь 2 г. за 1 час до процедуры (при невозможности перорального приема может быть назначен ампициллин, цефазолин, цефтриаксон) в\в за 30 мин до процедуры.
- при аллергии к пенициллинам – клиндамицин 600 мг внутрь за 1 час до процедуры.

До начала эмпирической терапии обязательно проведение микробиологического исследования (3 образца крови по 7-10 мл с интервалом 1 час). Если состояние стабильное желательно дождаться результатов до начала терапии. При получении результатов – коррекция терапии.

Инфекции мочевыводящих путей

	Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
Цистит				
Острый неосложненный	E. coli Др. Enterobacteri-aceae (Гр (-)) S. saprophyticus	1) фосфомицина трометамол внутрь 3 г однократно 2) нитрофурантоин вн. 0,05-0,1 г 4 р/сут 5-7 дней 3) фуразидин вн. 0,1 г 3 р/сут 5-7 дней	**Нежелательно применять ФХ и ЦС III поколения из-за риска формирования резистентной микрофлоры** 4) Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/сут или Цефтибутен вн 0,4 г 1 р/сут 7 дней 5) ципрофлоксацин вн. 0,5 г 2 р/сут или левофлоксацин вн. 0,5 г 1 р/сут Назначение норфлоксацина считается малоэффективным	
Профилактика рецидива: (рецидивирующий цистит = >3 обострений в год)	При рецидивирующем течении цистита рекомендуют дополнительное обследование по выявлению провоцирующих факторов (анатомические особенности локализации уретры у женщин, посткоитальные обострения, наличие ЗППП). Для профилактики рецидивов – возможно применение иммуномодулятора уро-ваксом (лиофилизированный лизат бактерий E. coli, при рецидивирующем течении по 1 капс. 6 мг 1 р/сут утром до 3 мес.), курсовое назначение фитопрепаратов (канефрон, монурел и др.). при выраженной связи обострения с половым актом прием АБП (нитрофурантоин, фуразидин) за 0,5-1 час до или после полового акта.			
Беременные бессимптомная бактериурия и	E. coli – 80% Enterobacteriaceae (Гр (-))	1) фосфомицина трометамол внутрь 3 г. однократно 2) Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/сут или Цефтибутен вн 0,4 г 1 р/сут 7 дней	1) Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/сут 7 дней	
Беременные острый цистит				
Установка уретрального катетера	E. coli Enterobacteriaceae (Гр (-))	1) нитрофурантоин вн. 0,1 г 4 р/сут 5 дней 2) фуразидин вн. 0,1 г 3 р/сут 5 дней		
Осложненный цистит (в сочетании с аномалиями	E. coli Др. Enterobacteri-aceae (Гр (-)) S. saprophyticus	1) нитрофурантоин вн. 0,1 г 4 р/сут 2) фуразидин вн. 0,1 г 3 р/сут 3) Левофлоксацин вн. 0,5 г 1 р/сут 4) Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3	не мене 7 дней	

	Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
МВП, обструкцией, МКБ, СД)	Enterococcus	р/сут 5) Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/сут		
Пиелонефрит				
Острый неосложненный (не требует госпитализации)	E. coli (85%) Enterobacteriaceae (Гр (-))	1) Цефтибутен вн 0,4 г 1 р/сут 2) Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/сут 3) Левофлоксацин вн 0,5 г 1 р/сут	Альтернатива - Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут	**14 дней**
Осложненные инфекции МВП (после катетеризации, обструкции, в сочетании с МКБ, СД)	E. coli Enterobacteriaceae (Гр (-)) Pseudomonas aeru-ginosa	Не требующий госпитализации – Левофлоксацин внутрь 0,5-0,75 мг 1р/сут Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/сут		
	Высокий риск БЛРС (+) м/о	Ципрофлоксацин в/в 0,4-0,6 г 2 р/сут или левофлоксацин в/в 0,5 г 1 р/сут ± амикацин 15-20 мг/кг 1 р/сут	Имипенем в/в 0,5 г 4 р/сут или меропенем в/в 1,0 г 3 р/сут или эртапенем в/в 1,0 г 1 р/сут или цефоперазон/сульбактам в/в 2 г 2 р/сут или цефепим в/в, в/м 1-2 г 3 р/сут ± амикацин 15-20 мг/кг 1 р/сут	При подозрении на уросепсис отдавать предпочтение карбапенемам
Беременные	E. coli Enterobacteriaceae (Гр (-))	1) Цефтибутен вн 0,4 г 1 р/сут 2) Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/сут 3) Цефтриаксон в/в, в/м 2 г 1 р/сут	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/сут или в/в 1,2 г 3 р/сут	
Обострение хронического простатита	E. coli Enterobacteriaceae Микоплазма, уреаплазма	Доксициклин вн. 0,1 г 2 р/сут Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/сут Левофлоксацин вн. 0,5 г 1 р/сут		**2-6 нед**

Рекомендации по рациональной антибиотикотерапии в амбулаторных условиях:

Выбор АБП осуществляется с учетом следующих факторов:

1. Локализация инфекции, определяющая наиболее вероятных возбудителей
2. Использовать по возможности АБП с узким спектром действия для снижения риска формирования резистентной микрофлоры как у патогенных, так и у сапрофитных штаммов (концепция «параллельного ущерба»)
3. Выявление пациентов с потенциальным наличием резистентных штаммов

- госпитализация в предшествующие 3 мес.
- Прием АБП по любому поводу в предшествующие 3 мес.
- Пребывание в домах длительного ухода
- Дети младшего возраста, посещающие дошкольные учреждения
- Лечение в дневных стационарах поликлиники
- гемодиализ

При необходимости преодоления резистентности штаммов пневмококка рекомендовано у пациентов с факторами риска:

- увеличить дозу амоксициллина до 3 г (по 1 г 3 р/сут)
- амоксициллина/клавуланата до 3-4 г (по амоксициллину)
- не назначать макролидные АБП (14 и 15-ти членные)
- возможно назначение парентеральных цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон 2 г в сутки)
- резервные препараты – респираторные фторхинолоны (левофлоксацин 750-1000 мг/сут), моксифлоксацин (400 мг/сут), спарфлоксацин (400 мг/сут)

4. наиболее частые ошибки АБТ в амбулаторной практике:

- назначение ко-тримаксозола и гентамицина для лечения инфекций дыхательных путей
- нефторированных хинолонов для лечения инфекций МВП
- ампициллин внутрь для лечения инфекций дыхательных путей (низкая биодоступность)
- норфлоксацин для лечения пиелонефрита

Инфекции верхних дыхательных путей

	Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
Острый средний отит	S. pneumonia H. influenza реже S.pyogenes	Амоксициллин 0,5-1,0 г вн. 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут (амоксициллин сандоз)	1) Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут Амоксициллин/сульбактам вн. 1,0 г (по амоксициллину) 3 р/сут 2) Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/сут Кларитромицин вн. 0,5 г 2 р/сут 3) цефдиторен 0,2 г вн. 2 р/сут	Длительность терапии 5 дней
Острый риносинусит, острый отит		**Предшествующая АБТ в течение 1 месяца, неэффективность амоксициллина** (возбудители те же)		
		Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут Амоксициллин/сульбактам вн. 1,0 г (по амоксициллину) 3 р/сут	3) цефдиторен 0,4 г вн. 2 р/сут Цефтриаксон 1,0 г в/м 1 р/сут **(3 дня)** 4) левофлоксацин 0,5 г вн 1р/сут Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1р/сут Гемифлоксацин вн. 0,32 г 1 р/сут	Курс 7 дней
Признаки острого бактериального риносинусита, требующие назначения антибиотиков: 1) Симптомы инфекции не купируются или отсутствует положительная динамика в течение 10 дней, или большинство симптомов, присутствующих на момент начала заболевания (ринорея, кашель, лихорадка), персистируют более 10 дней 2) Выраженные симптомы на начало заболевания - высокая температура, наличие гнойного отделяемого из носа, болезненность в области придаточных пазух, значительное нарушение общего состояния, которые персистируют в течение 3-4 дней, тенденция к развитию гнойно-септических процессов (орбитальных или внутричерепных) 3) Симптомы инфекции ВДП полностью или частично купировались в течение 3-4 дней, однако в течение 10 дней от момента начала заболевания отмечается рецидив с возобновлением всех симптомов АБП назначаются при среднетяжелой и тяжелой формах острого синусита. При легкой форме синусита АБП рекомендуется при персистировании симптоматики более 5 дней, а также больным с тяжелой сопутствующей патологией (СД, иммунокомпрометированным пациентам)				
Острый риносинусит	Без риска антибиотикорезистентности S. pneumonia	Амоксициллин 0,5 г вн. 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут (амоксициллин сандоз)	1) ИЗП 2) цефдиторен 0,2 г вн. 2 р/сут 3) ***респираторные ФХ*** *лучше*	Курс 5-7 дней *«альянс» не предлагает*

	Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
	H. influenza M. catarrhalis Анаэробы		*зарезервировать???* Левофлоксацин 0,5 г вн 1р/сут Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1р\сут Гемифлоксацин вн. 0,32 г 1 р/сут	*использовать макролиды???*
Обострение хронического риносинусита	Полимикробная этиология S. pneumonia H. influenza + Анаэробы (увеличивается роль анаэробов) **На фоне сахарного диабета**	1) Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут Амоксициллин/сульбактам вн. 1,0 г (по амоксициллину) 3 р/сут	1) Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/сут Гемифлоксацин вн. 0,32 г 1 р/сут 2) клиндамицин вн. 0,3 г 4 р/сут Линкомицин вн. 0,5 г 2-3 р/сут 3) цефиксим 0,4 г вн 1 р/сут + клиндамицин вн. 0,3 г 4 р/сут	Длительность 10-14 дн
	Клиндамицин обладает активностью против анаэробов и ПРП, но не действует на H. Influenzae; *цефиксим действует на H. Influenzae, но обладает невысокой активностью против S. Pneumonia и не действует против анаэробов*			
Острый тонзиллит	Вирусы S.pyogenes	Амоксициллин 0,5 г вн. 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут *Феноксиметилпенициллин вн. 0,25 г 3 р/сут*	1) Цефалексин вн.0,5 г 4 р/сут Цефдиторен вн. 0,2 г 2 р/сут Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/сут 2) азитромицин 1-й раз 0,5 г, затем 0,25 г со 2-го по 5-й день Джозамицин вн. 0,5-1,0 г 3 р/сут Кларитромицин вн. 0,5 г 2 р/сут Спирамицин вн. 3 млн Ед. 2 р/сут 3) клиндамицин 0,15 г 4 р/сут	Длительность 10 дней, азитромицин – 5 дней

Инфекционное обострение ХОБЛ

	Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
Без факторов риска:				
	Вирусы H. influenza S. pneumonia M. catarrhalis	Амоксициллин 0,5 г вн. 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут (амоксициллин сандоз)	1) Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут Амоксициллин/сульбактам вн. 1,0 г (по амоксициллину) 3 р/сут 2) макролиды: Азитромицин 0,5 г 1 р/сут 5 дней Джозамицин 1,0 г 2 р/сут Кларитромицин вн. 0,5 г 2 р/сут	*(есть кларитромицин с замедленной формой высвобождения для инфекций дыхательных путей 0,5 г 1 р/сут)*
С факторами риска:ОФВ <50% должного, > 4 обострений в год, возраст более 65 лет Хронические сопутствующие заболевания (СД, ХСН, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся органной недостаточностью)				
	H. influenza S. pneumonia + энтеробактерии	1) Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут Амоксициллин/сульбактам вн. 1,0 г (по амоксициллину) 3 р/сут 2) парентерально: Цефтриаксон в/м, в/м **1,0 г 2 р/сут** Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут	3) цефдиторен 0,2 г 2 р/сут 4) левофлоксацин 0,5-0,75 г вн 1р/сут Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/сут Гемифлоксацин вн. 0,32 г 1 р/сут Парентерально: Левофлоксацин в/в 0,5 г 1 р/сут Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/сут	
Осложненное + факторы риска инфицирования P.aeruginosa: ОФВ1< 30% от должного Наличие бронхоэктазов				

	Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
Предшествующее выделение P.aeruginosa из мокроты Госпитализация по поводу обострения < 12 мес Недавний прием системных ГКС (в дозе более 10 мг/сут по преднизолону) Недавний прием системных АБП (за последние 3 мес)				
	То же + P.aeruginosa	Прием внутрь: 1) левофлоксацин 0,75 г вн 1р/сут 2) ципрофлоксацин вн. **0,75 г 2 р/сут**	**Парентерально ЛС с антисинегнойной активностью** Цефепим в/в 2 г 2 -3 р/сут Цефтазидим в/в 2 г 2-3 р/сут Левофлоксацин в/в 0,5 2 р/сут Ципрофлоксацин в/в 0,6-0,8 г 2 р/сут Имипенем, меропенем Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам 4 г 3 р/сут	

Пневмония внебольничная

	Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
Амбулаторные пациенты (нетяжелая пневмония) без факторов риска резистентных возбудителей				
	S. pneumonia M. Pneumonia C. pneumonia H. influenza	Амоксициллин 0,5 г вн. 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут Джозамицин вн. 1,0 г 2 р/сут Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/сут Кларитромицин вн. 0,5 г 2 р/сут		
Амбулаторные пациенты (нетяжелая пневмония) с факторами риска резистентных возбудителей - сопутствующие заболевания (ХОБЛ, СД, ХСН, ХПН, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение) Прием АБП более 2-х дней в течение последних 3 мес.				
	S. pneumonia C. pneumonia H. influenza S. aureus Энтеробактерии	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/сут или 1,0 г 2 р/сут Амоксициллин/сульбактам вн. 1,0 г (по амоксициллину) 3 р/сут **Добавить макролид при неэффективности стартовой терапии (азитромицин, спирамицин, джозамицин)*	Цефдиторен 0,2-0,4 г 2 р/сут Левофлоксацин 0,5-0,75 г вн 1р/сут Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1р/сут Гемифлоксацин вн. 0,32 г 1 р/сут	
Госпитализированные пациенты, нетяжелое течение (вне ОРИТ)				
	S. pneumonia C. pneumonia H. influenza S. aureus Энтеробактерии	1) Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м 1,0 г (по амоксициллину) 3 р/сут 2) Цефтриаксон в/м, в/м 1,0 г 2 р/сут Цефотаксим в/м, в/в 1-2 г 3 р/сут Цефепим в/в 2 г 2 р/сут Цефтаролин в/в 0,6 г 2 р/сут Цефдиторен вн. 0,4 г 2 р/сут 3) эртапенем 1,0 г в/в, в/м 1 р/сут	±макролид к каждой позиции (азитромицин, кларитромицин в/в и вн.) Предпочтительно ступенчатая терапия!! Или левофлоксацин 0,5 вн, в/в 0,5 г 1-2 р/сут Моксифлоксацин в/в, вн. 0,4 г 1 р/сут	
Госпитализированные пациенты, тяжелое течение (ОРИТ) – комбинированная терапия ИЗП или ЦС III, IV, V + макролид в/в или респираторные ФХ в/в + ЦС III				

	Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
При подозрении на аспирацию – ИЗП, карбапенемы (подозрение на анаэробную м/ф)				

ГЛАВА 7. ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Боль - неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах такого повреждения. Право пациента на облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами закреплено законодательно в ст. 19 Федерального закона от 21.11.2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан» в Российской Федерации». Боль испытывают 41-77% пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболеваниях, 47-50% пациентов, имеющих почечную недостаточность, 67% пациентов с ХОБЛ, 47% с болезнью Альцгеймера и другими деменциями, 89% с ревматоидным артритом, 64% с сахарным диабетом, 90% пациентов с мультирезистентным туберкулезом. Боль является одним из основных симптомов, причиняющих страдания при злокачественных новообразованиях (ЗНО). На начальных стадиях опухолевого процесса 35–50% больных жалуются на боль, при прогрессировании ЗНО их число увеличивается до 75%, а в терминальной стадии – до 95–100%.

Классификация боли по патофизиологическому механизму:

− ноцицептивная – соматическая или висцеральная;

− нейропатическая – периферическая или центральная;

− дисфункциональная.

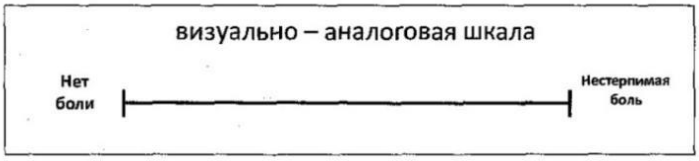
Ноцицептивная висцеральная боль возникает при повреждении симпатически иннервируемых внутренних органов (при поражении поджелудочной железы, стенок желудка и кишечника, растяжении капсулы печени и пр.).

Соматическая боль возникает при повреждении или стимуляции кожи тела, а также при повреждении мышц, суставов и костей.

Нейропатическая боль является результатом повреждения нервной системы на периферическом или центральном уровне или при возникновении патологического процесса в соматосенсорной системе.

Дисфункциональная боль возникает при отсутствии видимого органического повреждения. Главное отличие дисфункционального типа боли в том, что не удается выявить причину боли или органические заболевания, которые могли бы объяснить ее происхождение (например, фибромиалгия, головная боль напряжения и психогенные боли).

Любое восприятие боли субъективно. Интенсивность боли оценивается по нумерологической оценочной шкале (НОШ) или по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), которая не содержит градуировки. Больному предлагается на шкале отметить свое восприятие боли (от минимальной до нестерпимой), что позволяет затем количественно выразить оценку в процентах от 0 до 100%. Для более точного диагноза оценку интенсивности боли у пациента проводят раздельно: при движении и в состоянии покоя.



Шкалы для оценки боли у детей

1. У детей в возрасте до года используют «Шкалу оценки боли у новорожденных/детей до 1 года» (Neonatal Infant Pain Scale, NIPS).

2. Для детей в возрасте до трех лет– «Поведенческую шкалу» FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability). Шкала учитывает выражение лица, движения ног, характер крика, а также насколько ребенок поддается успокаиванию, и особенности его поведения.

3. Для оценки боли у детей в возрасте от трех до семи лет используется «Рейтинговая шкала Вонга-Бейкера оценки боли по изображению лица» (Face scale).

4. Шкала рук (Hand scale) применяется для оценки уровня боли у детей старше трех лет. Она оказывает колебания боли от отсутствия (сжатая в кулак рука) до очень сильной боли (полностью разжатая рука).

5. ВАШ или НОШ используются для детей старше 7 лет.

Общие принципы терапии хронической боли

1. Прием лекарственных препаратов «через рот» (перорально), при этом следует исключить все инъекционные формы анальгетиков, проводить терапию с использованием неинвазивных лекарственных форм (таблетки, капсулы, сиропы, трансдермальные терапевтические системы и т.д.).

2. Фармакотерапия «по часам» – анальгетики следует назначать регулярно по схеме, в соответствии с длительностью эффекта препарата, исключая возможность «прорывов» боли.

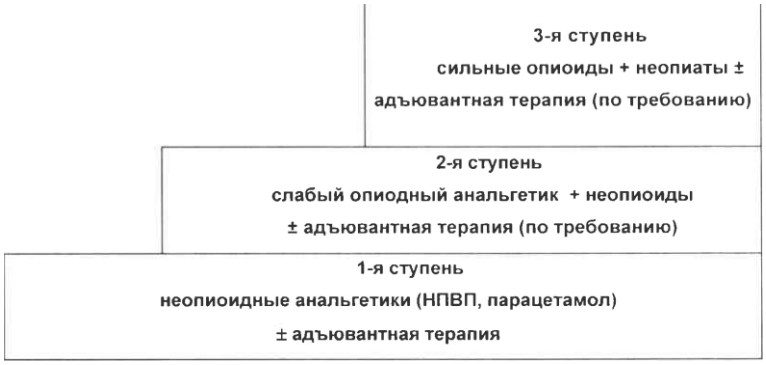
3. Прием лекарственных препаратов в режиме «по восходящей» – подбор препаратов осуществляется неопиоидными анальгетиками при слабой боли, «мягкими» опиоидами при умеренной боли и сильными опиоидными анальгетиками по мере нарастания интенсивности боли.

4. При выборе препаратов использовать «индивидуальный подход» – подбор для каждого конкретного пациента наиболее эффективного анальгетика в нужной дозе с наименьшими побочными эффектами с учетом особенностей его физического состояния.

5. «С вниманием к деталям», то есть учет особенностей каждого пациента, назначение коанальгетиков и адъювантных средств, проведение мониторинга за больными.

Основные принципы ведения ноцицептивных и нейропатических болей были сформулированы ВОЗ в 1986 году и представлены в виде «обезболивающей лестницы», где в качестве основной терапии предлагалось использовать неопиоидные и опиоидные анальгетики, а также препараты-адъюванты и нефармакологические методы как важное дополнение к основному лечению, позволяющее достичь лучшего контроля над болью.

Лестница обезболивания ВОЗ



Тактика ведения хронического болевого синдрома

Ступень 1 Терапия слабой боли.
Интенсивность боли оценивается пациентом в пределах 40% по НОШ (ВАШ)

Пациенту следует назначить неопиоидные анальгетики. При выборе препарата следует учитывать гепатотоксичность и нефротоксичность, присущие всем неопиоидным анальгетикам, а также гастротоксичность неселективных НПВП, риски со стороны сердечно-сосудистой системы при применении селективных НПВП группы коксибов.

Основные используемые неопиоидные анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Применение неопиоидных анальгетиков / НПВП показано в большинстве случаев на всех этапах терапии боли. Препараты имеют общий механизм действия - ингибирование циклооксигеназы, снижение образования из арахидоновой кислоты простагландинов (E1, I2, F2a и др.) и тромбоксанов, что позволяет тормозить воспаление, уменьшать боль, снижать повышенную температуру тела.

В последние годы обнаружено, что циклооксигеназа представлена в организме тремя изоформами: ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3. ЦОГ-1 является структурным ферментом и участвует в синтезе простагландинов, обеспечивающих регуляцию физиологического состояния клеток. ЦОГ-2 осуществляет синтез простагландинов при воспалительных процессах в организме. При воспалении содержание ЦОГ-2 в тканях возрастает более, чем в 50 раз. ЦОГ-3 преимущественно локализована в нервных клетках ЦНС.

Основное терапевтическое действие НПВП преимущественно обусловлено влиянием на ЦОГ-2, а нежелательные побочные эффекты связаны с угнетением ЦОГ-1.

Классификация НПВП

Неселективные ингибиторы ЦОГ: «традиционные" НПВП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, лорноксикам).

Селективные ингибиторы ЦОГ-1: низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2: мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб.

Селективные ингибиторы ЦОГ-3: ацетаминофен (парацетамол).

Парацетамол (ацетаминофен) обладает болеутоляющим и жаропонижающим эффектами, практически не оказывает противовоспалительного действия. Парацетамол и препараты на его основе назначаются в разовой дозе 500–1000 мг каждые 4–6 часов. Доза не должна превышать 4 г/сут. Длительность приема высшей суточной дозы не более 5–7 дней. При заболеваниях печени требуется соблюдать осторожность, так как препарат обладает дозозависимой гепатотоксичностью. Возможно применение при беременности. Антагонистом парацетамола является ацетилцистеин. Парацетамол входит в состав комбинированных препаратов (парацетамол + ибупрофен, парацетамол + трамадол).

Особенности лекарственных взаимодействий парацетамола:

- в высоких дозах повышает эффект антикоагулянтных препаратов;
- совместное назначение с гепатотоксическими препаратами (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, трициклические антидепрессанты) повышает риск развития тяжелых интоксикаций;
- длительное совместное использование парацетамола и НПВП повышает риск развития «анальгетической» нефропатии и почечного папиллярного некроза, наступления терминальной стадии почечной недостаточности.

Парацетамол выводится почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов, только 3% в неизмененном виде.

Метамизол натрия (анальгин) назначают для системной терапии при невозможности применения парацетамола или НПВП. Метамизол натрия: разовая доза 250–1000 мг, суточная доза 2000 мг. Интервал приема 8-12 ч. Входит в состав комбинированных ЛС в сочетании со спазмолитиками - «Баралгин», «Спазган» и др.

Предостережения: нефротоксичен (олигурия, анурия, протеинурия, интерстициальный нефрит), гематотоксичен (агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения). Метамизол натрия увеличивает риск побочного действия пероральных сахароснижающих ЛС, непрямых антикоагулянтов, глюкокортикостероидов. Одновременное назначение с другими. неопиоидными анальгетиками может привести к усилению их токсичности. Миелотоксические ЛС усиливают проявления гематотоксичности препарата.

НПВП противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в стадии обострения, состояниях гипокоагуляции (гемофилия, геморрагический диатез, тромбоцитопения), при бронхиальнай астме, тяжелой хронической сердечной недостаточности, гиповолемии, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, состояниях, сопровождающихся гиперкалиемией. Все НПВП в той или иной степени могут вызывать осложнения со стороны пищеварительного тракта: диспепсию, язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, железодефицитную анемию вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), вызвать обострение воспалительных заболеваний кишечника; осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (повышение артериального давления, декомпенсацию сердечной недостаточности), повышают риск «кардиоваскулярных катастроф» (инфаркт миокарда, ишемический инсульт); негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции; кожные реакции и бронхоспазм.

Нестероидные противовоспалительные препараты, применяемые для терапии боли

Препарат	**Разовая доза (мг)**	**Суточная доза (мг)**	**Интервал приема, ч**	**Селективность в отношении ингибиции ЦОГ-2**
Ибупрофен	100, 200, 400	1200 (до 2400)	4-6	неселективный
Диклофенак	25, 75, 100	150	8	неселективный
Кетопрофен	50, 100, 150	300	6-8	неселективный
Лорноксикам	4, 8, 16	16	8-12	неселективный
Мелоксикам	7, 5, 15	15	24	умеренно селективный
Нимесулид	50, 100	200	12	умеренно селективный
Целекоксиб	100, 200	400	12-24	высокоселективный
Эторикоксиб	60, 90, 120	60 - 120	24	высокоселективный

В период лечения необходимо контролировать состояние желудочно-кишечного тракта с целью раннего выявления эрозивно-язвенного поражения, а также мониторировать показатели сердечно-сосудистой системы.

Для предотвращения осложнений необходим учет факторов риска и назначение наиболее безопасного НПВП, для снижения риска развития НПВП-гастропатии - дополнительное назначение гастропротективных препаратов (ингибиторов протонной помпы). Предпочтение следует отдавать НПВП, имеющим высокую эффективность и наименьшие побочные эффекты, у пациентов с высоким риском развития НПВП-гастропатии - высокоселективным препаратам.

Режим дозирования неопиоидных анальгетиков / НПВП для парентерального введения

Лекарственный препарат	Разовая доза	Путь введения	Длительность действия	Высшая суточная доза	Примечания
Метамизол натрия (анальгин)	500-1000 мг (1-2 мл) Высшая разовая доза 1000 мг (2 мл)	в/в, в/м	8-12 часов	2000 мг (4 мл)	Продолжительность лечения не более 5 дней. При назначении анальгина необходимо помнить, что комбинированные препараты Ревалгин, Спазган, Баралгин также содержат метамизол натрия!
Парацетамол	1000 мг (100 мл)	в/в	4-6 часов	4000 мг (400 мл)	Длительность в/в инфузии 15 мин. Интервал между введениями не менее 4 ч
Кеторолак (кеторол, кетанов)	30 мг (1 мл) Высшая разовая доза 60 мг в/м и 30 мг в/в	в/в, в/м	4-6 часов	90 мг (3 мл) (возраст более 65 лет – 60 мг)	Парентеральное введение препарата не должно превышать 2 суток! Противопоказано совместное применение с другими НПВП, антикоагулянтами, пентоксифиллином.
Кетопрофен	Кетонал, кетопрофен 100-200 мг (2-4 мл) Артрозилен: 160 мг (2 мл)	в/м, в/в	12-24 часа	200 мг (4 мл) 320 мг (4 мл)	Парентеральное введение препарата не должно превышать 3 суток.
Декскетопрофен (дексалгин)	50 мг (2 мл) каждые 8–12 ч	в/м, в/в	6-8 часов	150 мг (6 мл)	Парентеральное введение препарата не должно превышать 2 суток.
Диклофенак	75 мг (3 мл)	в/м	8-12 часов	150 мг (6 мл)	Внутримышечное введение препарата не должно превышать 2 суток.

Ступень 2. Терапия умеренной боли.

Слабые опиоидные + неопиоидные анальгетики +/- вспомогательная терапия.

При умеренной боли восприятие боли по НОШ (ВАШ) оценивается пациентом в пределах 40-70%.

Пероральный путь введения препаратов является предпочтительным. Для пациентов, у которых адекватный контроль боли не достигается регулярным пероральным приемом парацетамола или НПВП, в лечение добавляют опиоидный анальгетик 2-й ступени (например, кодеин или трамадол). В качестве альтернативы возможно использование низких доз опиоидных анальгетиков 3-й ступени (морфин и др.).

Трамадол (капсулы, таблетки) применяется для терапии умеренной боли 2-й ступени в суточной дозе до 400 мг (у лиц старше 75 лет – 300 мг/сут).

Трамадол – препарат сложного анальгетического действия и является слабым агонистом опиоидных мю-рецепторов, что обусловливает такие симптомы как сухость во рту, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, заторможенность. Препарат блокирует обратный захвата норадреналина и серотонина в нейрональных синапсах в результате чего возможна парадоксальная стимуляция ЦНС: ажитация, тревожность, тремор, эйфория, эмоциональная лабильность, галлюцинации.

Трамадол несовместим в одном шприце с растворами диклофенака, диазепама, нитроглицерина. Индукторы микросомального окисления (карбамазепин, барбитураты) уменьшают выраженность анальгезирующего эффекта и длительность действия трамадола.

Метаболизируется препарат в печени с образованием активных метаболитов, 94% выводится почками. С учетом генетических особенностей активности цитохрома Р450 у 8 - 10% пациентов европеоидной расы трамадол не оказывает обезболивающего эффекта. При неэффективности или плохой переносимости трамадола следует назначать отечественный опиоидный препарат пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (сублингвальные таблетки).

Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (просидол) является синтетическим опиоидным агонистом, по силе действия сопоставим с тримеперидином. Хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта, применяется в виде подъязычных (защечных) таблеток по 20 мг. Препарат обладает выраженным спазмолитическим, сосудорасширяющим и умеренным противокашлевым действием, не применяется при стоматите, гингивите и других заболеваниях полости рта. Начальная разовая доза 10–20 мг (по ½-1 таб) защечно или под язык, возможно повышение дозы до 30–40 мг. Эффект обезболивания начинается через 5–10 мин, максимальная суточная доза при терапии умеренной боли – 12 мг, при сильной боли максимально разрешенная доза –240 мг.

В качестве коанальгетиков могут дополнительно применяться кортикостероиды, НПВП, спазмолитики, миорелаксанты (толперизон), антиконвульсанты, антидепрессанты, а также бисфосфонаты (при костных метастазах).

Дополнительно к препаратам 2-й ступени целесообразно назначить терапию, уменьшающую побочные эффекты анальгетиков: ингибиторы протонной помпы, бензодиазепины, слабительные, противорвотные, антигистаминные препараты.

Ступень 3. Лечение сильной (нестерпимой) боли.
Сильные опиоидные + неопиоидные анальгетики +/-вспомогательная терапия.

В случае, если интенсивность боли оцененная по НОШ (ВАШ) превышает 70%, доза трамадола 400 мг/сут в сочетании с НПВП или ацетаминофеном не эффективна, пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин 20 мг (подъязычные таблетки) не дает облегчения боли на 4-6 часов, следует начинать терапию сильными опиоидными анальгетиками.

На первых этапах лечения, если нет объективных причин для иного пути введения, необходимо назначать их в пероральных формах, преимущественно таблетированных. Подбор дозы для базового обезболивания начинается с титрования дозы препаратами короткого действия с последующим переходом на пролонгированные препараты. Следует учитывать, что при перерасчете дозировки с парентерального пути введении на оральный используется коэффициент 1:3 или 1:2 (парентеральный:энтеральный). При необходимости перехода с одного опиоидного анальгетика на другой (ротация опиоида) необходимо выбранную эквипотенциальную дозу нового препарата при первом приеме снизить на 30-

50%, а затем, при отсутствии неблагоприятных эффектов, постепенно повышать до необходимой дозы.

Морфин в таблетках пролонгированного действия следует принимать независимо от приема пищи, но с достаточным количеством жидкости. Эффективная доза морфина пролонгированного действия при переходе со 2-й ступени составляет 30 мг дважды в сутки, стартовой же может быть 10-20 мг дважды в сутки с титрованием дозы. Биодоступность морфина при приеме внутрь составляет 30-50%. Морфин не имеет «потолка» анальгетического действия, при длительном применении дозы могут возрастать в десятки раз относительно стартовой. Морфин метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, которые выводятся преимущественно почками – 85%, с желчью – 10%. Из-за особенностей элиминации следует снижать его дозу у пациентов с нарушением кишечного пассажа (при запорах), почечной и печеночной недостаточностью. У пациентов с выраженной степенью печеночной и почечной недостаточности следует использовать фентанил.

Оксикодон+налоксон в таблетках пролонгированного действия назначается при сильной боли, начиная с дозы 30-40 мг в сутки. Оксикодон после приема внутрь имеет высокую абсолютную биодоступность (до 87%), оказывает выраженное анальгетическое действие; метаболизируется с образованием активных метаболитов при участии системы цитохрома Р450. Налоксона гидрохлорид при приеме внутрь практически не всасывается, уменьшает выраженность нарушений функций кишечника (тошнота, запоры) за счет локального конкурентного воздействия на опиоидные рецепторы. Для терапии сильной боли применяют оксикодон +налоксон в дозах: 10 мг/ 5 мг; 20 мг/10 мг; 40 мг/20 мг. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 80 мг оксикодона гидрохлорида и 40 мг налоксона гидрохлорида

Тапентадол - новый анальгетик смешанного действия, неселективный агонист σ-, μ-и κ-рецепторов центральной нервной системы. Эффективность его анальгетического действия сходна с эффектами морфина. Оказывает противокашлевое действие, в терапевтических дозах не угнетает дыхание. Тапентадол в таблетках пролонгированного действия следует принимать через каждые 12 часов. Коррекции доз у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью, а также с легкой печеночной недостаточностью не требуется.

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Альтернативой пероральным препаратам являются ТТС, содержащие фентанил или бупренорфин. ТТС являются препаратами первого выбора у пациентов, которые не могут принимать препараты через рот или трансмукозально (защечно или под язык), например, при мукозитах, язвенном или опухолевом поражении слизистой полости рта, дисфагии, у пациентов с гастро-и еюностомами.

ТТС фентанила матриксного типа представляет собой полупрозрачный пластырь, в котором действующее вещество – фентанил внедрено в проницаемую мембрану с адгезивным слоем. Фентанил - самый сильный опиоидный анальгетик, применение которого следует начинать с самых низких доз и обязательным титрованием эффективной суточной дозы. В отличие от морфина, он имеет неактивные метаболиты и является преимущественным препаратом выбора для пациента со средней и тяжелой степенью почечной и печеночной недостаточности. Дозы для терапии сильной боли: 25; 50, 75 и 100 мкг/ч. Действие одного пластыря ТТС фентанила длится 72 часа (3 сут).

Особенности диагностики и лечения нейропатической боли

Нейропатическая боль является результатом повреждения нервной системы на периферическом или центральном уровне либо патологического процесса в соматосенсорной системе, сопровождает тяжелые ноцицептивные болевые синдромы, но может встречаться как самостоятельный вид. Пациент описывает нейропатическую боль как необычную (например, жгучую, стреляющую, “как удар электротоком”, прострел,

чувство «бегания мурашек», ощущение «битого стекла под кожей» и др.); участок поверхности кожи рядом с местом локализации боли может быть лишен чувствительности, либо чувствительность настолько высока, что даже легкое прикосновение ткани оказывается болезненным (аллодиния).

Причины возникновения нейропатической боли: компрессия (сдавление нерва опухолью и др.); вирусное повреждение: Herpes Zoster (опоясывающий лишай); токсическая лекарственная полинейропатия (побочное действие химиотерапии или противотуберкулезных препаратов); диабетическая, алкогольная, токсическая и др. виды полинейропатии; фантомный болевой синдром, постмастэктомический болевой синдром и др.; постинсультная боль; боль при рассеянном склерозе, при болезни Паркинсона, сирингомиелии и др.

Основные препараты для терапии нейропатической боли

Препарат	**Разовая доза, мг**	**Суточная доза, мг**	**Элиминация**	**Особенности при использовании у взрослых пациентов**
Прега-балин	50; 75; 150; 300	300-600	Не подвергается метаболизму в печени; выводится в неизменном виде почками до 98%.	Имеет низкую токсичность, наилучший профиль переносимости, чем другие антиконвульсанты. С осторожностью назначается при почечной недостаточности, заболеваниях поджелудочной железы.
Габа-пентин	150–300	900-1800 (до 3600)	Не подвергается метаболизму в печени; выводится в неизменном виде почками.	Возможны (в первые дни приема) головокружение, диарея, двоение в глазах, нарушение речи, сонливость. Антациды (содержащие Al3+ и Mg2+) снижают биодоступность на 20%.
Карба-мазепин	100-200	400-600 до 1600	Подвергается метаболизму в печени с образованием активных метаболитов, которые выводится почками 95%.	При длительном приеме возможны лейкопения и агранулоцитоз, имеет самую высокую гепато- и нефротоксичность из всех вышеперечисленных антиконвульсантов. С осторожностью назначается у пациентов пожилого возраста
Амитри-птилин	10–25	10–50 до 200	Подвергается метаболизму в печени с образованием активных метаболитов, которые выводится почками 80%.	Высокоэффективен, но при длительном приеме возможны лейкопения и агранулоцитоз, имеет самую высокую гепато- и нефротоксичность, кардиотоксичен, противопоказан при глаукоме, аденоме предстательной железы и др. Не следует повышать дозу более 25–50 мг в сутки, не следует назначать одновременно с трамадолом
Дуло-ксетин	30–60	60–120	Подвергается метаболизму в печени с	С осторожностью назначается пациентам с кардиальной патологией, стенокардией,

Препарат	Разовая доза, мг	Суточная доза, мг	Элиминация	Особенности при использовании у взрослых пациентов
			образованием неактивных метаболитов, которые выводится почками	глаукомой, почечной и печеночной недостаточностью. В первые дни приема возможны тошнота, рвота, головокружение, астения, бессонница, повышенная возбудимость, повышение АД, гиперемия кожи
Лидокаин ТТС (пластырь)	от 1 до 3 пластырей, на больное место на 12 ч с последующим перерывом на 12 ч.		Не токсичен, не имеет лекарственных взаимодействий; т.к. лидокаин не попадает в системный кровоток	Назначается в качестве препарата первой линии при локальных невропатиях с преобладанием болевых расстройств кожной чувствительности. Не следует проводить аппликацию пластыря на поврежденную поверхность кожи.

ГЛАВА 8. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Классификация антикоагулянтов прямого действия

1. Нефракционированный гепарин (НФГ): Гепарин
2. Фракционированные низкомолекулярные гепарины (НМГ):
   - Надропарин кальций (Фраксипарин)
   - Эноксапарин натрий (Клексан, Гемапаксан, Эниксум)
   - Далтепарин натрия (Фрагмин, Дальтеп)
   - Парнапарин натрия (Флюксум)
3. Селективные ингибиторы фактора Ха:
   а) для парентерального применения - Фондапаринукс (Арикстра)
   б) для перорального приема:
      - Ривароксабан (Ксарелто)
      - Апиксабан (Эликвис)
4. Селективные ингибиторы тромбина (IIа):
   а) для перорального приема: -Дабигатрана этексилат (Прадакса)
   б) для внутривенного введения: - Бивалирудин

Нефракционированный гепарин

Гепарин представляет собой смесь фракций гликозаминогликанов (мукополисахаридов), состоящих из сульфатированных остатков D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты, с разной длиной полимерной цепи и разной молекулярной массой, колеблющейся от 2000 до 50000 дальтон. Для применения в качестве лекарственного препарата гепарин получают из слизистой оболочка кишечника свиней, а также из легких крупного рогатого скота.

Механизм действия гепарина основан на связывании с антитромбином III, служащим физиологическим ингибитором активированных факторов свертывания крови: IXа, Xа, XIа, XIIа и тромбина. После образования связи антитромбина III с гепарином активность и скорость ингибирования факторов свертывания возрастает в несколько десятков раз. Максимальное ингибирующее действие гепарин оказывает в отношении IIа-фактора (тромбин) и Ха-фактора.

Гепарин вводят подкожно и внутривенно (болюсно или капельно). Внутримышечное введение гепарина противопоказано из-за риска развития гематом. Антикоагулянтное действие при однократном в/в введении развивается через несколько минут, при п/к введении действие начинается через 20-30 мин. Подкожные инъекции предпочтительно выполнять в области передне-латеральной стенки живота.

Варианты применения НФГ

Путь введения	Длительность действия	Выраженность эффекта
в/в	2 – 6 ч	++++
п/к	8-12 ч	++

Показания к применению нефракционированного гепарина: профилактика и терапия тромбоэмболических заболеваний и их осложнений, тромбообразования при операциях на сердце и кровеносных сосудах, при остром инфаркте миокарда, для поддержания жидкого состояния крови в аппаратах искусственного кровообращения и гемодиализа, для предотвращения свёртывания крови при лабораторных исследованиях, тромбозе глубоких вен.

Недостатки гепарина:

1. Относительно низкая биодоступность при подкожном введении – 15-20%.
2. Быстрая элиминация из организма, что требует частого введения препарата в течение суток.

3. Высокий риск геморрагических осложенений, обусловленный низкой селективностью влияния гепарина на факторы свертывания. При этом высокомолекулярные фракции гепарина обеспечивают нейтрализацию Ха-фактора и IIа-фактора в равной степени (в соотношении 1:1). Неспецифичность действия в отношении ключевых факторов свертывания способствует высокому риску развития избыточной гипокоагуляции на фоне применения гепарина.

4. Необходимость мониторирования показателя АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), поскольку подбор дозы гепарина требует постоянного проведения лабораторного контроля показателей свертывающей системы. Целевое значение АЧТВ на фоне применения гепарина - в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории. При непрерывной инфузии гепарина натрия определяют АЧТВ каждые 4 часа до достижения целевого уровня показателя, в дальнейшем определяют АЧТВ каждые 6 часов. При подкожном пути введении рекомендован контроль АЧТВ через 4-6 часов после инъекции с последующей коррекцией дозы при необходимости. При подкожном введении с профилактической целью малых доз гепарина (5000 МЕ 2-3 раза в день) контроль АЧТВ не обязателен.

5. Высокая вариабельность клинического эффекта, относительная “непредсказуемость” эффекта. При этом непрерывная внутривенная инфузия гепарина является наиболее эффективным способом применения гепарина, так как обеспечивает более стабильную гипокоагуляцию и реже вызывает кровотечения.

6. Возможность развития иммунной тромбоцитопении с парадоксальным повышением опасности тромбозов. Тромбоцитопения, вызванная гепарином, не зависит от дозы и способа введения препарата. Данное осложнение следует предполагать в случае снижения тромбоцитов ниже 80 х 10^9/л или более чем на 50% от исходного уровня. В таких случаях следует отменить гепарин натрия. Если пациент нуждается в антитромботической терапии, следует использовать другие препараты.

7. Высокий риск развития остеопороза при длительном применении.

8. «Реактивация» гиперкоагуляции после одномоментного прекращения введения лечебных доз гепарина.

9. Высокий риск тромбоза на фоне резкого прекращения введения лечебных доз гепарина требует постепенной отмены препарата – снижение разовой дозы препарата с сохранением кратности введения.

Противопоказаниями к назначению гепарина являются кровотечения; гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе или в настоящее время (тромбоцитов менее 100 х 10^9/л); новорожденные, в особенности недоношенные или имеющие низкую массу тела (так как в состав препарата входит бензиловый спирт).

Лечение передозировки гепарина.Антидот гепарина – протамина сульфат. Назначается внутривенно капельно из расчета 1 мг препарата на 100 ЕД введенного гепарина.Через 30-60 мин после введения гепарина дозу протамина сульфата назначают из расчета 0,5 мг на 100 ЕД введенного гепарина. Протамина сульфат способен только частично устранить эффекты низкомолекулярных гепаринов (<60% анти-Ха-активности).

Фракционированные низкомолекулярные гепарины (НМГ)

Молекулы гепарина с молекулярной массой < 5400 Д в меньшей степени влияют на инактивацию тромбина с участием антитромбина III с одновременным сохранением блокирования активности Ха-фактора. Большая селективность действия в отношении Ха-фактора обеспечивает меньший риск развития геморрагическ х осложенений.

НМГ отличаются большей продолжительностью действия и более длительным Т½, что позволяет их использовать 1-2 раза в сутки. Биодоступность препаратов при подкожном введении составляет около 90% против 15-20% у нефракционированного гепарина. НМГ имеют более медленный и равномерный клиренс, меньше связываются с плазменными

белками и мембранами эндотелиальных клеток, способными нейтрализовывать их антитромботическую активность.

НМГ дозируются в международных единицах (МЕ) активности против Ха-фактора. Назначение НМГ не требует контроля АЧТВ, препараты могут быть отменены сразу, так как имеют минимальный риск рикошетного усиления тромбообразования. По сравнению с нефракционированным гепарином, НМГ при длительном применении реже вызывают тромбоцитопению и имеют низкий риск развития остеопороза.

Несмотря на сходные формы выпуска фракционированных гепаринов, необходимо помнить, что эти препараты не взаимозаменяемы. Смена одного лекарственного средства на другое может способствовать развитию геморрагических осложнений. Кроме того, для каждого препарата существует собственная схема режима дозирования для различных клинических ситуаций, поэтому замена препаратов с определением эквивалентных доз различных НМГ на основании их анти-Ха-активности недопустима.

Селективные ингибиторы активированного фактора X

Фондапаринукс – селективный ингибитор Ха-фактора для парентерального применения, не оказывает влияние на IIа-фактор и не оказывает существенного антиагрегационного действия на тромбоциты, что снижает риск аутоиммунной тромбоцитопении. Длительность антитромботичского эффекта составляет 24 часа. Отсутствует необходимость в мониторинге показателей коагулограммы.

Применяется для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов хирургического и терапевтического профиля, лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), острого коронарного синдрома (ОКС). Фондапаринукс вводится подкожно однократно в сутки в дозе 2,5 мг с целью профилактки ВТЭО и при ОКС, и в дозе 5-10 мг/сут (в зависимости от массы тела) при ТГВ и ТЭЛА.

Сравнительная характеристика антикоагулянтов прямого действия
для парентерального введения

Свойства	НФГ	НМГ	Фондапаринукс натрия
Молекулярная масса	3000 – 30000 Да	4000 – 6000 Да	1728 Да
Эффект через антитромбин III	+	+	+
Инактивация ФСК	IIа, Ха и др.	IIа, Ха	Ха
Соотношение активности Ха/IIа	1/1	2-8/1	-
Биодоступность при подкожном введении	< 40%	> 90%	100%
Связывание с белками плазмы	+ + +	+	±
Средний $T_{1/2}$	1,5 ч	3-6 ч	17-21 ч
Элиминация	Почки	Почки	Почки
Влияние на АЧТВ	Увеличивает	Мало влияют	Не влияет

Антикоагулянты непрямого действия (АКНД)

I. Производные монокумарина:
- варфарин (мареван)
- аценокумарол (синкумар)

II. Производные индандиона:
- фениндион (фенилин)

Среди всех АКНД наиболее применяемым в клинической практике является варфарин из-за более высокой прогнозируемости терапевтического эффекта в сравнении с другими препаратами этой группы.

Механизм действия варфарина

Варфарин является антагонистом витамина К. Под воздействием активной формы витамина К происходит карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты факторов свертывания II, VII, IX, X, благодаря чему они приобретают способность связываться с ионами Ca^{2+} и прикрепляться к фосфолипидам мембран тромбоцитов в ходе реакций коагуляционного каскада. Варфарин ингибирует витамин К-редуктазу и витамин К-эпоксидредуктазу, нарушая тем самым образование активной формы витамина К. В результате в печени происходит синтез неактивных факторов свертывания.

Варфарин после приема внутрь подвергается полной абсорбции, связь с белками плазмы составляет 97-99%, что может приводить к риску лекарственного взаимодействия на уровне конкурентной связи с белками-переносчиками. Варфарин проникает через плаценту, но не секретируется с грудным молоком. $T_{1/2}$ рацемического варфарина – 40 ч.

Назначение антикоагулянтов непрямого действия требует постоянного мониторинга лабораторных показателей коагулограммы для осуществления контроля эффективности и безопасности назначения препарата. С целью стандартизации метода контроля действия пероральных антикоагулянтов рекомендуется проводить протромбиновый тест с представлением результатов в виде МНО (международное нормализованное отношение)– теста, приведенного к единому стандартному образцу и рекомендованное ВОЗ. Норма МНО для здоровых индивидуумов 0,8 - 1,3. Цель терапии АКНД – удлинить МНО и достигнуть целевого диапазона (определяется в зависимости от патологии).

Алгоритм подбора дозы варфарина

Первые 2 дня – 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина Насыщающая доза может быть уменьшена при возрасте старше 70 лет, при содержании белка в сыворотке крови < 60 г/л, массе тела менее 60 кг		
3-й день	Утром определить МНО	
	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня
	МНО 2,0-3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1-2 дня
	МНО 3,0-4,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня
	МНО >4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня
4-5-й день	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность определения МНО – 1 раз в 2 дня с использованием алгоритма 3-го дня	

После стабилизации показателя контроль осуществляется один раз в неделю в течение первого месяца терапии, затем один раз в месяц. Более частое определение МНО требуется при нестабильных результатах, изменении дозы препарата или при назначении сопутствующей терапии.

Побочные эффекты варфарина

1. Наиболее серьезным и частым побочным эффектом применения антикоагулянтов непрямого действия является риск **кровотечения**.

Геморрагические осложнения могут усиливаться на фоне одновременного приема препаратов с высоким сродством к белкам плазмы, которые могут вытеснять варфарин из связи с альбуминами, повышать его свободную фракцию в крови и способствовать развитию осложнений (например, НПВП).

Основной способ профилактики кровотечения – регулярный контроль МНО с проведением коррекции режима дозировки в случае превышения целевых значений показателя.

Рекомендуемый диапазон МНО (целевые значения) при терапии АКНД

Показания	Значения МНО
Профилактика тромбозов центрального венозного катетера	Мини-дозы без контроля МНО
Лечение венозных тромбоэмболий Лечение тромбоэмболий легочной артерии Профилактика венозных тромбоэмболий Профилактика системных тромбоэмболий при фибрилляции предсердий, пороках сердца Профилактика системных тромбоэмболий при механических протезах клапанов сердца (двустворчатые клапаны в аортальной позиции) Профилактика системных тромбоэмболий при биопротезах клапанов сердца, остром переднем Q- инфаркте миокарда Вторичная профилактика инфаркта миокарда при наличии противопоказаний к аспирину Критическая ишемия нижних конечностей	**2,5 (2,0-3,0)**
Профилактика системных тромбоэмболий при протезах клапанов сердца: ➢ двустворчатые или одностворчатые клапаны в митральной позиции; ➢ фибрилляция предсердий; ➢ дополнительные факторы риска. Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме	**3,0 (2,5-3,5)**

Тактика ведения больных, получающих варфарин, при высоких значениях МНО или при кровотечении

МНО	Кровотечение	Действия
< 5	нет	Снизить дозу или пропустить прием варфарина. Мониторировать МНО более часто и возобновить прием препарата в более низкой дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона.
5,0 – 9,0	нет	Пропустить прием варфарина 1-2 раза. Мониторировать МНО ежедневно и возобновить прием в измененной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Возможно также пропустить прием варфарина и ввести витамин K_1 (1-2,5 мг п/о).
> 9,0	нет	Приостановить лечение варфарином и ввести витамин K_1 в более высокой дозе (2,5-5 мг п/о) с ожиданием, что МНО существенно уменьшится в ближайшие 24-48 ч. Мониторировать МНО ежедневно и при необходимости использовать витамин K_1 в дополнительных дозах. Возобновить прием варфарина в меньшей дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона.
любое	серьезное	Приостановить лечение варфарином и использовать витамин K_1 (10 мг в виде медленной в/в инфузии), дополненный свежезамороженной плазмой, концентратом протромбинового комплекса или рекомбинантным фактором свертывания крови VIIa. При необходимости введение витамина K_1 можно повторить через 12 ч.

В случае выполнения хирургического вмешательства – необходимо прекратить прием варфарина за 5 суток до операции с достижением уровня МНО менее 2. Возобновление приема препарата - в день операции.

2. Редкие побочные эффекты – диарея, повышение активности АСАТ, АЛАТ, экзема, некроз кожи; васкулиты, выпадение волос.

3.Тератогенность. При приеме варфарина в первом триместре беременности развивается фетальный варфариновый синдром(варфариновая эмбриопатия или кумариновая эмбриопатия). Характеризуется скелетными дефектами, которые включают носовую гипоплазию, опущение или сужение спинки носа, сколиоз и кальцификацию в позвоночнике, бедренной и пяточной костях. У плода могут возникать аномалии конечностей, такие как брахидактилия или слаборазвитые конечности. Варфарин проходит через плацентарный барьер и может вызвать кровотечения у плода.

Фармакогенетические особенности применения варфарина. Зависимость оптимальной дозы варфарина от генетических факторов достигает 50%. В российской и европейской популяции от 20 до 30% людей имеют «дефектные» гены, отвечающие за неадекватный эффект организма на среднюю стандартную дозу варфарина. Наиболее значимые гены, определяющие индивидуальную реакцию на терапию «Варфарином»: CYP2C9, CYP4F2, VKORC1. Цитохромы CYP2C9 и CYP4F2 – это ферменты, отвечающие за метаболизм варфарина,VKORC1 – это субъединица 1 комплекса эпоксидредуктаза–витамин К, ключевого фермента цикла витамина К.

Начальная доза варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитана с помощью on-line-калькулятора (www.warfarindosing.org) или с помощью модуля «Фармакогенетика» программы PharmSuite (http://pharmsuite.ru): рассчитывается индивидуальная начальная доза варфарина, далее доза препарата подбирается по МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. При использовании генетического тестирования для подбора дозы варфарина, частота нежелательных лекарственных реакций снижается в 5 раз.

Реакции лекарственного взаимодействия АКНД

Влияние лекарственных средств на эффект варфарина может быть реализовано за счет различных механизмов:

- влияние на метаболизм варфарина в печени;
- влияние на абсорбцию или элиминацию варфарина;
- влияние на связь варфарина с белками плазмы.

Наиболее акутальные примеры лекарственного взаимодействия варфарина

АКНД	Препараты	Результаты взаимодействия
Варфарин	Амиодарон	Усиление антикоагулянтных свойств варфарина
	Пропафенон	
	Дилтиазем	
	Фенофибрат	
	Симвастатин	
	Тиазидные диуретики	Возможно снижение эффективности АКНД
	Флуконазол	Усиление антикоагулянтных свойств варфарина
	Цефалоспорины	
	Фторхинолоны	
	НПВС	НПВС вытесняют АКНД из связи с белками, усиливая их антикоагуляционный эффект
	Омепразол	Замедление элиминации варфарина
	Рифампицин	Индукция ферментов системы цитохрома P_{450} с увеличением скорости метаболизма варфарина и снижением его эффекта
	Карбамазепин	

Пациенты, длительно принимающие варфарин, чувствительны к колебаниям уровня витамина К, поступающего с пищей. Увеличение поступления витамина К в составе зеленых овощей или листьев салата может приводить к снижению эффективности варфарина. Напротив, уменьшение поступления в организм витамина К, например, на фоне нарушения функции желудочно-кишечного тракта, может усилить эффект варфарина с развитием избыточной гипокоагуляции.

Пероральные антикоагулянты прямого действия (ПАПД)

1. Селективные ингибиторы тромбина (IIa):

- Дабигатран (Прадакса)

2. Селективные ингибиторы фактора Ха:

- Ривароксабан (Ксарелто) и Апиксабан (Эликвис)

Дабигатран – высокоспецифичный ингибитор тромбина, обратимо связывается с активным центром IIa-фактора, взаимодействуя как со свободным тромбином, так и с тромбином, уже связанным со сформированным тромбом.

Препарат представлен неактивным предшественником – дабигатраном этекселатом, который превращается в печени в активный метаболит – дабигатран. В процессе метболизма препарата не участвуют изоферменты системы цитохрома P_{450}.

Пик концентрации и антикоагуляционного эффекта наступает через 30 мин – 2 ч после приема, $T_{1/2}$ составляет 8 ч. после однократного применения и 12-17 ч. на фоне регулярного приема. Препарат выделяется в неизменном виде, 80% через почки и 20% через печень.

Показания к применению:

- профилактика венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций: рекомендованная доза составляет 220 мг 1 р/сут (2 капс. по 110 мг); - для пациентов с умеренным нарушением выделительной функции почек 150 мг 1 р/сут.

- профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий - рекомендованная доза составляет 150 мг 2 р/сут (300 мг/сут); для пациентов ≥ 80 лет, с высоким риском кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥3), умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин), принимающих препараты ингибиторы Р-гликопептида (амиодарон, верапамил и др.) – доза 110 мг 2 р/сут;

- лечение острой ТЭЛА и ТГВ: после парентерального введения антикоагулянта в течение не менее 5 дней, дабигатран назначается внутрь по 150 мг 2 раза в день до 6 месяцев.

Ривароксабан (Ксарелто) – высокоспецифичный прямой конкурентный и обратимый ингибитор фактора Ха, ингибирует как свободный Ха-фактор, так и связанный с фибрином. Способность блокировать Ха-фактор отличает препарат от лекарственного средства для парентерального введения (фондапаринукс), который действует через активацию антитромбина III.

Ривароксабан – активный препарат, обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь, связь с белками плазмы крови 92-95%. Большая часть дозы ривароксабана (2/3) подвергается метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов, которые в равных долях выводятся через ЖКТ и почки.

Не рекомендовано совместное назначение ривароксабана и препаратов кетоконазол (противогрибковое средство группы азолов) и ритонавир (ингибитор протеаз ВИЧ). Данные лекарственные средства являются ингибиторами фермента CYP3A4 и Р-гликопептида, что может приводить к существенному повышению концентрации ривароксабана в организме.

Применение ривароксабана одвременно с сильными индукторами цитохрома P_{450} (рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и др.) может сопровождаться изменением фармакокинетики препарата и уменьшением его эффекта.

Показания для применения:

- профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим вмешательствам на нижних конечностях. Рекомендованная доза - 10 мг 1 р/сут;

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. При нормальной выделительной функции почек рекомендованная доза 20 мг 1 р/сут, при умеренном нарушении (КК = 49-30 мл/мин) – 15 мг 1 р/сут;

- первичное лечение острой ТЭЛА и ТГВ по 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня, затем для продолжения лечения с целью профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА 20 мг 1 раз в сутки;

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин у больных после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинации с АСК или с АСК и тиенопиридинами (клопидогрел). Рекомендованная доза - 2,5 мг 1 р/сут, назначение ривароксабана проводится после отмены антикоагулянта для парентерального введения.

Апиксабан (Эликвис) – препарат является высокоселективным прямым ингибитором активированного Ха-фактора для перорального применения.

Большинство характеристик препарата сопоставимы с ривароксабаном: оба препарата являются активными веществами, подвергаются метаболизму с участием системы цитохрома P_{450} CYP3A4 и Р-гликопептида, имеют двойной путь выведения, однако для апиксабана выведение через ЖКТ выражено в большей степени, что может иметь некоторое преимущества для пациентов с нарушением выделительной функции почек.

Показания для применения:

- профилактика тромбоэмболических осложенений у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов - по 2,5 мг 2 р/сут;

- профилактика инсультов, системных тромбоэмболий и снижение смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения - по 5 мг 2 р/сут;

- первичное лечение острой ТЭЛА и ТГВ по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки длительно. Профилактика рецидива ТГВ и/или ТЭЛА 2,5 мг 2 раза в сутки (после завершения 6-месячной антикоагулянтной терапии).

При наличии почечной недостаточности из пероральных антикоагулянтов препаратами выбора являются ривароксабан и апиксабан, имеющие двойной путь выведения и разработанный режим дозирования.

На фоне приема пероральных антикоагулянтов прямого действия возможно изменение параметров коагулограммы (АЧТВ, ПТ, МНО), однако, данные показатели не стандартизованы для определения эффективности и безопасности данных препаратов.

Сравнительная характеристика пероральных антикоагулянтов

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мишень действия	4 фактора	IIa	Ха	Ха
Т достижения максимального эффекта	3-5 дней (до 10 дней)	1 час	1 час	1 час
Контроль МНО	+	-	-	-
Кратность назначения	1 р/сут	2 р/сут	1 р/сут	2 р/сут
Режим дозирования у больных с ФП	Индивидуальный (целевое значение МНО)	150 мг 2 р/сут при риске кровотечения 110 мг 2 р/сут	20 мг 1 р/сут	5 мг 2 р/сут при риске кровотечения 2,5 мг 2 р/сут
Путь выведения	(почки, печень) неактивные метаболиты	почки	двойной путь, преимущественно через почки	двойной путь, преимущественно через ЖКТ
Назначение при ХПН	+	110 мг 2 р/сут	15 мг 1 р/сут	2,5 мг 2 р/сут
Противопоказаны при уровне КК		КК<30 мл/мин	КК<15 мл/мин	КК<15 мл/мин

Принципы замены средства антикоагулянтной терапии

В реальной клинической практике достаточно часто встречаются ситуации, требующие перехода с одной группы антикоагулянтов на другую. Изменение фармакотерапии сопровождается повышением риска тромботических либо геморрагических осложнений, поэтому важно учитывать характеристики препаратов.

При переходе с антикоагулянта непрямого действия на пероральный антикоагулянт прямого действия	Прием ПАПД может быть начат, как только величина МНО станет ниже 2,0, поскольку все эти препараты характеризуются быстрым наступлением антикоагулянтного эффекта. Если величина МНО составляет 2,0-2,5, начать прием ПАПД лучше на следующий день. Если МНО более 2,5 целесообразно повторить его определение через 36-42 часа (для варфарина), после чего принимать решение о назначении ПАПД.
Переход с приема перорального антикоагулянта прямого действия на антикоагулянт непрямого действия	Переход может занять 5-10 дней. При этом в течение определенного периода времени, необходимого для достижения терапевтического диапазона МНО, ПАПД принимаются одновременно с АКНД. Поскольку ПАПД могут оказывать определенное влияние на величину МНО, в период их совместного приема крайне важно с практической точки зрения чтобы: а) изменение МНО осуществлялось непосредственно перед очередным приемом ПАПД; б) повторное определение МНО должно осуществляться через 24 часа после последнего приема ПАПД (т.е. только на фоне действия антагониста витамина К). Также рекомендуется тщательно мониторировать МНО в течение первого месяца после перехода с ПАПД на АКНД, до тех пор, пока не будут получены стабильные терапевтические значения МНО (2,0-3,0) на протяжении трех последовательных определений.
Переход с приема одного перорального антикоагулянта прямого действия на другой	Переход может быть осуществлен путём замены одного препарата на другой во время очередного приёма.
Переход с терапии нефракционированным гепарином на прием перорального антикоагулянта прямого действия	Переход может быть осуществлен сразу после прекращения внутривенной инфузии нефракционированного гепарина, период полувыведения которого составляет 2 часа.
Переход с низкомолекулярных гепаринов на пероральный антикоагулянт прямого действия	Вместо очередной инъекции принимается ПАПД.

Режим дозирования антикоагулянтов при почечной и/или печеночной недостаточности

<table>
<tr><th>Антикоагулянт</th><th>Режим дозирования при почечной недостаточности</th><th>Режим дозирования при печеночной недостаточности</th></tr>
<tr><td colspan="3">Парентеральные антикоагулянты</td></tr>
<tr><td>Гепарин</td><td>Лечебные дозы не корректируется. Подбор дозы под контролем АЧТВ.
При ХПН с осторожностью
У лиц старше 60 лет (в особенности, у женщин) повышен риск кровотечений, в связи с чем, доза гепарина у данной категории больных должна быть уменьшена.</td><td>Не изменяется
С осторожностью при тяжелых заболеваниях печени с нарушением белково-синтетической функции</td></tr>
<tr><td>Эноксапарин натрия</td><td>Применение эноксапарина натрия не рекомендуется у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (КК<15 мл/мин), кроме случаев профилактики тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа. При применении препарата с лечебной целью рекомендуется следующая коррекция режима дозирования.
Дозирование при КК ≥ 15 и < 30 мл/мин
<table>
<tr><td>Обычный режим дозирования</td><td>Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности</td></tr>
<tr><td>1 мг/кг п/к 2 раза в сутки</td><td>1 мг/кг п/к 1 раз в сутки</td></tr>
<tr><td>1,5 мг п/к 1 раз в сутки</td><td>1 мг/кг п/к 1 раз в сутки</td></tr>
<tr><td colspan="2">Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов <75 лет</td></tr>
<tr><td>Однократно: болюсное в/в введение в дозе 30 мг плюс 1 мг/кг п/к; с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки (максимально 100 мг для каждой из двух первых п/к инъекций)</td><td>Однократно: болюсное в/в введение в дозе 30 мг плюс 1 мг/кг п/к с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 1 раз в сутки (максимально 100 мг для первой п/к инъекции)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов ≥75 лет и старше</td></tr>
<tr><td>0,75 мг/кг п/к 2 раза в</td><td>1 мг/кг п/к 1 раз в</td></tr>
</table></td><td>В связи с отсутствием клинических исследований, следует соблюдать осторожность при назначении эноксапарина натрия пациентам с нарушением функции печени</td></tr>
</table>

Антикоагулянт	Режим дозирования при почечной недостаточности	Режим дозирования при печеночной недостаточности
	сутки без начального болюсного введения (максимально 75 мг для каждой из двух первых п/к инъекций) / сутки без начального болюсного введения (максимально 100 мг для первой п/к инъекции) **При применении препарата с профилактической целью рекомендуется следующая коррекция режима дозирования** Обычный режим дозирования / Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности 40 мг п/к 1 раз в сутки / 20 мг п/к 1 раз в сутки 20 мг п/к 1 раз в сутки / 20 мг п/к 1 раз в сутки	
Далтепарин натрия	У пациентов с тяжелой острой или хронической почечной недостаточностью (**КК<30 мл/мин)** введение далтепарина натрия в профилактической дозе 5000 МЕ один раз в сутки не приводит к избыточной антикоагуляции и не повышает риск кровотечений. Лечебные дозы корректируются под контролем анти-Ха активности в крови.	У пациентов с тяжелым нарушением функции печени необходимо снижение дозы, мониторирование анти-Ха активности
Надропарин кальция	При КК= 30-50 мл/мин профилактическая или лечебная доза должна быть снижена на 25-33%. При КК <30 мл/мин препарат противопоказан.	С осторожностью.
Фондапаринукс натрия	При КК <20 мл/мин препарат противопоказан. При КК = 20-30 мл/мин: <u>Профилактика венозной тромбоэмболии</u>: рекомендуемая дозировка препарата составляет 1,5 мг 1 раз в сутки или по 2,5 мг через день (т.е. приблизительно с интервалом в 48 ч). <u>Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии:</u> пациентам с КК менее 30 мл/мин назначать фондапаринукс натрия не следует. <u>Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без/с подъемом сегмента ST:</u> коррекция дозы не требуется у пациентов с КК более или равным 20 мл/мин.	Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью препарат следует назначать с осторожностью
ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Варфарин	Подбор дозы под контролем МНО Противопоказан при тяжелых заболеваниях почек	Противопоказан при тяжелых нарушениях функций печени;

Антикоагулянт	Режим дозирования при почечной недостаточности	Режим дозирования при печеночной недостаточности
		заболеваниях печени, протекающих с коагулопатией
Ривароксабан	Противопоказан при КК < 15 мл/мин. При КК=15-49 мл/мин принимается в течение 3 недель в обычной дозе - по 15 мг х 2 раза/сут внутрь, после 3 недель лечения – по 15 мг 1 р/сут. При применении в дозировке 10 мг/сут коррекции дозы не требуется.	Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, протекающих с коагулопатией, цирроз печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью
Апиксабан	Противопоказан при КК < 15 мл/мин При КК = 15-29 мл/мин дозирование: • при фибрилляции предсердий по 2,5 мг х 2 раза/сут внутрь • после ортопедических операций, для лечения ТГВ, ТЭЛА применять с осторожностью, доза не меняется	Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений
Дабигатрана этексилат	Противопоказан при КК < 30 мл/мин При умеренных нарушениях функции почек (КК = 30-50 мл/мин): • после ортопедических операций 150 мг х 1 раз/сут (2 капс по 75 мг) • пациенты с фибрилляцией предсердий, ТГВ, ТЭЛА – 150 мг х 2 раза/сут	Противопоказан при тяжелых нарушениях функций печени и заболеваниях печени, которые могут повлиять на выживаемость

ГЛАВА 9. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Острые респираторные вирусные инфекции *(ОРВИ)* – это группа острых инфекционных заболеваний респираторного тракта, проявляющееся воспалением верхних дыхательных путей, в большинстве случаев завершающееся спонтанным выздоровлением.

ОРВИ – самые распространенные болезни человека, на долю которых приходится более 90% всей инфекционной патологии. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 30 млн случаев ОРВИ.

Этиологическими агентами ОРВИ являются респираторные вирусы – риновирусы (30-50%), коронавирусы (10-15%), респираторно-синцитиальный вирус (5%), аденовирусы (менее 5%), энтеровирусы (менее 5%), а также вирусы гриппа (5-15%) и парагриппа (5%). Вирусы, способные вызывать тяжелые пневмонии, такие как MERS-CoV и SARS-CoV-2 (возбудитель новой короновирусной инфекции COVID-19), могут клинически протекать как сезонные ОРВИ.

Наиболее часто респираторные инфекции регистрируются у детей (в среднем 6-8 эпизодов в год), тогда как у взрослых их частота составляет не более 2-4 эпизодов в год.

Целью лечения респираторных вирусных инфекций и их бронхолегочных осложнений является быстрое и полное клиническое выздоровление больного.

Основные задачи терапии ОРВИ:

- подавление репликации вирусов на ранних сроках болезни;
- купирование клинических проявлений вирусной инфекции;
- укорочение периода лихорадки и других симптомов;
- профилактика и лечение осложнений.

На сегодняшний день медикаментозное этиотропное лечение при ОРВИ доказано только в отношении одного возбудителя – вируса гриппа. Противовирусное действие других препаратов носит неспецифический характер и, вероятно, относится к иммунотерапии.

Важным моментом является время начала противовирусного лечения, которое должно начинаться как можно раньше, с момента появления первых симптомов (в первые 48 часов болезни, для препарата занамивир – в первые 36 часов) до лабораторной верификации диагноза. Данная рекомендация применима ко всем группам пациентов, включая беременных женщин, детей раннего возраста, лиц пожилого возраста и пациентов с сопутствующей патологией.

Классификация противовирусных препаратов:

- Противогриппозные лекарственные средства (препараты прямого противовирусного действия):
- Блокаторы М2 – каналов вирусов гриппа А: амантадин, римантадин.
- Ингибиторы функции нейроминидазы вируса гриппа А и В: занамивир, осельтамивир.
- Ингибиторы гемагглютинина вируса гриппа/ингибитор фузии РНК-содержащих вирусов: умифеновир, энисамия йодид.
- Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты: ингавирин.
- Синтетический аналог нуклеозида гуанина – синтеза вирусных РНК: риамиловир.

1. Препараты широкого спектра действия:

- Интерферон альфа, интерферон гамма.
- Индукторы эндогенного интерферона: тилорон, меглумина акридонацетат, инозин пранобекс, кагоцел, эргоферон.

2. Противогерпетические лекарственные средства (аналоги нуклеозидов): ацикловир, валацикловир, фамцикловир.

3. Противоцитомегаловирусные лекарственные средства: ганцикловир, валганцикловир, иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный.

Противогриппозные лекарственные средства (препараты прямого действия)

Наилучший лечебный эффект достигается в случаях начала применения противогриппозных препаратов в первые 12 часов от начала болезни. При отсутствии лечения в ранние сроки прием противовирусных препаратов может быть начат на любом этапе разгара болезни, когда предполагается или документально подтверждена возможность текущей репликации вируса гриппа.

Амантадин, римантадин являются препаратами адамантанового ряда, которые блокируют белок M_2 (негликозированный мембранный белок, принимающий участие в функционировании ионных каналов и играет ключевую роль на ранних этапах вирусной инфекции), изменяют pH лизосом клетки, тем самым ингибируют репликацию вируса гриппа А, угнетают адсорбцию вируса на клетке, ингибируя проникновение вируса в клетку.

Препараты назначаются для лечения больных гриппом типа А. Снижает их эффективность отсутствие действия на вирусы гриппа типа В и С. Кроме этого, к амантадину, римантадину формируются нечувствительные варианты вируса гриппа, вызванные мутациями в белке M_2.Исследования показывают, что устойчивые к этим средствам вирусы появляются уже после 2-3 дней терапии. Причем такие вирусы способны передаваться при контактах. Из-за высокого распространения резистентности Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) не рекомендует использовать эти препараты для профилактики гриппа. Согласно российским клиническим рекомендациям «Грипп у взрослых», 2017 г. препараты адамантанового ряда (амантадин, римантадин) не рекомендованы для лечения гриппа.

Наиболее перспективными в лечении гриппа являются селективные ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир и занамивир. В отличие от адамантанов они эффективны как при гриппе А, так и В, а риск развития резистентности при их применении ниже, чем у блокаторов M_2-ионных каналов. При этом устойчивые к ингибиторам нейраминидазы штаммы обладают низкой патогенностью.

Осельтамивир и занамивир селективно ингибируют нейраминидазу вирусов гриппа А (в т.ч. H1N1) и В – фермента, способствующего попаданию вирусов к клеткам-мишеням респираторного тракта. Таким образом ингибиторы нейраминидазы тормозят рост вируса гриппа invitro, подавляют репликацию вируса и его патогенность invivo, предотвращают выброс вирусных частиц из клеток поверхностного эпителия дыхательных путей, уменьшая выделение вирусов гриппа А и В из организма. При использовании осельтамивира и занамивира в терапевтических дозах сокращается длительность лихорадки на 36 часов.

Применение лекарственных средств данной группы является эффективным способом профилактики гриппа, включая невакцинированных пациентов (80% эффективности при применении в течение 36 часов после контакта с больным), лиц, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях, больших производственных коллективах, у ослабленных пациентов), у детей старше 1 года.

Занамивир рекомендуется в случаях резистентности вируса А(H1N1) к осельтамивиру, при отсутствии препарата, беременным и пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Нежелательные побочные реакции (НПР) осельтамивира. У взрослых пациентов/ подростков наиболее частыми НПР являются тошнота, рвота и боли в животе, у детей до 1 года – рвота, диарея, опрелости, у детей более старшего возраста - рвота. Как правило, указанные реакции возникают на 1-2 день терапии и спонтанно разрешаются в течение последующих 1-2 дней.

Нежелательные побочные реакции занамивира: со стороны органов дыхания: бронхоспазм, одышка. Препарат не рекомендуется к применению у пациентов с

бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом, так как высока вероятность развития тяжелого бронхоспазма и/или ухудшения. Пациенты с сопутствующими заболеваниями дыхательных путей, принимающие ингаляционный занамивир, должны иметь при себе быстродействующий бронходилататор.

Комбинация ингибиторов нейраминидазы с другими препаратами опосредованного (непрямого) механизма действия не имеет достаточной доказательной базы и не внесена в инструкции по медицинскому применению препаратов.

Умифеновир **–** препарат группы индолов, сходен по структуре с индометацином. Ингибирует слияние липидной оболочки вируса с клеточными мембранами, а также оказывает умеренное иммуномодулирующее действие за счет усиления гуморального и клеточного иммунитета, фагоцитарной функции макрофагов.

Обладает широким спектром противовирусной активности. Согласно инструкции по медицинскому применению, специфически подавляет invitro вирусы гриппа А и В, включая высокопатогенные подтипы A(H1N1) pdm09 и A(H5N1), а также другие вирусы – возбудители ОРВИ, включая короновирус (Coronavirus), ассоциированный с тяжелым респираторным синдромом (ТОРС), риновирус, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус и вирус парагриппа.

Однако препарат не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа. Но рекомендован к применению Международным профессиональным сообществом по изучению гриппа и других респираторных вирусных заболеваний.

Нежелательные побочные реакции встречаются редко в виде аллергических реакций.

Риамиловир **–** препарат, обладающий широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов. Применяется в составе комплексной терапии гриппа у взрослых пациентов.

Согласно Клиническим рекомендациям «Грипп у взрослых», 2017 г. не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа.

Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты - препарат, действие которого связано со снижением репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержки миграции вновь синтезированного нуклеопротеида из цитоплазмы в ядро. Обладает противовоспалительным действием за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов и активности миелопероксида.

В доклинических и клинических исследованиях показана эффективность препарата в отношении вирусов гриппа типа А (A(H1N1), в том числе пандемический штамм A(H1N1) pdm09 («свиной»), A(H3N2) pdm09 и A(H5N1), A(H5N1) и типа В, аденовируса, вируса парагриппа, респираторно-синцитиального вируса; в доклинических исследованиях: короновируса, метапневмовируса, энтеровирусов.

Согласно Клиническим рекомендациям «Грипп у взрослых», 2017 г., препарт не входит в перечень лекарственных средств, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа.

Нежелательные побочные реакции встречаются редко в виде аллергических реакций.

У детей к препаратам первой линии этиотропной терапии гриппа относят: осельтамивир, занамивир (уровень убедительности рекомендаций А), умифеновир (уровень убедительности рекомендаций В). Рекомендован препаратимидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (уровень убедительности рекомендаций В) (согласно Клиническим рекомендациям «Грипп у детей», 2017 г.).

Энисамия йодид **–** оказывает ингибирующее влияние на процесс проникновения вирусов через клеточную мембрану, способствует повышению концентрации эндогенного интерферона в плазме крови в 3-4 раза, повышает резистентность организма к вирусным инфекциям. Эффективно подавляет действие вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ.

Показан для лечения гриппа и других ОРВИ, в том числе в составе комплексной терапии.

Нежелательные побочные реакции: реакции гиперчувствительности, сухость и горький привкус во рту, гиперсаливация, окрашивание языка в желтый цвет.

Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с заболеваниями щитовидной железы, особенно при гипертиреозе.

Интерфероны (IFN)

В повседневной клинической практике для лечения и профилактики вирусных инфекций применяют рекомбинантные итерфероны альфа, альфа-2b, интерферон гамма. Сам интерферон противовирусным действием не обладает, что не позволяет выработать вирусу резистентность к препаратам. Взаимодействует со специальными участками связывания на поверхности клеток, способствуя активации протеинкиназ и образованию низкомолекулярного ингибитора синтеза белков (2-5А-белок), стимулирующего эндонуклеазы, разрушающие РНК-вирусов и клеток хозяина.

Препараты интерферона, помимо противовирусного действия, способны активировать сниженный иммунитет (повышая фагоцитарную активность макрофагов и спонтанную токсичность натуральных киллеров), вызывать противоопухолевый и радиопротекторный эффекты.

Интерферон альфа (интерферон человеческий лейкоцитарный) **применяется с целью** профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. Начинать принимать препарат следует при угрозе заражения ОРВИ (перед контактом с зараженным человеком или перед посещением людного места в период эпидемии) и продолжать до тех пор, пока есть риск заболеть.

Нежелательные побочные реакции. Препарат хорошо переносится, но могут отмечаться аллергические реакции немедленного типа.

Интерферон альфа-2b (гриппферон)

Интерферон, входящий в состав препарата, оказывает прямое противовирусное действие (путем торможения прикрепления вируса и его «раздевания», индукции внутриклеточных белков и рибонуклеидов). Дополнительные свойства: выраженное иммуномодулирующее действие, противовоспалительное, дегидратирующий эффект с уменьшением отека слизистой и выделения из носа, улучшением носовое дыхания (благодаря полимерной основе).

Применяется с целью профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ у детей и взрослых.

Нежелательные побочные реакции: Не отмечено.

Применение интраназальных сосудосуживающих препаратов совместно с гриппфероном не рекомендуется, так как это способствует дополнительному высушиванию слизистой оболочки носа.

Интерферон альфа-2b (Виферон)

Основой виферона является рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, который обладает противовирусным, иммуномодулирующими, антипролиферативным и протективными свойствами. В состав препарата, кроме интерферона входят вспомогательные вещества антиоксидантного действия (Витамины Е и С), в результате чего возрастает специфическая противовирусная активность интерферона, усиливается его иммуномодулирующее действие.

Применение в форме суппозиториев обеспечивает длительную циркуляцию интерферона в организме (до 12 часов).

Применяется в качестве комплексной терапия различных инфекционно - воспалительных заболеваний у детей, в том числе новорожденных и недоношенных, а также взрослых пациентов: ОРВИ, включая грипп, пневмонию (бактериальную, вирусную, хламидийную), менингит (бактериальный, вирусный), сепсис, внутриутробную инфекцию

(хламидиоз, герпес, цитомегаловирусная инфекция, энтеровирусная инфекция, кандидоз, в том числе висцеральный, микоплазмоз).

Нежелательные побочные реакции. В редких случаях возможно развитие аллергических реакций (кожные высыпания, зуд).

Интерферон гамма человеческий рекомбинантный – иммунный интерферон, являющийся важнейшим противовоспалительным цитокином. Активирует эффекторные функции Т-лимфоцитов, тем самым вызывая гибель внутриклеточных паразитов, блокирует репликацию вирусных РНК и ДНК.

Применяется в качестве профилактики и лечения (в составе комплексной терапии) гриппа, включая грипп H1N1, H5N1.

Нежелательные побочные реакции: Не отмечено.

Согласно Клиническим рекомендациям «Грипп у взрослых», 2017 г. интерферон альфа-2b и интерферон гамма, вводимые интраназально, обладают опосредованным противовирусным действием на вирусы гриппа и при интраназальном применении концентрация действующего вещества, достигаемая в крови, не имеет клинической значимости. Используются в схемах комплексной терапии гриппа при первых признаках заболевания. Не входят в перечень лекарственных средств, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа (уровень убедительности рекомендаций B).

В детской популяции, согласно Клиническим рекомендациям «Грипп у детей», 2017 г., рекомендовано применение интерферона α2b (капли, спрей, мазь, суппозитории, гель) у пациентов с лечебной целью или для профилактики гриппа в очаге инфекции (уровень убедительности рекомендаций B).

Индукторы эндогенного интерферона

Противовирусное действие интерферонов и индукторов интерферонов аналогично, однако последние за счет повышения способности клеток организма к синтезу эндогенного (собственного) интерферона обладают определенным преимуществом перед препаратами экзогенного интерферона:

- увеличение концентрации интерферонов в пределах физиологической нормы;
- выработка интерферон, не обладающих антигенностью;
- ограничена потенциальная пирогенность и аллергенность;
- ограничена опасность возникновения аутоиммунных процессов;
- синтез индуцированного интерферона в организме сбалансирован и подвергается контрольно - регулярным механизмам, обеспечивающим защиту организма от перенасыщения интерфероном.

Первым пероральным индуктором эндогенных интерферонов (разработан более 30 лет назад) был ***тилорон.***

Механизм противовирусного действия препарата связан с ингибированием трансляции вируса - специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов. Важной особенностью является его способность длительно поддерживать терапевтические концентрации сывороточного интерферона в крови.

Тилорон хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект).

Применяется с целью профилактики и лечения гриппа и других респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых (дополнительно – лечение герпетической инфекции).

Нежелательные побочные реакции: возможно развитие аллергических реакций, диспепсических нарушений, кратковременный озноб.

Меглюмина акридонацетат - низкомолекулярный синтетический индуктор эндогенного интерферона, обладающий способностью вызывать образование α-, β-, и γ-интерферонов в организме. Подавляет репродукцию вируса на 1-5 сутки инфекционного

процесса. Препарат является производным акридонуксусной кислоты, которая обладает низкой токсичностью, отсутствием аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм, а также кумулирования в организме. Циклоферон в отличие от других препаратов данной группы вызывает образование интерферона не только в печени, но и в мозговой ткани.

Применяется в качестве профилактики и лечения гриппа и других респираторных вирусных инфекций, герпетической инфекции у взрослых и детей.

Нежелательные побочные реакции регистрируются очень редко: ангионевротический отек, сыпь, крапивница.

Эргоферон также является препаратом, индуцирующим синтез эндогенного интерферона. Обладает комплексным действием: противовирусное, иммуномодулирующее, антигистаминное и противовоспалительное. Важно отметить, что применение эргоферона в пре- и поствакцинальном периоде увеличивает эффективность вакцинации и обеспечивает неспецифическую профилактику ОРВИ и гриппа в момент становления поствакцинального иммунитета.

Применяется для лечения гриппа и ОРВИ, лечения острых кишечных инфекций вирусной этиологии у взрослых и детей.

Нежелательные побочные реакции. Возможны реакции повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата.

В состав препарата входит лактозы моногидрат, в связи с чем его не рекомендуется назначать пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, либо при врожденной лактазной недостаточности.

Кагоцел - вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В- лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках.

Применяется в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других ОРВИ, а также как лечебное средство при герпесе у взрослых.

Нежелательные побочные реакции. Возможно развитие аллергических реакций.

Инозин пранобекс – синтетический аналог инозина, принимающий участие в регуляции многих физиологических процессов в организме (стимуляция лейкопоэза, процессов регенерации и репарации, функциональной активности клеток иммунной системы). Обладает как прямым противовирусным действием (подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов, нарушая синтез вирусных белков и снижая интенсивность размножения вирусов), так и иммуномодулирующим.

Показания к назначению: лечение гриппа и других ОРВИ, инфекции, вызываемые вирусом Herpes simplex типов 1, 2, 3, 4; генитальный и лабиальный герпес; герпетический кератит; опоясывающий лишай, ветряная оспа; инфекционный мононуклеоз; цитомегаловирусная инфекция; корь тяжелого течения; папилломовирусная инфекция; контагиозный моллюск.

Нежелательные побочные реакции: со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, боли в эпигастрии; со стороны печени и желчевыводящих путей: временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы повышение концентрации мочевины в плазме крови; со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боль в суставах, обострение подагры.

Одновременный прием диуретических средств может способствовать риску повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

После двух недель применения препарата следует провести контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и мочи.

Противоцитомегаловирусные лекарственные средства:

Ганцикловир. Противовирусный эффект обусловлен образованием в пораженных вирусом клеток ганцикловиртрифосфата, тормозящего синтез вирусной ДНК в результате

двух механизмов: конкурентного ингибирования ДНК-полимеразы и прямого включения в вирусную ДНК.

Активен в отношении цитомегаловируса человека, вирусовпростого герпеса 1, 2, 6, 7, 8 типа, вируса Эпштейна-Барр; вируса ветряной оспы и вируса гепатита В. Однако клинические исследования ограничивались оценкой эффективности препарата у пациентов, инфицированных цитомегаловирусом.

Препарат показан у взрослых и детей с 12 лет для лечения цитомегаловирусной инфекции у пациентов с иммунодефицитом; для профилактики цитомегаловирусных заболеваний у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией. Однако, несмотря на возрастные ограничения, согласно Клиническим рекомендациям «Врожденная цитомегаловирусная инфекция», 2019 год, ганцикловир применяют при жизнеугрожающем течении болезни у новорожденных и риске инвалидизации (поражения ЦНС, легких, миокарда, печени, глаза).

У пациентов, получающих терапию ганцикловиром, наиболее серьезными и часто встречающимися нежелательными реакциями являются гематологические нарушения, а именно нейтропения (особенно при одновременном применении с зидовудином), анемия, тромбоцитопения, генерализованные судороги на фоне комбинации с имипенемом/циластатином.

Противопоказано лечение ганцикловиром, если абсолютное число нейтрофилов меньшее 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 250000 клеток в 1 мкл или гемоглобин менее 8 г/дл. В течение первых 14 дней применения препарата рекомендуется контролировать показатели общего анализа крови через день, далее 1 раз в неделю.

Перед назначением препарата необходимо изучить возможные лекарственные взаимодействия согласно инструкции по медицинскому применению, так как ряд препаратов может усиливать токсичность ганцикловира.

При применении препарата необходимо соблюдать предельную осторожность, особенно в педиатрии, из-за возможности развития отдаленной канцерогенности и токсичности в отношении репродуктивной системы.

Валганцикловир представляет собой L-валиловый (пролекарство) ганцикловира со схожим спектром противовирусной активности для приема внутрь.

Показан для лечения ЦМВ-ретинита у взрослых пациентов со СПИДом, профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у взрослых и детей старше 16 лет из группы риска.

При невозможности назначить внутрь валганцикловир, внутривенно назначается ганцикловир. В настоящее время валганцикловир в суспензии не зарегистрирован в России.

Нежелательные побочные реакции аналогичны ганцикловиру (гематологические реакции), но валганцикловир является менее токсичным препаратом.

! Ганцикловир и валганцикловир в связи с высокой токсичностью применяются у детей по жизненным показаниям при тяжелом течении цитомегаловирусной инфекции после получения информированного согласия родителей.

Иммуноглобулин человеческий антицитомегаловирусный является иммуноглобулином, который изготовлен из плазмы доноров с высоки титором антител против возбудителей цитомегаловируса.

Показанием к назначению являются профилактика ЦМВ инфекции у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией, терапии у пациентов с ослабленным иммунитетом, включая новорожденных. Согласно Клиническим рекомендациям «Врожденная цитомегаловирусная инфекция», 2019 год, иммуноглобулин человеческий антицитомегаловирусный может быть назначен одновременно с ганцикловиром или валганцикловиром.

Нежелательные побочные реакции возникают, в основном, в виде инфузионной реакции: озноб, головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, снижение артериального давления, артралгии и легкая боль в нижней части спины.

Противогерпетические лекарственные средства

Механизм действия заключается в ингибировании ДНК-полимеразы с последующим нарушением синтеза вирусной ДНК.

Ацикловир. Противовирусным действием обладает активный метаболит ацикловира — ацикловир трифосфат, который образуется в клетках, пораженных герпетическими вирусами. В здоровых клетках концентрации ацикловир трифосфата в 40-100 раз ниже, чем в клетках, пораженных вирусами, поэтому цитотоксичность препарата минимальна.

Препарат обладает наиболее выраженной противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса (ВПГ) 1 типа (Herpes simplex), далее в порядке убывания активности следуют: ВГП-2, вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (Varicella zoster virus в 10 раз менее чувствителен),вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус (малочувствителен).

Необходимо учитывать низкую биодоступность при приеме ацикловира внутрь (15-20%). Хорошо распределяется в организме, проникая в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет, жидкость герпетических пузырьков; проходит через ГЭБ. При местном применении незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки.

Применяется с целью лечения инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, ветряной оспы и опоясывающего герпеса (ранее лечение оказывает анальгезирующий эффект и может снизить частоту возникновения постгерпетической невралгии); профилактики рецидивов инфекций, вызванных ВПГ у пациентов с нормальным иммунным статусом и в условиях иммунодефицита.

Ацикловир, как правило, хорошо переносится, нежелательные побочные реакции развиваются редко: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, сыпь, в том числе фотосенсибилизация; местно - жжение при нанесении на слизистые; флебиты при внутривенном введении, очень редко - нейротоксичность (чаще при внутривенном введении, у 1-4% пациентов) - заторможенность, тремор, судороги, галлюцинации, бред, экстрапирамидные расстройства. Симптомы обычно появляются в первые 3 дня лечения, но в дальнейшем постепенно исчезают.

Валацикловир представляет собой валиновый эфир ацикловира, предназначенный для приема внутрь. В организме полностью превращается в ацикловир.

Отличия от ацикловира: более высокая биодоступность (более 50%), активность в отношении ВПГ 6 типа; у пациентов с иммуносупрессией иногда вызывает тромботическую микроангиопатию.

Область применения: лечение опоясывающего герпеса, кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, профилактика рецидивов инфекций кожи и слизистых, а также профилактика инфекций, вызванных цитомегаловирусом.

Нежелательные побочные реакциианалогичны ацикловиру.

Фамцикловир - по структуре близок к ацикловиру, превращается в пенцикловир, обладающий активностью в отношении вирусов герпеса человека, включая вирус Varicella zoster и Herpes simplex 1 и 2 типов, вирусов Эпштейна-Барр и цитомегаловируса.

Показан при инфекциях, вызванных *Herpes simplex*: генитальный, лабиальный герпес, слизисто-кожный герпес; опоясывающем герпесе у пациентов с нормальным иммунном статусом.

В клинических исследованиях показана хорошая переносимость препарата. Нечасто регистрируются диспепсические расстройства, головная боль, головокружение, заторможенность (чаще у лиц пожилого возраста).

Противовирусные препараты при короновирусной инфекции (COVID-19)

Согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой короновирусной инфекции ((COVID-19), версия 7 от 03.06.2020 г.)) в качестве этиотропной терапии у взрослых возможно применение следующих интерферонов:

- фавипиравир (ТН – коронавир, арепливир, авифавир) – ингибитор РНК-зависимой РНК полимеразы вируса гриппа;
- комбинация лопинавир+ритонавир (ТН – лопирита, калидавир, калетра) – ингибиторы протеазы ВИЧ;
- интерферон бета-1b (ТН - инфибета, бетаферон) – стимулятор синтеза противовоспалительных цитокинов;
- рекомбинантный интерферон альфа 2b для интраназального введения (ТН – гриппферон) – предотвращает репликацию вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути.

Принимая во внимание сходство клинической картины легких форм COVID-19 с клинической картиной сезонных ОРВИ, до подтверждения этиологического диагноза в схемы терапии следует включать препараты, рекомендуемые для лечения сезонных ОРВИ, такие как интраназальные формы интерферона альфа, препараты индукторов интерферонов, а также противовирусные препараты с широким спектром активности, например, умифеновир.

Для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых возможно интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа 2b.

Однако, учитывая отсутствие объективных доказательств эффективности или неэффективности применения вышеуказанных препаратов при COVID-19, назначение лечения должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя) и решением врачебной комиссии в установленном порядке.

Согласно Методическим рекомендациям «Особенности клинических проявления и лечения заболевания, вызванного новой короновирусной инфекцией (COVID-19) у детей (версия 7 от 03.07.2020 г.) в педиатрии в настоящее время доказательная база по эффективности каких-либо противовирусных препаратов для этиотропного лечения инфекции COVID-19 отсутствует.

Рекомбинантный интерферон-альфа для интраназального введения (в форме капель и геля), а также ректального введения. Данных об их эффективности при инфекции COVID-19 нет. В последней (июньской) версии Клинических рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19 NIH (США) и ВОЗ категорически не рекомендуются для лечения, тем более, для профилактики COVID-19.

Умифеновир. Достоверных данных о его эффективности при инфекции COVID-19 нет.

Лопинавир/ритонавир.Доказательная база эффективности и безопасности у детей отсутствует. В настоящее время препарат не рекомендован ни детям, ни взрослым.

Ремдезивир.Показана эффективность в лечении взрослых пациентов с COVID-19, у детей не исследовался, в РФ отсутствует.

Фавипиравир. Показана эффективность в лечении взрослых пациентов с COVID-19 в клинических исследованиях, которые продолжаются, у детей не исследовался.

В настоящее время рекомендованных лекарственных средств, предназначенных для профилактики инфекции COVID-19 у детей также нет. Исследований по эффективности существующих противовирусных средств в качестве экстренной или плановой профилактики SARS-CoV-2 не проводилось.

ГЛАВА 10. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

Железодефицитная анемия (ЖДА) – одно из самых распространенных заболеваний в мире, а среди женщин фертильного возраста она находится на первом месте по частоте встречаемости, нередко являясь осложнением беременности и родов, а также целого ряда гинекологических заболеваний. Еще одна группа, особенно часто страдающая ЖДА – это дети раннего возраста, при этом у них ЖДА составляет около 90% от всех анемий. Тем не менее, любой человек, вне зависимости от пола и возрастной группы, так же имеет довольно высокий риск встретиться с этой проблемой на том или ином этапе своей жизни. Среди населения земного шара заболеваемость ЖДА распределяется неравномерно: по данным экспертов ВОЗ, в развивающихся странах она в несколько раз выше, чем в развитых (размах колебаний распространенности ЖДА в популяции составляет от 5 до 40% и более). ЖДА – заболевание полиэтиологическое, т. е. может иметь множество различных причин и предрасполагающих факторов – в их число входят социально-экономические условия, доступность медицинской помощи, особенности питания, уровень санитарной культуры, распространенность паразитарных инвазий.

Этиология и патогенез ЖДА

Развитие ЖДА связано с дефицитом железа в организме, который, в свою очередь, может являться следствием нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь данного микроэлемента. В различных половозрастных группах преобладающие причины ЖДА распределяются следующим образом:

у женщин фертильного возраста:

- обильные менструальные кровотечения и меноррагии (в т. ч. вследствие патологии репродуктивной системы, такие как эндометриоз и фибромиома),
- беременность (в зоне особого риска многоплодная беременность, опровождающаяся ранними гестозами),
- роды (в особенности повторные, с небольшими интервалами между ними, а также осложненные кровотечениями),
- выкидыши, частые аборты;
- лактация;
- кровопотери вследствие патологии ЖКТ (пищеводные кровотечения, язвенная болезнь желудка и ДПК, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, полипоз, трещины прямой кишки, геморрой, опухоли и др.),
- нарушение всасывания железа из-за синдрома мальабсорбции при хронических заболеваниях органов ЖКТ (болезнь Крона, недостаточность поджелудочной железы, целиакия и др.), а также после хирургических вмешательств (резекции желудка, кишечника),
- неполноценный рацион, преимущественно растительная диета (вегетарианство), анорексия,
- прием ряда лекарственных средств (антациды, фосфаты), БАДов и растительных препаратов, ухудшающих усвоение железа,
- хроническая почечная недостаточность, требующая программного гемодиализа (еженедельные кровопотери составляют около 30-40 мл),
- нарушения свертываемости крови (патология тромбоцитарного гемостаза),
- длительное систематическое донорство крови;
- дефицит железа при рождении детей,
- несбалансированное питание, в т. ч. несвоевременное введение прикорма,
- бурный рост, требующий повышенного поступления железа (имеет место у недоношенных детей, подростков),

- инфекционно-воспалительные заболевания кишечника и паразитарные инвазии, повышающие потребность в железе, ухудшающие его всасывание, увеличивающие потери (микрокровотечения из ЖКТ).

Железо играет важную роль в функционировании всех органов и систем: оно не только является ключевым элементом молекулы гемоглобина (является компонентом протопорфириновой простетической группы, отвечает за связывание и транспорт кислорода), но и принимает участие в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях клеток, в синтезе коллагена, метаболизме порфирина, в значительных количествах присутствует в миоглобине мышц, необходимо для полноценного функционирования иммунной системы. Участие железа в процессах тканевого дыхания определяет основную биологическую значимость данного микроэлемента. Закономерно, что при развитии ЖДА одной из наиболее существенных проблем становится именно тканевая гипоксия и патология, которую она провоцирует.

В качестве натурального источника железа выступает пища, с которой (при нормальном полноценном рационе) ежедневно поступает около 10-20 мг этого микроэлемента. Из этого количества усваивается не более 10% (около 2 мг), что обеспечивает ежесуточную потребность в железе. В то же время, большинство здоровых менструирующих женщин ежемесячно теряют до 20-30 мг железа.

Аналогичная (или еще более критическая) ситуация может складываться при некоторых хронических заболеваниях. Утраченное бывает сложно восполнить только лишь железом из пищи, даже если его содержание в рационе довольно велико. Проблема усугубляется при наличии нарушений всасывания и усвоения железа. Постепенно развивающийся дисбаланс между поступлением и потерей железа истощает его запасы в организме, приводя к железодефицитному состоянию, к ЖДА с прогрессирующей гемической гипоксией и сопровождающими ее метаболическими расстройствами.

В зависимости от преобладающего механизма развития железодефицита анемии подразделяют на следующие группы:

- связанные с кровопотерей,
- связанные с нарушением всасывания железа,
- связанные с повышенной потребностью в железе,
- алиментарно-зависимые.

В отдельных случаях могут иметь место признаки из нескольких групп, с различной степенью выраженности.

Лечение ЖДА

Цель лечения – введение в организм железа в количестве, достаточном для нормализации уровня гемоглобина и восполнения тканевых депо железа. При этом нормальные значения уровня гемоглобина для женщин составляют 120-140 г/л, для мужчин 130-160 г/л, а уровень ферритина сыворотки выше 40-60 мкг/л свидетельствует об удовлетворительном накоплении железа в депо. В данном обзоре рассматривается коррекция ЖДА исключительно фармакологическими средствами. Вместе с тем в редких случаях (тяжелая степень ЖДА, сопутствующая сердечно-сосудистая патология с угрозой декомпенсации на фоне железодефицита и т. п.) в индивидуальном порядке может назначаться и гемотрансфузионная терапия.

Приступая к лечению ЖДА, необходимо помнить, что анемию невозможно скорректировать витаминно-минеральными комплексами, содержащими железо – подавляющему большинству пациентов с ЖДА необходимы специальные железосодержащие препараты. В приоритете пероральный прием, как более удобный способ с лучшей переносимостью. Парентеральные препараты железа (только внутривенные, так как внутримышечное введение препаратов железа малоэффективно и способно давать опасные осложнения) применяются лишь при наличии противопоказаний к назначению пероральных, их плохой переносимости или неэффективности.

В настоящее время отдается предпочтение терапевтическим схемам, предполагающим прием 100-200 мг железа в сутки для взрослых (оптимальная доза, рекомендованная ВОЗ – 120 мг в сутки). Назначение более 300 мг железа в сутки нецелесообразно, так как это обычно не увеличивает объем всасывания, в то же время повышается риск развития нежелательных побочных эффектов (расстройства стула, признаки раздражения желудка).

Рассчитывая суточную и курсовую дозы, принимают во внимание степень тяжести анемического синдрома, висцеральные поражения, а также уровень сывороточного железа.

Современная фарминдустрия предлагает довольно широкий спектр препаратов железа, которые различаются по своему количественному (высоко- и низкодозированые) и качественному составу (односоставные, комбинированные).

Пероральные препараты железа также условно разделяют на ионные солевые (преимущественно II-валентные, из солей железа чаще всего используется сульфат) и препараты III-валентного железа на основе ГПК (гидроксид полимальтозного комплекса). Рандомизированными исследованиями последних лет доказана равнозначная эффективность обеих групп. Для более успешного результата параллельно с препаратами железа целесообразно назначать поливитамины, что позволяет обеспечить лучшее всасывание и усвоение железа (например, так действует аскорбиновая кислота) и полноценное протекание пластических процессов в организме.

Лечебный эффект, как правило, развивается довольно медленно, поэтому терапия железосодержащими препаратами – процесс длительный. В зависимости от выраженности железодефицита, лечение может продолжаться от 1 до 3 месяцев и более. Вместе с тем накапливаются данные об успешном применении низкодозированных препаратов прерывистыми курсами (2 недели в месяц), а также о преимуществах лечения в альтернирующем режиме – через день в течение месяца. Перечисленные схемы дают гораздо меньшую частоту побочных реакций без потери эффективности. Во избежание нежелательных эффектов и в целях повышения комплаентности пациентов имеет смысл воздержаться от неоправданного назначения высокодозированных препаратов и многократных приемов в течение дня.

Экспертами ВОЗ рекомендуется применение препаратов с замедленным высвобождением железа (по такой технологии, например, изготавливается препарат Сорбифер Дурулес), что позволяет уменьшить кратность приема, обеспечивая лучшую абсорбцию и переносимость.

Контроль эффективности лечения ЖДА

Контроль эффективности лечения препаратами железа осуществляется путем мониторинга следующих лабораторных показателей:

- гемограмма,
- ферритин,
- железосвязывающая способность сыворотки,
- трансферрин.

При адекватной терапии самочувствие пациентов улучшается уже на 5-6 день приема препарата, на 7-12 день должен повыситься (на 2–3%) уровень ретикулоцитов – развивается так называемый ретикулоцитарный криз.

Концентрация гемоглобина начинает расти примерно через 2,5-3 недели лечения (к концу 4-й недели он должен повыситься на 10 г/л) и нормализуется обычно не ранее чем через месяц (по окончании курса уровень гемоглобина контролируется ежемесячно в течение года – это позволяет решить вопрос о необходимости поддерживающего лечения). Полная нормализация показателей красной крови происходит через 5-8 недель терапии.

В случае, когда целевого уровня гемоглобина и нормального уровня ферритина сыворотки достичь не удается, следует исключить состояния, препятствующие всасыванию железа, а также вероятность неблагоприятного лекарственного взаимодействия (например, с антацидами).

Профилактика ЖДА

Первичная профилактика ЖДА и латентного железодефицита представляет собой в первую очередь полноценное сбалансированное питание человека в любом возрасте. Кроме того, существует группа риска развития латентного железодефицита и ЖДА – среди взрослых это люди с неустранимыми причинами развития железодефицита (хроническая кровопотеря, мальабсорбция, целиакия, программный гемодиализ, неоперабельные опухоли и др.), вегетарианцы, регулярные доноры крови, беременные женщины. Им рекомендуется дополнительный профилактический прием препаратов железа.

Применение препаратов с замедленным высвобождением железа

Высоким стандартом в лечении ЖДА является применение пероральных препаратов с замедленным высвобождением железа, а также комбинированных препаратов, включающих в свой состав витамины, улучшающие всасывание и усвоение основного действующего вещества. Препарат Сорбифер Дурулес сочетает в себе оба этих преимущества. В состав 1 таблетки входит сульфат II-валентного железа в количестве 320 мг (что соответствует 100 мг железа), а также 60 мг аскорбиновой кислоты. Особого внимания заслуживает технология создания таблетки Дурулес: ее пластиковый матрикс, абсолютно инертный по отношению к пищеварительным сокам, полностью распадается под влиянием кишечной перистальтики лишь после окончательного высвобождения активных ингредиентов. Благодаря пористой структуре матрикса высвобождение происходит постепенно, на протяжении 6 часов – этим достигается равномерное поступление ионов железа, без местного создания патологически высоких концентраций, способных повредить слизистую ЖКТ. II-валентное железо оптимально для эффективного всасывания, а аскорбиновая кислота в составе Сорбифер Дурулес стабилизирует ион Fe (II), препятствуя его переходу в Fe (III), что способствует максимально эффективному всасыванию и усвоению железа. Описанная технология повышает всасываемость железа на 30% по сравнению с другими препаратами. Обычно рекомендуемая начальная доза (для взрослых и подростков старше 12 лет) составляет 2 таблетки в день, но при необходимости суточную дозу можно уменьшить до 1 таблетки, либо увеличить до 3-4 таблеток в сутки (разделив на 2 приема). Максимальную суточную дозу (4 таблетки) превышать не рекомендуется. В профилактических целях достаточно принимать по 1 таблетке Сорбифер Дурулес в сутки.

Продолжительность приема препарата определяется индивидуально, принимая во внимание лабораторные показатели. Основной курс лечения продолжается до достижения оптимального уровня гемоглобина и восстановления показателей обмена железа в сыворотке крови. Далее, с целью пополнения тканевых депо, может потребоваться продление приема еще на срок до 2 месяцев. При значительной выраженности железодефицита общая длительность лечения препаратом Сорбифер Дурулес обычно составляет от 3 до 6 месяцев.

Таким образом, достигнуты определенные успехи в виде разработки эффективных и безопасных препаратов для лечения и профилактики железодефицитных состояний. Грамотная фармакологическая коррекция ЖДА позволяет улучшить качество жизни и повысить работоспособность у абсолютного большинства пациентов с подобным диагнозом. При этом особым доверием у специалистов пользуются современные препараты, технологии производства которых обеспечивают максимально возможную биодоступность железа, а также сводят к минимуму риск развития самых распространенных побочных эффектов от ферротерапии.

Препараты двухвалентного железа для приема внутрь

Препарат	Состав	Форма выпуска	Элементарного железа (II)	Средняя суточная доза для взрослых для лечения ЖДА
Актиферрин	Железа сульфат и серин	Капли	В 100 мл – 0,948 грамма	50 капель 3 раза в сутки до еды с небольшим количеством жидкости (вода, сок).
		Сироп	В 100 мл – 0, 687 грамм	5 мл 2-3 раза в сутки до еды с небольшим количеством жидкости (вода, сок)
		Капсулы	34,5 мг	1 капс. 1-2 раза в сутки за 30 мин. до еды
Сорбифер Дурулес	Железа сульфат, аскорбиновая кислота	Таблетки, покрытые оболочкой	100 мг	1 таб. 1-2 раза в сутки до еды
Тардиферон	Железа сульфат	Таблетки, покрытые оболочкой	80 мг	1-2 таб. в сутки до еды
Тотема	Железа глюконат, марганца глюконат, меди глюконат	Раствор для приема внутрь	50 мг железа в 1 ампуле	2-4 ампулы в сутки до еды, развести содержимое ампулы в воде
Фенюльс	Железа сульфат, витамин С, В1, В2, В6, РР, кальция пантотенат	Капсулы	55 мг	1-2 капс. в сутки после еды
Ферретаб комп	Железа фумарат и фолиевая кислота	капсулы	50 мг	1 капс. в сутки до еды, запивая большим количеством воды

Препараты трехвалентного железа для приема внутрь

Наименование препарата	Состав	Форма выпуска	Элементарного железа (III)	Средняя суточная доза для взрослых
Феррум Лек	Железа гидроксид полимальто-зат	Сироп	5 мл – 50 мг	10-30 мл во время или после еды (смешать с соком)
		Таблетки жевательные	100 мг	2-3 таб.во время или сразу после еды
Биофер	Железа гидроксид полимальто-зат, фолиевая кислота	Таблетки жеватель-ные	железа - 100 мг фолиевой кислоты – 350 мкг	1 таб. 1-3 раза во время или сразу после еды
Маль-тофер Фол				

ГЛАВА 11. ПЕРОРАЛЬНЫЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Подбор адекватной сахароснижающей терапии и достижение желаемой степени компенсации заболевания при СД 2 типа представляет определённые трудности. Это обусловлено значительной гетерогенностью пациентов, которая затрудняет поиск патогенетического лечения в каждом конкретном случае. Назначение пероральных сахароснижающих средств рекомендуется, если правильное соблюдение диеты в сочетании с физическими нагрузками не приводит к компенсации углеводного обмена. Алгоритм подбора терапии учитывает характеристики каждого варианта терапии, их синергизм и стоимость.

Цель лечения – достижение и поддержание уровня гликемии, близкое к диапазону гликемии здорового человека, а так же смена терапии так быстро, как позволяет титрация дозы конкретного препарата.

Тактика медикаментозной терапии формируется с учетом исходного уровня метаболического контроля. В зависимости от того, насколько исходный уровень превышает *индивидуальный целевой показатель HbA1c* конкретного пациента, на старте лечения могут быть избраны либо *монотерапия* либо *комбинированное лечение*.

При выборе препарата необходимо учитывать следующие факторы: ожидаемая сахароснижающая эффективность, риск гипогликемий, масса тела, возраст, наличие сосудистых осложнений и сопутствующую патологию, длительность диабета. Кроме того, на выбор препарата могут влиять: удобство использования, предполагаемая степень приверженности пациента к лечению, стоимость.

Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий. При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов.

Мониторинг эффективности терапии по уровню HbA1c рекомендуется осуществлять каждые 3 мес., при этом оценивается темп снижения HbA1c. Принятие решений об изменении (интенсификации) сахароснижающей терапии при её неэффективности (т.е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее, чем через 6 месяцев (у лиц с низким риском целесообразно не позже, чем через 3 мес).

Выбор препаратов в составе комбинаций или при непереносимости бигуанидов проводится с учетом рекомендаций по персонализированному выбору. При наличии сердечно-сосудистых факторов риска, атеросклеротических заболеваний, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, ожирения, высокого риска гипогликемий определенные препараты/классы имеют преимущества. При использовании комбинаций следует учитывать рациональность сочетаний препаратов. Бигуаниды рекомендуется использовать в любой комбинации сахароснижающих средств при отсутствии противопоказаний.

Препараты первого ряда *для старта терапии:*метформин,ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1.

Метформин (бигуаниды) (*сиофор, глюкофаж, глюкофаж лонг*) наиболее изученный с точки зрения эффективности и безопасности препарат при монотерапии. В механизме действия выделяют три составляющие: в присутствии инсулина увеличивают периферическую утилизацию глюкозы тканями, уменьшают продукцию глюкозы печенью, снижают всасывание углеводов в кишечнике и концентрацию глюкагона в плазме. Препарат не вызывает гипогликемии и прибавки массы тела. Предпочтительно назначение больным с избытком массы тела или ожирением. Помимо сахароснижающего действия, метформин обладает рядом дополнительных положительных эффектов (кардиопротективный, гиполипидемический).

Метформин рекомендован в качестве стартовой терапии, его наибольшая сахароснижающая эффективность отмечается при достижении дозы 2000–2500 мг/сутки. Эта доза должна достигаться методом постепенной титрации по 500 мг каждую неделю для

минимизации нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Прием препарата во время или после приёма пищи. Ограничения по приему метформина могут быть связаны с нарушением функции почек, при снижении СКФ менее 45 мл/мин/1,73 $м^2$.

Метформин противопоказан при состояниях тяжелой гипоксии (сердечная недостаточность III–IV функционального класса, дыхательная недостаточность, анемия), при злоупотреблении алкоголем. При проведении рентгеноконтрастных исследований требуется временная отмена метформина (за 2 суток) для снижения риска контрастиндуцированной нефропатии

Переносимость метформина ограничена побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. Пролонгированная форма метформина (г*люкофаж лонг*) позволяет повысить приверженность к терапии, улучшить качество жизни пациентов, уменьшая частоту желудочно-кишечных расстройств и значительно упрощая схему лечения.

При переходе с метформина с обычным высвобождением активного компонента на препарат пролонгированного действия начальная доза должна быть равной суточной дозе с обычным высвобождением активного компонента.Обычная начальная доза – *глюкофаж лонг* 500 мг: 1 таблетка 1 раз в день во время ужина, максимальная суточная доза составляет 2000 мг 1 раз в день во время ужина (принимать только во время еды). Если контроль содержания глюкозы не достигается при максимальной суточной дозе, принимаемой 1 раз в день, то можно рассмотреть возможность разделения этой дозы на два приема в день по следующей схеме: *глюкофаж лонг*1000 мг во время завтрака и во время ужина.

Терапевтический потенциал по снижению HbA1c в этой группе составляет 1,0–2,0%.

Лекарственные средства с инкретиновой активностью

Инкретины – гормоны пищеварительного тракта, высвобождаемые в ответ на приём пищи и способствующие повышению секреции инсулина в зависимости от концентрации глюкозы. Действие инкретинов составляет 70% инсулинового ответа в постпрандиальном состоянии.

Чтобы замедлить разрушение инкретинов, в препаратах используют главный компонент – фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4). Подавляя действие фермента ДПП-4, ингибиторы ДПП-4 увеличивают уровень и продолжительность жизни эндогенных инкретинов (глюкозо-зависимый инсулинотропный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), способствуя усилению их физиологического инсулинотропного действия. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови эти инкретины способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы за счет цАМФ-ассоциированных сигнальных внутриклеточных механизмов. ГПП-1 способствует также подавлению повышенной секреции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в результате приводит к уменьшению уровня гликемии. При низкой концентрации глюкозы крови перечисленные эффекты инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются.

Ингибиторы ДПП-4 (глиптины) (*вилдаглиптин, ситаглиптин, алоглиптин, эвоглиптин*) – группа препаратов инкретинового ряда для перорального применения.

Не вызывают гипогликемии и прибавки массы тела; не оказывают влияния на сердечно-сосудистую систему, однако требуют осторожности у лиц с сердечной недостаточностью. При почечной патологии требуется коррекция дозы для большинства препаратов. Предположительно, эти препараты обладают дополнительным преимуществом в отношении сохранения массы β-клеток поджелудочной железы. Предпочтительно назначение больным с избытком массы тела или ожирением, лицам пожилого возраста с

высоким риском гипогликемий. Рекомендуется осторожность при назначении препаратов пациентам с анамнестическими указаниями на наличие панкреатита.

Препараты выпускаются в таблетированной форме, назначаются, как правило, 1 раз в день, что существенно повышает приверженность пациентов проводимой терапии. Терапевтический потенциал по снижению HbA1cэтой группы препаратов составляет 0,5–1,0%.

Агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1)(*эксенатид, лираглутид, ликсисенатид*) – препараты из класса инкретинового ряда для подкожного введения. *Лираглутид* – первый аналог человеческого ГПП-1, вводится один раз в сутки. В отличие от инсулина, не требует подбора дозы (эффект не дозозависим, секреторный ответ бета-клеток определяется их реакцией на уровень гликемии), препарат не вызывает гипогликемий, обладают дополнительным преимуществом в отношении сохранения массы β-клеток поджелудочной железы. У больных с ожирением дополнительный эффект в виде снижения массы тела.

Препараты не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м^2); нарушениями функции печени; сердечной недостаточностью III–IV функционального класса; воспалительными заболеваниями кишечника; парезом желудка. Требуется осторожность при назначении препаратов пациентам с анамнестическими указаниями на рецидивирующий панкреатит. С учетом основных характеристик аГПП-1 могут быть предпочтительны при артериальной гипертензии в связи с эффективным снижением уровня систолического АД.Терапевтический потенциал по снижению HbA1c этой группы препаратов составляет 0,8–1,8%.

Альтернативные препараты *для старта терапии* – отнесение препарата к альтернативным (применительно к ситуации выбора стартового препарата в качестве монотерапии) обусловлено не столько характеристиками сахароснижающего потенциала, сколько присутствием любого из следующих факторов: увеличение риска гипогликемий, увеличение массы тела, значимые побочные эффекты, недостаточная длительность клинического применения в Российской Федерации.

На настоящий момент к ***альтернативным препаратам*** для старта терапии предлагается относить: препараты сульфонилмочевины, глиниды (меглитиниды), тиазолидиндионы (глитазоны, сенситайзеры), ингибиторы альфа-глюкозидаз, ингибиторы натрий-глюкозногокотранспортера 2 типа (глифлозины).

Лекарства, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)

Как производные сульфонилмочевины, так и меглитиниды увеличивают продукцию инсулина, но эффект связан с разным механизмом действия. Лечение начинают с низких доз, которые затем увеличивают по мере необходимости для достижения желаемого уровня гликемии. Наиболее значительным побочным эффектом производных сульфонилмочевины и меглитинидов является гипогликемия, поэтому данные препараты рекомендуют принимать непосредственно перед едой или во время еды.

Препараты сульфонилмочевины (СМ) при исходном уровне HbA1c 6,5–7,5% не являются средствами первого ряда. Серьезным ограничением их применения является риск развития гипогликемий и прибавка массы тела. Назначение этих препаратов при данном уровне HbA1c оправдано только при отсутствии избыточной массы тела или ожирения, что свидетельствует в пользу сниженной секреции инсулина у конкретного пациента, при наличии непереносимости или противопоказаний к применению препаратов с низким риском гипогликемии. Из препаратов СМ предпочтительно назначение гликлазида модифицированного высвобождения или глимепирида. Препарат глибенкламид не рекомендуется в качестве стартового сахароснижающего средства, поскольку его применение ассоциировано с наиболее высоким риском гипогликемий, его назначение не рекомендовано у лиц пожилого возраста и при ХБП 3 ст. и более.

Производные СМ *делятся* на три генерации (поколения).

Первое поколение в настоящее время не применяется, в связи с низкой активностью и большим количеством побочных эффектов.

Препараты *второго поколения* – глибенкламид (манинил), гликлазид (диабетон МВ), гликвидон (глюренорм), глипизид (минидиаб).

Препараты третьего поколения – глимепирид (амарил), а также лекарственные формы средств второго поколения с улучшенной фармакокинетикой (глибенкламид микронизированный, диабетон МВ, глидиаб МВ (с модифицированным высвобождением), глипизид ГИТС (гастроинтестинальной терапевтическая система, «ретард»).

Микронизация частиц лекарства увеличивает площадь всасывания, степень проникновения препарата в сосудистое русло в десятки раз, что позволяет увеличить биодоступность, снизить дозу лекарственного средства и, следовательно, уменьшить выраженность побочных эффектов.

По силе гипогликемического эффекта гликвидон → гликлазид глимепирид → глибенкламид. Чаще всего вызывает гипогликемии глибенкламид.

Основные параметры фармакокинетики СМ наиболее применяемых препаратов

Препараты	Средняя доза и диапазон, *мг*	Скорость всасывания	Начало действия, *мин*	Пик действия, *часы*	Продолжительность действия, *часы*	Преобладающий путь экскреции почки / желчь
Глибенкламид*	10 (2,5–20)	быстро	–	2-5	15	50 / 50
Гликвидон	60 (15–180)	быстро	60–90	2-3	8	5 / 95
Глипизид	10 (2,5–20)	быстро	30	1	8–10	80 / 20
Гликлазид*	160 (40–240)	медленно	–	2	6–12	70 / 30
Глимепирид	1–8	быстро	–	2–3	16–24	60 / 40

Назначают СМ с минимальных доз, постепенно (с интервалом в 1-2 недели), оценивая эффект и увеличивая дозу по мере необходимости. В каждом конкретном случае дозу препарата следует подбирать индивидуально, помня о высоком риске гипогликемических состояний у пациентов групп риска, например, у лиц старческого возраста.

При проведении терапии необходимо учитывать следующие условия: 1) СМ неэффективны у больных со значительной потерей массы b-клеток поджелудочной железы. 2) Лечение препаратами неэффективно, если игнорируется диета, так как СМ дополняют диетотерапию.

У некоторых больных СД 2 типа СМ могут не проявлять свое сахароснижающее действие. Этот феномен называют *резистентностью* к препаратам СМ. В тех случаях, когда ожидаемый сахароснижающий эффект отсутствует с первых дней лечения, несмотря на смену препаратов и увеличение суточной дозы до максимально возможной, то предполагают первичную резистентность к СМ, которая обусловлена снижением остаточной секреции инсулина. В этом случае необходим перевод пациентов на инсулинотерапию.

Вторичная резистентность к СМ развивается через несколько лет от начала лечения. При лечении таких больных инсулинотерапия обязательна.

Глибенкламид *(манинил):* применяют немикронизированные формы и микронизированные формы препарата. В течение последних лет с успехом применяются микронизированные формы глибенкламида с дозировкой 1,75 и 3,5 (*Манинил 1, Манинил 3*). Биодоступность микронизированных форм – 100%. Суточная доза немикронизированной формы может варьировать от 2,5 до 20 мг (обычно 10-15 мг), назначается в 1-2 приема, соотношение утренней и вечерней дозы 1:1 или 2:1.

Гликлазид *(диабетон МВ):* начальная суточная доза 40–80 мг, максимальная – 320 мг, в основном применяется форма с модифицированным высвобождением (Диабетон МВ). Препарат обладает 100% биодоступностью, это позволило снизить дозу гликлазида до 30–120 мг в сутки. Длительность действия Диабетона МВ – 24 часа, поэтому препарат принимается 1 раз в сутки перед завтраком, чтобы профиль действия соответствовал нормальному суточному ритму выделения инсулина.

Гликвидон *(глюренорм):* является единственным сахароснижающим препаратом, назначение которого рекомендуется пациентам с нарушением функции почек. Начальная доза гликвидона – 30 мг, при отсутствии эффекта ее постепенно увеличивают (до 120–180 мг). По сравнению с другими препаратами гликвидон является более короткодействующим, поэтому кратность его приема должна быть увеличена до 3 раз в день.

Глимепирид *(амарил):* продолжительность эффекта – 24 часа. Широкий спектр доз таблетированных форм глимепирида облегчает подбор необходимой суточной дозы и его прием пациентами. Начальная доза 1 мг, однократный прием препарата предпочтителен и равнозначен по эффективности двукратному приему.

Терапевтический потенциал по снижению HbA1c препаратов СМ составляет 1,0–2,0%.

Прандиальные регуляторы гликемии (глиниды, меглитиниды) (*репаглинид, натеглинид*) оказывают стимулирующее влияние на бета-клеточную секрецию инсулина, ассоциируются с риском гипогликемий и увеличением массы тела. Показаны для лиц с отсутствием избыточной массы тела или ожирения, то есть с признаками недостаточной секреции инсулина.

Репаглинид *(новонорм):* стимулирует секрецию инсулина, связываясь с собственным участком, что обусловливает его специфические фармакологические свойства. Фармакологическое действие репаглинида начинается через 5–10 минут после его приема. Пик концентрации репаглинида в плазме достигается через 40 минут – 1 час, что позволяет регулировать уровень постпрандиальной гликемии. Репаглинид in vitro, в отличие от СМ, не стимулирует секрецию инсулина бета-клетками при отсутствии в среде глюкозы, но при концентрации глюкозы более 5 ммоль/л оказывается в несколько раз активнее, чем препараты группы СМ.

Препарат быстро инактивируется (период полувыведения 40 минут – 1 час), что приближает уровень секреции инсулина после приема пищи к физиологическому профилю, не вызывая стойкой гиперинсулинемии.

Принимается внутрь за 15 минут до приема пищи. Начальная доза – 0,5 мг/сутки (если пациент принимал другое пероральное гипогликемическое средство – 1 мг). В дальнейшем доза подбирается индивидуально от 0,5 до 4 мг перед основными приемами пищи (обычно 2-4 раза в день). Максимальная доза – 16 мг в сутки. Не оказывает влияния на повышение концентрации инсулина вне приемов пищи. В случае пропуска приема пищи (например, обеда) прием препарата также пропускается.

Натеглинид *(старликс)***:** производное аминокислоты О-фенилаланина, принимается внутрь, непосредственно перед едой (время между приемом препарата и приемом пищи не должно превышать 30 минут). При монотерапии рекомендуемая доза – 120 мг 3 раза в день (перед завтраком, обедом и ужином). Если не удается достичь желаемого эффекта, разовую дозу увеличивают до 180 мг.

Коррекция режима дозирования проводится на основании регулярно определяемых показателей HbA1c. Учитывая, что основное терапевтическое действие препарата заключается в снижении постпрандиальной гликемии, при подборе дозы можно использовать концентрацию глюкозы в крови через 1–2 часа после еды. При комбинированной терапии натеглинид назначают в дозе 120 мг 3 раза в день в комбинации с метформином; если значение HbA1cприближается к желаемому (менее 7,5%), доза может

быть снижена до 60 мг 3 раза в день. При нарушении функции почек коррекция режима дозирования не требуется.

Терапевтический потенциал по снижению HbA1c этой группы препаратов 0,5–1,5%.

Тиазолидиндионы (глитазоны, сенситайзеры) (*пиоглитазон; росиглитазон*), несмотря на чрезвычайно благоприятный метаболический профиль действия (снижение инсулинорезистентности, сахароснижающий эффект без риска развития гипогликемии, гиполипидемический эффект, данные о сохранении функции β-клеток), использование этих препаратов имеет весьма серьезные ограничения. С 2010 г. росиглитазон по решению Европейского медицинского агентства изъят с рынка в связи с негативными сердечно-сосудистыми эффектами, а в США наложены ограничения к применению этого препарата. Реально применяемым представителем этого класса препаратов в большинстве стран мира и в России остается только пиоглитазон. Общим негативным эффектом глитазонов является прибавка массы тела, возможность развития отеков, повышенный риск развития переломов трубчатых костей и сердечной недостаточности. Пиоглитазон рекомендуется в качестве монотерапии пациентам с выраженной инсулинорезистентностью, отсутствием сердечно-сосудистой патологии в случае непереносимости или противопоказаний к применению препаратов первого ряда. При монотерапии суточная доза 15–45 мг 1 раз в день, длительность действия 16–24 часа.Терапевтический потенциал по снижению HbA1c лекарственного препарата составляет 0,5–1,4%.

Ингибиторы альфа-глюкозидаз (ИГ) (*акарбоза)*, представляют собой псевдотетрасахариды, которые имеют высокий аффиннитет (более чем в 1000 раз) к дисахаридам кишечника, конкурируя с ди-, олиго- и полисахаридами за места связывания на пищеварительных ферментах (сахаразе, гликоамилазе, мальтазе, декстразе и др.). ИГ обладают относительно скромным сахароснижающим потенциалом и выраженными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, что обусловливает низкую приверженность к лечению у пациентов. Препарат не оказывает системного действия, не вызывает гипогликемий, снижает главным образом уровень постпрандиальной гликемии. В качестве монотерапии может быть рекомендован пациентам при непереносимости или наличии противопоказаний к препаратам первого ряда выбора. В настоящее время в России применяется один препарат из этой группы – акарбоза (глюкобай).

Акарбоза *(глюкобай):* азотсодержащий псевдотетрасахарид бактериальной природы, в котором остаток мальтозы замещен на остаток псевдомальтозы. Основным эффектом является снижение постпрандиального уровня глюкозы, что имеет большое значение в процессе достижения компенсации углеводного обмена при СД 2 типа. Кроме того, показано, что глюкобай улучшает периферическую утилизацию глюкозы посредством повышения экспрессии гена Glut-4, снижает уровень липидов в плазме крови. При монотерапии риск развития гипогликемий, особенно в ночное время исключен. При приеме внутрь не всасывается из ЖКТ.

Начальная доза составляет 50 мг однократно перед сном, затем 50 мг трижды в день перед едой или непосредственно в самом начале приема пищи. В случае хорошей переносимости препарата и отсутствия побочных проявлений (метеоризм, диарея, аллергические реакции), дозу препарата можно увеличивать до 300–600 мг/сутки трижды в день вместе с приемом пищи, длительность действия 6–8 часов.

Если акарбоза присоединяется к терапии инсулином или препаратами СМ, то может развиться гипогликемия, в плоть до гипогликемической комы.Следует иметь ввиду, что акарбоза замедляет превращение сахарозы во фруктозу и глюкозу, поэтому сахароза не может применяться для купирования острой гипогликемии, её корректируют внутривенным введением (40 %) глюкозы или применением глюкагона (в тяжелых случаях).

Терапевтический потенциал по снижению HbA1c составляет 0,5–0,8%.

Ингибиторы натрий-глюкозногокотранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) (*дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин*), новый класс сахароснижающих средств. Отнесение препаратов группы иНГЛТ-2 к альтернативным препаратам для старта терапии обусловлено отсутствием длительного опыта их применения в Российской Федерации. Препараты иНГЛТ–2 снижают реабсорбцию глюкозы в почках и увеличивают экскрецию глюкозы с мочой до 60–80 г/сут. Механизм действия иНГЛТ-2 является инсулин-независимым, поэтому они не только обладают низким риском развития гипогликемий, но и могут применяться при любой длительности заболевания, в том числе на фоне значительного снижения инсулиновой секреции. Кратность приема 1 раз в сутки, длительность действия 24 часа.

Дополнительными преимуществами этой группы является умеренное снижение веса (в среднем около 2 кг) и снижение артериального давления (систолического на 2–4 мм рт.ст., диастолического на 1–2 мм рт.ст.).

С учетом особенностей механизма действия могут сочетаться со всеми основными классами сахароснижающих препаратов, однако комбинация иНГЛТ-2 и аГПП-1 остается неизученной. В клинических исследованиях использование иНГЛТ-2 в комбинации с инсулином сопровождалось снижением дозы последнего.

Побочные эффекты терапии иНГЛТ-2 включают генитальные микотические инфекции (их частота на 11% выше у женщин и на 4% у мужчин, по сравнению с плацебо), также повышен риск инфекций мочевыводящих путей. В связи с тем, что иНГЛТ-2 обладают эффектом умеренного осмотического диуреза, существует риск развития симптомов гиповолемии и гипотензии, поэтому требуется осторожность при назначении лицам, принимающим диуретики. На прием препаратов может быть небольшое обратимое повышение уровня креатинина. Вследствие особенностей механизма действия препараты менее эффективны у лиц со сниженной СКФ. Терапевтический потенциал по снижению HbA1c составляет 0,8–0,9%.

Комбинированная терапия проводится в случае неэффективности монотерапии сахароснижающим препаратом, назначенным в максимальной дозе. Целесообразно использование комбинации препаратов, воздействующих как на секрецию инсулина, так и на чувствительность периферических тканей к действию инсулина. В связи с этим выпускаются многокомпонентные лекарственные средства, где, имея разные соотношения, сочетаются в одной таблетке: обычная или пролонгированная форма бигуанида с препаратами СМ, или ДПП-4, или иНГЛТ-2; 2) ДПП-4 + иНГЛТ-2.

ГЛАВА 12. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

На протяжении последнего столетия в России, как и во многих других странах, отмечается неуклонный рост удельного веса пожилых и старых людей в общей популяции населения Земли. Так, в 2017 году насчитывалось 962 млн. человек жителей планеты в возрасте 60 лет и старше, что составляло 13% мирового населения. Ежегодно численность пожилых людей увеличивается на 3%. Сегодня самое большое число лиц в возрасте 60 лет и старше проживает в Европе, на долю которых приходится около 25% от общей численности европейского населения. Процесс старения ускоряется и в других регионах мира. Ожидается, что к 2050 году эта возрастная группа будет составлять четверть населения всех регионов планеты за исключением Африки.

Пациенты пожилого и старческого возраста составляют основной контингент больных, нуждающихся в лекарственной терапии. Установлено, что больные данных возрастных категорий могут принимать в среднем до 17 ЛС в год. Отмечена прямая зависимость между возрастом пациента и частотой развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) лекарственных препаратов (ЛП). Так, у лиц старше 60 лет частота осложнений от медикаментозного лечения выше в 2 раза по сравнению с пациентами молодого возраста, а у семидесятилетних больных данный показатель повышен в 7 раз.

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что пациенты пожилого и преклонного возраста наиболее часто используют сердечно-сосудистые, психотропные средства и ненаркотические анальгетики, на долю которых приходится соответственно 55%, 11% и 9% случаев применения всех медикаментов данными больными. Среди безрецептурных препаратов, потребляемых пожилыми и старыми людьми, анальгетики составили 40%; витамины и пищевые добавки - 33 %; препараты, действующие на ЖКТ, - 22 %.

Фармакотерапия (ФТ) у лиц пожилого и преклонного возраста имеет ряд проблемных особенностей, отличающих ее от лекарственного лечения более молодых пациентов. Основными из них являются:

- возраст-ассоциированные изменения фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) большинства ЛС, что нередко является условием для формирования измененной реакции организма пациента на прием препарата чаще в виде снижения эффективности и/или безопасности лечения;
- наличие полиморбидности/коморбидности и соответственно полипрагмазии, являющейся основной причиной высокой частоты возникновения НПР. Так, известно, что у пожилых пациентов при приеме 1 ЛС нежелательные реакции возникают приблизительно в 10% случаев, а при приеме более 10 ЛС – практически в 100% случаев, летальность при этом приближается к 10%;
- существование специфических гериатрических синдромов, которые предрасполагают к развитию НПР, уменьшают комплаентность пациента, эффективность ФТ и зачастую требуют проведения лекарственной коррекции, увеличивающей медикаментозную нагрузку на организм. Кроме того, ЛС могут отягощать течение самих гериатрических синдромов, что существенно нарушает качество и продолжительность жизни пациента;
- наличие «фармакологических каскадов», когда с целью коррекции НПР врачом назначаются другие ЛС;
- значительные экономические затраты, связанные с приемом большого количества ЛС;
- длительный прием ЛП, обусловленный наличием хронических заболеваний, что является благоприятной почвой для развития нежелательных реакций;
- самолечение с использованием ЛС по совету родственников, знакомых, средств СМИ, а также замена эффективных ЛС дешевыми малоэффективными генериками.

Кроме того, ситуацию могут усугублять и врачебные ошибки, которые нередко встречаются при проведении лекарственной терапии возрастных больных. Наиболее часто встречающимися из них являются:

- дублирование лекарственных назначений врачами разных специальностей;
- назначение ЛС без учета возрастных особенностей ФК и ФД, включая нарушение режима дозирования лекарственных препаратов;
- приверженность врачей к определенным алгоритмам лечения без учета индивидуальных особенностей пациента;
- отсутствие надлежащего терапевтического мониторинга эффективности и безопасности применяемых ЛП;
- неприятие во внимание врачами возможных лекарственных взаимодействий и взаимодействий ЛС с компонентами пищи;
- неадекватная терапия в связи со сложностями постановки диагноза вследствие атипичного течения заболевания у пациентов пожилого и преклонного возраста;

Таким образом, совокупность всех этих факторов существенно повышает риск развития нежелательных реакций ФТ, в том числе серьезных, нередко приводящих к летальным исходам, а также снижает эффективность лечения.

Исходя из этого, проблема эффективной и безопасной терапии пациентов старших возрастных групп является в настоящее время достаточно острой и требует разработки, а также активного применения мероприятий, направленных на оптимизацию медикаментозного лечения больных данной категории.

Основные принципы безопасного назначения ЛП у пациентов пожилого и преклонного возраста:

- перед началом лекарственной терапии следует объяснить больному и его родственникам о необходимости приема препаратов и цели проводимого лечения;
- при назначении ЛС и выборе режима дозирования необходимо учитывать связанные с возрастом изменения ФК и ФД препаратов;
- перед назначением ЛС необходимо оценивать состояние элиминирующей функции почек и печени для уменьшения риска кумуляции. Необходимо помнить о том, что у пожилых и старых пациентов в связи с возрастными изменениями имеется, как правило, латентная дисфункция почек при нормальном уровне сывороточного креатинина, при которой уже априорно необходимо снижение суточной дозы ряда ЛС, например, дигоксина, дабигатрана, апиксабана, эноксапарина и др;
- во избежание развития НПР терапию у пожилых пациентов следует начинать с малых доз препаратов (1/3-1/2 рекомендуемой) с последующим медленным титрованием и определением индивидуальной эффективной дозы ЛС. В частности, это касается антигипертензивных препаратов, нитратов, тиазидных и петлевых диуретиков, спиронолактона, НПВС, наркотических анальгетиков, психотропных средств;
- в целях уменьшения риска развития НПР, усугубления гериатрических синдромов необходимо использовать тактику выбора наиболее безопасных ЛС с исключением из схемы терапии нерекомендованных с точки зрения безопасности ЛП;
- необходимо минимизировать использование антихолинергических ЛС и препаратов с антихолинергическим компонентом действия. Хорошо известны негативные влияния длительного и частого применения таких средств на когнитивные функции пожилого человека, зрение, равновесие и координацию. Антихолинергическую нагрузку следует оценивать до назначения ЛП и в ходе ФТ, подбирая препараты с наименее выраженными побочными эффектами. Важно помнить о том, что отмену данных ЛС следует проводить постепенно во избежание синдрома отмены; [4].
- перед назначением ЛС следует исключить или ограничить возможность возникновения «фармакологических каскадов», и, следовательно, уменьшить полипрагмазию, риск развития НПР и финансовые затраты на лечение.

Примеры «фармакологических каскадов» назначения ЛС у пожилых пациентов

Назначенный ЛП	НПР	ЛС коррекции
ибупрофен	повышение АД	антигипертензивные препараты
метоклопрамид	экстрапирамидные нарушения	леводопа/карбидопа
амлодипин	отеки	фуросемид
габапентин	отеки	фуросемид
бета-адреноблокаторы	депрессия	антидепрессанты
иАПФ	кашель	противокашлевые средства

- при выборе препаратов следует по возможности назначать ЛС с многоцелевым действием, что ограничивает полипрагмазию. Например, для больного с сочетанием АГ и ХСН необходимо рекомендовать иАПФ (БРА), диуретики;
- необходимо учитывать рекомендации по лекарственной терапии других врачей-специалистов, курирующих больного, чтобы избежать нерациональные или потенциально опасные комбинации препаратов;
- при выборе ЛС следует отдавать предпочтение препаратам с кратностью приема 1-2 раза в сутки, что создает удобство применения, повышает приверженность пациента терапии и облегчает контроль выполнения врачебных назначений;
- предпочтительнее использовать фиксированные комбинации ЛС (например, комбинированные антигипертензивные препараты, бронхолитики), что сокращает количество приемов ЛП;
- при выборе лекарственной формы (ЛФ) препарата необходимо исключить сыпучие (порошки, грануляты), а также жидкие ЛФ (сиропы, пероральные растворы) в связи со сложностью приема пожилыми и старыми больными (тремор, снижение остроты зрения). При наличии проблем с глотанием твердых ЛФ следует отдать предпочтение жидким ЛФ;
- больным с бронхообструктивной патологией нужно рекомендовать использование специальных устройств для более удобного мспользования ингаляционных ЛС у пациентов с проблемами координации и ослабленных больных (например, небулайзеры, спейсеры, порошковые ингаляторы);
- в случае парентерального введения ЛС желательно не использовать подкожный путь в связи с низкой всасываемостью и риском создания депо препаратов;
- для уменьшения потребности в приеме ЛС следует по возможности использовать нефармакологические методы лечения (физиотерапевтические, массаж, ЛФК и т.д.);
- пожилому или старому пациенту следует четко и доступно объяснить последовательность применения препаратов в течение суток и в зависимости от времени приема пищи, а также обеспечить больного памяткой по применению ЛС.

В процессе проведения медикаментозного лечения больного пожилого и старческого возраста важно соблюдать следующие условия успешной и безопасной терапии:

- регулярно проводить контроль эффективности назначенного лекарственного лечения, оценивая клинические, лабораторные и инструментальные данные пациента. Следует убедить пациента или его родственников в необходимости ведения дневника самоконтроля самочувствия больного;
- регулярно мониторировать безопасность медикаментозного лечения, включая оценку гериатрических синдромов, соматических заболеваний на предмет появления новых или прогрессирования уже имеющихся, анализ НПР препаратов, динамический контроль функции печени и почек;
- в случае развития НПР установить причинно-следственную связь между нежелательной реакцией и ЛС, при установлении причинного препарата необходимо его отменить или снизить дозу, или заменить на более безопасное альтернативное средство;
- необходимо организовать регулярный контроль за надлежащим выполнением врачебных назначений у пациентов с низкой комплаентностью и когнитивными расстройствами (с участием медицинского персонала, родственников, опекунов больного),

убедить в необходимости ведения дневника контроля приема ЛС. Следует объяснить пациенту и его родственникам, какие риски возможны в случае пропуска или прекращения приема препаратов.

Препарат	Мониторируемый показатель
Амиодарон	Функция печени, ТТГ
Противоэпилептические (карбамазепин, фенобарбитал фенитоин, примидон, вальпроевая кислота	Плазменная концентрация препарата
ИАПФ или БРА	Уровень калия
Антипсихотические средства	Экстрапирамидные расстройства, глюкоза крови натощак, липиды
Дигоксин	Креатинин, плазменная концентрация препарата
Диуретики	Натрий и калий крови
Стимуляторы эритропоэза	АД, уровень железа и ферритина, общий анализ крови
Фибраты	Функция печени, общий анализ крови
Сахароснижающие	Уровень глюкозы крови и гликированный гемоглобин
Препараты лития	Плазменная концентрация препарата
Никотиновая кислота	Глюкоза крови, функция печени
Статины	Функция печени, прозрачность хрусталика
Теофиллин	Плазменная концентрация препарата
Гормоны щитовидной железы	Функция щитовидной железы

Возраст-ассоциированные изменения фармакокинетики лекарственных препаратов в пожилом и старческом возрасте

Этапы фармакокинетики ЛС	Анатомо-физиологические и биохимические особенности организма при старении		Изменения фармакокинетики ЛС, ассоциированные с возрастом пациента
Абсорбция (всасывание) ЛС.	Изменения пищеварительной системы.	Замедление опорожнения желудка. Замедлениескорости транзита по кишечнику и снижение его перистальтики.	Снижение эвакуаторной способности желудка, замедление выведения препаратов из желудка в кишечник. Уменьшение активности кислотонеустойчивых ЛС (макролидов, препаратов пищеварительных ферментов и др.)
		Атрофия слизистой оболочки желудка и кишечника, уменьшение всасывающей поверхности желудочно-кишечного тракта. Ухудшение гастроинтестинального кровотока.	Уменьшение абсорбции лекарственных препаратов в ЖКТ.

		Снижение pH желудочного сока.	Уменьшение всасывания солей железа, витаминов группы В, азольных противогрибковых средств.
	Изменения кожи.	Уменьшение объема подкожно-жировой клетчатки. Уменьшение кровотока.	Уменьшение скорости развития эффектов ЛС, создание депо и пролонгация действия ЛП, вводимых подкожно.
	Изменения скелетной мышечной ткани.	Уменьшение мышечной массы (атрофия). Уменьшение кровотока в мышечной ткани.	Уменьшается скорость развития эффекта ЛС, вводимых внутримышечно. Внутримышечные инъекции могут образовывать депо препаратов, продлевая их фармакологический эффект. Возможно развитие инфильтратов.
Распределение ЛС.	Изменение соотношения водных секторов и жировых депо, уменьшение содержания белковых фракций крови.	Увеличение объема внеклеточной жидкости. Уменьшение объема внутриклеточной жидкости. Увеличение доли жировой ткани. Однако у очень пожилых людей отмечается уменьшение доли жира. Уменьшение мышечной массы. Снижение уровня альбумина крови на 10-20%. Повышение содержания α1-гликопротеина.	Уменьшение объема распределения и повышение концентрации в плазме для гидрофильных лекарств. Увеличение объема распределения и удлинение $T_{1/2}$ для липофильных лекарств. Для лекарств с кислотным pH (например, НПВС, варфарин) снижение уровня альбумина может повысить уровень их свободных фракций и риск развития побочных эффектов. Повышение уровня α1-гликопротеина снижает уровень свободных фракций ЛС-оснований и, следовательно, скорость развития и выраженность фармакотерапевтических эффектов, в частности лидокаина, пропранолола, имипрамина.
	Изменения сердечно-сосудистой системы.	Уменьшение сердечного выброса. Склерозирование стенок сосудов. Уменьшение кровоснабжения различных органов и тканей.	Снижение скорости распределения большинства ЛС.
Метаболизм в печени и печеночный	Изменения гепато-билиарной системы.	Уменьшение массы печени, печеночного кровотока на 35-45%/ Уменьшение	Уменьшение выраженности эффекта «первого прохождения» через печень, увеличение биодоступности некоторых

клиренс ЛС.		количества функционирующих гепатоцитов. Снижение активности оксидазной системы и гидролиза в печени.	лекарств (липофильных бета-адреноблокаторов - пропранолола, метопролола¸ небиволола, блокаторов кальциевых каналов, наркотических анальгетиков, амидных местноанестезирующих средств). Изменяется I фаза печеночного метаболизма (CYP450-зависимая). Могут образовываться атипичные метаболиты парацетамола, спиронолактона и т.д. Пациенты более чувствительны к гепатотоксичным ЛС (например, НПВС, парацетамолу, тетрациклинам). Снижение клиренса и увеличение $T_{1/2}$ макролидов, теофиллина, психотропных средств, наркотических анальгетиков, липофильных бета-адреноблокаторов, НПВС.
Почечная элиминация ЛС.	Изменения почек.	Уменьшение массы почек (атрофия). Снижение количества функционирующих нефронов. Ухудшение почечного кровотока. Ухудшение фильтрационной способности. Ухудшение тубулярной секреции. Снижение экскреторной функции почек позволяет рассматривать пожилых пациентов как больных с легкой степенью почечной недостаточности. При этом уровень креатинина в сыворотке крови не повышается, так как его продукция снижается одновременно с уменьшением мышечной массы.	Снижение клиренса и увеличение $T_{1/2}$ лекарств и их метаболитов через почки за счет снижения скорости клубочковой фильтрации (кумуляция и передозировка ЛС). Особенно опасно назначать ЛС с узким терапевтическим диапазоном. Режим дозирования таких препаратов необходимо корректировать в соответствии со степенью снижения КК. К ним относятся сердечные гликозиды, антиаритмические средства, аминогликозиды, ванкомицин, цефалоспорины, НПВС, антикоагулянты.

Анатомо-физиологические изменения организма при старении, потенциально влияющие на фармакодинамику лекарственных препаратов и безопасность медикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста

Системы органов	Изменения органов и систем, ассоциированные с возрастом	Особенности фармакологических эффектов ЛС
Изменения сердечно - сосудистой системы.	Повышение жесткости аорты и центральных артерий. Снижение чувствительности β-адренорецепторов миокарда. Повышение риска ортостатической гипотензии вследствие снижения функции барорефлекса. Уменьшение сердечного выброса. Повышение общего сосудистого сопротивления. Гипертрофия левого желудочка. Уменьшение ЧСС в покое и при нагрузке.	Избыточный гипотензивный эффект, эффект «первой дозы», ортостатическая гипотензия с нарушением мозгового кровотока при приеме антигипертензивных препаратов, нитратов, диуретиков. У пациентов со старческой астенией отмечается повышенная чувствительность к антигипертензивным препаратам, при избыточном эффекте которых прогрессивно нарастают когнитивные расстройства, повышается риск падений. Отмечается уменьшение чувствительности β-адренорецепторов миокарда к стимулирующему действию катехоламинов.
Изменения дыхательной системы	Уменьшение силы дыхательных мышц. Снижение эластичности грудной клетки. Уменьшение общей площади альвеол. Снижение жизненной емкости легких. Увеличение остаточного объема. Снижение респираторной функции. Уменьшение пиковой скорости форсированного выдоха.	Высокий риск развития дыхательной недостаточности и гипоксии при приеме седативных и снотворных ЛС. Чаще формируются обструктивные нарушения при использовании бета-адреноблокаторов, пропафенона, и др., рестриктивные нарушения у пациентов, принимающих амиодарон.
Изменения почек.	Снижение уровня базального ренина. Наиболее частый патогенетический вариант артериальной гипертензии - натрий-объемзависимый. Относительно высокое содержание калия в плазме крови.	Высокий риск развития гиперкалиемии на фоне приема больших доз иАПФ, БРА, антагонистов альдостерона, препаратов калия. Склонность к развитию ортостатический явлений на фоне

		относительного дефицита ОЦК при приеме антигипертензивных препаратов, нитратов, диуретиков.
Сенсорные изменения	Ухудшение способности к аккомодации приводит к развитию возрастной дальнозоркости. Снижение слуха, обоняния и других видов чувствительности.	Повышенная чувствительность к ототоксическому действию аминогликозидов, ванкомицина, фуросемида. Чаще формируется паралич аккомодации на прием ЛС с антихолинергическим действием.
Изменения центральной и периферической нервной системы.	Снижение веса и объема мозга и его долей (гиппокампа, лобных, теменных и височных долей). Снижение числа всех рецепторов. Снижение содержания нейротрансмиттеров. Ухудшение когнитивных функций, ухудшение памяти. Автономная барорецепторная дисфункция, снижение функции барорефлекса. Расстройства сна.	Седативные и снотворные ЛС действуют более длительно, чаще угнетают функцию дыхания, могут вызывать летаргию и кому. Производные барбитуровой кислоты нередко вызывают спутанность сознания или парадоксальное возбуждение, задержку мочеиспускания, напротив противосудорожный эффект менее выражен. Нейролептики, транквилизаторы и антидепрессанты могут давать длительный седативный эффект со спутанностью сознания, экстрапирамидными симптомами, ортостатической гипотензией и задержкой мочеиспускания. Средства с возбуждающим эффектом (кофеин, пирацетам) чаще вызывают бессонницу. Бензодиазепины и ЛС с антихолинергическим эффектом (собственно антихолинергические препараты и ЛС с антихолинергическим компонентом действия – нейролептики, трициклические антидепрессанты, Н1-гистаминоблокаторы 1 поколения) при длительном и частом применении вызывают деменцию.
Баланс и походка	Неустойчивость при стоянии. Предрасположенность к падениям. Укорочение шага и замедление скорости	Седативные, снотворные, антигипертензивные, сахароснижающие ЛС,

	ходьбы. Уменьшение амлитуды движений в суставах верхних и нижних конечностей.	диуретики, аминогликозиды чаще вызывают нарушения равновесия, походки, координации движений и увеличивают риск падений.
Изменения эндокринной системы.	Атрофия щитовидной железы, повышение частоты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, гипотиреоза. Инсулинорезистентность, повышение частоты развития сахарного диабета 2 типа. Уменьшение уровня эстрогенов у женщин и постменопауза. Уменьшение уровня тестостерона у мужчин. Уменьшение продукции мелатонина шишковидной железой. Снижение выработки эндогенных ГКС. Снижение стрессоустойчивости организма.	Отмечается повышенная чувствительность (особенно при наличии кардиологической патологии) к тиреоидным гормонам. Чаще отмечаются нарушения углеводного обмена при приеме бета-адреноблокаторов, тиазидных, петлевых диуретиков, глюкокортикостероидов, гипотиреоза вследствие применения амиодарона. Повышенная чувствительность организма к подавляющему влиянию препаратов ГКС на кору надпочечников.
Изменения скелета.	Остеопения/остеопороз. Ухудшение подвижности в суставах (ослабление связок, дегидратация и деградация хрящевой ткани).	Чаще развивается остеопороз при использовании глюкокортикостероидов.
Система гемостаза	Нарушение баланса про- и антикоагулянтов, компонентов фибринолитической системы крови, развитие эндотелиальной дисфункции, системной воспалительной реакции, повреждение сосудистой стенки атеросклеротическим процессом, повышение вязкости крови и жесткости эритроцитов. Угнетение синтеза в печени факторов свертывающей и противосвертывающей системы.	Повышенный риск тромбообразования и одновременно высокий риск кровотечений на фоне применения антитромботических препаратов.
Изменения иммунной системы.	Усиление аутоиммунных реакций. Снижение продукции антител в ответ на введение антигенов.	Снижение эффективности противомикробных препаратов.

Лекарственные средства, способные усугублять тяжесть течения основных гериатрических синдромов

Гериатрические синдромы /нежелательные реакции	Лекарственные средства /группы лекарственных средств, обладающие потенциальным негативным влиянием на течение гериатрических синдромов
Падения	Седативные, снотворные, антидепрессанты, антихолинергические, антигипертензивные, сахароснижающие, диуретики, ЛС, угнетающие AV–проводимость (бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые БКК и др.), вазодилататоры (нитраты, альфа-адреноблокаторы и др.).

Постуральная гипотензия	Антигипертензивные средства, трициклические антидепрессанты
Ухудшение когнитивной функции, деменция	Антихолинергические средства, бензодиазепины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты.
Недержание мочи	Альфа-блокаторы, антихолинергические препараты, антидепрессанты, седативные средства, диуретики (особенно длительная терапия).
Запор	Антихолинергические средства, опиатные анальгетики, трициклические антидепрессанты, антагонисты кальция, препараты кальция и алюминия.
Делирий	Антидепрессанты, антипсихотические средства, противоэпилептические, антигистаминные препараты, ципрофлоксацин.
Диарея	Антибиотики, ингибиторы протонной помпы, аллопуринол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы рецепторов ангиотензина II, психотропные препараты

Лекарственные средства, назначение которых нежелательно у лиц пожилого и старческого возраста, возможные альтернативы и особенности применения препаратов

Потенциально опасные ЛС	Причины и последствия	Более безопасные альтернативы, особенности применения препаратов
Бензодиазепиновые транквилизаторы длительного действия (хлордиазепоксид, клоназепам, диазепам)	У пожилых имеется высокая чувствительность к бензодиазепинам, замедление метаболизма препаратов длительного действия, увеличение периода полувыведения в связи с возрастным снижением функции печени и почек. Увеличивается риск когнитивных расстройств, делирия, атаксии, падений, переломов, аварий. Часто инициируют развитие зависимости.	При невротических расстройствах, инсомниях следует отдавать предпочтение короткодействующим бензодиазепинам, таким как оксазепам, лоразепам, алпразолам, которые не имеют активных метаболитов, обладают более коротким действием и менее выраженными седативными свойствами. Длительнодействующие препараты могут применяться при генерализованных невротических расстройствах, синдроме отмены алкоголя, в анестезиологии и у агонирующих пациентов.
Небензодиазепиновые снотворные: золпидем, залеплон	Нежелательные эффекты у пожилых пациентов сходны с таковыми бензодиазепинов, хотя встречаются реже.	Избегать длительного использования (более 90 дней).
Барбитураты	Обладают высоким потенциалом формирования физической зависимости, вызывают развитие толерантности по отношению к снотворному эффекту. Могут вступать в реакции лекарственных взаимодействий, в том числе на уровне цитохромов P450.	Необходимо избегать использования данных препаратов. Использовать более безопасные седативные и снотворные средства (см. выше).
Антипсихотические препараты (фенотиазины, галоперидол)	Часто вызывают экстрапирамидные расстройства, падения, обладают выраженными антихолинергическими свойствами, инициируют развитие деменции, инсультов. Тиоридазин способен удлинять интервал QT, вызывать желудочковые аритмии и внезапную смерть.	Следует отдавать предпочтение более безопасным кветиапину и оланзапину. Использовать препараты в низких дозах.
Антидепрессанты (трициклические)	Выраженный антихолинергический потенциал, высокий риск ортостатической гипотензии, значительное	Следует отдавать предпочтение СИОЗС. При выборе препарата необходимо помнить о плейотропных эффектах. Так,

	седативное действие. Могут вызвать синдром нарушения секреции антидиуретического гормона и гипонатриемию.	флуоксетин снижает аппетит и вес, миртазапин улучшает аппетит. Необходимо мониторирование уровня натрия перед началом терапии и при изменении дозы.
Нормотимические средства (препараты лития)	Повышенная токсичность для почек. При сочетании с тиазидными диуретиками отмечается снижение клиренса препаратов лития и повышение их токсичности.	Мониторинг уровня препаратов лития и снижение их доз.
Ингибиторы холинэстеразы	Повышенная токсичность для печени.	Предпочтительнее донепезил, ривастигмин, галантамин.
Общие анестетики (галотан, тиопентал натрия)	Повышенная токсичность для печени у галотана.	Предпочтительнее изофлуран. При малой хирургии целесообразно использовать мидазолам. Тиопентал натрия должен использоваться в малых дозах.
Антигипертензивные средства (тиазидные диуретики в высоких дозах, дигидропиридиновые БКК короткого действия, альфа-агонисты центрального действия (метилдопа), альфа-адреноблокаторы (доксазозин, празозин), бета-адреноблокаторы)	Диуретики в высоких дозах вызывают гипокалиемию, гипергликемию, гиперурикемию, недержание мочи – полиурию, повышение риска развития аритмий, СД 2 типа, подагру. Нифедипин вызывает ортостатическую гипотензию, рефлекторную тахикардию, повышение риска ишемии миокарда. Метилдопа инициирует седацию, ортостатическую гипотензию, брадикардию. Альфа-адреноблокаторы нередко вызывают ортостатическую гипотензию. Бета-адреноблокаторы небезопасны для пожилых пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (индукция артериолоспазма). Кроме того, могут угнетать барорефлекс и вызывать ортостатическую гипотензию.	Лучше использовать иАПФ, БРА (в сочетании с динамическим контролем уровня калия и КК), тиазидные/тиазидоподобные диуретики в низких дозах, дигидропиридиновые БКК длительного действия. Бета-адреноблокаторы могут быть назначены, если у пациента имеются сопутствующие ИБС или ХСН. Метилдопа не рекомендована. Не допустимо применение короткодействующего нифедипина. Альфа-адреноблокаторы по возможности не использовать или соблюдать осторожность, если данные препараты назначены (измерение АД при проведении ортопроб (снижение АД должно быть не более 30/10 мм.рт.ст), использование препаратов в невысоких дозах, осторожное изменение положения тела пациента при вставании). При проведении ФТ необходимо ориентироваться на целевые показатели АД. САД у

		больных пожилого возраста должно быть менее 140 мм рт.ст., при этом не рекомендуется резко снижать АД. У больных, перенесших инсульт с выраженными остаточными явлениями, возможно снижение САД до 140-150 мм рт.ст. Нижняя граница безопасного снижения АД - уровень110-115/70-75 мм рт.ст.
Спиронолактон	В суточной дозе более 25 мг нередко вызывает гиперкалиемию при ХСН, особенно при совместном применении НПВС, иАПФ, БРА, препаратами калия.	При ХСН по возможности использовать поддерживающую суточную дозу 25 мг (максимум 50 мг при условии хорошей переносимости). Лечение проводить под обязательным контролем содержания калия и креатинина крови через 1 неделю после начала терапии или увеличении дозы, затем ежемесячно после первых 3 месяцев лечения, потом ежеквартально в течение года, а затем каждые 6 месяцев.
Дипиридамол	Может вызывать ортостатическую гипотензию.	Избегать длительного применения. Допускается кратковременное использование при проведении стресс-тестов.
Прасугрел	Повышенный риск кровотечений у пациентов пожилого возраста.	Более предпочтителен клопидогрел, тикагрелор.
Дабигатран	Более высокий риск кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов 75 лет и старше.	С осторожностью у пациентов 75 лет и старше или с КК менее 60 мл/мин. У пациентов старше 80 лет при ФП необходимо использовать суточную дозу 220 мг, у пациентов старше 65 лет после ортопедических операций следует использовать суточную дозу 150 мг.
Апиксабан	Более высокий риск кровотечений в суточной дозе 10 мг у пациентов 80 лет и старше.	При ФП у пациентов 80 лет и старше, а также при концентрации креатинина в плазме крови 133 мкмоль/л и более использовать суточную дозу препарата 5 мг.
Н1-гистаминоблокаторы	Н1-гистаминоблокаторы 1 поколения имеют высокий антихолинергический потенциал, высокий риск развития спутанности сознания, сухости во	Для длительной терапии более подходят препараты 2 и 3 поколения. При развитии острой аллергии оправдано применение дифенгидрамина.

	рту, запоров.	
Алкалоиды белладонны	Высокий антихолинергический потенциал.	Избегать использования, за исключением кратковременного применения.
Сердечные гликозиды	Выведение дигоксина замедлено, $T_{1/2}$ увеличен. Повышен риск развития гликозидной интоксикации, в т.ч. проаритмогенного действия дигоксина.	Снижение дозы дигоксина. Рекомендуемая суточная доза препарата у пациентов старше 65 лет - не более 0,125 мг.
Антибиотики (цефалоспорины, аминогликозиды, ципрофлоксацин)	$T_{1/2}$ увеличен вследствие замедленного выведения. Аминогликозиды нефротоксичны. Ципрофлоксацин способен оказывать нейротоксичность (делирий).	По данным ряда исследований $T_{1/2}$ тобрамицина не изменяется в пожилом возрасте. Следует использовать цефоперазон, цефтриаксон, которые выводятся почками и с желчью, либо назначать уменьшенные дозы антибиотиков.
Слабительные (касторовое масло, раздражающие слабительные, растительные слабительные)	Повреждение слизистой кишечника. Возможно образование гранулем при попадании под слизистую оболочку.Риск развития лаксативной болезни. Растительные антрагликозиды оказывают гепатотоксичность, дозозависимый эффект, привыкание, лаксативную болезнь.	Предпочтительнее использовать отруби, достаточное количество жидкости, осмотические слабительные средства, такие как макрогол, лактулоза. Бисакодил не рекомендован для длительного применения.
Ингибиторы протонной помпы	Длительное применение в полной терапевтической дозе более 8 недель (при лечении неосложненной язвенной болезни или эрозивного эзофагита) может приводить к избыточному росту C.dificile, гипомагниемии и остеопорозу.	Рекомендовано более раннее снижение дозы и прекращение приема препаратов.
Противорвотные средства	При длительном применении метоклопрамид способен вызывать экстрапирамидные расстройства, включая позднюю дискинезию.	Следует избегать применения препарата, за исключением случаев гастропареза. Для продожительного курса лечения целесообразнее использовать домперидон, ондансетрон.
Анальгетики (опиоидные, НПВС)	Отмечается повышенная чувствительность к препаратам этих групп в пожилом возрасте. Высокий риск угнетения дыхания, задержки мочи,	Из опиоидных анальгетиков более предпочтителен бупренорфин, из неопиоидных - ибупрофен, парацетамол. Необходима постепенная

	развития депрессий (опиоидные анальгетики), возникновения желудочно-кишечного кровотечения и поражения почек (НПВС).	титрация доз и частоты введения опиоидных препаратов. Важно не превышать высшую суточную дозу парацетамола (4 г) и продолжительность применения (как правило, не более 5 дней в качестве обезболивающего и не более 3 дней в качестве жаропонижающего средства). Более продолжительные курсы возможны только по назначению врача и с проведением медицинского наблюдения). При использовании парентеральных форм НПВС необходимо четко придерживаться рекомендаций по продолжительности курса терапии данными препаратами (в соответствии с инструкцией по применению).
Глюкокортикостероиды	Длительное (более 2 недель) применение системных ГКС сопровождается повышенным риском возникновения НПР - остеопороза, нарушений углеводного, липидного и белкового обмена, артериальной гипертензии.	По возможности использовать топические формы препаратов, например ИГКС у больных с бронхообструктивной патологией или интраназальные ГКС при вазомоторных ринитах. Важно подобрать минимальную эффективную дозу ГКС. Данные препараты необходимо использовать минимально возможными курсами. Целесообразно сочетать с препаратами кальция и витамином D, необходимо полноценное белковое питание.
Сахароснижающие препараты (производные сульфонилмочевины)	В пожилом возрасте увеличен период полувыведения глибенкламида и глимепирида. Возможно развитие тяжелой гипогликемии.	Более предпочтительны глипизид, гликлазид.
Гормоны щитовидной железы (L-тироксин, трийодтиронин)	Повышенная чувствительность к гормонам к тироксину и особенно трийодтиронину. Высокая частота развития НПР со стороны сердечено-сосудистой системы.	Более предпочтителен L-тироксин. Препарат следует назначать в уменьшенных дозировках (снижение суточной дозы L-тироксина на 20-40%).

Противоаллергические средства	Антигистаминные средства I поколения (дифенгидрамин, хлоропирамин и др.) способны вызывать спутанность сознания, расстройство зрения, задержку мочи, запор.	Предпочтительнее использовать препараты 2 и 3 поколений - цетиризин, лоратадин, фексофенадин, а также местные интраназальные препараты, включая ГКС (мометазон, флутиказон, беклометазон).
Андрогены: метилтестостерон, тестостерон	Способны вызывать гипертрофию миокарда и сосудов, миокардиодистрофию, нарушения ритма.	Следует избегать использования за исключением среднетяжелого и тяжелого гипогонадизма. Противопоказаны мужчинам с раком простаты.
Эстрогены в сочетании с прогестинами и без них	Доказана канцерогенность (рак эндометрия и молочных желез), а также отсутствие кардиопротекторного действия и улучшения когнитивных функций у пожилых женщин.	Необходимо избегать применения внутрь и в виде пластырей. Допускается использование крема для лечения диспареунии, инфекции нижних мочевых путей и вагинальных симптомов.
Деконгестанты	Пероральные деконгестанты (псевдоэфедрин, фенилэфрин) способны повышать АД, вызывать расстройства сна.	Следует избегать назначения пероральных препаратов. Предпочтительнее использовать местные интраназальные средства (ксилометазолин и др.).
Разные: карбамазепин, карбоплатин, цисплатин, ингибиторы захвата норадреналина и серотонина, ингибиторы захвата серотононина, винкристин	Могут вызвать синдром нарушения секреции антидиуретического гормона и гипонатриемию.	Применять с осторожностью. Необходимо мониторировать уровень натрия перед началом терапии и при изменении дозы.

Шкала антихолинергической нагрузки ACB

Уровень 1 Начисляется 1 балл за каждый препарат из списка		Уровень 2 Начисляется 2 балла за каждый препарат	Уровень 3 Начисляется 3 балла за каждый препарат из списка
Алпразолам Арипипразол Атенолол Каптоприл Цетиризин Хлорталидон Кодеин Дезлоратадин Диазепам Дигоксин Дипиридамол	Гидралазин Гидрокортизон Изосорбида динитрат Левоцитеризин Лоперамид Лоратадин Метопролол Морфин Нифедипин Преднизон	Амантадин Препараты белладонны Карбамазепин	Амитриптилин Атропин Хлопромазин Клемастин Кломипрамин Клозапин Доксиламин Гидроксизин Метоклопрамид Оланзапин Пароксетин

Фентанил Фуросемид Флувоксамин Галоперидол	Ранитидин Рисперидон Теофиллин Триамтерен Венлафаксин Варфарин		Перфеназин Кветиапин

Интерпретация рейтинга ЛС, вошедших в шкалу антихолинергической нагрузки АСВ в соответствии с их антихолинергической активностью:

Уровень 0 = неизвестны антихолинергические свойства ЛС;

Уровень 1 = имеются потенциальные антихолинергические свойства, о чем свидетельствует экспериментальные исследования по оценке связывания ЛС с М- холинорецепторами;

Уровень 2 = антихолинергические нежелательные побочные реакции иногда отмечались при применении ЛС, как правило, в высоких дозах (клинические исследования);

Уровень 3 = явные антихолинергические нежелательные побочные реакции (клинические исследования), вплоть до делирия, при назначении препаратов в средних дозах.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. РАЗВИТИЕ АСИСТОЛИИ ВОЗМОЖНО ПРИ КОМБИНАЦИИ ПРОПРАНОЛОЛА С:
    1) фенобарбиталом
    2) фуросемидом
    3) верапамилом
    4) фенитоином
    5) фамотидином
2. ПРЕПАРАТ, НЕ ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ КОРРЕКЦИИ ГИПОКАЛИЕМИИ:
    1) калия хлорид
    2) панангин
    3) аспаркам
    4) оротат калия
    5) спиронолактон
3. ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ НАЗНАЧАЮТ ВИТАМИН В6 ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ:
    1) изониазида
    2) антигистаминных средств
    3) витамина Е
    4) ингибиторов АПФ
    5) всех перечисленных
4. ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ПРОТИВОПОКАЗАН ПРЕПАРАТ:
    1) допегит
    2) пенициллин
    3) ампициллин
    4) эналаприл
    5) оксациллин
5. ПРЕПАРАТ, ПРОНИКАЮЩИЙ ЧЕРЕЗ ПЛАЦЕНТУ:
    1) гепарин
    2) полиглюкин
    3) реополиглюкин
    4) амиоксициллин
    5) гемохес
6. СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ С РИСКОМ ТЕРАТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ:
    1) 1-3 недели
    2) 3-9 недель
    3) 10-20 недель
    4) 20-30 недель
    5) 30-40 недель
7. ПРЕПАРАТ МОЖЕТ ВЫЗЫВАТЬ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПЛОДА:
    1) гепарин
    2) эноксапарин
    3) варфарин
    4) этамзилат
    5) транексамовая кислота
8. ПРЕПАРАТ С РИСКОМ ДИСКОЛОРАЦИИ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ПРИ ПРИЕМЕ В ВОЗРАСТЕ ДО 8 ЛЕТ:
    1) пенициллины
    2) тетрациклины
    3) цефалоспорины
    4) карбапенемы
    5) макролиды

9. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ СПОСОБНЫ УМЕНЬШАТЬ МЕТАБОЛИЗМ:
    1) нифуроксазида
    2) лидокаина
    3) гентамицина
    4) цефазолина
    5) амикацина
10. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА:
    1) хронотропное и инотропное действие наступают раньше
    2) менее выражен положительный батмотропный эффект
    3) повышают риск гликозидной интоксикации
    4) могут ухудшать внутрисердечную и системную гемодинамику
    5) увеличивают конечно-систолический объем
11. В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ВЛИЯНИЯ НА РЕБЕНКА:
    1) принять препарат перед кормлением грудью
    2) принять препарат сразу после кормления грудью
    3) принять препарат через 2-3 часа после кормления
    4) принять препарат утром
12. ПРЕПАРАТЫ, ПРОТИВОПОКАЗАННЫЕ ДЕТЯМ В ВОЗРАСТЕ ДО 18 ЛЕТ:
    1) макролиды
    2) карбапенемы
    3) гликопептиды
    4) линкозамиды
    5) фторхинолоны
13. В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ ПРОТИВОПОКАЗАНЫ:
    1) ингибиторы АПФ
    2) тетрациклины
    3) противоопухолевые препараты
    4) йодиды
    5) все перечисленное
14. В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ ВОЗМОЖНО ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА:
    1) парацетамол
    2) метронидазол
    3) теофиллин
    4) димедрол
    5) клонидин
15. ВЕЛИЧИНА ОБЪЕМА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ ПО СРАВНЕНИЮ СО ВЗРОСЛЫМИ
    1) увеличивается
    2) уменьшается
    3) не изменяется
16. ПРЕПАРАТ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОРМЯЩЕЙ ЖЕНЩИНОЙ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ У РЕБЕНКА ДИАРЕЮ, БОЛИ В ЖИВОТЕ
    1) папаверин
    2) сенна
    3) дифенгидрамин (димедрол)
    4) метамизол натрия
    5) лоперамид
17. НЕФРОТОКСИЧНЫЙ АНТИБИОТИК
    1) азитромицин
    2) метронидазол
    3) ципрофлоксацин
    4) ванкомицин

5) меропенем

18. БИОДОСТУПНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ СНИЖАЕТСЯ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ:
    1) идиосинкразия
    2) привыкание
    3) эффект «первого прохождения»
    4) эффект «отмены»
    5) снижение метаболизма
19. СКОРОСТЬ ВЫВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИЗ ОРГАНИЗМА ХАРАКТЕРИЗУЕТ:
    1) аффинитет
    2) биодоступность
    3) эффект первого прохождения
    4) связь с белками крови
    5) период полувыведения
20. СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА, ПРИ КОТОРОМ 100% БИОДОСТУПНОСТЬ
    1) трансдермальном
    2) внутривенном
    3) сублингвальном
    4) ректальном
    5) трансбуккальном
21. АТИПИЧНАЯ РЕАКЦИЯ НА ПЕРВОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА, ПРИМЕНЯЕМОГО В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЕ, НЕ СВЯЗАННАЯ С ИММУННЫМИ РЕАКЦИЯМИ
    1) синергизм
    2) скрининг
    3) рандомизация
    4) идиосинкразия
    5) толерантность
22. ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА НА ПОВТОРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА:
    1) привыкание
    2) пристрастие
    3) кумуляция
    4) сенсибилизация
    5) скрининг
23. НА ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВЛИЯЕТ:
    1) функциональное состояние почек
    2) вид лекарственной формы
    3) растворимость лекарственного средства в липидах
    4) интенсивность печеночного метаболизма
24. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ВНЕ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА:
    1) фармакокинетическое
    2) фармакодинамическое
    3) фармацевтическое
25. МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА - ЭТО:
    1) максимальная доза лекарственного средства на курс лечения
    2) максимальная доза лекарственного средства, при которой есть терапевтический эффект, но нет токсического действия
    3) максимальная доза лекарственного средства, принимаемая в течение суток для сильнодействующих и ядовитых веществ
    4) максимальная доза, вызывающая терапевтический эффект

26. ПЕРОРАЛЬНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОТОРОГО ЗАВИСИТ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТА:
    1) гепарин
    2) апиксабан
    3) тикагрелор
    4) варфарин
    5) дабигатран
27. СРЕДСТВО ДЛЯ НАРКОЗА - ГАЗООБРАЗНОЕ ВЕЩЕСТВО:
    1) клемастин
    2) тиопентал
    3) пропофол
    4) закись азота
    5) галотан
28. СНОТВОРНЫЙ ПРЕПАРАТ, ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА:
    1) атропин
    2) мелатонин
    3) нитразепам
    4) фенобарбитал
    5) пропранолол
29. ПОВЫШАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИОКАРДА К КАТЕХОЛАМИНАМ:
    1) лидокаин
    2) фамотидин
    3) тиопентал
    4) галотан
    5) натрия оксибутират
30. ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕОБХОДИМО КОНТРОЛИРОВАТЬ
    1) МНО
    2) АЧТВ
    3) уровень тромбоцитов крови
    4) уровень эритроцитов крови
    5) гемоглобин

ЗАДАЧИ

Задача №1

Больной М., 35 лет, вес 60 кг, находится на стационарном лечении с диагнозом: Внебольничная правосторонняя нижнедолевая полисегментарная пневмония. ДН II.

Получал цефтриаксон1,0 г в/в 1 р/сут., азитромицин по 500 мг в день.

Через 5 дней от начала лечения появились сильные боли в левом подреберье. Б/х крови: АСАТ 160 ед/л, АЛАТ 154 ед/л (норма 40 ед/л), ПТИ 56%, МНО 1,8.

Вопросы: Укажите коррекцию режима дозирования антибактериальной терапии, используя данные о функциональном состоянии органов элиминации.

Задача №2

Пациент Г., 75 лет, 75 кг, находится на лечении с диагнозом:

Внебольничная двухсторонняя нижнедолевая пневмония.

ИБС, стенокардия напряжения ФК II. ХСН IIБ.

Хр. пиелонефрит, латентное течение, ХПН II.

Б/х крови: АСАТ 24 ед/л, АЛАТ 26 ед/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, креатинин 350 мкмоль/л (норма 62-124 мкмоль/л у мужчин), ОХС 7,9 ммоль/л., общий белок 40 г/л.

Больному назначен левофлоксацин 100 мл (500 мг) в/в капельно 2 р/сут.

Вопросы: Проведите расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта и Голта и предложите коррекцию режима дозирования левофлоксацина. Укажите потенциальные побочные эффекты фармакотерапии.

Задача №3

Пациент К., 70 лет, по поводу обострения хронического пиелонефрита обратился к участковому врачу. В условиях дневного стационара был назначен амоксиклав по 1,2 х 3 раза в сутки внутривенно капельно медленно.

Сопутствующая патология: артериальная гипертензия III, риск ССО IV, атеросклероз аорты, коронарных артерий, церебральных артерий.

Рост 168 см, вес 78 кг.

Лабораторные данные. Общий анализ крови: эритроциты $4{,}5x10^{12}$/л, лейкоциты $11x10^{9}$/л, СОЭ 15 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 64 г/л, глюкоза 5,9 ммоль/л, креатинин 110 мкмоль/л, АсАТ 31 ммоль/л, АлАТ 29 ммоль/л.

Вопросы:

1. Оцените рациональность выбора средства антибактериальной терапии, пути его введения и режим дозирования.
2. Возможно ли использовать другой парентеральный путь введения амоксиклава, если внутривенный невозможен?
3. Какие неблагоприятные побочные реакции можно ожидать при назначении данного антибактериального средства? Укажите возможные способы предупреждения.
4. Предложите альтернативную аналоговую замену препарату при отсутствии его в аптеке.

Задача № 4

Больной К., 46 лет, диагноз: ИБС. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, Кардиосклероз атеросклеротический, НIIА.

В отделении для профилактики тромбоза получает ежедневно варфарин по 2 ½ табл вечером (МНО=3,8).

Вопросы:

1. Предложите коррекцию фармакотерапии варфарином с учетом показателя МНО.
2. Каким должен быть порядок перевода с варфарина на ривароксабан (ксарелто).
3. Какие лабораторные показатели необходимы для выбора суточной дозы ривароксабана ?

Задача № 5

Больной А., 56 лет, находится в кардиологическим отделении, получает гепарин по 5000 ЕД 4 раза подкожно, показатель тромбоцитов на 5 день терапии снизился на 50% от исходного уровня.

Вопросы:

1. Какова тактика продолжения терапии антикоагулянтами прямого действия.
2. Какие лабораторные показатели необходимо мониторировать для оценки эффективности и безопасности терапии.

Задача № 6

Больной К., 52 года, диагноз: ИБС, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, кардиосклероз постинфарктный, НIIА.

Для профилактикой тромбоза получает ежедневно варфарин 5 мг/сут. Показатель МНО=4,4.

Вопросы:

1. Каким должен быть алгоритм действий для коррекции режима дозирования варфарина.

2. Какие лабораторные показатели необходимо мониторировать для оценки эффективности и безопасности терапии.

3. Предложите порядок перевода с варфарина на дабигатран (прадакса).

Задача №7

Больная 42 лет, жалобы на появление умеренной болезненности и припухлости II и III пястнофаланговых суставов, II, III, IV проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, лучезапястных суставов, утренней скованности.

При осмотре кожные покровы физиологической окраски, чистые. АД 120/80 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 76 в минуту. Дыхание везикулярное. Отмечается дефигурация за счет экссудативно-пролиферативных явлений, болезненность вышеперечисленных суставов. Активные и пассивные движения в них ограничены и болезненны. При обследовании: гемоглобин 100 г/л, СОЭ 30 мм/час, СРБ 41 мг/мл. На рентгенограмме суставов кистей обнаружен околосуставной остеопороз, сужение суставной щели проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов.

Клинический диагноз: Ревматоидный артрит, активность II степени.

Вопросы:

1. Назначьте лечение.
2. Каким должен быть контроль НПР у больного
3. Предложите фармакологическую коррекцию побочного действия фармакотерапии.

Задача №8

Пациент С., 52 лет, сахарный диабет, тип 2, ИМТ 36 кг/м^2, болен СД в течение 4 лет. Получал диабетон МВ по 1 т. 2 раза в день. В последнее время состояние ухудшилось. Гликемия натощак – в пределах 10–15 ммоль/л. Гликированный гемоглобин – 10,6%. Поправился в течение года на 8 кг.

Вопросы:

1. Предложите коррекцию фармакотерапии и обоснуйте свой выбор.
2. Как вы будете контролировать эффективность лечения?

Задача №9

Больная Ж., 36 лет. Страдает алиментарно-конституциональным ожирением, сахарным диабетом 2 типа. Получает манинил по 5 мг 2 раза в день. Беременность 7 недель. Явилась на консультацию к эндокринологу для получения рекомендаций по поводу лечения сахарного диабета. Жалоб не предъявляет, диету строго не соблюдает.

Объективно: рост – 168 см, масса тела – 89 кг, пульс – 76 в 1 мин, ритмичный. Границы относительной сердечной тупости в норме, тоны сердца ослаблены. Нижний край печени пальпируется на 1 см ниже реберной дуги по правой среднеключичной линии, безболезненный.

Дополнительные исследования: глюкоза крови натощак 8 ммоль/л, в течение дня не превышает 10,1 ммоль/л., в моче 2,78 ммоль/л (0,5 г/л) глюкозы при диурезе 2 л. Глазное дно в норме.

Вопросы:

Дайте рекомендации по лечению больной. Можно ли ей продолжать прием манинила? Возможно ли дополнительное назначение сахаропонижающих средств из группы бигуанидов для коррекции массы тела? Как контролировать эффективность и безопасность лечения?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ

Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ
1	3	14	1	27	4
2	4	15	1	28	3
3	1	16	2	29	4
4	4	17	4	30	1
5	4	18	3		
6	2	19	5		
7	3	20	2		
8	2	21	4		
9	2	22	4		
10	3	23	3		
11	2	24	3		
12	5	25	2		
13	5	26	4		

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ЗАДАЧАМ

Эталон ответа к задаче 1

У больного повышены трансаминазы, снижен протромбиновый индекс, то есть имеются признаки поражения печени.
Препарат цефтриаксон имеет два пути выведения, поэтому при печеночной недостаточности назначается без изменения дозы.
Азитромицин может оказать гепатотоксический эффект, в данной ситуации его следует отменить.

Эталон ответа к задаче 2

$$КК = \frac{88 \times (140-75) \times 75}{72 \times 350} = 17 \text{ мл/мин}$$

При КК< 30 мл/мин левофлоксацин назначается 50% дозы каждые 24 часа, т.е. 250 мг 1 раз в сутки в/в капельно.
Потенциальные побочные эффекты: нефротоксичность (кристалурия, гематурия, интерстициальный нефрит), гепатотоксичность, удлинение QT на ЭКГ, лейкопения, псевдомембранозный колит, тендинит, фотосенсибилизация, аллергические реакции.

Эталон ответа к задаче 3

1) Выбор средства антибактериальной терапии, режим дозирования адекватен. (Клиренс креатинина равен 62 мл/мин.), возможно назначение перорально
2) Путь введения амоксициллин/клавуланата – внутривенно, в/мышечно вводить нельзя.
3) На препараты группы пенициллинов часто возникают аллергические реакции. При использовании ингибитор-защищенных пенициллинов нередко возникает антибиотик-ассоциированная диарея.
4) Возможна альтернативная замена препаратом ампициллин/сульбактам (сультасин), который может вводиться внутримышечно.

Эталон ответа к задаче 4

1) Необходимо снизить дозу варфарина для уменьшения МНО до терапевтического диапазона (МНО=2-3).
2) При достижении МНО=2-3 отменить варфарин и назначить ривароксабана (ксарелто).
3) Контроль креатинина сыворотки необходим для расчета клиренса креатинина, от величины которого зависит суточная доза ривароксабана (20 мг/сут или 10 мг/сут).

Эталон ответа к задаче 5
1) На фоне введения гепарина у больного отмечена тенденция к тромбоцитопении. Для продолжения лечения необходима замена гепарина на фондапаринукс (арикстра), прием которого реже сопровождается тромбоцитопенией.
2) Для безопасности терапии необходим контроль количества тромбоцитов. Величину АЧТВ определять на фоне назначения низкомолекулярных гепаринов неинформативно.

Эталон ответа к задаче 6
1) в связи с повышением МНО>3 необходимо уменьшить дозу варфарина на ½ табл. с контролем МНО на 2-е сутки.
2) Необходимо контролировать МНО, общий анализ мочи на гематурию.
3) При переводе варфарина на новые оральные антикоагулянты необходимо добиться показателя МНО=2-3, затем отменить варфарин и назначить дабигатран (прадакса).

Эталон ответа к задаче 7
1) Базисная терапия: метотрексат 20 мг 1 раз в неделю. Симптоматическая терапия: нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки;
2) Для контроль НПР - определение общего анализа крови, билирубина, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, креатинина, общего анализа мочи не реже 1 раза в 2 недели.
3) для уменьшения риска побочного действия метотрексата необходимо одновременное назначение фолиевой кислоты (табл.1 мг);
- для снижения риска НПВП-гастропатии показано назначение омепразола по 20 мг 2 раза в сут. за 30 мин до еды.

Эталон ответа к задаче 8
1) Необходимо назначить дополнительно метформин (500 мг с постепенным повышением дозы, увеличить дозу препаратов сульфонилмочевины до максимальной.
2) Для контроля эффективности нужно определить уровень С-пептида и гликированного гемоглобина через 3 месяца. При необходимости решить вопрос о переводе на инсулинотерапию.

Эталон ответа к задаче 9
Больной требуется перевод на лечение инсулином. Пероральные сахароснижающие препараты при беременности противопоказаны.

Для контроля эффективности лечения нужно проверить уровень глюкозы натощак, постпрандиальную гликемию, гликированный гемоглобин, наличие кетоновых тел в моче. Для профилактики гипогликемий больной требуется ежедневный самоконтроль уровня глюкозы с применением глюкометра.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология : учебник / В. Г. Кукес. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 1024 с. – ISBN 978–5–9704–4523–5. – URL: http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970445235.html. – Текст: электронный.

2. Справочныематериалы по клиническойфармакологии : учебное пособие / Г.А. Батищева, Н.Ю. Гончарова, О.А. Жданова [и др.]; ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко", факультет подготовки кадров высшей квалификации, кафедра клиническойфармакологии ; под ред. Г.А. Батищевой. - Воронеж : Истоки, 2019. - 116 с. - URL: http://lib1.vrngmu.ru:8090/MegaPro/Download/MObject/804. - ISBN 978-5-4473-0262-7 : Б.ц.

3. Тестовыйконтроль по клиническойфармакологиидляпрограммординатуры : практикум / ВГМУ им. Н.Н. Бурденко [и др.] ; под ред. В.Г. Кукеса [и др.]. - Воронеж : Истоки, 2017. - 243 с. - ISBN 978-5-4473-0176-7 : 400,00.

4. Клиническая фармакология : национальное руководство / под редакцией Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 976 с. – ISBN 978–5–9704–2810–8. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428108.html. – Текст: электронный.

5. Петров, В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике. Мастер-класс : учебник / В. И. Петров. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 880 с. – ISBN 978–5–9704–3505–2. – URL: http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435052.html. – Текст: электронный.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Абузарова, Г. Р. Диагностика и дифференцированная фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических больных / Г. Р. Абузарова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 240 с. – ISBN 978–5–9704–3346–1. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433461.html. – Текст: электронный.

2. Авакян, Г. Н. Рациональная фармакотерапия в неврологии / Г. Н. Авакян, А. Б. Гехт, А. С. Никифоров ; под общей редакцией Е. И. Гусева. – Москва : Литтерра, 2018. – 752 с. – ISBN 978–5–4235–0292–8. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502928.html. – Текст: электронный.

3. Анестезиология : национальное руководство / под редакцией А. А. Бунятяна, В. М. Мизикова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 1104 с. – ISBN 978–5–9704–3954–8. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439548.html. – Текст: электронный.

4. Антибактериальные препараты в клинической практике / под редакцией С. Н. Козлова, Р. С. Козлова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 232 с. – ISBN 978–5–9704–1835–2. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970418352.html. – Текст: электронный.

5. Антикоагулянтная терапия при тромбозе глубоких вен / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. Б. Агапов [и др.]. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2019. – 152 с. – ISBN 978–5–9704–4738–3. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970447383.html. – Текст: электронный.

6. Арутюнов, Г. П. Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов / Г. П. Арутюнов. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 608 с. – ISBN 978–5–9704–3356–0. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433560.html. – Текст: электронный.

7. Белялов Ф. И. Лечение болезней в условиях коморбидности / Ф. И. Белялов. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2019. – 512 с. – ISBN 978–5–9704–5073–4. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970450734.html. – Текст: электронный.
8. Веселов, С. В. Лекарственные препараты. Практикум для ординаторов клинических кафедр : учебное пособие / С. В. Веселов, Н. Ю. Колгина. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 216 с. – ISBN 978–5–9704–4665–2. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446652.html. – Текст: электронный.
9. Геккиева, А. Д. Скорая и неотложная помощь. Общие вопросы реаниматологии / А. Д. Геккиева. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 128 с. – ISBN 978–5–9704–4479–5. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444795.html. – Текст: электронный.
10. Дедов, И. И. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 592 с. – ISBN 978–5–9704–4603–4. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446034.html. – Текст: электронный.
11. Дерматовенерология / С. Н. Ахтямов, Ю. С. Бутов, В. Ю. Васенова [и др.]. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 640 с. – ISBN 978–5–9704–4078–0. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440780.html. – Текст: электронный.
12. Ерпулёва, Ю. В. Парентеральное и энтеральное питание детей : практические рекомендации / Ю. В. Ерпулёва, А. И. Чубарова, О. Л. Чугунова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2016. – 304 с. – ISBN 978–5–9704–3992–0. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439920.html. – Текст: электронный.
13. Ершов, Ф. И. Антивирусные препараты в практике педиатра / Ф. И. Ершов, М. Г, Романцов, И. Ю. Мельникова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2013. – 340 с. – ISBN 978–5–9704–2492–6. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970424926.html. – Текст: электронный.
14. Иммунотерапия / под редакцией Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова, А. Е. Шульженко. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 768 с. – ISBN 978–5–9704–5372–8. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453728.html. – Текст: электронный.
15. Интенсивная терапия / под редакцией Б. Р. Гельфанда, И. Б. Заболотских. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2019. – ISBN 978–5–9704–4832–8. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448328.html. – Текст: электронный.
16. Кильдиярова, Р. Р. Руководство по антимикробной терапии в педиатрии / Р. Р. Кильдиярова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2016. – 272 с. – ISBN 978–5–9704–3936–4. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439364.html. – Текст: электронный.
17. Клиническая фармакология и фармакотерапия : учебник / под редакцией В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. – 3–е изд., доп. и перераб. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2013. – 832 с. – ISBN 978–5–9704–2646–3. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970426463.html. – Текст: электронный.
18. Клинические рекомендации по кардиологии и коморбидным болезням / под редакцией Ф. И. Белялова. – 10–е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 384 с. (Серия "Библиотека врача–специалиста"). – ISBN 978–5–9704–5362–9. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453629.html. – Текст: электронный.
19. Кравченко, И. В. Современное место ноотропных препаратов в терапии нервно-психических расстройств / И. В. Кравченко. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 144 с. – ISBN 978–5–9704–3560–1. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970435601.html. – Текст: электронный.
20. Лекарственные препараты для инфузионной терапии и парентерального питания / Г. А. Батищева, А. В. Бузлама, Ю. Н. Чернов [и др.]. – Санкт-Петербург : Лань, 2019. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-3349-0. – URL: https://e.lanbook.com/book/119629. – Текст: электронный.

21. Лопаткин, Н. А. Рациональная фармакотерапия в урологии : Compendium / Н. А. Лопаткин, Т. С. Перепанова, Ю. Г. Аляев ; под редакцией Н. А. Лопаткина, Т. С. Перепановой. – Москва : Литтерра, 2015. – 448 с. – ISBN 978–5–4235–0150–1. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423501501.html. – Текст: электронный.
22. Неврология : национальное руководство / под редакцией Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2019. – 432 с. – ISBN 978–5–9704–4983–7. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449837.html. – Текст: электронный.
23. Неонатология : в 2 т. Т. 1 / Т. Л. Гомелла, М. Д. Каннингам, Ф. Г. Эяль, Д. Н. Дегтярев. – 2-е изд. – Москва : Лаборатория знаний, 2020. – 713 с. – ISBN 9785001017394. – URL: https://www.books-up.ru/ru/book/neonatologiya-v-2-t-t-1-9720228/. – Текст: электронный.
24. Неонатология : в 2 т. Т. 2 / Т. Л. Гомелла, М. Д. Каннингам, Ф. Г. Эяль, Д. Н. Дегтярев. – 2-е изд. – Москва : Лаборатория знаний, 2020. – 869 с. – ISBN 9785001017400. – URL: https://www.books-up.ru/ru/book/neonatologiya-v-2-t-t-2-9720445/. – Текст: электронный.
25. Парентеральное и энтеральное питание : национальное руководство / под редакцией М. Ш. Хубутия, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 800 с. – ISBN 978–5–9704–3387–4. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433874.html. – Текст: электронный.
26. Рагимов, А. А. Инфузионно-трансфузионная терапия / А. А. Рагимов, Г. Н. Щербакова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 256 с. – ISBN 978–5–9704–4020–9. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440209.html. – Текст: электронный.
27. Рациональная антимикробная терапия : руководство для практикующих врачей / под редакцией С. В. Яковлева. – 2–е изд., перераб. и доп. – Москва : Литтерра, 2015. – 1040 с. – ISBN 978–5–4235–0171–6. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423501716.html. – Текст: электронный.
28. Рациональная фармакотерапия в онкологии / под редакцией М. И. Давыдова, В. А. Горбуновой. – Москва : Литтерра, 2017. – 880 с. – ISBN 978–5–4235–0244–7. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502447.html. – Текст: электронный.
29. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа / под редакцией А. С. Лопатина. – Москва : Литтерра, 2011. – 816 с. – ISBN 978–5–904090–32–6. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090326.html. – Текст: электронный.
30. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / под общей редакцией Е. И. Чазова, Ю. А. Карпова. – Москва : Литтерра, 2016. – 784 с. – ISBN 978–5–4235–0243–0 – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502430.html. – Текст: электронный.
31. Ситуационные задачи по клинической фармакологии : учебное пособие / Т.Г. Покровская, Г.А. Батищева, Ю.Н. Чернов [и др.]; ФГАОУ ВО Белгородский гос. нац. исслед. ун-т ; ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. - Белгород : ИД "Белгород" НИУ "БелГУ", 2016. - 216 с. - ISBN 978-5-9571-2167-1 : 150,00.
32. Скорая медицинская помощь : национальное руководство / под редакцией С. Ф. Багненко, М. Ш. Хубутия, А. Г. Мирошниченко, И. П. Миннуллина. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 888 с. – ISBN 978–5–9704–4742–0. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970447420.html. – Текст: электронный.
33. Сычев, Д. А. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии : практикум : учебное пособие / Д. А. Сычев ; под редакцией В. Г. Кукеса. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2013. – 224 с. – ISBN 978–5–9704–2619–7. – URL: http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970426197.html. – Текст: электронный.

34. Тараканов, А. В. Лекарственные препараты для оказания скорой медицинской помощи / А. В. Тараканов. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 336 с. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/06–COS–2393.html. – Текст: электронный.

35. Фармакотерапия во время беременности / под редакцией Е. В. Ших. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 208 с. – ISBN 978–5–9704–5573–9. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970455739.html. – Текст: электронный.

36. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под редакцией П. К. Яблонского. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 240 с. – ISBN 978–5–9704–3675–2. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436752.html. – Текст: электронный.

37. Чучалин, А. Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / А. Г. Чучалин. – Москва : Литтерра, 2013. – 872 с. – ISBN 978–5–4235–0084–9. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423500849.html. – Текст: электронный.

38. Ших, Е. В. Влияние лекарственных средств на мужскую фертильность / Е. В. Ших, А. А. Махова, Д. В. Мандыч. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 128 с. – ISBN 978–5–9704–4563–1. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970445631.html. – Текст: электронный.

39. Яковлев, С. В. Схемы лечения. Инфекции / С. В. Яковлев. – Москва : Литтерра, 2020. – 256 с. – ISBN 978–5–4235–0340–6. – URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423503406.html. – Текст: электронный.

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ
ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
ДЛЯ ОРДИНАТОРОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

Учебное пособие

Издательство «ИСТОКИ»

394026 г. Воронеж, ул. Солнечная, 33.
Телефон/факс (473) 239-55-56

Подписанов печать 21.12.2020. Формат 60x80 1/8
Гарнитура Times NewRoman. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Усл.печ.л. 14,4
Тираж 500 экз. Заказ № 7303.

Отпечатано в типографии «ИСТОКИ»
394026 г. Воронеж, ул. Солнечная, 33.
Телефон/факс (473) 239-55-56
E-mail: istoki-vrn@mail.ru