

OÑTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41/
Лекционный комплекс		57 из стр 1

ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

Дисциплина	Фармакология-2
Код	Farm 3301-2
Название ОП	6B10101 «Общая медицина»
Объем учебных часов/ кредитов	150/5
Курс и семестр изучения	3/6
Объем лекций	15

2023-2024 учебный год

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41/
Лекционный комплекс		57 из стр 1

Лекционный комплекс разработан в соответствии сyllabusом и обсужден на заседании кафедры

Протокол № 10 от 15.05 2023г

Зав.кафедрой к.ф.н., н.о.профессора



Токсанбаева Ж.С.

QOŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Тема №1: Лекарственные средства, влияющие на функцию органов дыхания. Средства, применяемые при синдроме нарушения бронхиальной проходимости. Особенности применения в педиатрии.

Цель: Ознакомить студентов со средствами, влияющих на функцию органов дыхания.

Тезисы лекции

Бронхообструктивное заболевание является наиболее частой причиной нарушений легочного газообмена. Независимо от причины этих заболеваний патофизиологической основой обструкции бронхов служат воспаление и отек слизистой бронхов, спазм бронхиальных мышц и закупорка просвета бронхов вязким секретом. Лечебные мероприятия должны быть направлены на устранение этих факторов, которые взаимосвязаны и усиливают друг друга.

Основное значение имеет воспалительный процесс в бронхах, который способствует развитию бронхоспазма и накоплению вязкого секрета. Бронхоспазм возникает в результате нарушения нейрогенной и гуморальной регуляции тонуса бронхиальных мышц. К нейрогенным факторам относятся угнетение в2-АР и активация м-ХР. Гуморальными факторами, провоцирующими бронхоспазм, являются медиаторы аллергических реакций (гистамин, серотонин, медленно действующая субстанция анафилаксии и др.), выделяемые тучными клетками, базофилами и тромбоцитами.

Возбуждение в2-АР сопровождается активацией аденилатциклазы, накоплением цАМФ, который блокирует кальциевые каналы, уменьшает активность актомиозина и расслабляет гладкие мышцы бронхов. Поэтому в2-адреномиметики расслабляют мышцы бронхов, а в-адреноблокаторы способствуют их спазму. Возбуждение м-ХР приводит к активации гуанилатциклазы и увеличению синтеза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), под влиянием которого возрастает поступление ионов кальция в клетки, что сопровождается активацией актомиозина и повышением тонуса гладких мышц. Поэтому м-холиноблокаторы препятствуют развитию бронхоспазма, а холиномиметики способствуют. При увеличении цАМФ снижается выделение гистамина из тучных клеток и базофилов, угнетается синтез антител, а при увеличении концентрации цГМФ возникают противоположные эффекты. Таким образом, для устранения бронхоспазма можно использовать в2-адреномиметики и мхолиноблокаторы. Содержание цАМФ можно увеличить также за счет угнетения фосфодиэстеразы, которая обеспечивает его гидролиз. Таким действием обладают эуфиллин и теofilлин. Спазм бронхов можно устранить антагонистами кальция, которые уменьшают вход кальция в клетки, простагландинами группы Е, повышающими содержание цАМФ и снижающими высвобождение факторов анафилаксии. Большое значение имеют противовоспалительные, противоаллергические и десенсибилизирующие ЛС. Их лечебное действие обусловлено угнетением синтеза и выделения факторов аллергии и восстановлением функции в2-АР (глюкокортикоиды, кромолин-натрий и кетотифен). Для удаления вязкого воспалительного секрета из бронхов используют отхаркивающие ЛС.

Классификация ЛС для лечения бронхообструктивных заболеваний включает следующие препараты: 1) бронхорасширяющие (бронхолитические) ЛС - а) в2-адреномиметики (салбутамол, фенотерол, тербуталин, орципреналин, изадрин, адреналин, эфедрин); б) м-холиноблокаторы (ипратропия бромид, атропин, платифиллин); в) миотропные средства (эуфиллин, теofilлин); 2) противовоспалительные, антиаллергические и десенсибилизирующие средства (глюкокортикоиды, кромолин-натрий, кетотифен); 3} отхаркивающие (мокротолитические) средства. Если астма имеет инфекционно-аллергическое происхождение, используют также противомикробные ЛС.

Бронхолитики.

Основными ЛС для купирования приступа бронхиальной астмы являются селективные в2-адреномиметики (салбутамол, тербуталин, фенотерол, спиропент, орципреналин). Они избирательно стимулируют в2-АР гладких мышц и тучных клеток, что сопровождается активацией аденилатциклазы и накоплением цАМФ, который препятствует открытию кальциевых каналов в мембранах и связывает ионы кальция в клетках. Это сопровождается снижением активности актомиозина и расслаблением бронхиальных мышц, а также торможением выхода медиаторов аллергии из тучных клеток. Они не оказывают выраженного действия на сердце и сосуды, поэтому ПЭ (тахикардия, повышение АД) возникают редко. Эти лекарственные препараты действуют длительно (4-6 ч) и могут назначаться ингаляционно, внутрь и в инъекциях. Основной путь введения ингаляционный с. помощью дозирующих ингаляторов. Препарат поступает непосредственно в бронхи, что позволяет создавать достаточные концентрации в бронхах небольшими дозами и снижать ПЭ.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Действие развивается быстро. Если контакт аэрозоля со слизистой бронхов затруднен из-за скопления слизи или резкого затруднения дыхания, предпочтение отдают энтеральному и инъекционному путям введения. ПЭ чаще всего возникают при бесконтрольном использовании и передозировке препаратов. Наиболее серьезным осложнением является развитие рефрактерности в2-АР, в результате чего бронхолитический эффект исчезает, а расширение сосудов бронхов приводит к увеличению экссудации и отека слизистой. В таких случаях возрастает опасность формирования астматического статуса. Признаком рефрактерности в2-АР является отсутствие эффекта адреномиметиков в течение 4 ч. и более.

Изадрин стимулирует как в2-АР, так и в1-АР, поэтому обладает выраженным кардиотропным действием. В настоящее время его используют редко из-за частых ПЭ (тахикардия, аритмия, ишемия миокарда и боли в сердце).

Адреналин стимулирует все а- и в-АР, поэтому обладает широким спектром действия. Наряду с бронхолитическим эффектом он суживает сосуды (за исключением сосудов скелетных мышц и сердца), повышает АД, усиливает работу сердца, повышает сахар крови. Эти эффекты при лечении бронхиальной астмы нежелательны. Однако бронхолитический эффект возникает от дозы, которая мало влияет на сердце и сосуды, поэтому при правильном применении адреналина ПЭ можно свести до минимума. Назначают в/м, так как из подкожной клетчатки всасывание адреналина замедленно из-за спазма сосудов в результате возбуждения а-АР. Эффект возникает через 3-5 мин и сохраняется 30-40 мин. Адреналин противопоказан при заболеваниях сердца и сосудов, аритмиях, гипертонии, сахарном диабете, тиреотоксикозе, а также при рефрактерности в2-АР.

Эфедрина гидрохлорид - непрямо́й А-В-адреномиметик (симпатомиметик). По силе действия значительно уступает адреналину, но превосходит его по продолжительности эффекта. Не разрушается в пищевом канале, легко всасывается, поэтому назначается внутрь и парэнтерально. При приеме внутрь эффект развивается через 30-40 мин, при в/м введении - через 15 мин, продолжительность действия - 4- 6 ч. Назначают при нетяжелых приступах. Противопоказан в тех же случаях, что и адреналин. При его применении возможны возбуждение ЦНС и бессонница. В последние годы его используют мало.

М-холиноблокаторы. Механизм бронхолитического действия связан с блокадой м-ХР гладких мышц и тучных клеток, благодаря чему устраняется действие на них АЦХ. Это приводит к расслаблению мышц бронхов, угнетению дегрануляции тучных клеток и повышению устойчивости к факторам анафилаксии. Угнетается также секреция бронхиальных желез.

Основной препарат этой группы - ипратропия бромид (атровент). Помимо блокады м-ХР он тормозит выделение тромбоксана А2 из тромбоцитов, который считают мощным спазмогеном. Препарат плохо проникает через мембраны, поэтому оказывает незначительное резорбтивное действие. Его применяют ингаляционно в виде аэрозоля. Эффект возникает через 20-30 мин, достигает максимума через 1,5-2 ч. и сохраняется 4-8 ч. По активности уступает в2-адреномиметикам, но привыкание к нему развивается значительно медленнее. ПЭ: иногда чувство першения в горле и умеренная сухость во рту. Атропин обладает слабым бронхолитическим эффектом и действует преимущественно в тех случаях, когда бронхоспазм связан с повышенной чувствительностью гладких мышц к холинергическим влияниям (напр., после гриппа, при хронических бронхитах и т.п.). В детской практике атропин и синтетические м-холиноблокаторы не применяют. Они обладают широким спектром действия, поэтому вызывают много ПЭ (сухость во рту, нарушение выделения мокроты, тахикардия и др.). Платифиллин вызывает меньше ПЭ, но бронхолитическое действие у него выражено недостаточно.

Миотропные бронхолитики (эуфиллин, теофиллин). МД эуфиллина сложный. Он угнетает фосфодиэстеразу, что приводит к накоплению цАМФ, ослабляет бронхоспастическое действие ПГ F2a, стимулирует освобождение адреналина из надпочечников и НА из симпатических окончаний. Увеличение содержания НА и адреналина связывают с блокадой аденозиновых рецепторов, стимуляция которых тормозит выделение катехоламинов. Эуфиллин оказывает также стабилизирующее действие на мембраны тучных клеток и уменьшает выделение факторов анафилаксии. Помимо бронхолитического эффекта эуфиллин улучшает вентиляцию легких за счет усиления сокращений диафрагмы и межреберных мышц, расширяет сосуды легких, почек, сердца, скелетных мышц и уменьшает гемодинамическую нагрузку на сердце. Непосредственно на сердце оказывает кардиотоническое действие и увеличивает потребление кислорода.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Эуфиллин при приеме внутрь всасывается хорошо (90%). Для быстрого эффекта вводят в/в. При в/м введении всасывается медленно и оказывает раздражающее действие. В крови 50-60% связывается с белками, в тканях распределяется равномерно. Терапевтическая концентрация в крови достигается при приеме внутрь через 1-2 ч. и сохраняется до 6 ч. Метаболизм осуществляется в печени, замедляется при гипоксии, лихорадке, сердечной и печеночной недостаточности, а также в ночное время. В этих случаях дозу эуфиллина необходимо уменьшать. Выводится почками в виде метаболитов (90%) и в неизменном виде (10%). ПЭ: раздражение ЖКТ и диспептические расстройства, возбуждение ЦНС (беспокойство, бессонница, тремор, при тяжелой интоксикации - судороги, галлюцинации), тахикардия, аритмия, иногда сердечная недостаточность. Эуфиллин противопоказан при гиперацидных гастритах, язвенной болезни, органических заболеваниях сердца и коронарных сосудов, атеросклерозе и т.д.

Противоаллергические, десенсибилизирующие и противовоспалительные средства включают: 1) ЛС, тормозящие высвобождение тучными клетками медиаторов анафилаксии (кромоллин-натрий, кетотифен); 2) глюкокортикоиды (бекламетазон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон).

Кромоллин-натрий (интал) угнетает фосфодиэстеразу, что сопровождается накоплением цАМФ и снижением проницаемости мембран тучных клеток. Лечебный эффект максимально проявляется при аллергической (атопической) бронхиальной астме, менее выражен при рефлекторной астме и почти не проявляется при инфекционно-аллергической. Препарат действует только профилактически и не купирует возникший приступ. Поэтому его назначают для профилактики приступов в межприступном периоде. Он более эффективен у детей и может действовать при гормонозависимой астме. В кишечнике не всасывается, поэтому назначается только ингаляционно. Продолжительность действия - 4-6 ч. Не токсичен, не вызывает привыкания и зависимости. ПЭ (кашель, першение в горле) связаны с раздражающим действием и их легко устранить, запивая ингаляции теплой водой. Отмену препарата надо производить постепенно, уменьшая число ингаляций в течение 10-14 дней.

Кетотифен (задитен) тормозит высвобождение из тучных клеток гистамина и других факторов анафилаксии, угнетая фосфодиэстеразу и блокируя кальциевые каналы. Он предупреждает бронхоспазм, вызванный аллергенами и неспецифическими провоцирующими факторами. Кетотифен хорошо всасывается в кишечнике и действует 12 ч. Биотрансформация происходит в печени путем деметилирования и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Выделяется с мочой в виде активных метаболитов. Нетоксичен, но в первые дни приема может вызывать сонливость, связанную с антигистаминным действием. Назначают длительно.

Глюкокортикоиды оказывают влияние на все звенья патогенеза бронхиальной обструкции. Они незаменимы при тяжелой бронхиальной астме, которая приобрела гормонозависимый характер, и при астматическом состоянии. МД связывают со стабилизацией мембран тучных клеток и их гранул, торможением синтеза и высвобождения медиаторов воспаления (простагландины, лейкотриены, кинины, протеазы и др.), медиаторов анафилаксии, антител, с увеличением синтеза цАМФ и угнетением цГМФ, с повышением чувствительности β_2 -АР, а также с прямым действием на гладкие мышцы бронхов. В крови глюкокортикоиды находятся в свободном и связанном состоянии, инактивируются в печени путем конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами, конъюгаты выделяются почками. Препараты назначают ингаляционно, внутрь, в/м и в/в. Для ингаляций используют беклометазона дипропионат (Бекломет, Бекотид), триамцинолона ацетонид, которые через слизистые бронхов всасываются плохо и оказывают местное действие. Эффект развивается постепенно, поэтому для купирования приступа их не применяют. При длительном применении могут вызвать кандидоз полости рта. Внутрь и парентерально назначают преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и гидрокортизон. Их используют в тех случаях, когда ингаляционные препараты недостаточно эффективны, а также при развитии астматического состояния. ПЭ при коротких курсах лечения обычно не возникают, а при длительном применении могут возникать разнообразные нарушения обмена веществ, функций ЦНС, эндокринных желез, ЖКТ, ССС, опорно-двигательного аппарата и т.д.

Комбинированные препараты (теофедрин, солутан, антаман, беродуал, дитэк и др.) используют для купирования и профилактики приступов. Принцип комбинирования основан на синергидном взаимодействии ЛС с разным МД. Помимо патентованных ЛС можно использовать следующие комбинации: 1) эуфиллин с адреналином, 2) эуфиллин с β_2 -адреномиметиками, 3) адреномиметики с ипратропия

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41/
Лекционный комплекс		57 из стр 1

бромидом, 4) в2-адреномиметики с беклометазоном, 5) эуфиллин с преднизолоном (при астматическом статусе).

Отхаркивающие ЛС имеют важное значение в лечении бронхиальной астмы. Во время приступа происходит накопление вязкого секрета в бронхах, связанное с гиперсекрецией бронхиальных желез и угнетением моторной функции бронхиол и мерцательного эпителия. Для улучшения выделения мокроты преимущественно используют отхаркивающие средства прямого действия (муколитики): калия йодид, натрия йодид, натрия гидрокарбонат, ацетилцистеин (мукалтин), бромгексин и др

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Назовите средства, применяемые при синдроме нарушения бронхиальной. проходимости (бронхолитики). Классификация
2. Назовите вещества, стимулирующие В2-адренорецепторы
3. Назовите средства,обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью

Тема №2: «Лекарственные средства, влияющие на функцию органов дыхания. Средства, применяемые при синдроме уплотнения легочной ткани. Особенности применения в педиатрии».

Цель: Ознакомить студентов со средствами, влияющих на функцию органов дыхания.

Стимуляторы дыхания — группа средств, применяемых при угнетении дыхания. По механизму действия стимуляторы дыхания можно разделить на три группы:

- 1) центрального действия: бемеGRID, кофеин (см. гл. 16 «Аналептические средства»);
- 2) рефлекторного действия: лобелии, цитизин;
- 3) смешанного типа действия: никетамид (кордиамин), уголекислота (см. гл. 16 «Аналептические средства»).

Стимуляторы дыхания центрального и смешанного типа действия непосредственно стимулируют дыхательный центр. Препараты смешанного типа действия, кроме того, оказывают стимулирующее влияние на хеморецепторы каротидных клубочков. Эти препараты (никетамид, бемеGRID, кофеин) уменьшают угнетающее действие на дыхательный центр снотворных средств, средств для наркоза, поэтому их применяют при легких степенях отравления снотворными средствами наркотического действия, для ускорения выведения из наркоза в послеоперационном периоде. Вводят внутривенно или внутримышечно. При тяжелых отравлениях веществами, угнетающими дыхательный центр, аналептики противопоказаны, так как в этом случае не происходит восстановления дыхания, но в то же время повышается потребность тканей мозга в кислороде (усиливается гипоксия тканей мозга).

В качестве стимулятора дыхания ингаляционно применяют карбоген (смесь 5-7% CO₂ и 93—95% кислорода). Стимулирующее действие карбогена на дыхание развивается в течение 5—6 мин.

Стимуляторы дыхания рефлекторного действия (лобелина гидрохлорид, цититон) возбуждают Н-холинорецепторы каротидных клубочков, усиливают афферентную импульсацию, поступающую в продолговатый мозг к дыхательному центру и повышают его активность. Эти препараты неэффективны при нарушении рефлекторной возбудимости дыхательного центра, т.е. при угнетении дыхания снотворными средствами, средствами для наркоза. Применяют их при асфиксии новорожденных, отравлении угарным газом (вводят внутривенно). Стимуляторы дыхания применяют нечасто. При гипоксических состояниях обычно используют вспомогательную или искусственную вентиляцию легких. При отравлении опиоидными (наркотическими) анальгетиками или бензодиазепинами более целесообразным представляется не стимуляция дыхания аналептиками, а устранение угнетающего действия препаратов на дыхательный центр их специфическими антагонистами (налоксон и налтрексон при отравлении опиоидными анальгетиками, флумазенил — при отравлении бензодиазепинами).

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Кашель — это рефлекторный акт, возникающий в ответ на раздражение верхних дыхательных путей, бронхов. Афферентная часть рефлекторной дуги кашлевого рефлекса представлена специфическими рецепторами слизистой гортани и бронхов. Центр кашлевого рефлекса расположен в продолговатом мозге, а эфферентная часть составляет дыхательные мышцы. Кашель является защитным механизмом, который

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

способствует удалению из дыхательных путей избыточного секрета бронхиальных желез, а также инородных тел.

В некоторых случаях кашель бывает не продуктивным или не выполняет защитных функций, но изнуряет больного, нарушая его отдых и сон. В таких случаях используются противокашлевые средства, уменьшающие интенсивность и частоту кашля.

Противокашлевые средства подразделяются на две группы:

- средства центрального действия;
- средства периферического действия.

К противокашлевым средствам центрального действия относят вещества из группы наркотических анальгетиков, которые выражено угнетают активность нейронов кашлевого центра: кодеин и этилморфина гидрохлорид (см. гл. 14 «Анальгезирующие средства»). Не отмечено прямой корреляции между способностью препаратов угнетать дыхание и кашлевой центр. Вместе с тем, препараты этой группы вызывают развитие эйфории и лекарственной зависимости, в связи с чем их отпуск регламентирован.

Кодеин – алкалоид опия, по структуре является метилморфином, обладает выраженным противокашлевым действием, обусловленным прямым угнетением нейронов кашлевого центра. Слабое анальгетическое действие кодеина связывают с его превращением в организме в морфин.

Кодеин выпускается в виде основания и в виде кодеина фосфата. Кодеин применяется также в составе комбинированных препаратов: входит в состав микстуры Бехтерева (настой травы горичвета, натрия бромид и кодеин), таблеток «Кодтерпин» (кодеин и отхаркивающие средства натрия гидрокарбонат и терпингидрат), «Кодтермопсис» и др. В терапевтических дозах кодеин практически не угнетает дыхательный центр, или это действие мало выражено. При систематическом применении препарат может вызвать констипацию. При длительном использовании кодеина развивается привыкание и лекарственная зависимость.

Этилморфина гидрохлорид (Дионин) получают полусинтетическим путем из морфина. Этилморфин действует подобно кодеину, оказывает выраженное угнетающее влияние на кашлевой центр. Препараты применяют внутрь для успокоения мучительного (непродуктивного) кашля при заболеваниях легких, бронхитах, трахеитах.

В настоящее время получены противокашлевые препараты центрального ненаркотического действия (не активирующие опиоидную систему и не вызывающие лекарственной зависимости): глауцина гидрохлорид (Глаувент) и окселадин цитрат (Тусупрек).

Глауцин — препарат растительного происхождения, избирательно угнетает активность нейронов кашлевого центра. Не угнетает дыхательный центр. Не вызывает привыкание, лекарственную зависимость и констипацию, характерны для препаратов наркотического типа действия.

Окселадин (Тусупрек) получен синтетическим путем. По свойствам близок глауцину. Эти препараты применяются по тем же показаниям, что кодеин и этилморфин.

К противокашлевым средствам периферического действия относится преноксдиазин (Либексин), который, оказывая местноанестезирующее действие, уменьшает чувствительность рецепторов слизистой дыхательных путей (действует на периферическое звено кашлевого рефлекса). Препарат практически не оказывает влияния на ЦНС.

ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА. СУРФАКТАНТЫ

Отхаркивающие средства способствуют удалению из дыхательных путей мокроты (слизи, секретируемой бронхиальными железами). Назначают эти препараты при кашле с вязкой и трудноотделяемой мокротой.

Отхаркивающие средства можно разделить на две основные группы:

- средства, стимулирующие секрецию бронхиальных желез:
 - а) рефлекторного действия;
 - б) прямого действия;
- муколитические средства.

Средства, стимулирующие секрецию бронхиальных желез

- а) отхаркивающие средства рефлекторного действия

Препараты этой группы при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторно повышают активность мерцательного эпителия дыхательных

O'ŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

путей, стимулируют перистальтические сокращения бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выведению. Этот эффект обычно сочетается с усилением секреции бронхиальных желез и некоторым уменьшением вязкости мокроты, что также облегчает ее отделение.

Некоторые препараты рефлекторного действия частично оказывают также прямое действие — содержащиеся в них эфирные масла и другие вещества выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты. Другие препараты (трава термопсиса, ликорин) в больших дозах рефлекторно стимулируют рвотный центр и вызывают рвоту.

Из отхаркивающих средств рефлекторного действия в основном применяют препараты лекарственных растений: настои и экстракты травы термопсиса, отвар корня истода, препараты корня солодки, алтеевого корня, плодов аниса, пертуссин и др., а также натрия бензоат, терпингидрат.

Тра ва термопсиса ланцетного (*Herba Thermopsisidis lanceolata*) содержит алкалоиды (цитизин, метилцитизин, пахикарпин, анагирин, термопсин, термопсидин), сапонины, эфирное масло и другие вещества. Содержащиеся в растении вещества оказывают отхаркивающее, а в больших дозах — рвотное действие.

Применяют в виде настоев, сухого экстракта, в составе порошков, таблеток и микстуры от кашля. Препараты термопсиса в качестве отхаркивающих средств являются заменителями препаратов ипекакуаны. Назначают взрослым и детям.

Таблетки от кашля (*tabulettae contra tussim*) содержат 0,01 г травы термопсиса в мелком порошке и 0,25 г натрия гидрокарбоната. Назначают по 1 таблетке 3 раза в день. Экстракт термопсиса сухой (*extractum Thermopsisidis siccum*) представляет собой смесь экстракта термопсиса сухого и молочного сахара; 1 г препарата по содержанию алкалоидов соответствует 1 г травы термопсиса, в состав которой входит 1% алкалоидов. Сухая микстура от кашля для взрослых (*mixture sicca contra tussim pro adultis*) состоит из смеси сухих экстрактов травы термопсиса и корней солодки, натрия гидрокарбоната, натрия бензоата и аммония хлорида, с добавлением масла анисового и сахара. Применяют в виде водного раствора.

К о р н и а л т е я (*Radices Althaeae*) применяют в виде порошка, настоя, экстракта и сиропа как отхаркивающее и противовоспалительное средство при заболеваниях дыхательных путей. Входит в состав грудных сборов (*species pectoralis*), из которых готовят настои, и в состав сухой микстуры от кашля для детей (*mixture sicca contra tussim pro infantibus*). Таблетки Мукалтин содержат смесь полисахаридов из травы алтея лекарственного. Применяют в качестве отхаркивающего средства при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей (при бронхите, пневмонии, бронхоэктазии и др.).

К о р н и с о л о д к и (*Radices Glycyrrhizae*), широко известный синоним — лакричный корень (*Radix Liquiritiae*), — содержат ликуразид, глицирризиновую кислоту (не менее 6%), флавоноиды, слизистые вещества и др. Глицирризиновая кислота является тритерпеноидным гликозидом и обладает противовоспалительными свойствами. Ликвиригенин (флавоновый гликозид) и 2,4,4-триоксихалкон оказывают спазмолитическое действие.

Корни солодки входят в состав грудных сборов и сухой микстуры от кашля для детей (смесь сухих экстрактов корней солодки и алтея, натрия гидрокарбоната, натрия бензоата, масла анисов

Средства, применяемые при синдроме нарушения бронхиальной проходимости и уплотнения легочной ткани

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Какие виды кашля вы знаете?
2. Как классифицируются отхаркивающие средства?
3. Какими симптомами характеризуется отек легких?

Тема №3: Средства, влияющие на функцию сердечно-сосудистой системы. Особенности применения в педиатрии.

Цель: Ознакомить студентов с противоаритмическими лекарственными средствами

Тезисы лекции

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Нарушения ритма сердца — одно из наиболее частых и тяжелых осложнений заболеваний сердечнососудистой системы. Напр.. при инфаркте миокарда они возникают в 90% случаев. Аритмии нередко появляются и при других видах патологии: тяжелые травмы, операции на крупных сосудах и легких, интоксикации, наркоз фторотаном и циклопропаном, психоэмоциональное перенапряжение и т.п. Особенно опасны желудочковые аритмии, которые требуют немедленной интенсивной терапии. Причины нарушений сердечного ритма разнообразны: нарушения электролитного баланса в миокарде, ишемия миокарда, ацидоз, тиреотоксикоз, повышенный тонус симпатической системы, микробные токсины и др.

Различают следующие виды аритмий: а) аритмии, связанные с нарушением автоматизма синусного узла (синусовые тахикардия, брадикардия и аритмия); б) аритмии, вызванные повышением возбудимости миокарда и появлением эктопических очагов, посылающих беспорядочные импульсы (экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия); в) аритмии, возникающие при нарушениях проводимости и блокаде импульсов (синоаурикулярные, атриовентрикулярные и внутрижелудочковые нарушения проводимости); г) смешанные формы аритмий, когда причиной является одновременное нарушение нескольких функций сердца — автоматизма, возбудимости и проводимости (мерцательная аритмия и др.).

Развитию аритмий способствуют следующие факторы: а) нарушения функции естественного водителя ритма (синусного узла) или появление эктопических водителей ритма в миокарде; б) увеличение скорости деполяризации мембран; в) снижение потенциала покоя мембран и г) снижение порога потенциала действия. Эти изменения характеризуют нарушения автоматизма и возбудимости. Для нарушений проводимости характерно медленное нарастание потенциала действия и развитие блока импульсов. Замедление проводимости предсердно-желудочковом узле на ЭКГ характеризуется увеличением интервала P–R, а внутри желудочков — длительности QRST.

Для возникновения экстрасистолии важное значение имеет укорочение эффективного рефрактерного периода, под которым понимают минимальное время между двумя стимулами, вызывающими потенциалы действия (распространяющееся возбуждение). Это сопровождается, укорочением фазы реполяризации и потенциала действия. На ЭКГ наблюдается укорочение интервала Q–T.

Помимо метаболических и электролитных нарушений в миокарде аритмии могут возникать при изменениях тонуса адренергической и холинергической иннервации. Так, при стимуляции бетаадренорецепторов ускоряется деполяризация, укорачиваются реполяризация и потенциал действия, увеличивается проводимость импульсов. При стимуляции м-холинорецепторов наблюдаются противоположные явления: снижение автоматизма и проводимости вплоть до развития предсердножелудочкового блока.

Таким образом, существуют два основных пути противоаритмического действия: 1) непосредственное воздействие ЛС на миокард; 2) опосредованное воздействие ЛС через вегетативную иннервацию. Классификация включает:

1.Средства прямого действия на миокард: а) мембраностабилизирующие (мембранодепрессивные) ЛС (хинидина сульфат, новокаинамид, аймалин, этмозин, дизопирамид, лидокаин, дифенин; б) блокаторы кальциевых каналов (верапамил); в) средства, удлиняющие потенциал действия (амиодарон); г) разные средства — препараты калия (калия хлорид, аспаркам, панангин), сердечные гликозиды (дигитоксин, дигоксин, целанид), комбинированные препараты (пульс-норма и др.).

2.Средства, действующие через вегетативную иннервацию (опосредованно): а) антиадренергические — в-адреноблокаторы (анаприлин, метопролол, талинолол, окспренолол и др.); симпатолитики (орнид); б) адреномиметики и симпатомиметики (изадрин, орципреналин, адреналина гидрохлорид, эфедрина гидрохлорид); в) м-холиноблокаторы (атропина сульфат); г) холиномиметики (прозерин, эдрофоний). Как видно из классификации, большинство препаратов имеют широкий спектр применения. Лишь хинидин, новокаинамид, аймалин, дизопирамид и этмозин используются только при аритмиях.

Препараты прямого действия на миокард

Оказывают влияние на основные функции сердца, нарушение которых приводит к развитию аритмии. Они угнетают автоматизм клеток в результате удлинения фазы деполяризации. Некоторые из них угнетают проводимость за счет замедления процесса деполяризации в проводящих путях. Под влиянием этих препаратов увеличивается эффективный рефрактерный период и снижается возбудимость. Все эти эффекты

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

имеют большое значение для устранения аритмий разного генеза. Угнетение автоматизма препятствует активации синусно-предсердного узла и появлению эктопических водителей ритма, что имеет важное значение для устранения синусной тахикардии, экстрасистолии и пароксизмальной тахикардии, Угнетение проводимости препятствует распространению чрезмерно высоких ритмов импульсов при тахиаритмиях. Снижение возбудимости способствует нормализации процессов деполяризации-реполяризации и распространения возбуждения. Ряд препаратов (хинидин, верапамил) снижают сократимость миокарда, что является нежелательным, так как ведет к ухудшению кровообращения, особенно в тех случаях, когда имеется сердечная недостаточность.

Средства, стабилизирующие мембраны клеток (мембранодепрессанты)

МД этих препаратов недостаточно ясен. Стабилизация мембран приводит к уменьшению входа Na^+ через натриевые каналы, вследствие чего удлиняется потенциал действия и эффективный рефракторный период.

Хинидин — алкалоид из коры хинного дерева, является правовращающим изомером хинина, но в отличие от него не обладает противомаларийным действием. Хинидин влияет на все функции сердца: угнетает автоматизм, проводимость и сократимость миокарда. В больших дозах хинидин может вызвать резкое угнетение проводимости, вплоть до блокады, и ослабление работы сердца с развитием сердечной недостаточности. Он обладает также м-холиноблокирующим и антиадренергическим действием, затрудняя передачу импульсов с окончаний вагуса и ослабляя адренергические влияния на сердце. Препарат используют в виде хинидина сульфата внутрь. Он всасывается хорошо, максимальная концентрация в крови создается через 1–3 ч, продолжительность действия 6–8 ч. Биотрансформация препарата происходит в печени, поэтому при его назначении надо учитывать функцию печени. Из организма выводится через почки в виде метаболитов (80%) и в неизменном виде (20%). Эффективной концентрацией в крови считают 4–6 мг/л. Для быстрого купирования аритмии хинидин вначале назначают (после проверки на переносимость) в повышенных дозах и с короткими интервалами, а после достижения эффекта переходят на поддерживающие дозы. Этот принцип соблюдают и при назначении других противоаритмических средств. Хинидин применяют при тахиаритмиях (пароксизмальная тахикардия, частая экстрасистолия, постоянная мерцательная аритмия, пароксизмы мерцательной аритмии). Он является наиболее эффективным препаратом при лечении постоянной мерцательной аритмии. При передозировке и индивидуально повышенной чувствительности к хинидину могут наблюдаться угнетение сердечной деятельности, тошнота, рвота, понос, аллергические кожные реакции. Хинидин противопоказан при идиосинкразии к нему, декомпенсации сердечной деятельности, коронарной недостаточности, при блокадах сердца, эндомиокардитах.

Новокаионамид подобно хинидину оказывает мембраностабилизирующее действие, угнетая трансмембранный перенос ионов Na^+ и K^+ . Он обладает также местноанестезирующими, ганглиоблокирующими и гипотензивными свойствами. Хорошо всасывается в кишечнике и плохо проникает в мозг. Максимальная концентрация в крови создается через 1–2 ч и снижается со скоростью 10–15% в час. Эффективная концентрация — 3–9 мг/л. Выводится почками, а основном, а неизменном виде, поэтому выделительная функция почек играет важную роль в его действии. Назначают при пароксизмальной тахикардии, экстрасистолии, пароксизмальной форме мерцательной аритмии и для профилактики аритмий. При постоянной мерцательной аритмии неэффективен. Новокаионамид вводят внутрь, в/м и в/в, поэтому удобен для оказания экстренной помощи (в/в струйно или капельно в 5% растворе глюкозы). При этом надо следить за уровнем АД и при развитии коллапса вводить мезатон или норадреналин. По активности Новокаионамид уступает хинидину, но лучше переносится, поэтому назначается в более высоких дозах. ПЭ: гипотензия, слабость, головная боль, диспептические расстройства, аллергия. Противопоказания: блокада сердца, декомпенсация сердца, выраженный атеросклероз, идиосинкразия.

Аймалин — алкалоид раувольфии с хинидиноподобным действием, но менее токсичен и мало влияет на сократимость миокарда, рм увеличивает коронарный кровоток, слабо снижает АД. При приеме внутрь всасывается плохо, поэтому лучше вводить парентерально. Период полувыведения — 15 ч. Назначают преимущественно при предсердных аритмиях (экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, пароксизмальная мерцательная аритмия предсердий), но неэффективен при постоянной мерцательной аритмии, синусовой тахикардии и трепетании предсердий. Применяют также при интоксикации гликозидами. инфаркте миокарда, после электроимпульсного лечения. ПЭ: гипотония, слабость, тошнота, рвота.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Этмозин — производное фенотиазина с хинидиноподобным действием, но меньше угнетает проводимость и сократимость. Оказывает м-холиноблокирующее и коронарорасширяющее действие, на АД практически не влияет. Из кишечника всасывается хорошо, действие развивается быстрее, чем при введении хинидина. Период полувыведения — 48 ч. Применяют при предсердных и желудочковых аритмиях, в том числе при интоксикации сердечными гликозидами. при пароксизмальной мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии, инфаркте миокарда. Малотоксичен, иногда вызывает тошноту, головокружение, умеренную гипотензию. Хинидиноподобными свойствами обладает также дизопирамид (ритмодан). Применяют при экстрасистолиях, пароксизмальной тахикардии, для профилактики мерцания и трепетания предсердий. Назначают внутрь и в/в (при инфаркте миокарда). Противопоказан кардиогенном шоке, тяжелой сердечной недостаточности, атриовентрикулярной блокаде, выраженной гипотонии, почечной недостаточности, аденоме простаты.

Лидокаин относится к местным анестетикам и рассмотрен в лекции, посвященной этим ЛС. По своим эффектам он сходен с новокаиномидом, но практически не влияет на сократимость миокарда и не изменяет АД. Преимущественно подавляет автоматизм в мышце и проводящей системе желудочков. Поэтому его назначают при желудочковых аритмиях (экстрасистолия, тахикардия, возникающие при инфаркте, после операций и т.п.). Вводят в/в (струйно или капельно) и в/м. При в/в введении действует коротковременно (10–20 мин), так как быстро инактивируется в печени (при заболеваниях печени действие усиливается). ПЭ: слабость, сонливость, гипотония и др. Обычно переносится хорошо.

Дифенин относится к группе противоэpileптических средств и рассмотрен в соответствующей лекции. Противоаритмическое действие связано с мембранодепрессивным эффектом и влиянием на ЦНС. Подобно хинидину он подавляет автоматизм клеток, но не влияет на проводимость и сократимость. В большей степени его действие сходно с лидокаином (преимущественно на волокна Пуркинье, желудочки сердца). Действие на ЦНС проявляется угнетением адренергических влияний на сердце. Применяют при аритмиях желудочкового происхождения, особенно связанных с интоксикацией сердечными гликозидами. Из кишечника всасывается медленно, но биодоступность высокая (около 98%). Период полувыведения — больше суток, поэтому препарат может кумулировать.

К блокаторам кальциевых каналов относятся фенигидин, дилтиазем, верапамил и др. Противоаритмический эффект наиболее выражен у верапамила. МД связан с блокадой транспорта Ca^{++} через медленные кальциевые каналы мембран, что приводит к снижению концентрации Ca^{++} в клетках миокарда и проводящей системы. Верапамил угнетает проводимость и увеличивает эффективный рефракторный период в предсердно-желудочковом узле, снижает автоматизм синусового узла, уменьшает сократимость миокарда и расширяет коронарные сосуды. При приеме внутрь всасывается хорошо, максимальный эффект развивается через 1,5–2 ч, период полувыведения — 3 ч. Инактивируется в печени и выводится почками в виде конъюгатов. Применяют при пароксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии, связанных с повышенным тонусом симпатической системы, с интоксикацией гликозидами, ишемией миокарда. Вводят внутрь и в/м. ПЭ: брадикардия, гипотония, углубление сердечной недостаточности, аллергические реакции.

Амиодарон (кордарон) занимает особое положение. Его МД связан с прямым действием на мембраны и угнетением адренергических влияний на сердце, в результате чего происходит удлинение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода. Этот эффект проявляется в предсердиях, атриовентрикулярном узле и желудочках, где снижаются автоматизм, возбудимость и проводимость. Кроме того, он снижает потребность миокарда в кислороде, блокируя в-АР и глюкагоновые рецепторы. Этот эффект используют при стенокардии. Из ЖКТ препарат всасывается на 50% и выводится через кишечник. Применяют при предсердных и желудочковых аритмиях, особенно при пароксизмальной тахикардии и трепетании предсердий. ПЭ: резкая брадикардия, атриовентрикулярный блок, окраска кожи в серо-голубой цвет, отложение микрорекристаллов в роговице глаза (обратимое), нарушение функции щитовидной железы.

Препараты калия. Их используют при аритмиях, вызванных дефицитом калия (при применении диуретиков, глюкокортикоидов, сердечных гликозидов). Ионы калия действуют подобно вагусу: снижают автоматизм, возбудимость, проводимость и сократимость, уменьшают ЧСС. В кишечнике калий всасывается полностью и быстро выделяется через почки. Применяют калия хлорид (внутри, в/в), аспаркам и панангин, содержащие, помимо калия, аспарагинат магния, который способствует проникновению и фиксации калия в сердце и усиливает его действие. Калия хлорид входит в состав поляризующей смеси вместе с глюкозой и

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

инсулином для улучшения проникновения в клетки сердца, которую применяют при инфаркте миокарда, при интоксикации гликозидами и эктопических аритмиях

Средства, действующие через вегетативную иннервацию сердца. Стимуляция в-АР сердца сопровождается повышением возбудимости, проводимости, частоты и силы сердечных сокращений. Поэтому при значительном повышении тонуса адренергической иннервации, выделении больших количеств адреналина из надпочечников или повышении чувствительности сердца к катехоламинам может возникнуть аритмия. В таких случаях эффективны в-адреноблокаторы. Из них наибольшее значение имеет анаприлин (пропранолол, индерал, обзидан). Он снижает активность синусового узла и эктопических очагов. Прямое мембраностабилизирующее действие у него проявляется только в больших дозах. Анаприлин угнетает все функции сердца: автоматизм, возбудимость, проводимость и сократимость. Применяют при желудочковых и наджелудочковых тахикардиях. Из симпатолитиков используют орнитид, который снижает активность синусового узла и угнетает проведение импульсов в предсердно-желудочковом узле, существенно не влияя на сократимость миокарда. Так как стимуляция в-АР приводит к увеличению проводимости, при аритмиях, связанных с нарушением атриовентрикулярного проведения импульсов, используют изадрин, орципреналин, адреналин и эфедрин. Основным показанием для их назначения является предсердно-желудочковая блокада. Их также используют при синусовой брадикардии (см. лекцию 6). Наряду с адренергической иннервацией работа сердца регулируется холинергическим нервом (вагусом), возбуждение которого сопровождается замедлением проведения импульсов в синусопредсердном и предсердно-желудочковом узлах, уменьшением сократимости сердца. Поэтому при возникновении блокады этих узлов используют м-холинэстеразы (атропин). При выраженном снижении тонуса вагуса (напр., при наджелудочковых тахикардиях) используют хилиномиметики из группы антихолинэстеразных средств (прозерии, эдрофоний). С этой же целью можно применять мезатон, который повышает АД и рефлекторно тонизирует вагус. Таким образом, арсенал противоаритмических средств большой и важно уметь делать правильный, выбор наиболее эффективного в данной ситуации препарата

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Дайте классификацию противоаритмических средств.
2. Назовите средства, блокирующие натриевые каналы.
3. Назовите средства, удлиняющие эффективный рефрактерный период и продолжительность потенциала действия
4. Назовите средства, блокирующие кальциевые каналы

Тема №4: Антикоагулянты и дезагреганты, фибринолитики. Особенности применения в педиатрии.

Цель: Ознакомить студентов с средствами антикоагулянты и дезагреганты, фибринолитики

Антикоагулянты – препараты, блокирующие реакции плазменного гемостаза – в настоящее время очень широко используются в клинической медицине. Современная классификация, предложенная в 2013 году рабочей группой по тромбозам Европейского общества кардиологов [1], в первую очередь подразделяет все антикоагулянты по пути введения в организм человека – парентеральные или для приема per os. Далее, согласно механизму действия, внутри каждой из этих групп выделяются непрямые и прямые антикоагулянты. Препараты, которые не оказывают непосредственного действия на факторы свертывания крови, а являются кофакторами антитромбина или блокаторами витамина К, относятся к антикоагулянтам непрямого действия. Лекарственные средства, обладающие способностью непосредственно блокировать активные центры Па или Ха факторов свертывания крови (F), и не требующие для реализации антитромботического действия дополнительных веществ, являются прямыми антикоагулянтами. Подробно механизмы действия представителей каждой из перечисленных групп препаратов будут рассмотрены ниже.

Таким образом, современная классификация антикоагулянтов выглядит следующим образом:

Парентеральные:

Непрямые (НФГ, НМГ, фондапаринукс).

Прямые:

Блокаторы F II (гирудин, бивалирудин, аргатробан);

OŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Блокаторы F X (отамиксабан).

Оральные:

Непрямые (антагонисты витамина К).

Прямые:

Блокаторы F II (дабигатрана этексилат);

Блокаторы F X (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан).

В Российской Федерации в настоящее время наиболее широко распространены парентеральные непрямые и оральные (как непрямые, так и прямые) антикоагулянты.

Парентеральные непрямые антикоагулянты

Нефракционированный гепарин (НФГ) – гликозаминогликан, содержащийся почти во всех тканях и органах организма и состоящий из смеси фракций полисахаридов с молекулярной массой в пределах от 3 000 до 30 000 Да. Основным свойством НФГ является «прямое» антикоагуляционное действие на систему свертывания крови, заключающееся в потенцировании ингибиторного действия антитромбина (АТ) на F II, F IXa, F Xa, F XIa и F XIIa. Активность АТ в присутствии НФГ возрастает в 1 000-100 000 раз. Основой антикоагуляционного эффекта является образование тройных комплексов: [F IIa : АТ : НФГ] и [F Xa : АТ : НФГ]. Проявление антикоагуляционной активности НФГ возможно только при достаточном уровне АТ. В случае снижения концентрации последнего в крови введение НФГ бесполезно без возмещения потерь АТ.

НФГ в больших дозах угнетает агрегацию тромбоцитов. Помимо этого, НФГ принимает участие во многих процессах метаболизма, влияя на углеводный, белковый и жировой обмен. НФГ обладает сосудорасширяющим действием, улучшает микроциркуляцию, оказывает гипогликемическое и местное противовоспалительное действие. Он опосредованно тормозит реакцию антиген-антитело, обладает антиаллергическими свойствами. НФГ способен регулировать ангиогенез и пролиферацию эндотелиальных клеток [2].

Для медицинского использования гепарин выпускается в виде натриевой и кальциевой соли. Активность препарата выражается в единицах действия. Раствор гепарина для инъекций выпускается с активностью 5 000, 10 000 и 20 000 МЕ в 1 мл. НФГ действует быстро, но кратковременно. Метаболизируется НФГ главным образом печенью, но около 20% выводится почками. При дозе 100 ЕД/кг T_{1/2} составляет один час, при более высоких дозах его содержание снижается нелинейно. Выраженность эффекта зависит от пути введения препарата. При инфузионном введении эффект развивается сразу же, поддерживается непрерывно на необходимом уровне. При прекращении введения или уменьшении его скорости, эффект НФГ быстро угасает. При болюсном в/в введении действие препарата длится 4-5 часов, а после п/к инъекции эффект развивается через 40-60 минут и продолжается 8-12 часов.

При использовании терапевтических доз препарата антикоагулянтный эффект НФГ контролируется с помощью активированного парциального тромбинового времени (АПТВ), которое рекомендуется увеличивать в 1,5-2,5 раза по сравнению с нормальной плазмой. Определение АПТВ должно проводиться каждые 6 часов с коррекцией скорости введения гепарина до тех пор, пока два последующих измерения не будут соответствовать целевым значениям, а состояние больного не будет стабильным. После этого АПТВ определяется 1 раз в 12-24 часа. Для оценки эффективности проводимой терапии возможно определение уровня D-димера [3].

В условиях массивной гепаринизации во время операций с искусственным кровообращением или вмешательств на коронарных артериях применение высоких доз НФГ основано на стандартных протоколах, учитывающих массу тела больного и вид хирургического вмешательства. В таких ситуациях мониторинг за действием НФГ осуществляется с помощью активированного времени свертывания (АВС) [3, 4].

Наиболее серьезными осложнениями при применении НФГ являются кровотечения и гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Основными причинами развития кровоточивости могут быть иммуноопосредованная тромбоцитопения, а также факторы риска, обусловленные сопутствующими заболеваниями (заболевания печени, почек, инвазивные вмешательства, септические состояния, травма).

В 1-5% случаев при применении НФГ развивается гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), которая возникает на 4-6 сутки лечения гепарином и в 30% случаев осложняется рикошетными тромбозами. Различают два типа тромбоцитопении, обусловленной гепарином:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

I тип – развивается у больных, ранее получавших НФГ. ГИТ-1 встречается в 5-6% случаев лечения НФГ, характеризуется бессимптомным течением, ранним снижением количества тромбоцитов до $100 \cdot 10^9$ /л. Препараты гепарина при этом типе тромбоцитопении не противопоказаны, однако рекомендуется более тщательный дальнейший контроль за динамикой числа тромбоцитов крови.

II тип – развивается у больных, ранее не получавших НФГ. ГИТ-2 обусловлена выработкой аутоантител к комплексу [НФГ : тромбоцитарный фактор 4] и возникает обычно через 6-14 дней лечения, при этом доза НФГ может быть минимальной, как, например, при промывании гепарином венозных катетеров. ГИТ-2 характеризуется выраженным и стабильным снижением числа тромбоцитов в крови (на 30% и более от исходного) и проявляется коагулопатией с высоким риском развития как кровотечений, так и тромбоэмболических осложнений. При возникновении ГИТ-2 противопоказано продолжение лечения гепарином во всех его формах. Если продолжение антитромботической терапии необходимо, то назначают антикоагулянты, не образующие комплекс с фактором 4 тромбоцитов (пентасахариды, гликозаминогликаны, производные гирудина, пептидные антитромбины). Риск развития ГИТ-2 значительно возрастает при наличии у пациента фонового иммунного заболевания (антифосфолипидный синдром (АФС), системная красная волчанка, узелковый периартериит и др.).

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) – фрагменты НФГ, полученные путем химической или ферментативной деполимеризации со средней молекулярной массой 4 000-8 000 дальтон. В 1976 году V. Kakkar [5] установил, что уменьшение молекулярной массы гепарина приводит к снижению его способности ингибировать тромбин. Именно блокада тромбина является основной причиной развития кровоточивости при гепаринотерапии. При этом уменьшение молекулярной массы не влияет на основной механизм антикоагулянтного действия гепарина – способность блокировать F Ха. Патент на низкомолекулярный гепарин (надропарин кальция) был получен институтом Choau в 1978 году, его успешная клиническая апробация была выполнена V. Kakkar в 1982 году и с 1985 года было разрешено производство этого препарата с торговым названием «Фраксипарин». В настоящее время известны около десяти препаратов этого класса. Уменьшение молекулярной массы НМГ способствует улучшению их фармакокинетических характеристик: НМГ имеют большую биодоступность и быструю всасываемость из депо по сравнению с НФГ, более длительный $T_{0,5}$, выводятся из организма преимущественно почками. При этом НМГ меньше влияют на тромбоциты, что сопровождается снижением частоты геморрагических осложнений. У препаратов этой группы более удобный режим введения (дважды в сутки, фраксипарин форте – один раз в сутки), при их использовании отсутствует необходимость лабораторного мониторинга. Недостатком НМГ является их высокая стоимость. Однако необходимо помнить, что различные представители НМГ различаются по физико-химическим, биологическим и фармакокинетическим характеристикам, то есть не являются взаимозаменяемыми. Каждый представитель НМГ имеет свой спектр антитромботического действия, показания к клиническому использованию. Поэтому необходимым является соблюдение конкретного способа применения, рекомендованного для каждого препарата.

Вводятся НМГ п/к в участок живота снаружи от края прямой мышцы ниже пупка. Введение в/в допустимо, однако такую методику используют редко – в случае необходимости получения срочного антитромботического эффекта. Внутримышечное введение НМГ запрещено.

Контроль за терапией НМГ осуществляется по их способности к блокированию F Ха – анти-Ха активность плазмы по Международному стандарту низкомолекулярных гепаринов. При этом важно соблюдать время получения пробы – через 3-4 часа после инъекции для профилактических доз при однократном введении и в середине между двумя инъекциями при двукратном терапевтическом применении. Исследование анти-Ха активности должно быть проведено в течение 1-2 часов с момента забора крови. Однако проведение исследования анти-Ха активности для большинства лабораторий недоступно в связи с высокой стоимостью исследования, поэтому обычно используются терапевтические дозы НМГ в соответствии с весом больного на основании рекомендаций фирмы-производителя.

Контроль за уровнем тромбоцитов крови обязателен при использовании любых гепаринов и проводится до начала введения препарата, а затем – один раз в 3-5 дней. Эффект от применения НМГ оценивается по купированию признаков тромбинемии (D-димер) [4, 6].

Фондапаринукс (торговое название – «Арикстра», производитель – GlaxoSmithKline) по химической структуре относится к группе синтетических пентасахаридов, механизм действия которого заключается в

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

угнетении активности F Ха. Связываясь с АТ, пентасахариды приблизительно в 300 раз усиливают нейтрализацию F Ха, что прерывает цепь реакций свертывания крови и, следовательно, предотвращает тромбообразование. В отличие от гепаринов пентасахариды не конъюгируют с другими белками, в том числе с 4 фактором тромбоцитов, в связи с чем они не способны провоцировать ГИТ. Пентасахариды также не инактивирует тромбин.

Фондапаринукс рекомендован к использованию для:

профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных, подвергающихся большим ортопедическим операциям на нижних конечностях;

профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, подвергающихся операциям на брюшной полости, при наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений;

профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов нехирургического профиля при наличии факторов риска таких осложнений в связи с ограничением подвижности в остром периоде заболевания;

лечения тромбоза глубоких вен;

лечения тромбоза легочной артерии;

лечения острого коронарного синдрома;

лечение острого симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен.

Препарат выпускается в шприцах по 0,5 мл, содержащих 2,5 мг фондапаринукса. В этой дозе препарат не влияет на показатели коагулограммы и не требует лабораторного контроля. После п/к введения фондапаринукс быстро и полностью всасывается, максимальная концентрация в плазме достигается через 2 часа после введения, T_{1/2} составляет около 17-20 часов. Выведение препарата осуществляется почками.

Курс лечения продолжается, как правило, 5-9 суток.

С осторожностью препарат следует использовать у пациентов с повышенным риском развития кровотечений. Не рекомендуется одновременное применение с другими средствами, вызывающими гипокоагуляцию (фибринолитиками, блокаторами рецепторов Пб-Ша, НФГ, НМГ). При сочетании с АСК, тенопиридинами, НПВС необходимо соблюдать осторожность и проводить соответствующий контроль.

Парентеральные прямые антикоагулянты

Механизм действия прямых антикоагулянтов, как уже было указано ранее, заключается в целенаправленной блокаде активных центров факторов свертывания крови (Па или Ха), что приводит к нейтрализации их коагуляционных свойств и развитию состояния гипокоагуляции.

Прямые ингибиторы тромбина (F Па). Прототипом для этих препаратов послужил нативный гирудин. С лечебной целью пиявки (*Hirudo medicinalis*) использовались ещё в Древней Греции, однако антикоагулянтное действие их слюны впервые было описано J.Насcraft в 1884 году. В 1955 году F.Markwardt удалось выделить в чистом виде вещество, названное “гирудин”, а в 80-е годы XX века, после определения его химической структуры, стало возможным промышленное производство этого препарата в культуре дрожжей ДНК-рекомбинантным методом. Дальнейшие исследования, базировавшиеся на изучении структуры гирудина, привели к появлению семейства гирудино-подобных пептидов (гиругенов и гирулинов). Синтетическим путём были получены аргатробан и производные бороаргинина.

Прямые антикоагулянты воздействуют непосредственно на активный тромбин и тем самым ингибируют тромбин-индуцируемый переход фибриногена в фибрин. Они инактивируют как соединенный с фибрином, так и свободно растворённый тромбин. Поскольку они не связываются с белками плазмы, их антикоагулянтный эффект хорошо предсказуем, при этом отсутствует риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Известны следующие препараты этой группы – бивалирудин, гирудин, аргатробан. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован бивалирудин (Ангиокс®, производитель – Medicines Company UK Ltd).

Однако, вопреки ожиданиям, представители данного лекарственного класса не оказывают существенного влияния на результаты терапии и прогноз у пациентов с острыми коронарными синдромами в сравнении с гепарином. Значимое снижение частоты неблагоприятных исходов при терапии прямыми ингибиторами тромбина наблюдается только в раннюю фазу и практически не распространяется на период после

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

прекращения введения препаратов. При этом высокая стоимость прямых ингибиторов тромбина существенно ограничивает их применение в клинике.

Прямые ингибиторы F X. Отамиксабан – экспериментальный прямой селективный ингибитор фактора свёртываемости крови Ха с быстрым началом/окончанием действия в форме инъекций. В исследовании III фазы ТАО проводилась сравнительная оценка эффективности отамиксабана с НФГ +/- ингибитор GP IIb/IIIa в отношении снижения риска смерти или нового инфаркта у пациентов с ОКС бп ST. Однако, согласно последним данным, клинические испытания отамиксабана прерваны из-за его неэффективности – в ходе клинических испытаний выяснилось, что он не имеет существенного преимущества перед традиционной терапией [7].

Таким образом, прямые антикоагулянты для парентерального введения к настоящему моменту не нашли широкого применения в клинической практике.

Оральные непрямые антикоагулянты

Антагонисты витамина К – препараты этой группы угнетают синтез факторов свертывания крови, не вмешиваясь непосредственно в коагуляционный процесс. Именно поэтому их ещё называют антикоагулянтами непрямого действия. По механизму действия они являются антагонистами витамина К (ABK), активная форма которого участвует в заключительных стадиях синтеза факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также естественных антикоагулянтов протеина С и S (ПрС, ПрS). ABK блокируют фермент витамин К-редуктазу, восстанавливающую окисленную форму витамина К в его активную форму (рис. 1). Нарушение активации витамина К сопровождается синтезом неактивных форм витамин К-зависимых факторов свертывания крови, способность которых к коагуляционным реакциям значительно снижена (PIVKA-протеины – Proteins, Induced in Vitamin K Absence). Развивается состояние гипокоагуляции, препятствующее образованию тромбина, формированию фибринового сгустка и, следовательно, развитию и прогрессированию тромбообразования.

Современные антикоагулянтные препараты (лекция)

Рис. 1

Механизм действия антикоагулянтов непрямого действия трансформация, активация, ингибция (Вавилова Т.В., 2005, в модификации

Скорость снижения активности факторов свертывания крови под влиянием ABK неодинакова. Первым уменьшается активность F VII, T1/2 которого в плазме составляет 4-6 часов; затем – F IX и F X, T1/2 которых равен 48 часам; последней снижается активность F II – примерно через 3-4 суток от начала приема препарата. В том же порядке происходит и восстановление уровня факторов после отмены ABK: быстро нормализуется F VII, позже – F IX и F X, и только через несколько дней – F II. В настоящее время установлено, что для получения выраженного антитромботического эффекта первостепенное значение имеет снижение содержания в плазме именно F II. Поэтому при переводе больного с НФГ или НМГ на терапию ABK, последние важно назначать за 4-5 дней до отмены гепарина. В противном случае возникает промежуток времени, в течение которого больной остается без воздействия антикоагулянтов, что сопровождается усилением процессов тромбообразования.

При назначении ABK необходимо помнить, что уже на начальном этапе лечения развивается выраженное снижение активности естественных антикоагулянтов – ПрС и его кофактора ПрS. Затем наступает стабилизация их активности и даже частичное восстановление ее уровня, в то время как депрессия факторов свертывания крови продолжается. Исходя из этого, следует воздерживаться от назначения ABK при тромбофилиях, обусловленных дефицитом указанных антикоагулянтов, а также при ДВС-синдроме, когда активность ПрС снижена иногда до очень низкого уровня [8].

Основным преимуществом препаратов этой группы перед прямыми антикоагулянтами является наличие таблетированных форм, что делает удобным длительное использование ABK. Их достоинством является и отсутствие необходимости взаимодействия с АТ для проявления гипокоагуляционного действия, поэтому применение ABK возможно на фоне дефицита АТ.

В настоящее время в мировой практике и в России наиболее широко применяется препарат группы монокумаринов – варфарин (кумадин). В 2001 г. препарат зарегистрирован в России фирмой Nikomed. Форма выпуска – пластиковые флаконы, каждый из которых содержит 50 или 100 таблеток Варфарин Никомед по 2,5 мг.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

АВК применяются при необходимости длительной (иногда пожизненной) и непрерывной антикоагулянтной профилактики и терапии при наличии высокого риска развития тромбозов и системных тромбоэмболий, в том числе кардиогенных. Однако использование этих препаратов требует регулярного контроля за показателями протромбинового времени (ПВ), соблюдения определенных правил питания, осторожности при наличии сопутствующих заболеваний и их лечении.

Успех применения АВК зависит от адекватности дозы препарата и грамотной организации лабораторного контроля за уровнем гипокоагуляции. Перед назначением АВК необходимо оценить противопоказания к его приему; выявить факторы, влияющие на колебания антикоагулянтного эффекта и предполагаемую продолжительность терапии; исследовать общий анализ крови (включая подсчет тромбоцитов), общий анализ мочи, ПВ, АПТВ, функциональное состояние печени (билирубин, активность трансаминаз) и почек (мочевина, креатинин).

Период индукции (подбора) поддерживающей дозы – наиболее важный и сложный. Лабораторное тестирование проводится по результатам ПВ, выраженного в единицах международного нормализованного отношения (МНО). Степень гипокоагуляции тем больше, чем выше значение МНО. Степень гипокоагуляции, которой необходимо придерживаться при использовании АВК, зависит от клинической ситуации. Наиболее часто рекомендуемый терапевтический диапазон составляет от 2,0 до 3,0. Терапия начинается со стандартной дозы препарата, указанной производителем. Однако начальная доза может быть снижена при наличии у пациента предпосылок для дефицита витамина К (заболевания ЖКТ, неполноценное питание), а также у лиц старше 65 лет, уроженцев Азии (особенно Китая), при нарушении функции печени и почек, артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, при массе тела < 60кг, а также при сопутствующей терапии препаратами, потенцирующими действие АВК.

Во время подбора дозы препарата определяется исходное МНО, которое затем контролируется 1 раз в 1-2 дня до достижения желаемого уровня. После этого два следующих друг за другом результата МНО должны находиться в диапазоне 2,0-3,0. Далее исследование выполняется 1 раз в неделю, а после месяца стабильности – 1 раз в месяц.

Внеочередное определение МНО должно быть выполнено при:

изменении дозы АВК или переходе на другой препарат;

появлении жалоб на повышенную кровоточивость;

после перенесенных острых инфекций, в том числе респираторных;

ограничение приема пищи, при диарее;

при изменении или дополнении лекарственной терапии другими препаратами.

Повышение уровня МНО опасно развитием геморрагических осложнений. Именно кровотечение является наиболее значимым и опасным осложнением терапии АВК. Ежегодная частота всех кровотечений на фоне приема варфарина составляет 0,9-2,7%, фатальных – 0,07-0,7%. Внутричерепные кровоизлияния составляют 2% от всех кровотечений. Следует учитывать, что геморрагические осложнения часто связаны не с относительно высокими дозами АВК, а с недостаточно тщательным сбором соответствующего анамнеза и недооценкой прогностической важности имевшихся до этого эпизодов кровотечений. Предотвратить геморрагические осложнения можно только при правильной оценке факторов риска кровотечений и своевременном лабораторном контроле терапии.

К факторам риска развития кровотечений относятся:

возраст > 65 лет;

наличие в анамнезе кровотечений различной локализации;

артериальная гипертензия;

цереброваскулярные заболевания;

почечная и печеночная недостаточность;

алкоголизм;

совместное применение с ацетилсалициловой кислотой (≥ 100 мг/сут), гепарина, ингибиторов тромбоцитарных рецепторов.

Если во время терапии варфарином возникло кровотечение, необходимо оценить степень его тяжести, показания МНО, уточнить режим приема препарата и других лекарств. Развившееся кровотечение может быть купировано введением свежезамороженной плазмы или использованием препаратов витамина К1 (не

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

викасола!). Сложность купирования кровотечения в такой ситуации заключается в том, что в России не производится и не зарегистрирован препарат витамина К1. В настоящее время доступен препарат «Протромплекс 600», содержащий факторы протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) и антикоагулянты (ПрС и АТ) в точных дозировках.

Величина поддерживающей дозы варфарина и стабильность гипокоагуляционного эффекта зависят от ряда врожденных и приобретенных факторов:

Особенности питания и диеты. Витамин К поступает в организм с пищей, поэтому употребление продуктов с повышенным его содержанием может значительно ослаблять антикоагулянтное действие варфарина. Наибольшее количество витамина К содержится в листовых овощах, растительных маслах и маргарине (приложение 6), поэтому преобладание в рационе растительной пищи (у вегетарианцев, при соблюдении специальных диет и приеме пищевых добавок) может ослаблять эффект варфарина. Учитывая значительное содержание витамина К в овощах и увеличение их потребления в летнее и осеннее время, целесообразным представляется введение таких понятий как «зимняя» и «летняя» дозы варфарина. В подавляющем большинстве случаев в летне-осенний период требуется увеличение дозы препарата для компенсации повышенного поступления витамина К с овощной пищей.

Сопутствующая соматическая патология. При заболеваниях, сопровождающихся значительным повреждением паренхимы печени и гипербилирубинемией, происходит вытеснение АВК из комплекса с белками крови, что увеличивает их доступность для гепатоцитов и усиливает антикоагулянтное действие. Повышение чувствительности к АВК отмечается при нарушении всасывания витамина К (резекция тонкого кишечника, нарушение образования и поступления в кишечник желчи, дисбактериоз, профузные поносы). Заболевания, сопровождающиеся усилением обмена веществ (тиреотоксикоз, лихорадка), также сопровождаются повышением чувствительности к АВК. Сочетанное течение основного заболевания и артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, нарушения функции почек способствует развитию геморрагических осложнений на фоне приема АВК.

Снижение чувствительности к варфарину отмечается при микседеме, хроническом алкоголизме, АФС.

Возраст. Больные преклонного возраста являются группой риска по развитию кровотечений, поэтому АВК должны назначаться им с осторожностью.

Прием других лекарственных средств. Применение одновременно с варфарином некоторых препаратов может вызывать кумуляцию или ослабление его антикоагулянтного эффекта. Наибольшее значение в повышении чувствительности к варфарину играют большинство антибиотиков, угнетающих нормальную кишечную микрофлору, и средства, снижающие функцию тромбоцитов.

Регулярность приема препарата. Обязательной при лечении варфарином является регулярность его приема – ежедневно в одно и то же время, что обеспечивает минимальные колебания концентрации препарата в организме и ведет к стабильному гипокоагуляционному эффекту. Причиной нарушения режима дозирования варфарина могут быть забывчивость или психические расстройства пациента, приводящие к пропуску приема препарата или наоборот, к повторному его приему. В таких ситуациях эффективным может быть метод «конвертов», когда больной заранее раскладывает по упаковкам суточную дозу варфарина и подписывает ее днем недели и месяца. Следует также рекомендовать всем пациентам ведение дневника, где ежедневно фиксируется информация о принятой дозе препарата, изменении самочувствия, показателях МНО, проявлениях кровоточивости, использовании других медикаментов.

Адекватность лабораторного мониторинга за гипокоагуляционным эффектом варфарина заключается в соблюдении правил забора и транспортировки крови для гемостазиологического исследования, в применении для определения МНО тромбопластинов, стандартизованных по международному индексу чувствительности (МИЧ). При мониторинге необходимо также учитывать некоторые особенности (влияние на результат МНО конструкции и чувствительности коагулометров, качество контрольной нормальной плазмы, возможность завышения МНО у пациентов с АФС, недостаточную надежность показателя МНО у пациентов с патологией печени).

Таким образом, применение препаратов из группы АВК требует обучения пациента и постоянного контакта с ним, тщательного выявления факторов риска развития кровотечений и регулярного лабораторного контроля за уровнем гипокоагуляции. В целях оптимизации применения АВК в масштабах страны целесообразным

OŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

представляется организация выпуска препарата витамина К1 или закупка последнего у фирм-производителей.

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Дайте классификацию антикоагулянтов
2. Механизм действия антикоагулянтов.

Тема №5: Средства, применяемые при артериальной гипертензии. Особенности применения в педиатрии.

Цель: Ознакомить студентов с средствами, применяемыми при артериальной гипертензии

Тезисы лекции:

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ (ГИПОТЕНЗИВНЫЕ) СРЕДСТВА. ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА
 К ним относятся представители различных фармакологических групп, снижающие системное АД и применяемые для лечения гипертонической болезни. Гипертензивные средства используют при острых и хронических гипотензиях.

Антигипертензивные ЛС делятся на 5 основных групп: 1. Нейротропные ЛС, подавляющие стимулирующее влияние симпато-адреналовой системы на сердечно-сосудистую деятельность: а) средства преимущественно центрального действия (резерпин, клофелин, метилдофа, кавинтон); б) средства преимущественно периферического действия (гаглиоблокаторы, симпатолитики, адреноблокаторы). 2. Миотропные вазодилататоры (апрессин, diazoxin, миноксидил, натрия нитропруссид, дибазол, магния сульфат). 3. Антагонисты кальция (нифедипин и др.). 4. ЛС, угнетающие ренин-ангиотензиновую систему (каптоприл, саралазин). 5. ЛС, регулирующие водносолевой обмен — диуретики (салуретики).

Средства, угнетающие ренин-ангиотензиновую систему. К ним относятся препараты, угнетающие превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2 (каптоприл) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (саралазин). Каптоприл является ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (конвертазы), что приводит к снижению продукции активного ангиотензина-2, понижению тонуса сосудов и АД. Снижается также продукция альдостерона в коре надпочечников, что приводит к уменьшению содержания натрия и воды в тканях. В развитии гипотензивного эффекта участвуют также брадикинин, простагландин Е2, содержание которых под влиянием каптоприла возрастает. Каптоприл хорошо всасывается из кишечника, гипотензивный эффект развивается через 30–60 мин и продолжается 4–8 ч. Через ГЭБ и плаценту не проникает. Наиболее выраженный эффект проявляет при повышенном содержании ренина в крови. Переносится хорошо. ПЭ: аллергические реакции, тахикардия, нарушение вкуса, иногда — лейкопения.

Поэтому для лечения гипертонической болезни он мало пригоден. Средства, регулирующие водно-солевой обмен (диуретики). Являются одними из наиболее эффективных средств для лечения гипертонической болезни. Обладают постоянным гипотензивным эффектом и усиливают действие других гипотензивных ЛС. Используют преимущественно дихлотиазид, клопамид, оксодолин. Гипотензивный эффект обусловлен выведением из организма избытка натрия и воды, уменьшением объема экстрацеллюлярной жидкости, в результате чего снижается чувствительность гладких мышц сосудов к действию катехоламинов и других прессорных веществ, а также уменьшается сдавливание сосудов и отек сосудистой стенки. Диуретики применяют самостоятельно и в комбинации с другими гипотензивными ЛС, что позволяет значительно снижать дозы. Основные ПЭ связаны с развитием гипокалиемии. Фуросемид и этакриновая кислота для длительной терапии мало пригодны. Их можно использовать короткими курсами (3–5 дней) для потенцирования действия гипотензивных ЛС при отеках и сердечной недостаточности. Спиронолактон применяют при гипертензии, связанной с гиперальдостеронизмом, так как он является антагонистом альдостерона. Относится к калийсберегающим диуретикам, поэтому можно сочетать с препаратами, вызывающими гипокалиемию.

Гипертензивные средства

Это ЛС, повышающие системное АД. Их применяют при острой артериальной гипотензии (обморок, коллапс, шок). Подразделяют на: 1) ЛС, повышающие сердечный выброс и тонус периферических

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41/
Лекционный комплекс		57 из стр 1

сосудов (адреналин, эфедрин); 2) ЛС, преимущественно повышающие тонус сосудов (норадреналин, мезатон, ангиотензинамид); 3) ЛС, повышающие сердечный выброс и снижающие периферическое сосудистое сопротивление (дофамин).

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Дайте классификацию гипотензивным средствам
2. Дайте характеристику средствам, угнетающим ренин-ангиотензиновую систему
3. Дайте характеристику диуретикам
4. Дайте характеристику гипертензивным средствам

Тема №6: Средства, применяемые при воспалительных заболеваниях гастроинтестинального тракта и диспепсиях.

Цель: Ознакомить студентов со средствами, влияющих на функцию пищеварения

Тезисы лекции

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕТИТ

Аппетит и чувство голода определяются активностью центра голода и центра насыщения, расположенных в гипоталамусе. Активность нейронов в центре голода контролируется норадренергическими нейронами, в центре насыщения — серотонинергическими. Стимуляция норадренергической передачи в головном мозге приводит к угнетению центра голода, а стимуляция серотонинергической передачи активирует центр насыщения.

Лекарственные средства, влияющие на аппетит, делят на две группы:

- А. Средства, стимулирующие аппетит;
- Б. Средства, снижающие аппетит (анорексигенные средства).

Средства, стимулирующие аппетит

• *Горечи (amara)*

корневища аира, корень одуванчика, настойка полыни горькой

• *Средства, содержащие эфирные масла*

алталекс, персен

Корневища аира, корень одуванчика, настойка полыни горькой являются горечами — средствами растительного происхождения, содержащими гликозиды горького вкуса.

Механизм действия горечей был изучен академиком И.П. Павловым. Им было показано, что усиление секреции пищеварительных желез развивается при раздражении горечами вкусовых рецепторов слизистой оболочки полости рта. Действие горечей проявляется только на фоне приема пищи — непосредственно перед приемом пищи или во время еды. Горечи назначают больным с пониженным аппетитом за 15—20 мин до еды.

Алталекс — комбинированный препарат, содержащий смесь эфирных масел Melissa, мяты перечной, фенхеля, мускатного ореха, гвоздики, чабреца, сосновой хвои, аниса, шалфея, корицы и лаванды в разбавленном этаноле. Стимулирует аппетит, а также оказывает седативное, спазмолитическое, желчегонное действие, снижает газообразование в кишечнике.

Препарат применяют при снижении аппетита, метеоризме, болях в желудке и кишечнике, нарушении желчевыделения. Назначают внутрь, по 10—20 капель при болях в желудке, кишечнике, метеоризме (в горячем мятном чае); при отсутствии аппетита — принимается с чайной ложкой сахара за полчаса до еды. Противопоказания: детский возраст (до 3 лет).

Персен — капсулы, содержащие экстракты валерианы, перечной и лимонной мяты. Стимулирует аппетит, оказывает седативное и снотворное действие. Применяется при повышенной утомляемости, раздражительности и связанном с ними снижении аппетита. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата.

Средства, снижающие аппетит (анорексигенные средства)

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Анорексигенные средства применяются при лечении алиментарного ожирения. Систематическое применение этих средств облегчает соблюдение диеты и способствует снижению избыточной массы тела.

- Средства, стимулирующие норадренергическую передачу в ЦНС

Амфепранон (Фепранон), фенилпропаноламин

- Средства, стимулирующие серотонинергическую передачу в ЦНС

Флуоксетин (Прозак)

- Средства, стимулирующие норадренергическую и серотонинергическую передачу в ЦНС

Сибутрамин (Меридиа)

Фепранон — производное амфетамина, стимулирует адренергическую передачу в ЦНС за счет высвобождения норадреналина из пресинаптических окончаний и нарушения его обратного нейронального захвата. Механизм анорексигенного действия препарата связан с подавлением активности центра голода. В отличие от амфетамина амфепранон оказывает слабое возбуждающее влияние на ЦНС и мало влияет на периферические адренергические синапсы, т.е. обладает более избирательным анорексигенным действием. Назначают препарат внутрь за 30—40 мин до еды в первой половине дня. При применении препарата возможны тахикардия, повышение артериального давления, беспокойство, нарушение сна, развитие привыкания и лекарственной зависимости.

Фенилпропаноламин так же, как амфепранон, стимулирует норадренергические синапсы в ЦНС, что приводит к угнетению центра голода. Побочные эффекты препарата: сухость во рту, бессонница, тахикардия.

Флуоксетин — антидепрессант, нарушающий обратный нейрональный захват серотонина. Стимуляция серотонинергических синапсов в ЦНС приводит к активации центра насыщения.

Сибутрамин стимулирует норадренергические и серотонинергические синапсы в ЦНС (нарушает обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина) и, таким образом, угнетает центр голода и стимулирует центр насыщения. Из побочных эффектов отмечаются повышение артериального давления, тахикардия, нарушение сна, головная боль и др.

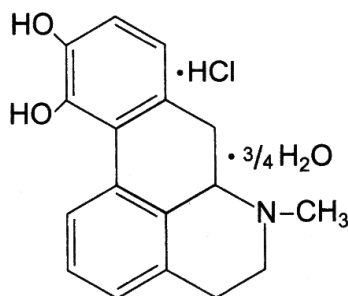
РВОТНЫЕ И ПРОТИВРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Рвота — это защитный акт, направленный на освобождение желудка от раздражающих и токсических веществ. Рвота возникает при возбуждении рвотного центра в продолговатом мозге. Возбуждение рвотного центра может возникать при раздражении вестибулярного аппарата (болезнь движения), рецепторов глотки и слизистой оболочки желудка. Кроме того, рвотный центр возбуждается при стимуляции хеморецепторов триггерной (пусковой) зоны, расположенной на дне IV желудочка. В рвотном центре отмечают высокую плотность M_1 -холинорецепторов; в триггерной зоне — D_2 -и $5-HT_3$ -рецепторов; в вестибулярных ядрах — M_1 -холинорецепторов и H_1 -гистаминовых рецепторов; в висцеральных афферентах, возбуждаемых стимулами от глотки и желудка, высока плотность $5HT_3$ -рецепторов.

Рвотные средства

Апоморфина гидрохлорид — полусинтетический алкалоид, получаемый из морфина. Апоморфин оказывает выраженное стимулирующее влияние на дофаминовые D_2 -рецепторы триггерной зоны. После подкожного введения апоморфин быстро проникает в мозг. Рвота развивается через 5—10 мин. Метаболизируется в печени, выводится почками.

Применяется при острых отравлениях, а также для выработки отрицательного условного рефлекса при лечении хронического алкоголизма.



Апоморфина гидрохлорид

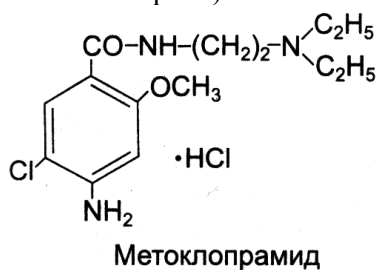
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Противопоказания: тяжелые заболевания сердца, открытые формы туберкулеза легких, легочные кровотечения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, органические заболевания ЦНС.

Противорвотные средства

Подразделяются на следующие группы:

- Блокаторы дофаминовых D_2 -рецепторов
 Метоклопрамид (Реглан, Церукал), домперидон (Мотилиум), тиэтилперазин (Торекан)
- Блокаторы серотониновых $5-HT_3$ -рецепторов
 Ондансетрон (Зофран), трописетрон (Навобан), гранисетрон (Китрил)
- Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов
 Меклозин (Бонин)
- Блокаторы М-холинорецепторов
 Скополамин (таблетки «Аэрон»)



Метоклопрамид проникает через гематоэнцефалический барьер, блокирует дофаминовые D_2 -рецепторы и серотониновые $5-HT_3$ -рецепторы триггерной зоны рвотного центра. Оказывает центральное противорвотное действие, успокаивает икоту, повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, стимулирует моторику желудка, снижает тонус пилорического сфинктера (прокинетическое действие).

Показания: тошнота, рвота, связанная с наркозом, лучевой терапией, побочным действием лекарств (препаратов наперстянки, цитостатиков), при рвоте беременных. Препарат также применяют при задержке эвакуации содержимого желудка.

Применяется внутрь, в тяжелых случаях парентерально. Начало эффекта через 5-15 мин.

Противопоказания: желудочно-кишечные кровотечения, перфорация желудка или кишечника, дискинезия мышц тела (вследствие лечения нейролептиками), кормление грудью. Побочные эффекты: диарея, метеоризм, гиперпролактинемия, аменорея, гинекомастия.

Домперидон (Мотилиум) — селективный блокатор дофаминовых D_2 -рецепторов, оказывает противорвотное и прокинетическое действие. В отличие от метоклопрамида плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает типичных для последнего центральных побочных эффектов.

Показания: диспептический синдром, тошнота и рвота различного происхождения (функциональная, органическая, вследствие инфекции, нарушения диеты, рентгенотерапии, лекарственной терапии, особенно антипаркинсоническими дофаминергическими средствами). Как гастрокинетик применяют при задержке эвакуации содержимого желудка.

Противопоказания: гиперчувствительность, желудочно-кишечное кровотечение, возраст до 5 лет. Побочные эффекты: гинекомастия, галакторея, аллергические реакции.

Тиэтилперазин — производное фенотиазина, эффективен при рвоте любого происхождения. Блокатор центральных дофаминовых D_2 -рецепторов. Угнетает активность рвотного центра и триггерной зоны.

Показания: тошнота и рвота, вестибулярные нарушения, головокружение, морская болезнь. Курс лечения может продолжаться 2—4 нед.

Противопоказания: гиперчувствительность, депрессия, коматозные состояния, острый приступ глаукомы, возраст (до 15 лет), беременность, лактация. Побочные эффекты: сухость во рту, головокружение, сонливость, гипотензия, тахикардия, экстрапирамидные расстройства, расстройства речи.

Ондансетрон — блокатор центральных и периферических серотониновых $5-HT_3$ -рецепторов, предупреждает и устраняет рвоту, связанную с химио- и лучевой терапией злокачественных новообразований.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Противопоказания: гиперчувствительность, I триместр беременности, кормление грудью. Побочные действия: головная боль, запор, головокружение гипотензия, аллергические реакции.

Аналогичное действие оказывают тропisetрон и гранisetрон.

Меклозин — блокатор центральных H₁-гистаминовых и М-холинорецепторов, устраняет рвоту, вызванную морской и воздушной болезнью, а также лучевой терапией. Эффект развивается быстро и продолжается около 24 ч.

«Аэрон» — смесь камфарнокислых солей алкалоидов скополамина и гиосциамина, оказывающих центральное и периферическое М-холиноблокирующее действие. Применяется для профилактики и лечения морской и воздушной болезни, внезапных приступов головокружения.

Противопоказан при глаукоме. При употреблении возможны жажда, сухость во рту и горле.

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Какие виды панкреатита вы знаете?
2. Что такое «алиментарное ожирение»?
3. В каких случаях применяют «анорексигенные средства»?

Тема №7: Средства, применяемые при заболеваниях печени. Средства, применяемые при синдроме внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Особенности применения в педиатрии.

Цель: Ознакомить студентов с препаратами, применяемыми при заболеваниях печени.

Тезисы лекции

Применяют при нарушениях внешнесекреторной функции печени. Недостаток желчи приводит к нарушению эмульгирования и всасывания жиров, жирорастворимых витаминов, к развитию гнилостной микрофлоры в кишечнике и угнетению его моторики. Основными компонентами желчи являются желчные кислоты. Секрецию и выделение желчи регулирует холецистокинин - гормон слизистой дуоденума. Он вызывает сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди, обеспечивая поступление желчи в кишечник.

Недостаточное поступление желчи может быть обусловлено: 1) нарушением желчеобразовательной функции печени; 2) нарушением желчевыделения. Для лечения используют многие ЛС, которые условно делят на 2 группы: 1) ЛС, стимулирующие образование желчи (холесекретики, холеретики); 2) ЛС, способствующие выделению желчи (холецистокинетики, холагога).

1. Холесекретики - препараты желчных кислот и желчи (хологон, дехолин, аллохол, холензим), растительные средства, содержащие флавоны, витамины, эфирные масла (холосас, кукурузные рыльца, цветы бессмертника, пижма и др.), синтетические ЛС (оксафенамид, никодин, циквалон, дегидрохолевая кислота и др.). Показаны при угнетении секреции желчи. Противопоказаны при острых и значительных поражениях печени, закупорке желчных протоков камнем и т.п., так как создают дополнительную нагрузку на печень и могут усилить желтуху.

2. Холецистокинетики подразделяются на ЛВ, вызывающие сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди (холецистокинин, питуитрин, магния сульфат, сорбит и др.), и ЛВ, устраняющие спазмы желчных путей (атропин, платифиллин, папаверин, но-шпа и др.). Те и другие способствуют выходу желчи в кишечник. Эта классификация довольно относительна, так как ЛС, стимулирующие образование желчи, одновременно увеличивают ее выделение, а ЛС, увеличивающие желчевыделение, способствуют желчеобразованию. Наиболее важным фактором при лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей является улучшение оттока желчи, что устраняет ее застой и всасывание в кровь, уменьшает опасность развития инфекции в желчных путях и образования желчных камней. При лечении заболеваний печени широко используют гепатопротекторы-ЛС, защищающие печень. Такими свойствами обладают легален, эссенциалефорте, содержащий эссенциальные (необходимые) фосфолипиды, витамины (пиридоксин, цианокобаламин, никотинамид и др.)

Лекарственные средства, влияющие на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Ферменты поджелудочной железы участвуют в расщеплении белков, жиров и углеводов. Их активность тормозится ингибиторами, которые вырабатываются клетками панкреас, печени, околоушных желез и других органов. При панкреатитах защитное действие ингибиторов становится недостаточным, что приводит к активизации протеолитических ферментов и "самоперевариванию" поджелудочной железы. Это требует введения ингибиторов ферментов. Секрецию панкреатического сока стимулируют гормоны кишечника секретин и холецистокинин, применяемые с диагностической целью. В качестве средства заместительной терапии используют панкреатин, получаемый из поджелудочной железы убойного скота. Он содержит ферменты трипсин и амилазу, которые расщепляют белки и углеводы. Панкреатин назначают при недостаточности функций панкреас, печени, желез желудка. Его целесообразно сочетать с хлористоводородной кислотой, пепсином, желчегонными средствами.

В норме в поджелудочной железе образуется трипсиноген, который превращается в активный трипсин только в кишечнике под влиянием энтерокиназы. При остром воспалении панкреас активация трипсиногена происходит в ткани железы под влиянием цитокиназы, что сопровождается "самоперевариванием" железы. При этом в кровь выделяется брадикинин, вызывающий расширение сосудов и падение АД. Лечение острого панкреатита направлено на уменьшение секреции панкреас с помощью холиноблокаторов (атропин и др.) и угнетение протеолитических ферментов (трипсина и калликреина) с помощью ингибиторов (контрикал, трасилол, инипрол).

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Дайте классификацию средствам, применяемым при синдроме внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы
2. Дайте характеристику препаратам, применяемым при синдроме внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы
 1. Дайте классификацию средствам, применяемым при заболеваниях печени
 2. Дайте характеристику холесекретикам
 3. Дайте характеристику холецистокинетикам

Тема №8: Средства, влияющие на функцию мочевыделительной системы. Мочегонные средства. Особенности применения в педиатрии.

Цель: Ознакомить студентов со средствами, влияющих на функцию мочевыделительной системы.

Тезисы лекции

При лечении артериальной гипертензии часто используют тиазидные и тиазидоподобные диуретики, петлевые диуретики. Диуретики вызывают гипотензивный эффект вначале за счет снижения объема циркулирующей крови, что приводит к снижению сердечного выброса. Сердечный выброс вскоре восстанавливается, а артериальное давление остается сниженным за счет уменьшения общего периферического сопротивления. Для быстрого снижения артериального давления применяют фуросемид (Лазикс), при длительном лечении гипертонической болезни — гидрохлоротиазид (Дихлотиазид, Гипотиазид), хлорталидон (Оксодолин) и др. Применяют также антагонист альдостерона спиронолактон (Альдактон), который в отличие от тиазидных, тиазидоподобных и петлевых диуретиков не вызывает гипокалиемии (может вызвать гиперкалиемию). Диуретики применяются чаще всего вместе с другими антигипертензивными средствами, а также в виде комбинированных таблеток, содержащих два диуретика с разными механизмами действия (подробнее см. гл. 28 «Мочегонные средства»).

Комбинированные антигипертензивные препараты фиксированного состава

Адельфан — таблетки, содержащие резерпина 0,0001 г и дигидралазина 0,01 г.

Адельфан-эзидрекс содержит резерпина 0,0001 г, дигидралазина — 0,01 г и дихлотиазида - 0,01 г.

Адельфан-эзидрекс-К содержит также калия хлорида 0,6 г в одном драже.

Кристепин-драже содержит резерпина 0,0001 г, дигидроэргокристина 0,0005 г, клопамида (бринердин) — 0,005 г.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Трирезид-К - таблетки, содержащие резерпина 0,0001 г, дигидралазина сульфат - 0,01 г, гидрохлортиазида — 0,01 г с дополнительным содержанием калия хлорида 0,35 г.

Основное значение в распределении и обмене воды принадлежит электролитам, особенно натрию. Баланс электролитов находится под контролем гормонов коры надпочечников (прежде всего — альдостерона) и антидиуретического гормона задней доли гипофиза (вазопрессина). Задержка воды с образованием отеков происходит при нарушениях кровообращения, заболеваниях почек, печени, при эндокринных заболеваниях (гиперальдостеронизм, гипотиреоз). Ведущую роль в развитии отеков играет первичная задержка натрия, которая приводит к повышению осмотического давления и вторичной задержке воды в тканях. Поэтому назначение диуретиков прежде всего преследует цель удалить избыток натрия. Для понимания МД диуретиков необходимо знать механизмы мочеобразования. Оно складывается из трех процессов: фильтрация, реабсорбция и секреция.

Фильтрация происходит в клубочках. Фильтрации подвергается почти вся плазма крови, за исключением веществ, которые не проходят через капиллярную стенку (белки, липиды). Она зависит от гидростатического давления крови (при снижении АД ниже 40 мм рт. ст. она прекращается), онкотического давления и количества функционирующих клубочков. За сутки фильтруется около 150 л воды и 1200 г натрия.

Секреция представляет активный процесс выделения в просвет каиальцев некоторых метаболитов (мочевая кислота, калий и др.), многих ЛВ (пенициллины, сульфаниламиды и др.) и имеет обменный характер. Она осуществляется транспортными системами и требует затраты энергии.

Реабсорбция (обратное всасывание) происходит в канальцах. В норме реабсорбируется 99% первичной мочи, следовательно, из 150 л в виде мочи выделяется лишь около 1,5 л воды и 5 г натрия. Реабсорбция осуществляется против концентрационного градиента и идет с затратой энергии. Даже небольшое угнетение реабсорбции приводит к значительному усилению диуреза. Реабсорбция является ГЛАВНОЙ точкой приложения действия диуретиков.

Клетки почечного эпителия имеют 2 мембраны: одна (базальная) обращена в сторону паренхимы, другая (апикальная) — в сторону просвета канальца. Натрий реабсорбируется в проксимальных канальцах (активно и пассивно), в восходящей части петли Генле и в дистальных канальцах. Реабсорбция натрия через апикальную мембрану идет по концентрационному градиенту и не требует затрате энергии, через базальную — против градиента концентрации, следовательно, с затратой энергии. Ее источником является окисление и анаэробный гликолиз. Энергия аккумулируется в виде АТФ. Главную роль в переносе натрия через базальную мембрану играет Na^+ , K^+ — аденозинтрифосфатаза, обеспечивающая расщепление АТФ.

Хлориды реабсорбируются пассивно в проксимальных канальцах, активно — в восходящем колене петли Генле. Вода реабсорбируется только пассивно вслед за натрием, в основном, в нисходящем колене петли Генле и в дистальных канальцах. Ее реабсорбцию регулирует вазопрессин, который влияет на проницаемость мембран. Калий почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, а выделяется путем секреции в дистальных канальцах с помощью активного транспорта через базальную мембрану и пассивно через апикальную мембрану.

Реабсорбция натрия и калия регулируется альдостероном. Диуретического эффекта можно достигнуть следующими путями: 1) угнетением механизмов активного транспорта через базальную мембрану; 2) уменьшением проницаемости апикальной мембраны; 3) увеличением проницаемости апикальной мембраны для пассивного тока натрия; 4) повышением осмотического давления в просвете почечных канальцев; 5) воздействием на гормональную регуляцию реабсорбции натрия, калия и воды. Существуют разные классификации диуретиков. По направленности действия их можно разделить на следующие группы: 1) ЛС, угнетающие функцию эпителия канальцев — а) тиазидные (дихлотиазид, циклометиазид) и нетиазидные (фуросемид, клопамид, оксодолин, диакарб, кислота этакриновая) диуретики; б) органические соединения ртути (меркузал, промеран, новурит); в) ксантины (тамисал, эуфиллин); г) производные птеридина (триамтерен); 2) антагонисты альдостерона (спиронолактон); 3) осмотические диуретики (маннит, мочевины); 4) кислотообразующие диуретики (аммония хлорид); 5) средства растительного происхождения (листья толокнянки, хвощ полевой, березовые почки, ягоды можжевельника и др.).

Эффективность диуретиков — зависит от того, на какой отдел нефрона они действуют. По локализации действия различают: 1) диуретики, действующие преимущественно на клубочки и

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

увеличивающие скорость и объем фильтрации (сердечные гликозиды, эуфиллин, темисал); 2) на проксимальные каналы (диакарб); 3) на петлю Генле (дихлотиазид, циклометиазид, клопамид, оксодолины — на кортикальный сегмент; фуросемид, этакриновая кислота, ртутные диуретики — на всем протяжении петли); 4) на дистальные каналы (слиронолактон, триамтерен, амилорид). Самыми сильными диуретиками являются препараты, действующие на всем протяжении петли Генле (фуросемид, этакриновая кислота, ртутные диуретики), где происходит основная реабсорбция натрия и хлора. Диуретиками средней силы считают препараты, действующие в кортикальном отделе петли Генле (тиазидные и нетиазидные диуретики). К относительно слабым диуретикам относятся препараты, действующие преимущественно на клубочки, проксимальные и дистальные каналы. Осмотические диуретики действуют на протяжении всего канала, но их эффект зависит от степени дегидратации тканей и может быть сильным, средним и даже слабым. 4

Средства, угнетающие функцию эпителия почечных канальцев

Это основная группа диуретиков, МД которых связан с угнетением реабсорбции натрия, хлора и воды. Дихлотиазид и циклометиазид являются производными бензотиазина и относятся к числу наиболее эффективных диуретиков. Они угнетают реабсорбцию натрия и хлора в корковом сегменте петли Генле и в начальных отделах дистальных канальцев и увеличивают секрецию калия и кальция. В то же время они задерживают выведение мочевой кислоты, что может усилить подагру. Эффект проявляется при ацидозе и алкалозе. Хорошо всасываются в кишечнике, действие начинается через 30–60 мин, достигает максимума через 2 ч и продолжается 8–12 ч. Привыкания не вызывают. При гипертонии оказывают гипотензивное действие. ПЭ: гипокалиемия, для профилактики которой применяют препараты калия, гипохлоремический алкалоз, диспепсия, слабость. Оксодолины (хлорталидон, гигротон) и клопамид (бринальдикс) — нетиазидные диуретики, обладающие более выраженным и продолжительным действием, чем дихлотиазид.

Оксодолины действуют до 3 суток, клопамид — до 24 ч. По МД сходны с дихлотиазидом. Назначают внутрь, привыкания не вызывают. ПЭ аналогичны дихлотиазиду.

Фуросемид и этакриновая кислота являются наиболее сильными диуретиками. Действуют на протяжении петли Генле («петлевые диуретики»). Угнетают активную реабсорбцию хлора и натрия, увеличивая выведение калия. В диуретическом эффекте имеет значение также угнетение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах и увеличение клубочковой фильтрации за счет усиления почечного кровотока. Выведение кальция увеличивают, а мочевой кислоты — задерживают. Активность не зависит от ацидоза и алкалоза. Назначают внутрь и парентерально. При приеме внутрь фуросемид действует через 20–30 мин в течение 3–4 ч, этакриновая кислота — через 60–90 мин в течение 8 ч. При её введении эффект фуросемида развивается через 3–4 мин и продолжается 1,5–2 ч, а действие этакриновой кислоты наступает через 15 мин и длится 3–4 ч. ПЭ: гипокалиемия, гипохлоремический алкалоз. Применяют преимущественно для оказания неотложной помощи (отеки мозга, легких, тяжелые отеки при сердечной недостаточности, острые отравления и др.).

Диакارب (фонуриг) действует преимущественно на проксимальные каналы. МД связан с угнетением карбоангидразы в эпителии канальцев, в результате чего уменьшается образование углекислоты с последующей диссоциацией на ионы водорода, обмен которых на ионы натрия снижается и натрия гидрокарбонат выводится с мочой. Моча приобретает щелочную реакцию, а задержка водорода в крови приводит к развитию ацидоза. Диакارب значительно увеличивает выведение калия и вызывает развитие гипокалиемии. Он понижает внутриглазное давление и секрецию спинномозговой жидкости, что также связано с угнетением карбоангидразы. Всасывается в кишечнике хорошо и действует 6–8 ч. При повторном введении эффект быстро ослабевает из-за развития ацидоза, поэтому применяют по 3–4 дня с такими же перерывами. ПЭ: гипокалиемия. Ртутные диуретики: меркузал, новурит, промеран. МД обусловлен способностью катиона ртути связываться с сульфгидрильными группами ферментов, участвующих в транспорте электролитов через канальцевые мембраны (сукцинатдегидрогеназа, транспортная АТФ-аза), в результате чего активность их подавляется. Действуют преимущественно на проксимальные каналы и восходящую часть петли Генле, поэтому обладают сильным мочегонным эффектом. В связи с усиленным выведением хлора моча становится кислой, а в крови развивается гипохлоремический алкалоз, который быстро снижает их активность. В этом отношении они действуют противоположно диакарбу, поэтому при совместном применении мочегонный эффект возрастает.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Триамтерен и амилорид действуют преимущественно на дистальные каналцы, угнетая реабсорбцию натрия. Выведение калия не усиливают, поэтому относятся к калийсберегающим диуретикам. При приеме внутрь максимальное действие развивается через 2 ч и продолжается 6–8 ч. Обычно применяют в сочетании с диуретиками, вызывающими гипокалиемию. При передозировке могут вызывать гиперкалиемию, азотемию, диспептические расстройства.

Антагонисты альдостерона

К ним относится спиронолактон (альдактон, верошпирон), МД которого связан со структурным сходством с альдостероном — гормоном коры надпочечников, регулирующим минеральный обмен. Он вступает с ним в конкурентные отношения, препятствуя синтезу ферментов пермеаз, регулирующих обратное всасывание натрия и секрецию калия. При этом секреция калия и реабсорбция натрия угнетаются, что приводит к диуретическому и калийсберегающему эффектам.

Спиронолактон не влияет на выведение мочевой кислоты и КОС, эффективен при ацидозе и алкалозе. Относится к диуретикам слабого действия, но при гиперальдостеронизме эффект возрастает. Действие развивается через 2–5 дней. Применяют преимущественно при гиперальдостеронизме и в сочетании с диуретиками, вызывающими гипокалиемию при длительном применении.

Осмотические диуретики

Маннитол и мочеви́на действуют на протяжении всего нефрона, но преимущественно в проксимальных канальцах. При поступлении в кровь повышают осмотическое давление плазмы, в результате чего жидкость из тканей переходит в кровь и возникает дегидратация, что имеет большое значение при отеке мозга и легких, отравлениях. Фильтруясь в клубочках, они создают повышенное осмотическое давление в канальцевой моче, затрудняющее реабсорбцию воды и отчасти натрия, что и приводит к мочегонному эффекту. На КОС крови не влияют. При в/в введении действие развивается быстро. Маннитол (маннит) назначают только в/в, мочеви́ну — в/в и внутрь. При нарушении выделительной функции почек и острой сердечной недостаточности противопоказаны.

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Дайте классификацию диуретикам
2. Охарактеризуйте осмотические диуретики
3. Охарактеризуйте калийсберегающие диуретики
4. Как классифицируются мочегонные средства?
5. Каким препаратом проводят форсированный диурез?
6. Какие мочегонные препараты длительного действия вы знаете?

Тема №9: Особенности применения лекарственных препаратов при острой и хронической почечной и печеночной недостаточности. Особенности применения в педиатрии.

Цель: Ознакомить студентов особенности применения лекарственных препаратов при острой и хронической почечной и печеночной недостаточности.

Принципы консервативного лечения, конечно же, не ограничиваются только темой диеты и спорта. Поэтому давайте перейдем к рассмотрению вопросов, посвященных лекарственной терапии. Если позволяет клиническая ситуация, то следует вводить в схему лечения один препарат за 1 раз. Тем самым мы сводим к минимуму возможность развития побочных действий за счет комбинации препаратов. Кроме того, если вы назначаете один препарат за один раз, то в случае развития побочных реакций вы точно знаете, от какого препарата это побочное действие разовьется. Если начать прием сразу 2 или 3 препаратов одновременно, и проявится какая-то побочная реакция, то будет сложно понять, какой из препаратов её вызвал.

К сожалению, этому правилу не всегда следуют. И можно услышать либо от знакомых, либо их сторонних разговоров когда автобус стоит в пробке, что пациенту врач одномоментно добавил к схеме лечения сразу два лекарства от артериальной гипертензии, у пациента давление 90 на 60, он себя плохо чувствует, и не знает что делать. Ситуация, когда на назначенные нами препараты развиваются такие негативные реакции, чревата сразу несколькими последствиями. Во-первых, сама по себе побочная реакция может быть довольно

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

серьезной, вплоть до развития острого почечного повреждения. Во-вторых, у больного не развивается приверженность к длительному лечению. А для нас длительная приверженность лечению очень важна, в том числе в отношении хронической болезни почек. Если при протеинурии пациент следует нашим назначениям 1 или 3 месяца, а потом по собственной инициативе прекращает принимать назначенные лекарства, то такое лечение, в принципе, лишено смысла. Почему? Потому что и для нефрологов, и вообще для врачей любых специальностей, имеющих дело с хроническими заболеваниями, важна длительная приверженность больного к лечению и длительное подавление тех патофизиологических механизмов, которые приводят к развитию протеинурии, к повышению давления или к чему-то иному, и в конечном итоге – к снижению клубочковой фильтрации.

В связи с возможным побочным действием лекарств надо особое внимание надо уделять пожилым, поскольку у них есть целый ряд факторов, которые развитие побочных реакций на лекарственную терапию, к сожалению, потенцируют. И в первую очередь эти факторы связаны с физиологическим уменьшением массы действующих нефронов с возрастом. Вы знаете, что где-то после 40 лет за счет возрастного склерозирования нефронов уменьшается суммарная скорость клубочковой фильтрации примерно на 1 мл/мин в год. Это физиологические темпы снижения СКФ. Соответственно, у пожилых пациентов скорость клубочковой фильтрации изначально может быть более низкой, что важно учитывать при назначении многих препаратов. Ведь почки играют очень важную роль в выведении или метаболизме большого числа лекарств. В принципе, прежде чем назначать пожилым любое лекарство, надо взять креатинин, рассчитать скорость клубочковой фильтрации, и в зависимости от нее дозировать эти препараты. И обязательно, если позволяет клиническая ситуация, начинать с малых доз, поскольку у пациентов со сниженной СКФ и фармакокинетика может быть изменена за счет уменьшения почечной экскреции, и фармакодинамика может быть изменена за счет

каких-то

других

особенностей.

У пожилых часто имеется несколько сопутствующих заболеваний, подчас не связанных с почечной патологией, которые делают этих людей более ранимыми к любым воздействиям, и более склонными, в том числе, к развитию побочных реакций. Если у пациента несколько сопутствующих заболеваний, то ему каждый врач назначает свое лечение. Соответственно, у такого пациента есть целый букет медикаментов. И в отсутствии клинического фармаколога, что, к сожалению, чаще всего в российской практике и происходит, вероятность развития побочных эффектов существенно повышена.

Кроме того, важно помнить, что вообще у людей, и у пожилых в частности, есть риск взаимодействия лекарственных средств, которые назначит врач, и тех пищевых добавок, либо тех лекарств безрецептурного отпуска, которые пациенты сами покупают и начинают пить по своей инициативе. И если говорить о лекарствах безрецептурного отпуска, в первую очередь, это относится к нестероидным противовоспалительным препаратам. И пациентам с ХБП в обязательном порядке надо говорить – перед началом приема любого препарата, который ему назначит любой специалист, а тем более когда пациент сам увидит в рекламе очередную чудо-таблетку и захочет ее принимать – перед этим обязательно надо проконсультироваться с нефрологом.

На этом слайде показана частота развития побочных реакций на лекарственные препараты по результатам 20 млн. госпитализаций – для четырех групп лекарств, которые чаще всего побочные эффекты вызывают. Наиболее часто фиксируются побочные реакции на фоне применения стероидов, антибиотиков, опиатов и антикоагулянтов. Это данные американские, у них опиаты более широко применяется для терапии болевого синдрома, у нас это конечно менее распространено. Но тем не менее, для остальных групп препаратов, а самое главное – для отдельных возрастных групп у нас закономерности остаются такими же. Синими столбцами показаны пожилые пациенты, и видно что у них намного чаще побочные реакции развиваются.

Если посмотреть на результаты другой работы, то они говорят о том, с какой частотой развивается острое почечное повреждение. И опять же видно, что пожилые пациенты, старше 60-70 лет, тем более – 80 лет, имеют намного более высокие риски развития острого почечного повреждения – как требующего лечения диализом, таки и не требующего лечения диализом. Вы знаете, что раз в году, во второй четверг марта, во всем мире отмечается Всемирный день почки. Каждый год для него выбирается определенная тематика, и закономерности, которые мы видим на слайде, объединяет тематику Всемирного дня почки в этом году (т.е. возрастные изменения почечной функции), и тематику Всемирного дня почки 2013 года (т.е. острое почечное

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

повреждение). Давайте более подробно об этой связи поговорим, перефразируя Ленина – выдвинем основные мартовские тезисы.

Сам по себе термин “острое почечное повреждение” не всегда врачам и пациентам понятен, потому что он отличается от понятия “острая почечная недостаточность”. Термин “острая почечная недостаточность” обычно ассоциируется с выраженной тяжелой клиникой, массивными отеками, бледным отекившим пациентом, отеком легких и т.д. – все это указывает на очень выраженную дисфункцию почек. А концепция “острое почечное повреждение” (ОПП) позволяют раньше выявить негативное действие на почки, и клиника острого почечного повреждения может быть не так выражена, а биохимические изменения, рост креатинина крови, уже будет отмечаться. И нам важно помнить о тех группах пациентов, в которых острое почечное повреждение часто развивается, и проводить среди них активный скрининг на ОПП – чтобы максимально рано его выявить и не допустить дальнейшего развития, дальнейшего воздействия неблагоприятных факторов и ухудшения почечной функции.

Острое почечное повреждение очень распространено в общей популяции. По данным больших скрининговых исследований, которые проведены и в США, и в Европе, порядка 0,2-0,3 процентов всего населения за год переносят острое почечное повреждение. Это очень высокие показатели, которые означают что один из 300 или 500 человек в течение года имеют ту или иную степень ОПП. Среди госпитализированных пациентов в развитых странах, там, где эта статистика имеется, ОПП диагностируется почти у 15% пациентов. Что самое важное с точки зрения этих принципов консервативного лечения, о которых мы говорим, – это то, что каждого третьего или каждого пятого случая острого почечного повреждения можно избежать, и избежать в первую очередь за счет оптимизации лекарственного лечения, за счет назначения препаратов только тогда, когда они действительно нужны, и по схеме, которая минимизирует риск побочных реакций.

Каковы последствия острого почечного повреждения? Есть риск краткосрочный, который в ближайшие дни, недели и месяцы развивается, есть риск долгосрочный, который может проявляться на протяжении лет после эпизода ОПП. Краткосрочный риск – это повышение риска смерти у пациента с острым почечным повреждением. Причем вы видите, что это повышение имеется даже при незначительном росте креатинина в крови, и чем далее этот рост выше, тем выше риски и в краткосрочном, и в долгосрочном периоде. И даже с небольшого увеличения креатинина в крови при остром почечном повреждении у пациента отмечается и увеличение риска развития терминальной хронической почечной недостаточности в долгосрочной перспективе. Надо помнить, что почти половина случаев острого почечного повреждения остается недиагностированной, если специально не смотреть на уровень креатинина, поэтому крайне важно активно проводить скрининг на ОПП при приеме потенциально нефротоксичных препаратов.

Поэтому надо помнить о том, что есть группы препаратов, которые острое почечное повреждение наиболее часто вызывают (подробнее см. мини-лекцию по нефротоксичным препаратам). Прежде всего, к ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты. Они могут и при краткосрочном, и при длительном приеме приводить к поражению почек. Важно подчеркнуть, что все классы нестероидных противовоспалительных препаратов, включая и селективные ингибиторы циклооксигеназы второго типа, и неселективные ингибиторы, обладают этим потенциальным нефротоксичным эффектом. Иногда можно прочитать в некоторых публикациях, что селективные ингибиторы не обладают нефротоксичностью, но, к сожалению, это не так.

Другой группой препаратов, которые могут приводить к побочным реакциям со стороны почек, являются антибиотики. В первую очередь, это относится к аминогликозидам, к амфотерицину В и к сульфаниламидам. При этом в большинстве ситуаций имеются альтернативы в отношении назначения этих антибиотиков, которые позволяют снизить риска нефротоксичности. А в ряде случаев применение нефротоксичных антибиотиков и вовсе не имеет преимуществ, например, это относится к комбинации цефалоспоринов с гентамицином при сепсисе. В отношении амфотерицина В существуют хелированные формы, которые имеют риск нефротоксичности, но он почти в 2 раза ниже, чем у обычного амфотерицина. Радиоконтрастные препараты, которые применяются при коронарографии, при других исследованиях с введением либо внутривенном, либо внутриаартериальном контрастных препаратов, тоже могут давать ОПП. Соответственно, надо взвешенно подходить и к назначению диагностических исследований, и обязательно заниматься профилактикой развития контраст-индуцированной нефропатии.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Другие классы лекарственных препаратов, в частности, циклоспорин, такролимус, циклофосфамид, метотрексат, а также противоопухолевые препараты, литий, иноглобулины тоже обладают потенциальным нефротоксичным действием. К сожалению, в большинстве случаев их назначения нельзя избежать, мы их назначаем по совершенно определенным показателям, когда их применение жизненно необходимо.

Но вероятность развития нефротоксичности можно снизить. Во-первых, за счет того, что у пациентов, вынужденных применять какие-то из потенциально нефротоксичных препаратов, надо исключить сочетанный прием нескольких нефротоксичных лекарств. Причем надо активно опросить, не принимает ли больной какие-либо из этих препаратов, и обязательно сказать, чтобы на протяжении использования потенциально нефротоксичного препарата он не принимал других лекарств из этого списка. Во-вторых, нефротоксичность в значительной степени потенцируется гиповолемией. И, как правило, адекватная гидратация больного должна быть при приеме любых нефротоксичных препаратов. Есть ряд больных, у которых в обязательном порядке для профилактики острого почечного повреждения необходима внутривенная гидратация, вы это подробно разберете на отдельной лекции.

В рекомендации КДИГО по хронической болезни почек вошли ряд положений, которые соответствуют принципам консервативного лечения и нацелены на предотвращение развития нефротоксичных эффектов.

При хронической почечной недостаточности при назначении любого препарата важно учитывать СКФ и, при необходимости, менять дозировку или кратность приема в зависимости от СКФ. При серьезных интеркуррентных заболеваниях у больных со сниженной СКФ надо рассмотреть возможность, если это позволяет клиническая ситуация, временной отмены потенциальных нефротоксичных препаратов на период длительности этого серьезного интеркуррентного заболевания. На слайде эти препараты, над отменой которых следует подумать, перечислены – это НСПВП (нестероидные противовоспалительные препараты), метформин, препараты лития, дигоксин.

Я хочу обратить ваше внимание, что к потенциально нефротоксичным препаратам относится и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, и блокаторы рецепторов ангиотензина, и ингибиторы ренина и блокаторы альдостерона – то есть все те лекарства, которые мы применяем для нефропротекции, для замедления снижения скорости клубочковой фильтрации и предотвращения прогрессирования почечной недостаточности. Но для большинства пациентов, при соблюдении всех необходимых мер, эти препараты никогда не проявят нефротоксичного эффекта. Для подавляющего большинства больных эти препараты позволяют замедлить прогрессирование почечных заболеваний.

Еще один класс лекарственных препаратов, который может потенцировать развитие нефротоксичных эффектов – это диуретики. Этот побочный эффект связан с тем, что диуретики могут приводить к развитию гиповолемии и изменению внутрипочечной гемодинамики. Важно в отношении диуретиков помнить, что назначая диуретик у стабильного пациента, мы преследуем цель не увеличения диуреза, а увеличение натрийуреза. Не знаю, насколько последняя фраза прозвучала понятно и насколько вы ей придаете значение, поэтому поясню ее чуть подробнее. Когда пациенту с ХБП, или вообще любому пациенту, назначается диуретик, то важно понимать для чего это делается. Если у пациента нет явных симптомов гиповолемии и задержки жидкости, то у него не требуется экстренная коррекция водного баланса в организме, поэтому мы диуретики даем не с целью увеличения количества мочи, а с целью увеличения экскреции натрия с мочой. И, соответственно, диуретики для натрийуреза даются в небольших дозах и в течение длительного периода времени. Тогда как диуретики с целью собственно диуреза – увеличения объема мочи – даются в относительно больших дозах на тот период времени, пока не ликвидируется явная гиповолемия. Очень широко применяемым классом потенциально нефротоксичных препаратов являются нестероидные противовоспалительные лекарства, обезболивающие препараты. Доказано, что сочетание приема ИАПФ с нестероидными противовоспалительными препаратами, либо нестероидных препаратов с препаратами лития существенно увеличивает риск развития острого почечного повреждения, поэтому сочетаний этих надо избегать. В целом, следует вообще избегать одновременного приема нескольких потенциально нефротоксичных препаратов.

Пациентам с ХБП не рекомендуется использование растительных препаратов, это положение вошло в рекомендации КДИГО потому, что большинство растительных препаратов малоизучено, в том числе мало известно об их потенциальных нефротоксичных эффектах. Пациент с ХБП должен проконсультироваться с врачом перед приемом любых лекарств, включая и пищевые

OŇTÜSTİK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

добавки. Пациенту об этом обязательно надо говорить, как только он появляется в поле зрения нефролога. Больному надо и говорить, и давать памятку об этом (мы попозже об этом скажем) – что он должен и что он не должен делать. В частности, надо говорить: вы должны консультироваться с врачом при каких-то существенных интеркуррентных заболеваниях, если это касается больных со сниженной СКФ, и должны консультироваться с нефрологом перед приемом любых других лекарственных препаратов. Метформин – это препарат первой очереди для монотерапии сахарного диабета 2 типа. Хотя сам метформин не обладает нефротоксичным действием, однако надо помнить, что у него преимущественно почечная элиминация, и у больных со скоростью клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин терапевтическое окно этого препарата уменьшается, соответственно – увеличивается риск серьезных осложнений. Поэтому в рекомендации КДИГО вошли положения по использованию метформина и других гипогликемических препаратов в зависимости от скорости клубочковой фильтрации у больного. При СКФ более 45 мл/мин прием метформина возможен, при СКФ 30-45 мл/мин надо очень осторожно и взвешенно к его назначению подходить, а при СКФ менее 30 мл/мин этот препарат рекомендуется отменить.

У пациентов, которые проходят короткий курс этих потенциально нефротоксичных препаратов, необходимо мониторировать маркеры развития острого почечного повреждения. А у больных, которые длительно применяют эти потенциально нефротоксичные препараты – надо периодически проводить скрининг на развитие ХБП – это анализ мочи и определение креатинина крови с расчетом СКФ.

Как я уже сказал, надо помнить о том, что даже нефропротективная терапия, которую мы назначаем с целью замедления прогрессирования болезней почек, – ИАПФ, БРА, прямые ингибиторы ренина и блокаторы рецепторов альдостерона – могут обладать потенциально нефротоксичным эффектом. Поэтому к их назначению надо подходить взвешенно, важно проводить мониторингу побочных реакций при их приеме. И это позволит обеспечить успех применения ИАПФ или БРА с минимизацией рисков побочных действий. Важно подчеркнуть, что у значительного большинства пациентов с хроническими нефропатиями применение ИАПФ и БРА является основным компонентом нефропротективного лечения, и преимущества их применения у большинства больных в виде замедления снижения СКФ существенно превосходят их возможные побочные эффекты.

Мы возвращаемся к принципам консервативного лечения хронических заболеваний. Они говорят о том, что надо быть внимательны к побочным действиям лекарств и помнить о том, что ряд препаратов могут давать ухудшение симптоматики со стороны разных органов. В частности, прием нестероидных противовоспалительных препаратов больными может приводить за счет подавления синтеза простагландинов в почках к задержке жидкости и, соответственно, к усугублению сердечной недостаточности. Причем если мы у больного активно не спрашиваем или не придаем значения тому, что он принимал нестероидные противовоспалительные препараты, то мы будем думать – нам надо усилить терапию сердечной недостаточности, увеличить дозу или добавить тот или иной класс препаратов. К сожалению, в таком случае за счет этой ошибочной тактики можно повысить риск развития побочных реакций, риск развития острого почечного повреждения. Поэтому, если у пациента есть те или иные симптомы, или появляются те или иные симптомы, то необходимо задуматься, могут ли быть они вызваны уже назначенной терапией, и тогда надо попытаться отменить эти препараты, которые могут такие симптомы вызвать, а не пытаться вышибить клин клином.

Конечно же, пациент должен быть информирован о возможных побочных действиях. Пациент также должен быть информирован о синдроме отмены – ведь довольно часто у пациента, который длительно принимает препарат, бывает желание бросить, просто прекратить лекарство пить. И пациент должен знать, что значительное число лекарственных препаратов нельзя прекращать сразу пить на следующий день, надо обязательно перед таким решением посоветоваться с врачом, и отменять большинство препаратов надо постепенно, либо необходимо один препарат заменять их на другой.

Следующим принципом консервативного лечения является взвешенный подход к стремлению к инновациям и к тому, что уже хорошо известно во врачебной практике. В арсенале врача регулярно появляются новые препараты, и обычно, к моменту начала их использования в мире имеется много информации об их положительных эффектах, собственно терапевтическом действии. В большинстве случаев к моменту начала использования в практике для лекарственных препаратов еще не накоплен достаточный опыт по побочным действиям препарата, в том числе и по потенциально нефротоксичным эффектам. Именно поэтому важен

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

постмаркетинговый мониторинг применения лекарственных препаратов в реальной клинической практике – чтобы понять соотношение плюсов и минусов для конкретного медикамента. Важно помнить, что при назначении недавно появившихся на рынке препарата надо следовать разумному компромиссу между стремлением назначить новый, может быть более эффективный препарат, и теми побочными реакциями, которые еще могут быть недостаточно изучены. Следует думать об этом компромиссе, решая – назначить ли уже известное и достаточно давно имеющееся в практике лекарство, которое хорошо работает, и побочные эффекты которого известны, либо назначить новое лекарственное средство, может быть с не вполне изученным соотношением пользы и риска. Важно использовать независимый источник информации о лекарственных препаратах. И в этом смысле важно уметь оценивать публикации в научной литературе, понимать насколько хорошо проведено исследование, насколько его результаты применимы к больному, который сидит у вас на приеме.

И, наконец, важно в этом разумном выборе назначения препаратов ориентироваться на клинически значимые исходы, а не на суррогатные показатели. Клинически значимые исходы – это летальность, это развитие осложнений, которые можно четко диагностировать (инфаркт миокарда, инсульт, и т.д.), в определенной мере – это качество жизни. А суррогатные показатели – это те лабораторные маркеры, которые мы определяем и о которых мы думаем, что они связаны с клинически значимыми исходами.

В отношении роли суррогатных и клинически значимых показателей достаточно демонстративна история с коррекцией анемии у больных на диализе. За последние несколько лет, точно так же как и в отношении коррекции вторичного гиперпаратиреоза у больных на диализе, несколько раз пересматривались концепции терапии. И в нынешнем варианте рекомендаций KDIGO, которые переведены на русский язык, постулируется важность разумного ограничения применения эритропоз-стимулирующих препаратов, применения препаратов железа, сейчас изменены целевые значения уровня гемоглобина у больных на диализе.

Коррекция анемии у большинства больных рекомендуется только при снижении гемоглобина менее 100 грам на литр, а целевым уровнем считается гемоглобин не более 115 г/л. Если вы знакомы с предыдущими рекомендациями, то видно некоторое уменьшение целевого уровня гемоглобина. Это уменьшение произошло как раз вследствие приверженности тому принципу консервативного лечения, о котором мы сейчас говорим. Раньше целевые значения уровня гемоглобина принимались выше, в первую очередь, с учетом суррогатного показателя – уровня гемоглобина крови. Но в результате относительно недавно завершенного анализа рандомизированных контролируемых исследований по коррекции анемии, в которых прежде всего оценивали клинически значимые исходы (частоту инсультов, инфарктов, смертей), было показано, что избыточное применение препаратов для коррекции анемии, и достижение за счет них более высоких уровней гемоглобина может приводить к увеличению риска тромбозов, риска кардиоваскулярных осложнений. Конечно же, клинически значимые исходы для принятия решения в медицине намного важнее суррогатных показателей.

Важно ориентироваться не только на то, что мы думаем о препарате, о том, как он действует на биохимическом уровне, как он действует на те или иные органы или системы, а ориентироваться на результаты клинических исследований.

Одним из применений этого принципа является то, что в настоящее время в рутинной клинической практике для большинства пациентов не показано сочетание ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, которое недавно довольно широко предлагалось. Это изменение произошло именно из-за того, что раньше в нефрологическом сообществе было представление, что хорошо эти препараты комбинировать с точки зрения патофизиологии, поскольку они действуют на разные звенья ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Но когда получили результаты клинических исследований, в которых анализировались клинически значимые исходы одновременного их приема, то оказалось, что комбинация ИАПФ и БРА у одного больного связана с повышением риска побочных эффектов. Сейчас проводятся другие клинические исследования, с другими схемами сочетанного назначения ИАПФ и БРА, или назначения такой комбинации в строго отобранных группах пациентов, с обязательным учетом всех эффектов – и благотворных, и негативных – такой терапии. И только после завершения этих исследований можно будет судить о возможности комбинированного лечения ИАПФ и БРА в клинике.

Важно помнить о том, что среди тех статей, которые публикуются в журналах, имеется положительная селекция – когда авторами доказан хороший результат или эффективность, когда имеются данные по

QOŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

превосходству одного лекарственного препарата по сравнению с другим, то эту статью заведомо более вероятно опубликуют, и сами авторы ее заведомо более вероятно напишут. Тогда как статьи, в которых любой препарат не показал эффективности, или воздействие двух лекарств было одинаковым, и авторы пишут менее охотно, и многие журналы их не так активно публикуют. Масштабы этой диспропорции между “положительными” и “нейтральными” статьями настолько велики, что сейчас учреждены специальные журналы, которые специализируются на публикации только таких “нейтральных” или “отрицательных” результатов, например, [Journal of Negative Results in BioMedicine](#).

Наконец, важно ориентироваться не только на данные рандомизированных контролируемых исследований, хотя они и являются золотым стандартом для медицины, но и на результаты анализа эффективности, частоты побочных эффектов, и безопасности в реальной клинической практике – в постмаркетинговых исследованиях.

В принципах консервативного лечения целый набор положений говорит о необходимости вовлечения больного и в принятие решений, и, что самое главное, в собственное лечение. Как говорил кто-то из древних, когда к нему приходил больной: “Нас трое – я, ты и болезнь. И если ты будешь на стороне болезни, то победит она. Если ты будешь на стороне врача, то мы вместе победим болезнь”. Принципы консервативного лечения в несколько более формализованной форме о том же самом и говорят. А именно о том, что врачу следует стараться активизировать больного, чтобы пациент был на стороне врача и активно со своей болезнью боролся. Для этого важно информировать пациента о том, что хронические заболевания требуют хронического лечения. В течение болезни, на протяжении лет или десятилетий, надо принимать медикаменты постоянно, по совету врача можно менять дозировку, добавлять или убирать какие-то лекарства в зависимости от меняющейся симптоматики, но, тем не менее, базовым принципом у подавляющего числа больных является наличие некоего медикаментозного фона, наличие постоянного приема лекарств, которые эту хроническую болезнь корректируют. При этом, конечно, не надо забывать и о возможностях немедикаментозного лечения ([диеты, физической активности, отказа от вредных привычек, и т.д.](#)), которых обычно бывает недостаточно для полной коррекции заболевания, но которые существенно помогают лекарственной терапии.

Важно осмысленно подходить и к просьбам пациента, и к предложениям представителей фармкомпаний назначить новый препарат. Кроме того, прежде чем назначить новый препарат или увеличить дозу уже выписанного, следует убедиться в том, что больной назначенные препараты принимает. По результатам отдельных исследований, в течение первого года лечения почти 20% больных артериальной гипертензией отказываются от приема антигипертензивной терапии. Понятно, что в такой ситуации, если больному выписать еще один препарат, это ничего не даст. Надо в первую очередь добиться того, чтобы пациент следовал тем назначениям, которые уже есть. Наконец, в особенности, для коррекции артериальной гипертензии, важно варьировать дозу препаратов, уменьшать или увеличивать ее, в зависимости от степени подъема артериального давления. Такой подбор терапии под текущую клиническую картину, периодическое переосмысление тактики лечения больного, важен для того, чтобы, с одной стороны, избежать гипотензивных эпизодов, которые в том числе и на почки плохо воздействуют, а с другой стороны, чтобы избежать и недостаточного воздействия на те патофизиологические звенья, которые приводят к повышению артериального давления.

Посмотрите на этот шуточный график, нарисованный одним из квантовых физиков, и оцените его применимость к медицине. Здесь по вертикальной оси, от 0 до 100 процентов, отложено сколько смысла человек видит в этом графике, когда на него смотрит. А по горизонтали отмечено время, в течение которого этот график рассматривается. Соответственно, если говорить о врачебной практике, об амбулаторном приеме, то очевидно что прием длится совсем недолго, и у врача нет возможности подробно рассказать все эти принципы больному. Информация, которую получает больной во время консультации, обычно занимает на этом графике самое начало восходящей волны синусоиды. Кроме того, информацию и рекомендации, которые врач пациенту во время приема дает, в значительной степени может либо не запоминаться, либо не совсем правильно оцениваться пациентом, и это подтверждается результатами целого ряда исследований.

На приеме реально ответить только на текущие вопросы больного, но всю информацию о болезни “от А до Я” каждому пациенту рассказывать невозможно. Поэтому есть книги и брошюры для больных с заболеваниями почек на русском языке. Те книги и брошюры, о которых я знаю, можно найти на [этой](#)

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41/
Лекционный комплекс		57 из стр 1

странице. Значительную часть этих информационных материалов, практически все, можно бесплатно скачать, и можно пациенту этот список дать для того, чтобы он самостоятельно знакомился с этой литературой. Все эти книги и брошюры написана для пациентов таким языком, чтобы наиболее просто объяснить что такое хроническая болезнь почек, как надо проводить профилактику почечных заболеваний, как надо придерживаться немедикаментозной терапии, как надо принимать лекарства, и о других вещах, о которых пациент должен знать, в том числе и для того чтобы вместе с врачом бороться против своего заболевания.

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Алгоритм выбора препаратов при почечной недостаточности.
2. Алгоритм выбора препаратов при печеночной недостаточности.

Тема №10: Средства, влияющие на эритропоз. Особенности применения в педиатрии.

Цель: Ознакомить студентов со средствами, влияющих на систему крови

Тезисы лекции

Анемия — состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов (ниже $3,9 \cdot 10^{12}/л$ у женщин и $4,0 \cdot 10^{12}/л$ у мужчин) и/или гемоглобина (ниже 120 г/л) в периферической крови.

Анемии могут развиваться вследствие массивной острой или хронической кровопотери (постгеморрагические анемии), при повышенном разрушении эритроцитов в периферической крови (гемолитические анемии); вследствие нарушения кроветворения.

Одним из основных признаков, по которым классифицируются анемии, является *цветовой показатель*, отражающий степень насыщения эритроцитов гемоглобином. В норме цветовой показатель равен 0,85-1 (насыщение эритроцитов гемоглобином около 100%). В зависимости от величины этого показателя различают *гипохромные анемии*, при которых дефицит гемоглобина превышает дефицит эритроцитов (цветовой показатель значительно меньше 1) и *гиперхромные анемии*, при которых отмечается больший дефицит эритроцитов по сравнению с гемоглобином (цветовой показатель больше 1). Гипохромные анемии характерны прежде всего для железодефицитных состояний, а гиперхромные анемии развиваются при недостаточности витамина В₁₂ или фолиевой кислоты.

Гипохромная анемия развивается вследствие недостаточного снабжения кроветворных органов железом. При этом снижается синтез гемоглобина эритроблантами костного мозга. Дефицит железа в организме может возникнуть в результате острой и хронической кровопотери, из-за недостаточного поступления железа с пищей и нарушения его всасывания в ЖКТ, увеличения потребности организма в железе (при беременности, лактации).

В организме здорового человека содержится 2-5 г железа. Большая часть его ($2/3$) входит в состав гемоглобина, миоглобина и некоторых ферментов, а $1/3$ находится в депо — костном мозге, селезенке, печени. Всасывание железа происходит преимущественно в верхних отделах тонкого кишечника. В кишечнике взрослого человека из пищи всасывается порядка 1-1,5 мг железа в сутки, что соответствует физиологическим потребностям. Общая потеря железа составляет порядка 1 мг в сутки.

С пищей и лекарственными препаратами железо может поступать в виде неионизированного и ионизированного: закисного (Fe^{2+}) и окисного (Fe^{3+}) железа. В ЖКТ всасываются только ионизированные формы железа - главным образом закисное железо (Fe^{2+}), которое транспортируется через клеточные мембраны слизистой оболочки кишечника. Для нормального всасывания железа необходимы хлористоводородная кислота и пепсин желудочного сока, которые высвобождают железо из соединений и переводят его в ионизированную форму, а также аскорбиновая кислота, которая восстанавливает трехвалентное железо в двухвалентное. В слизистой оболочке кишечника железо с белком апоферритином образует комплекс ферритин, который обеспечивает прохождение железа через кишечный барьер в кровь.

Транспорт поступившего в кровь железа осуществляется с помощью белка трансферрина, синтезируемого клетками печени и относящегося к β -глобулинам. Этот транспортный белок доставляет железо к различным тканям.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Основная часть железа используется для биосинтеза гемоглобина в костном мозге, часть железа — для синтеза миоглобина и ферментов, оставшееся железо депонируется в костном мозге, печени, селезенке.

Железо из организма выводится со слущенным эпителием слизистой оболочки ЖКТ (невсосавшаяся часть железа), с желчью, а также почками и потовыми железами. Женщины теряют больше железа, что связано с его потерей во время менструаций, а также потерей с молоком во время лактации.

При железодефицитной гипохромной анемии применяют препараты железа.

а) препараты железа для энтерального применения

Железа закисного сульфат ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) представляет собой двухвалентное ионизированное железо, которое хорошо всасывается из ЖКТ в кровь. В чистом виде препарат применяется редко, но он входит в состав комбинированных препаратов. В состав препарата Ферроплекс входит аскорбиновая кислота, восстанавливающая окисное железо (Fe^{3+}) в закисное железо (Fe^{2+}). Конферон содержит поверхностно-активное вещество диоктилсульфосукцинат натрия, способствующее всасыванию железа. Тардиферон содержит кислоту аскорбиновую и фермент мукопротеазу, повышающий биодоступность ионов железа. В пролонгированном препарате Ферро-градумент сульфат железа закисного находится в специальной полимерной губкообразной массе (градументе), что обеспечивает постепенное выделение железа и всасывание его в ЖКТ в течение нескольких часов.

В некоторых других препаратах железо сочетается с витаминами и различными биологически активными добавками.

Имеются препараты, в которых железо представлено в виде хлорида (Сироп алоэ с железом), fumarата (Хеферол, Ферретаб), лактата (Гемостимулин).

Препараты железа для приема внутрь (таблетки, капсулы, драже) предупреждают контакт железа с эмалью зубов и ее разрушение.

Некоторые компоненты пищи (танин чая, фосфорная кислота, фитин, соли кальция и др.) образуют с железом в просвете ЖКТ трудно всасывающиеся комплексы, поэтому препараты железа следует принимать натощак (за 1 ч до еды) или через 2 ч после еды.

Препараты железа применяются длительно до насыщения депо железа и исчезновения явлений анемии, поэтому необходим контроль за уровнем железа в плазме крови. Побочные эффекты железа проявляются в виде анорексии, тошноты, рвоты, болей в животе, металлического привкуса во рту, запоров (обусловлены связыванием железа с сероводородом, который является стимулятором мойки кишечника).

Препараты железа противопоказаны при гемолитической анемии, хронических заболеваниях печени и почек, хронических воспалительных заболеваниях. Из-за возможного раздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ препараты железа противопоказаны при язвенной болезни желудка, язвенном колите.

При нарушении всасывания железа из пищеварительного тракта используют препараты для парентерального введения.

б) препараты железа для парентерального применения

Феррум Лек - комплекс железа с мальтозой (железа полиизомальтозат) в ампулах по 2 мл (для внутримышечного введения) и железа сахарат в ампулах по 5 мл (для внутривенного введения). Препараты применяются в случаях острого дефицита железа в организме, а также при плохой переносимости и нарушении всасывания препаратов железа для энтерального введения. В вену препараты вводят медленно. Внутримышечно вводят через день.

При парентеральном введении препаратов железа могут возникать как местные (спазм вен, флебиты, абсцессы), так и системные реакции (артериальная гипотензия, загрудинные боли, артралгии, боли в мышцах, лихорадка и др.).

Гиперхромные анемии развиваются при недостатке в организме витамина B_{12} или фолиевой кислоты. При дефиците витамина B_{12} развивается пернициозная (злокачественная) анемия, которая кроме гематологических нарушений характеризуется возникновением неврологической симптоматики вследствие поражения нервной системы. Витамин B_{12} в двенадцатиперстной кишке образует комплекс с внутренним фактором Касла (гликопротеин, секретируемый париетальными клетками желудка) и таким образом всасывается в кровь.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

В настоящее время ХЛЛ относят к разряду неизлечимых заболеваний. Однако возможность выздоровления может стать реальной в связи с развитием молекулярногенетических методов исследования и созданием новых фармакологических препаратов

Эффективными и успешно используемыми препаратами для лечения гемобластозов считаются:

- препараты алкилирующего действия (хлорамбуцил, циклофосфамид) в режимах монотерапии и в комбинации с другими средствами;
- аналоги пуриновых нуклеотидов (флударабин, кладрибин);
- бендамустин, имеющий сходство структуры с алкилирующими препаратами и с аналогами пурина;
- генно-инженерные биологические препараты для таргетной терапии — ритуксимаб (анти-CD20 антитело), алемтузумаб (анти-CD52 антитело), гуманизированные анти-CD20 антитела (обинтузумаб, офатумумаб); ингибитор тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб), ингибитор -изоформы фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K; иделалисиб); изучается возможность применения ингибитора киназы Syk (фостаматиниб) и мультикиназного ингибитора (дазатиниб); ингибиторы белков семейства Bcl2 (Bcl-XL, Bcl2, Bcl-w и Bcl-B) — генасенс (облимерсен натрия, G3139), навитоклакс пан-Bcl2-антагонист (обатоклакс ме зи лат) и др.;
- при наличии иммунных аутоагрессивных реакций применяют глюкокортикостероиды.

В настоящее время указанные выше препараты применяются в виде монотерапии и/или комбинированных схем ПХТ. Эффективной и распространенной стала терапия по программе R-FC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид). Аналогичная схема с включением кладрибина вместо флударабина показала сходную эффективность и безопасность. Широко используются также бендамустинсодержащие режимы.

Из других современных препаратов используются илтектрузумаб (B-селективное гуманизированное антиCD37 антитело), лумиликсимаб (анти-CD23 молекула), ATRA (активатор каспазы 3), антипролиферативные ингибиторы гистоновой деацетилазы (панобинолат и вориностат), ингибитор PI3K/AKT/mTOR эверолимус, проапоптотический препарат ресвератрол, протеасомные ингибиторы лактастатин, MG132 и бортезомиб, антибиотик тетракарцин А, выделенный из актиномицетов, а также пуриновый аналог неларабин — аналог гуанозина. С помощью генных технологий созданы модифицированный рецептор к опухолеспецифическому антигену CD19 — CART19, а также аденовирусный вектор

Ad-CD154, способный превратить лейкозные клетки в активные антигенпрезентирующие клетки, экспрессирующие CD40L (CD154), что способствует стимуляции цитотоксических Т лимфоцитов.

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Какие типы анемий вы знаете?
2. Какие побочные эффекты могут возникнуть при применении препаратов железа?
3. Какие виды антикоагулянтов вы знаете?
4. Дайте классификацию средства, применяемым при гемобластозах
5. Охарактеризуйте препараты, применяемым при гемобластозах

Тема №11: Средства влияющие на лейкопоз. Гемостатики. Особенности применения в педиатрии.

Цель: ознакомить студентов с препаратами влияющие на лейкопоз. Гемостатики.

При лейкопении и агранулоцитозе (при агранулоцитарной ангине, алиментарно-токсической алейкии, при отравлении рядом химических веществ, при лучевой болезни) используют средства, стимулирующие лейкопоз. С этой целью применяют натрия нуклеинат, пентоксил. Однако они эффективны только при легких формах лейкопений.

Натрия нуклеинат — это натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемой из дрожжей. Применяют для стимуляции образования костным мозгом лейкоцитов.

Вводят внутрь и внутримышечно.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41/
Лекционный комплекс		57 из стр 1

Пентоксил относится к синтетическим препаратам. По химическому строению он является производным пиридина. Стимулирует лейкопоз, ускоряет заживление ран, обладает противовоспалительным эффектом. Принимают его внутрь. Может вызывать диспепсические нарушения. Аналогичными свойствами обладает метилурацил, но в отличие от пентоксила раздражающего действия у него нет.

Иногда используют лейкоген, батилол, этаден и др.

При лейкопениях применяют также факторы роста, регулирующие лейкопоз. Путем генной инженерии в последнее время удалось создать соответствующие лекарственные препараты (см. табл. 18.1). Одним из них является рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Препарат получил название молграмостим' (лейкомакс). Он является гликопротеином. Образуется в Т-лимфоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах, макрофагах. Стимулирует пролиферацию, дифференцировку и функцию гранулоцитов и моноцитов/макрофагов.

Гранулоциты и моноциты/макрофаги образуют одну из важных систем защиты организма. Они осуществляют фагоцитоз, секретируют биологически активные соединения, стимулируют иммунные процессы, регулируют продукцию цитокинов. Наличие отмеченных механизмов позволяет расценивать ее как систему защиты организма от бактерий, грибов, паразитов, опухолевых поражений.

Молграмостим в небольшой степени стимулирует пролиферацию эозинофилов и является кофактором эритропоэтина в регуляции эритропоэза.

Применяют его при угнетении лейкопоза, связанном с химиотерапией опухолей, при миелодиспластическом синдроме, апластической анемии, лейкопении, вызванной различными инфекциями, при пересадке костного мозга, в комплексной терапии СПИДа. Вводят внутривенно.

Возможные побочные эффекты: тошнота, рвота, анорексия, диарея, гипертермия, кожные высыпания и другие аллергические реакции, мышечно-скелетные боли и пр.

Создан и рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Препарат известен под названием филграстим (нейпоген). Он является гликопротеином. Продуцируется моноцитами, фибробластами и клетками эндотелия. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку предшественников гранулоцитов и активность (хемотаксическую и фагоцитарную) зрелых гранулоцитов (нейтрофилов).

Показания к применению филграстима те же, что и для молграмостима. Вводят препарат внутривенно и подкожно.

Побочные эффекты наблюдаются редко. Возможны «костные» боли, иногда аллергические реакции, нарушения функции печени, дизурия.

Средства, угнетающие лейкопоз, применяют при лейкозах и лимфогранулематозе.

Тема №12: Препараты, применяемые при гипергликемии и гипогликемии. Препараты, применяемые при гипергликемии и гипогликемии.

Цель: ознакомить студентов с препаратами, при гипергликемии и гипогликемии.

Тезисы лекции

Гипогликемические, или противодиабетические средства — лекарственные средства, снижающие уровень глюкозы в крови и применяемые для лечения сахарного диабета.

Наряду с инсулином, препараты которого пригодны только для парентерального применения, существует ряд синтетических соединений, оказывающих гипогликемическое действие и эффективных при приеме внутрь. Основное применение эти ЛС имеют при сахарном диабете типа 2.

Пероральные гипогликемические (сахароснижающие) средства можно классифицировать следующим образом:

- производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид, хлорпропамид);
- меглитиниды (натеглинид, репаглинид);
- бигуаниды (буформин, метформин, фенформин);
- тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон, циглитазон, энглитазон, троглитазон);

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

- ингибиторы альфа-глюкозидаз (акарбоза, миглитол);
- инкретиномиметики.

Гипогликемические свойства у производных сульфонилмочевины были обнаружены случайно. Способность соединений этой группы оказывать гипогликемическое действие была обнаружена в 50-х годах, когда у больных, получавших антибактериальные сульфаниламидные препараты для лечения инфекционных заболеваний, было отмечено понижение содержания глюкозы в крови. В связи с этим начался поиск производных сульфаниламидов с выраженным гипогликемическим эффектом и в 50-е гг. был осуществлен синтез первых производных сульфонилмочевины, которые можно было применять для лечения сахарного диабета. Первыми такими препаратами были карбутамид (Германия, 1955 г.) и толбутамид (США, 1956 г.). В начале 50-х гг. эти производные сульфонилмочевины начали применяться в клинической практике. В 60–70-х гг. появились препараты сульфонилмочевины II поколения. Первый представитель препаратов сульфонилмочевины второй генерации — глибенкламид — начал применяться для лечения сахарного диабета в 1969 г., в 1970 г. начали использовать глиборнурид, с 1972 г. — глипизид. Почти одновременно появились гликлазид и гликвидон.

В 1997 г. для лечения сахарного диабета был разрешен репаглинид (группа меглитинидов).

История применения бигуанидов берет начало еще в Средних веках, когда для лечения сахарного диабета использовали растение *Galega officinalis* (французская лилия). В начале XIX века из этого растения был выделен алкалоид галегин (изоамиленгуанидин), но в чистом виде он оказался очень токсичным. В 1918–1920 гг. были разработаны первые ЛС — производные гуанидина — бигуаниды. Впоследствии, из-за открытия инсулина, попытки лечить сахарный диабет бигуанидами отошли на второй план. Бигуаниды (фенформин, буформин, метформин) были внедрены в клиническую практику только в 1957–1958 гг. вслед за производными сульфонилмочевины I генерации. Первым препаратом этой группы был фенформин (в связи с выраженным побочным эффектом — развитием лактацидоза — изъят из употребления). Буформин, обладающий относительно слабым гипогликемическим действием и потенциальной опасностью развития лактацидоза, также был снят с производства. В настоящее время из группы бигуанидов применяется только метформин.

Тиазолидиндионы (глитазоны) вошли в клиническую практику в 1997 г. Первым ЛС, допущенным к применению в качестве гипогликемического средства, был троглитазон, но в 2000 году его использование было запрещено из-за высокой гепатотоксичности. На сегодняшний день из этой группы применяются два ЛС — пиоглитазон и росиглитазон.

Действие производных сульфонилмочевины связано, главным образом, со стимуляцией бета-клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина. Основной предпосылкой для проявления их эффекта является наличие в поджелудочной железе функционально активных бета-клеток. На мембране бета-клеток производные сульфонилмочевины связываются со специфическими рецепторами, ассоциированными с АТФ-зависимыми калиевыми каналами. Ген рецептора сульфонилмочевины клонирован. Установлено, что классический высокоаффинный рецептор сульфонилмочевины (SUR-1) представляет собой белок с молекулярной массой 177 кДа. В отличие от других производных сульфонилмочевины, глимеиприд связывается с другим белком, сопряженным с АТФ-зависимыми калиевыми каналами и имеющим молекулярную массу 65 кДа (SUR-X). Кроме того, в состав K⁺-канала входит внутримембранная субъединица Kir 6.2 (белок с молекулярной массой 43 кДа), которая отвечает за транспорт ионов калия. Считают, что в результате этого взаимодействия происходит «закрытие» калиевых каналов бета-клеток. Повышение концентрации ионов K⁺ внутри клетки способствует деполяризации мембран, открытию потенциал-зависимых Ca²⁺-каналов, увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция. Результатом этого является высвобождение запасов инсулина из бета-клеток.

При длительном лечении производными сульфонилмочевины их первоначальный стимулирующий эффект на секрецию инсулина исчезает. Полагают, что это обусловлено уменьшением числа рецепторов на бета-клетках. После перерыва в лечении реакция бета-клеток на прием препаратов этой группы восстанавливается. Некоторые препараты сульфонилмочевины оказывают также внепанкреатическое действие. Экстрапанкреатические эффекты не имеют большого клинического значения, к ним относят увеличение чувствительности инсулинозависимых тканей к эндогенному инсулину и снижение образования глюкозы в

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41/
Лекционный комплекс		57 из стр 1

печени. Механизм развития этих эффектов обусловлен тем, что эти ЛС (особенно глимепирид) увеличивают число инсулиночувствительных рецепторов на клетках-мишенях, улучшают инсулино-рецепторное взаимодействие, восстанавливают трансдукцию пострецепторного сигнала.

Кроме того, имеются данные, что производные сульфонилмочевины стимулируют высвобождение соматостатина и тем самым подавляют секрецию глюкагона.

Производные сульфонилмочевины:

I поколение: толбутамид, карбутамид, толазамид, ацетогексамид, хлорпропамид.

II поколение: глибенкламид, глизоксепид, глиборнурил, гликвидон, гликлазид, глипизид.

III поколение: глимепирид.

В настоящее время в России препараты сульфонилмочевины I поколения практически не применяют.

Основное отличие препаратов II поколения от производных сульфонилмочевины I поколения — большая активность (в 50–100 раз), что позволяет использовать их в более низких дозах и, соответственно, снижает вероятность возникновения побочных эффектов. Отдельные представители гипогликемических производных сульфонилмочевины I и II поколения различаются по активности и переносимости. Так, суточная доза препаратов I поколения — толбутамида и хлорпропамида — 2 и 0,75 г соответственно, а препаратов II поколения — глибенкламида — 0,02 г; гликвидона — 0,06–0,12 г. Препараты II поколения обычно лучше переносятся больными.

Препараты сульфонилмочевины имеют различную выраженность и продолжительность действия, что и определяет выбор ЛС при назначении. Наиболее выраженным гипогликемическим эффектом из всех производных сульфонилмочевины обладает глибенкламид. Он используется как эталон для оценки гипогликемического действия вновь синтезируемых препаратов. Мощное гипогликемическое действие глибенкламида обусловлено тем, что он обладает наибольшим сродством к АТФ-зависимым калиевым каналам бета-клеток поджелудочной железы. В настоящее время глибенкламид выпускают как в виде традиционной лекарственной формы, так и в виде микронизированной формы — измельченная особым образом форма глибенкламида, обеспечивающая оптимальный фармакокинетический и фармакодинамический профиль за счет быстрого и полного всасывания (биодоступность — около 100%) и дающая возможность использовать ЛС в меньших дозах.

Гликлазид — второе по частоте назначения после глибенкламида пероральное гипогликемическое средство. Помимо того, что гликлазид оказывает гипогликемическое действие, он улучшает гематологические показатели, реологические свойства крови, положительно влияет на систему гемостаза и микроциркуляции; предупреждает развитие микроваскулитов, в т.ч. поражение сетчатой оболочки глаза; подавляет агрегацию тромбоцитов, значительно увеличивает индекс относительной дезагрегации, повышает гепариновую и фибринолитическую активность, увеличивает толерантность к гепарину, а также проявляет антиоксидантные свойства.

Гликвидон является ЛС, которое можно назначать пациентам с умеренно выраженными нарушениями функции почек, т.к. через почки выводится лишь 5% метаболитов, остальное (95%) — через кишечник.

Глипизид, обладая выраженным эффектом, представляет минимальную опасность в плане гипогликемических реакций, поскольку не кумулирует и не имеет активных метаболитов.

Пероральные противодиабетические препараты являются основными средствами лекарственной терапии сахарного диабета типа 2 (инсулинонезависимого) и обычно назначаются больным старше 35 лет без кетоацидоза, дефицита питания, осложнений или сопутствующих заболеваний, требующих немедленной инсулинотерапии.

Препараты группы сульфонилмочевины не рекомендуются больным, у которых при правильной диете суточная потребность в инсулине превышает 40 ЕД. Также их не назначают больным тяжелыми формами сахарного диабета (при выраженной недостаточности бета-клеток), при наличии кетоза или диабетической комы в анамнезе, при гипергликемии выше 13,9 ммоль/л (250 мг%) натошак и высокой глюкозурии на фоне диетотерапии.

Перевод на лечение препаратами сульфонилмочевины больных сахарным диабетом, находящихся на инсулинотерапии, возможен, если нарушения углеводного обмена компенсируются при дозах инсулина

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

менее 40 ЕД/сут. При дозах инсулина до 10 ЕД/сут можно сразу перейти на лечение производными сульфонилмочевины.

Длительное применение производных сульфонилмочевины может вызвать развитие резистентности, преодолеть которую позволяет комбинированная терапия с препаратами инсулина. При сахарном диабете типа 1 сочетание препаратов инсулина с производными сульфонилмочевины дает возможность снизить суточную потребность в инсулине и способствует улучшению течения заболевания, в том числе замедлению прогрессирования ретинопатии, что в определенной степени связано с ангиопротективной активностью производных сульфонилмочевины (особенно II поколения). Вместе с тем, имеются указания на их возможное атерогенное действие.

Кроме того, что производные сульфонилмочевины комбинируют с инсулином (такую комбинацию считают целесообразной, если состояние пациента не улучшается при назначении более 100 ЕД инсулина в день), иногда их комбинируют с бигуанидами и акарбозой.

При использовании сульфонамидных гипогликемических препаратов следует учитывать, что антибактериальные сульфаниламиды, непрямые антикоагулянты, бутадиион, салицилаты, этионамид, тетрациклины, левомицетин, циклофосфан тормозят их метаболизм и повышают эффективность (возможно развитие гипогликемии). При сочетании производных сульфонилмочевины с тиазидными диуретиками (гидрохлоротиазид и др.) и БКК (нифедипин, дилтиазем и др.) в больших дозах возникает антагонизм — тиазиды препятствуют эффекту производных сульфонилмочевины вследствие открытия калиевых каналов, а БКК нарушают поступление ионов кальция в бета-клетки поджелудочной железы.

Производные сульфонилмочевины усиливают действие и непереносимость алкоголя, вероятно в связи с задержкой окисления ацетальдегида. Возможны антабусоподобные реакции.

Все сульфонамидные гипогликемические препараты рекомендуется принимать за 1 ч до еды, что способствует более выраженному понижению постприандиальной (после приема пищи) гликемии. В случае сильной выраженности диспептических явлений рекомендуют применять эти ЛС после еды.

Нежелательными эффектами производных сульфонилмочевины, помимо гипогликемии, являются диспептические расстройства (в т.ч. тошнота, рвота, диарея), холестатическая желтуха, повышение массы тела, обратимая лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая и гемолитическая анемия, аллергические реакции (в т.ч. зуд, эритема, дерматит).

Использование препаратов сульфонилмочевины в период беременности не рекомендуется, т.к. большинство из них относится к классу С по FDA (Food and Drug Administration), вместо них назначают инсулинотерапию. Пожилым пациентам не рекомендуют применять длительно действующие ЛС (глибенкламид) в связи с повышенным риском развития гипогликемии. В этом возрасте предпочтительнее использовать короткодействующие производные — гликлазид, гликвидон.

Меглитиниды — прандиальные регуляторы (репаглинид, натеглинид).

Реваглинид — производное бензойной кислоты. Несмотря на отличие по химической структуре от производных сульфонилмочевины, он также блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах функционально активных бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, вызывает их деполяризацию и открытие кальциевых каналов, индуцируя тем самым секрецию инсулина. Инсулиноотропный ответ на прием пищи развивается в течение 30 мин после применения и сопровождается понижением уровня глюкозы в крови в период приема пищи (концентрация инсулина между приемами пищи не повышается). Как и у производных сульфонилмочевины, основным побочный эффект — гипогликемия. С осторожностью назначают репаглинид больным с печеночной и/или почечной недостаточностью.

Гипогликемические бигуаниды — метформин и другие — также применяют при сахарном диабете типа 2. Помимо сахароснижающего действия, бигуаниды при длительном применении положительно влияют на липидный обмен. Препараты этой группы тормозят липогенез (процесс, при котором глюкоза и другие вещества превращаются в организме в жирные кислоты), активируют липолиз (процесс расщепления липидов, особенно содержащихся в жире триглицеридов, на составляющие их жирные кислоты под действием фермента липазы), понижают аппетит, способствуют уменьшению массы тела. В ряде случаев их применение сопровождается уменьшением содержания триглицеридов, холестерина и ЛПНП (определяемых натошак) в сыворотке крови. При сахарном диабете типа 2 нарушения углеводного обмена сочетаются с выраженными изменениями липидного обмена. Так, 85–90% больных сахарным диабетом типа 2 имеют

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

повышенную массу тела. Поэтому при сочетании сахарного диабета типа 2 с избыточной массой тела показаны ЛС, нормализующие липидный обмен.

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Что такое «гормоны»?
2. Каковы гормоны передней доли гипофиза?
3. Каковы гормоны задней доли гипофиза?
4. Дайте классификацию гипогликемическим средствам
5. Охарактеризуйте гипогликемические средства
6. Дайте характеристику гипергликемическим средствам

Тема №13: Препараты, применяемые при заболеваниях щитовидной железы

Цель: ознакомить студентов с препаратами, применяемыми при заболеваниях щитовидной железы, при гипергликемии и гипогликемии.

Гормоны играют ключевую роль в процессах обмена веществ. Термин «гормон» предложен Baylissi Starling для обозначения секрета так называемых эндокринных желез (желез внутренней секреции). Железы внутренней секреции не имеют выводных протоков и выделяют (инкретируют) гормоны непосредственно в системный кровоток. Достигая с током крови тканей-мишеней, гормоны оказывают стимулирующее влияние на специфические рецепторы, в результате чего в тканях-мишенях происходят те или иные метаболические изменения. Система эндокринных желез представлена периферическими железами (щитовидная, паращитовидная, яичники, тестикулы, корковое вещество надпочечников, β -клетки островкового аппарата поджелудочной железы), гипофизом и гипоталамусом, причем гипоталамус и передняя доля гипофиза регулируют функционирование (пролиферацию и инкрецию) большинства периферических эндокринных желез. Схематично это выглядит следующим образом: гипоталамус продуцирует релизинг-гормон (релизинг-фактор, либерин), стимулирующий функцию соответствующих трофных клеток передней доли гипофиза (аденогипофиза), которые, в свою очередь, продуцируют соответствующий тропный гормон. Тропный гормон передней доли гипофиза выделяется в кровь и достигает соответствующей периферической железы, стимулируя ее инкреторную активность. Гормоны периферической железы, в свою очередь, выделяются в системный кровоток, достигают тканей-мишеней и, стимулируя специфические рецепторы, вызывают соответствующие изменения в них. Кроме того, гормоны периферических желез, стимулируя специфические рецепторы гипоталамуса и гипофиза, тормозят продукцию соответствующих релизинг-гормонов гипоталамуса и тропных гормонов аденогипофиза. Такой способ регуляции называется «обратной отрицательной связью» и имеет существенное значение в функционировании эндокринной системы. С целью коррекции эндокринных расстройств применяют препараты естественных гормонов, их синтетические аналоги, заменители (вещества с гормоноподобным действием), антагонисты гормонов (блокаторы специфических рецепторов гормонов, антигормоны). Общие принципы применения указанных групп средств следующие.

- Заместительная терапия - введение извне препарата гормона при недостаточной его продукции в организме (инсулинотерапия при сахарном диабете, поддерживающие дозы глюкокортикоидов при индуцированной атрофии коры надпочечников).
- Стимуляция функции периферических желез — применение препаратов тропных гормонов передней доли гипофиза (кортикотропин при атрофии коры надпочечников); применение блокаторов специфических рецепторов гипоталамогипофизарной системы, что приводит к активации выделения релизинг-гормонов гипоталамусом и тропных гормонов передней долей гипофиза (кломифен при ановуляторном бесплодии).
- Подавление функции периферических желез — угнетение синтеза гормона в самой железе (тиамазол при гипертиреозе); стимуляция специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к угнетению выделения релизинг-гормонов гипоталамусом и тропных гормонов передней долей гипофиза (комбинированные противозачаточные средства для приема внутрь, даназол).

В соответствии с химической структурой различают три группы гормонов:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

- 1) производные аминокислот — гормоны щитовидной железы;
- 2) гормоны белкового и пептидного строения — гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы, паращитовидных желез, кальцитонин;
- 3) гормоны стероидной структуры — гормоны коры надпочечников, половые гормоны.

Аналогичным образом классифицируются препараты указанных гормонов.

Первичной «мишенью» для действия гормонов являются специфические рецепторы. Локализация рецепторов для разных гормонов неодинакова. Так, рецепторы к гормонам пептидной структуры обычно находятся на наружной поверхности клеточной мембраны, рецепторы к гормонам стероидной структуры обычно имеют внутриклеточную локализацию (молекула гормона связывается с ними после проникновения в цитоплазму клетки). Системы вторичного сопряжения возбуждение—эффект изучены недостаточно. Для некоторых групп гормонов показано активирующее воздействие на аденилатциклазу. К примеру, механизм действия тропных гормонов передней доли гипофиза можно представить следующим образом. Стимуляция специфических мембранных рецепторов приводит к активации G-белков, это увеличивает активность аденилатциклазы, в результате чего в клетках желез-мишеней накапливается циклический аденозин-монофосфат. Накопление цАМФ активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы, вследствие чего изменяется течение различных интрацеллюлярных процессов: движение ионов, синтез веществ (в том числе гормонов), проницаемость мембран, секреция, пролиферация и пр. Аналогично действуют паратгормон, кальцитонин, глюкагон, меланоцитстимулирующие гормоны. Трийодтиронин (в высоких дозах) также приводит к увеличению в клетках концентрации цАМФ, но не за счет активации аденилатциклазы, а за счет угнетения фосфодиэстеразы. Иначе действуют глюкокортикостероиды. Эти гормоны легко преодолевают гистогематические барьеры, в том числе клеточные мембраны тканей-мишеней. Попадая в цитоплазму соответствующих тканей, они связываются с цитоплазматическими рецепторами. Рецепторы активируются, что проявляется в возникновении «активных центров», тропных к ДНК. Далее димер стероид-рецептор проникает в ядро и, связываясь с ДНК, регулирует транскрипцию, вызывая репрессию или индукцию определенных генов.

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Что такое «гормоны»?
2. Каковы гормоны передней доли гипофиза?
3. Каковы гормоны задней доли гипофиза?
4. Дайте классификацию гипогликемическим средствам
5. Охарактеризуйте гипогликемические средства
6. Дайте характеристику гипергликемическим средствам

Тема 14: Наркотические анальгетики. Особенности применения в педиатрии.

Анальгетиками называют препараты, устраняющие или облегчающие чувство боли, которое сопутствует многим патологическим состояниям. Они избирательно снижают, подавляют болевую чувствительность, не влияя существенно на другие виды чувствительности и не нарушая сознания (анальгезия - утрата болевой чувствительности; ап - отрицание, algos - боль). Исходя из фармакодинамики соответствующих препаратов, современные обезболивающие средства подразделяют на 2 большие группы:

I-я - наркотические анальгетики или группа морфина.

II-я группа средств - это ненаркотические анальгетики (или НПВС), классическими представителями которых являются: аспирин или ацетилсалициловая кислота.

Отличие наркотических анальгетиков от ненаркотических.

Наркотические анальгетики:

- центрального действия;
- являются более мощными анальгетиками, они ослабляют боль любого генеза и любой локализации;
- однако они не обладают противовоспалительным действием;

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41/
Лекционный комплекс		57 из стр 1

- вызывают эйфорию, и при повторном применении к ним развивается психическая и физическая зависимость, поэтому их применение должно быть кратковременным;
- у них есть специфические антагонисты, которые ослабляют все эффекты этих средств.

Ненаркотические анальгетики:

- периферического действия;
- ослабляют головную, суставную, мышечную, зубную боль и боль, связанную с поражением нервов, и главным образом воспалительного генеза;
- т.е. они обладают противовоспалительным и жаропонижающим эффектами.

Несмотря на то, что препараты обеих групп устраняют боль, их фармакологическое действие различно, в связи, с чем указанные группы рассматриваются отдельно.

1. НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Наркотические анальгетики (НА) – группа лекарственных средств, избирательно снижающих и подавляющих болевую чувствительность любого генеза, существенно не влияя на другие виды чувствительности и не нарушая сознания в терапевтических дозах.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ:

1. ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ ОПИЯ ФЕНАНТРЕНОВОГО РЯДА

Морфин

Кодеин

Омнопон

Морфилонг морфин пролонгированного действия

2. ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Этилморфина гидрохлорид

Бупренорфин

Налбуфин

3. СИНТЕТИЧЕСКИЕ НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Тримеперидин (промедол)

Просидол

Фентанил

Буторфанол

Пентазоцин (фортрал)

Трамадол (трамал)

ПО ХАРАКТЕРУ ДЕЙСТВИЯ НА ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

средства делятся на:

1. АГОНИСТЫ

Активируют все типы рецепторов.

Морфина гидрохлорид, Морфилонг, Кодеин, Омнопон, Тримеперидин (промедол), Фентанил

2. ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ

Активируют преимущественно мю-рецепторы.

Бупренорфин

3. АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ (при терапевтических дозах выступают как агонисты, при высоких – антагонисты)

Активируют каппа- и сигма- рецепторы и блокирующие мю- и дельта- рецепторы.

К ним относятся: Буторфанол, Налбуфин, Пентазоцин (фортрал), Налорфина гидрохлорид преимущественно антагонист мю-рецепторов, не используется в качестве анальгетика), Трамадол (несколько иной механизм действия).

4. АНТАГОНИСТЫ

Блокируют все типы опиатных рецепторов.

Налоксон, налтрексон.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА воспринимает, проводит болевой импульс и формирует реакции на боль (схема 7). При достаточной силе раздражения боль могут воспринимать: специальные болевые рецепторы (ноцицепторы) - баро-, термо-, и хеморецепторы. Болевые импульсы от ноцицепторов (болевых рецепторов) по первичным афферентным волокнам передаются в задние рога спинного мозга (пластинки I и II), где происходит их переключение на первый вставочный нейрон. Отсюда возбуждение распространяется через таламус к сенсорным зонам коры головного мозга.

Практически ничего не известно о медиаторах, участвующих в проведении болевых импульсов, однако выявлено, что в окончаниях первичных афферентных волокон высвобождаются некоторые пептиды (например, субстанция Р, кальцитониноподобный пептид). Активность вставочных нейронов задних рогов спинного мозга регулируется несколькими ингибиторными механизмами. К ним относятся промежуточные нейроны, высвобождающие опиоидные пептиды (например, мет-энкефалины), окончания норадренолинергических и серотонинергических волокон, идущих от различных образований головного мозга, которые активируются опиоидными пептидами. Опиоидные пептиды, высвобождающиеся как в головном, так и спинном мозге, понижают активность вставочных нейронов задних рогов спинного мозга и вызывают анальгезию (обезболивание). Каким образом осуществляется торможение болевых импульсов, неясно, известно лишь, что действие опиоидных пептидов опосредовано их влиянием на опиоидные рецепторы.

Анальгетическое действие наркотических анальгетиков связано с существованием в организме физиологической противоболевой системы антиноцицептивной, которая сложилась в процессе эволюции. Она позволяет «отсрочить» действие сильной боли ради спасения организма.

АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

Опиоиды связываются в ЦНС со специфическими тормозными опиатными рецепторами. Опиатные рецепторы:

пресинаптические (преимущественно)
 постсинаптические
 внесинаптические.

В настоящее время выделяют 5 типов этих опиатных рецепторов: мю, дельта, каппа, сигма, эpsilon. Наиболее изучена физиологическая роль первых трех видов опиоидных рецепторов – мю (m), дельта (d) и каппа (k). Эндогенные пептиды обладают очень высоким сродством (аффинитетом) к указанным опиатным рецепторам. Эндогенных лигандов несколько, они все являются олиго-пептидами, содержащими разное количество аминокислот и объединенными названием "ЭНДОРФИНЫ" (то есть эндогенные морфины). Пептиды, в состав которых входит пять аминокислот, называют энкефалинами (метионин-энкефалин, лизин-энкефалин). В случае недостаточности антиноцицептивной системы (антиболевой энкефалинергической), а это бывает при чрезмерно выраженном или длительном повреждающем воздействии, болевые ощущения приходится подавлять с помощью болеутоляющих средств - анальгетиков.

Механизм обезболивающего действия

Наркотические анальгетики обладают аффинитетом к опиатным рецепторам, тем самым активизируют антиноцицептивную систему. Наиболее широко продолжает применяться морфина гидрохлорид, на его примере и рассмотрим наркотические анальгетики.

Морфин нарушает передачу болевых импульсов с первичных терминалей (окончания аксонов биполярных клеток спинальных ганглиев, по которым болевые импульсы поступают в спинной мозг) на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга. В этих синапсах морфин стимулирует пресинаптические опиоидные рецепторы и через Gi-белки ингибируется аденилатциклаза → влечет за собой понижение содержания в клетке цАМФ и в связи с чем блокируются Ca²⁺-каналы и уменьшается выделение медиаторов, передающих болевые импульсы (субстанция Р, глутамат).

Стимулируя постсинаптические опиоидные рецепторы, морфин активирует K⁺- каналы, вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны и таким образом препятствует действию медиаторов, и, следовательно, понижение возбудимости клетки.

Локализация опиоидных рецепторов и основные эффекты, вызываемые их стимуляцией

Вид/подвид

рецепторов

Локализация рецепторов

Эффекты стимуляции рецепторов

OŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41/
Лекционный комплекс		57 из стр 1

1 Пре- и постсинаптическая

локализация:

зрительный бугор

гипоталамуса,

кора больших полушарий,

стриатум

Внесинаптическая локализация:

нервные сплетения тонкого кишечника (слизистый и подслизистый слои) - Аналгезия

- Эйфория

- Седативный эффект

- Наркотическая зависимость

- Сужение зрачка

- Угнетение процессов высвобождения норадреналина

- и ацетилхолина

- Изменение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы:

1) увеличение секреции АКТГ, соматотропного гормона (СТГ), пролактина;

2) уменьшение секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антидиуретического гормона (АДГ), тиреотропного гормона (ТТГ), соматостатина

Уменьшение тонуса и двигательной активности ЖКТ

μ2 Преимущественно пресинаптическая локализация:

кора больших полушарий, продолговатый мозг, средний мозг, спинной мозг

Внесинаптическая локализация:

нервные сплетения тонкого кишечника (слизистый и подслизистый слои)

Угнетение дыхания; угнетение сердечной деятельности; подавление кашлевого рефлекса

Уменьшение тонуса и двигательной активности ЖКТ

Дельта

Преимущественно пресинаптическая локализация:

кора головного мозга,

гиппокамп, стриатум.

миндалевидное ядро,

спинной мозг

Внесинаптическая локализация:

нервные сплетения тонкого кишечника (слизистый и подслизистый слои)

Аналгезия; двигательная активность; галлюцинации; увеличение секреции антидиуретического гормона (АДГ); центральный гипотензивный эффект; удлинение фазы выдоха

Уменьшение тонуса и двигательной активности ЖКТ

Каппа

(κ) Пре- и постсинаптическая

локализация:

кора больших полушарий

головного мозга, зрительный бугор, стриатум, спинной мозг

Внесинаптическая локализация:

нервные сплетения тонкого кишечника (слизистый и подслизистый слои)

Аналгезия; дисфория; седативный эффект; замедление пульса

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Уменьшение тонуса и двигательной активности ЖКТ

Морфин нарушает передачу болевых импульсов не только в спинном мозге, но и в высших отделах ЦНС, в частности, в неспецифических ядрах таламуса.

Морфин стимулирует опиоидные рецепторы в нейронах серого околоспинального вещества, в большом ядре шва, в парагигантоклеточном ядре. При этом снижается активность тормозных ГАМК-ергических нейронов и вследствие этого усиливаются нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга. Эти тормозные влияния опосредованы через высвобождение серотонина и норадреналина.

Действие морфина на кору: центры удовольствия, радости активизируются, а центры неудовольствия, переживаний угнетаются. Создается состояние блаженства, отрешенности, отсутствие проблем. За счет этого формируется психическая зависимость.

Действие на подкорку - морфин возбуждает центр вагуса и центр глазодвигательного нерва. Угнетает дыхательный и кашлевой центр. На рвотный центр действует в 50% случаев. На сосуды морфин и его аналоги действуют в токсических дозах, угнетают сосудодвигательный центр, снижая АД (морфиновый шок).

Действие на гипоталамус проявляется в снижении температуры, повышением продукции пролактина (соматотропного гормона), снижение гонадотропина и андрогена, угнетении полового поведения, повышение сахара в крови и т.д.

Фармакологические эффекты морфина на организм связывают с влиянием на ЦНС и периферическим действием.

Центральные эффекты морфина. Он оказывает мозаичное действие на центральную нервную систему, то есть одни центры угнетает, а другие возбуждает.

Угнетающие эффекты:

- Анальгетический эффект, т.е. снижает болевую чувствительность;
- Седативный эффект (состояние покоя, с замедлением реакций на раздражители, сонливостью, нарушением способности к рассуждению);
- Противокашлевой эффект как следствие угнетения кашлевого центра;
- Угнетение дыхания связанное с понижением чувствительности нейронов дыхательного центра к углекислоте. При применении морфина в терапевтических дозах дыхание становится редким и глубоким, при передозировке - наступает остановка дыхания;
- Понижение температуры тела ниже нормы, что особенно отчетливо проявляется при применении больших доз морфина. Развитие гипотермии связывают с угнетением центра терморегуляции в гипоталамусе и снижением теплопродукции;

Возбуждающие эффекты морфина:

- Эйфория - возникновение приятных ощущений и немотивированное состояние свободы от тревог и проблем. У некоторых людей, не испытывающих боли, может наоборот, развиваться дисфория (ощущение беспокойства и разбитости, плохое самочувствие);
- Сужение зрачков (миоз). Возникает в результате возбуждения центра глазодвигательного нерва.
- Брадикардия вследствие повышения тонуса блуждающего нерва.
- Тошнота и рвота, усиливающиеся при движении. Развиваются вследствие стимуляции рецепторов триггерной зоны рвотного центра, расположенной на дне IV желудочка мозга. Непосредственно на рвотный центр морфин действует угнетающе.
- Влияние на продукцию гормонов. Морфин повышает секрецию пролактина, антидиуретического гормона, соматотропного гормона, но понижает продукцию гонадотропных гормонов и адренотропного гормона;

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

- Повышение тонуса скелетной мускулатуры (преимущественно мышц–сгибателей и дыхательной мускулатуры);
- Возникновение лекарственной зависимости при повторном введении морфина в организм. Возникновение психологической зависимости связывают с вызываемой морфином эйфорией. Затем формируется физическая зависимость, проявляющаяся абстинентным синдромом, возникающем при отмене морфина. При этом возникают симптомы, противоположные тем, которые вызывает морфин: слезотечение, насморк, потливость, симптом «гусиной кожи», беспокойство, тахикардия, тремор, тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, спине, которые исчезают при введении морфина.

Периферические эффекты морфина.

- Он повышает тонус сфинктера Одди, в связи с чем, уменьшает поступление в кишечник желчи и панкреатического сока, увеличивает всасывание воды из кишечника, тем самым уплотняет химус, повышает тонус сфинктеров желудочно-кишечного тракта и мышц кишечника, снижает его перистальтику (моторику). В итоге развивается запор (обстипация), то есть запирательный эффект.
- Повышение тонуса мочеточников может спровоцировать приступ почечной колики, а повышение тонуса сфинктеров уретры может привести к задержке мочеиспускания;
- Стимуляция высвобождения гистамина приводит к расширению сосудов кожи и конъюнктивы глаз, крапивнице. У больных бронхиальной астмой морфин может спровоцировать бронхоспазм;

В терапевтических дозах он не влияет на артериальное давление, при увеличении дозы расширяет сосуды за счет небольшого угнетения сосудодвигательного центра и выделения гистамина из тучных клеток. Может вызвать ортостатическую гипотонию.

Механизм спазмогенного действия обусловлен:

- 1)повышением тонуса парасимпатической иннервации (за счет растормаживания центров вагуса)
 - 2)прямым тоногенным действием на стенку гладкомышечных органов через имеющиеся там опиатные рецепторы
- !!! При использовании наркотических анальгетиков для купирования болей спастического происхождения их комбинируют: с М-холинолитиками и миотропными спазмолитиками.

Морфин

Действие морфина при подкожном введении развивается в течение 10-15 мин., при приеме внутрь - через 20-30 мин и сохраняется после однократного введения в течение 3–6 часов.

К действию морфина при его повторном приеме развивается привыкание (толерантность), что сопровождается ослаблением его анальгетического действия, так, что для получения первоначального эффекта необходимо повышение дозы.

Фентанила цитрат

Оказывает быстрое, сильное, но кратковременное действие (при внутривенном введении анальгетический эффект развивается в течение 2-3 мин. и продолжается около 30 мин.). По анальгезирующей активности по меньшей мере в 80 раз сильнее морфина. Высоколипофилен, хорошо всасывается с поверхности кожи и может быть использован в виде трансдермальных лекарственных форм.

Бупренорфина гидрохлорид

Действие развивается несколько медленнее, но продолжается дольше, чем у морфина: после однократного введения эффект сохраняется 6-8 часов, при повторном введении - до 24 часов.

Трамадол

Также относится к анальгетикам с центральным механизмом действия. Однако в отличие от опиоидов трамадол ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина и таким образом активирует адренергическую и серотонинергическую передачу в нисходящих путях антиноцицептивной

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

системы. Аффинность к м-рецепторам умеренная, а для к и д - слабая. По активности уступает морфину (внутривенное введение трамадола в дозе 100 мг эквивалентно по анальгетической активности 10 мг морфина). Эффект сохраняется в течение 4-6 часов. Трамадол в меньшей степени угнетает дыхание, и оказывает более слабое влияние на моторную функцию ЖКТ и тонус желчевыводящих и мочевыводящих путей по сравнению с морфином. Биодоступность при приеме внутрь выше чем у морфина.

Налоксон

Действие непродолжительное, около 1-2 часов, что следует учитывать при лечении отравлений - симптомы передозировки опиоидами могут возобновиться спустя этот период.

Применение

- острое отравление опиоидными анальгетиками. Назначают в/в 0,4-2 мг каждые 2-3 минуты до восстановления дыхания или до общей дозы 10 мг.

Ф.в.: 0,04% р-р в амп. по 1 мл в виде гидрохлорида.

Налтрексон (Naltrexone).

Отличается большей продолжительностью действия (до 24 часов после однократного введения) и эффективностью при приеме внутрь.

Применение

- для лечения опиоидной зависимости.

Назначают внутрь по 0,05 г 1 раз в день или по 0,1 г через день. Ф.в.: табл. 0,05, капс 0,01 и 0,05.

Показания к применению наркотических анальгетиков:

1. Как обезболивающие средства:

- а) при обширных травмах для профилактики травматического шока и при травматическом шоке;
- б) при инфаркте миокарда;
- в) в послеоперационном периоде;
- г) при почечной (промедол, так как он не влияет на тонус мочевыводящих путей), печеночной и кишечной коликах вместе со спазмолитиками;
- д) в неоперабельную стадию злокачественных новообразований;
- е) для обезболивания родов, лучше промедол, так как он меньше угнетает дыхательный центр плода.

2. Для нейролептанальгезии - одного из видов общего обезболивания применяют фентанил вместе с антипсихотическим средством дроперидолом. Оба они составляют препарат таламонал.

3. Как средство премедикации во время наркоза, до наркоза, то есть в анестезиологии.

4. При сердечной астме, то есть при острой сердечной недостаточности, когда при снижении сократительной активности миокарда в крови накапливается углекислый газ, который начинает раздражать дыхательный центр, а у больного возникает одышка, вводят морфин или фентанил для снижения чувствительности дыхательного центра к углекислому газу. В данном случае эффект обусловлен снижением возбудимости ЦНС и патологической одышки. Он вызывает расширение периферических сосудов, вследствие чего происходит перераспределение крови из системы легочных артерий в расширенные периферические сосуды. Это сопровождается уменьшением кровотока и снижением давления в легочной артерии и ЦВД. Таким образом, снижается работа сердца.

5. При остром отеке легких.

6. Кодеин можно использовать как противокашлевое средство, если имеет место сухой, непродуктивный, изнурительный кашель при коклюше, при тяжелой форме бронхита или пневмонии. По данному показанию морфин назначают, например, при обширных операциях, травмах грудной клетки.

Противопоказания к назначению наркотических анальгетиков:

Абсолютных нет, но есть целая группа относительных противопоказаний:

1. Ранний детский возраст (до 2-х лет) - опасность угнетения дыхания. Это связано с тем, что у детей физиологическая функция дыхательного центра формируется к 3-5 года;
2. У беременных женщин (особенно в конце беременности, во время родов);

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

3. При самых различных видах дыхательной недостаточности (эмфизема легких, при бронхиальной астме, при кифосколиозе, ожирении);
4. Повышение внутричерепного давления, потому что морфин повышает внутричерепное давление, может спровоцировать эпилепсию.
5. Противопоказано назначение наркотиков детям до 2 лет. Это связано с тем, что у детей физиологическая функция дыхательного центра формируется к 3-5 года, и возможно при использовании наркотиков получить паралич дыхательного центра и смерть.
6. Эти препараты противопоказаны при черепно-мозговой травме, так как из-за угнетения дыхания и накопления углекислоты в крови происходит расширение сосудов мозга, что увеличивает опасность возникновения его отека.
7. При острых болях в животе их можно назначить только после (!) постановки диагноза.

Побочные эффекты наркотических анальгетиков: Дисфория, угнетение дыхания (снижается возбудимость к углекислоте), тошнота, рвота, сухость во рту, ригидность мышц туловища, запор, брадикардия, артериальная гипотония, почечная или печеночная колики, гиперемия кожных покровов (за счет гистамина).

Уменьшаются или устраняются препаратами симптоматической терапии:

- аналептиками (кофеин)
- противорвотными (метоклопрамид)
- слабительными (лист сенны)
- антибрадикардическими (атропин)
- миотропными (но-шпа)
- антигистаминными

ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ:

Если интервал между введением морфина и оказанием помощи менее 12-ти часов, то имеет смысл сделать промывание желудка марганцовкой (калия перманганат). Она окисляет морфин и опиаты - в результате рециркуляции морфин в больших количествах поступает в просвет ЖКТ, где его и необходимо обезвредить. Клиническая картина острого отравления:

У взрослого человека острое отравление наблюдается при приеме наркотических анальгетиков в дозе 60 мг и более. Прием более 250 мг приводит к летальному исходу.

При остром отравлении состояние больного очень тяжелое; кожа бледная, холодная, цианотичная; отмечается понижение температуры тела; затруднено мочеотделение; спутанность сознания; поверхностное редкое дыхание.

В конце отравления – снижение АД, брадикардия, резкое сужение зрачка (точечные размеры зрачка, и это позволяет отличить отравление морфином от отравления снотворными), в конце от гипоксии зрачок расширяется. Смерть наступает вследствие угнетения дыхания или шока, отека легких и т.д. (вторичные инфекции).

Специфические меры помощи:

Назначение антагонистов – налоксон (полный антагонист), налорфин (на уровне центра дыхания).

Неспецифические меры помощи:

1. промывание желудка нужно делать и при парентеральном введении морфина и промывают желудок 0,05% раствором калия перманганата;
2. укутать больного;
3. поставить катетер;
4. назначение симптоматической терапии – необходимы противосудорожные препараты (диазепам).
5. при глубоком угнетении дыхания – ИВЛ.

Хроническое отравление морфином:

Физическая зависимость – возникновение синдрома отмены или абстиненции при прекращении повторного введения морфина.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Абстинентный синдром проявляется на 6 - 10 - 12 сутки (36-48 часов) после последней инъекции морфина. Возникает риноррея, слезотечение, озноб, гусиная кожа, гипервентиляция, гипертермия, мидриаз. Это возбуждение адренергической системы. Также характерны мышечные боли, рвота, диарея, тахикардия, потливость, расстройство сна, галлюцинации, тревожность, беспокойство, агрессивность. Происходит активация адренергической системы – «бум катехоламинов». Поэтому используются при лечении бета-адреноблокаторы, нейролептики, центральные м-холинолитики. Применяют препараты, способствующие детоксикации организма - рекомендован курс гемодеза, натрия сульфата, комплекс витаминов В.

Специфические меры помощи:

- Назначение наркотических анальгетиков.

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

У взрослого человека отравление вызывает морфин в дозе 60 мг и более.

Основные признаки: спутанное сознание

поверхностное редкое дыхание

гипотония

резко суженные зрачки (точечные размеры зрачка), в конце от

гипоксии

зрачок расширяется

понижение температуры тела

Смерть - в результате паралича дыхательного центра.

Специфические антагонисты:

налоксон - полный антагонист по всем эффектам

налорфин - на уровне центра дыхания

Симптоматическая терапия:

промывание желудка

согревание

опорожнение мочевого пузыря (катетер)

спазмолитики - для устранения спазмогенного влияния на ЖКТ и мочевыводящие пути

ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ (НАРКОМАНИЯ)

Психическая зависимость - в начале наркомании прием препарата ради получения эйфории.

Физическая зависимость - в дальнейшем прием препарата для снятия абстиненции.

Синдром отмены (абстинентный синдром) проявляется:

Слезотечение, озноб, «гусиная кожа», мидриаз

Гипервентиляция, гипертермия

резкие колебания АД, аритмии

мышечные и суставные боли

спастические боли в желудке

потеря аппетита, рвота, диарея

тревога, враждебность

бессонница, галлюцинации

насморк, чихание

потливость, зевота, астения, лихорадка

Признаки синдрома отмены появляются через 6-10 часов после последней дозы морфина, максимум развивается через 36-48 часов

Признаки абстиненции возникают и у новорожденных, если мать во время беременности получала наркотические анальгетики. Если ребенку не оказать помощь, он может погибнуть.

Привыкание к препарату появляется параллельно с развитием наркомании.

Для получения эффекта необходимы все возрастающие дозы препарата (до 10,0-14,0 морфина!)

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41/
Лекционный комплекс		57 из стр 1

Клиника абстинентного синдрома имеет фазовый характер.

Первая фаза. Через 6–18 (5–12) часов после последнего приема отмечаются начальные симптомы:

- психическая зависимость (наркотический голод)
- плохое настроение,
- эмоциональное напряжение, раздражение.

Помимо этих признаков проявляется реакция вегетативной нервной системы:

- расширение зрачка,
- слезящиеся глаза,
- чиханье, насморк, слюнотечение, озноб, потливость, «гусиная кожа», зевота,
- снижается аппетит, поверхностный сон.

Самостоятельно купируется в течение 3–5 дней.

Вторая фаза. В середине 2-х суток лишения. Появляются дополнительные признаки.

- приступы потливости и слабости
- чувство озноба сменяется жаром
- неудобство в мышцах спины, ног, шеи, рук «как будто отсидел», желание потянуться боль в межчелюстных суставах и жевательных мышцах (усиливается при движении или мыслях о еде)
- усиливаются симптомы 1-й фазы.

Третья фаза (конец вторых суток).

- появляются мышечные боли (сводит, тянет, крутит),
- судороги периферических мышц,
- двигательная суетливость (в начале движения боли несколько ослабевают, затем становятся боли тяжелыми,
- тоскливо-злобное настроение с переживаниями безнадежности, бесперспективности наивысшее развитие симптомов двух предыдущих фаз,
- восприятие окружающего двигательным возбуждением, агрессией.

Четвертая фаза (на 3-и сутки отнятия до 5–10 дней)

- появляются диспепсические явления: боли в животе, кишечнике, рвота, понос до 10–15 раз в сутки
- выраженность предыдущих симптомов,
- субфебрилитет,
- умеренная гипертензия,
- тахикардия,
- гипергликемия,
- повышенная свертываемость крови,
- м.б. внутричерепная гипертензия

Например, к частичным агонистам относится препарат налорфин, который применяют для лечения передозировки наркотических анальгетиков. Налорфин, «подойдя» к опиоидному рецептору, вытесняет из связи с ним морфин, т.е. купирует агонистическое действие морфина на рецептор. Связываясь с рецептором, налорфин в незначительной мере оказывает на него стимулирующее действие, которое не в состоянии подавить активность дыхательного центра, т.е. оказывает частичное агонистическое действие на опиоидный рецептор, параллельно съэтим блокирует его для морфина, тем самым проявляя антагонистическое действие по отношению к морфину. Неудобство налорфина заключается в том, что в случае передозировки его стимулирующее действие на рецептор усиливается и он угнетает дыхательный центр, также как и морфин.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

На клеточном уровне

Полагают, что все опиодные рецепторы являются рецепторами I типа, т.е. опосредуют свои эффекты через специализированные сигнальные G-белки. При возбуждении опиоидных рецепторов через Gj-белки

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

ингибируется аденилатциклаза → влечет за собой понижение содержания в клетке цАМФ и в связи с этим снижается активность Ca^{2+} -каналов. Кроме того, при возбуждении опиоидных рецепторов активируются K^{+} - каналы, что ведет к гиперполяризации мембраны нейронов и таким образом препятствует действию медиаторов, и, следовательно, понижение возбудимости клетки.

Наиболее изучена физиологическая роль первых трех видов опиоидных рецепторов — мю (μ), дельта (Δ) и каппа (κ).

Тема 15: Доказательная медицина в педиатрии.

Что такое доказательная медицина?

Определение понятия и исторические перспективы

Единого определения термина "доказательная медицина" не существует, и в литературе его можно встретить более чем в 10 вариантах. Наиболее употребляемым и официальным определением является формулировка, предложенная рабочей группой экспертов Evidence Based Medicine Working Group в 1993 году: доказательная медицина (evidence based medicine) - это раздел медицины, основанный на доказательствах, предполагающий поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств для использования в интересах больных.

Также существуют более узкие и альтернативные подходы к определению данного термина, например у Триши Гринхальх: доказательная медицина - это усиление традиционных навыков клинициста в диагностике, лечении, профилактике и других областях путем систематического формулирования вопросов и применения математических оценок вероятности и риска.

Однако, несмотря на отсутствие единого определения понятия "доказательная медицина", разные авторы под этим термином понимают:

- добросовестное, точное и осмысленное использование результатов наиболее доказательных из существующих клинических исследований для выбора методов лечения конкретных больных
 - гарантирование наиболее эффективного, безопасного и экономичного лечения, основанного на самых надежных из доступных доказательствах
 - сбор, интерпретацию и интеграцию надежных клинических данных, полученных в результате сообщений пациентов, наблюдений специалистов и при проведении испытаний
 - технологию поиска, анализа, обобщения и применения медицинской информации, позволяющую принимать оптимальные клинические решения
 - процесс непрерывного самоуправляемого обучения, позволяющий интегрировать наиболее надежные из существующих доказательства с индивидуальным опытом
 - набор эволюционирующих принципов, стратегий и тактик в лечении
 - новую парадигму клинической медицины, отличающуюся от прежней меньшим воздействием субъективного фактора на выбор критериев диагностики и терапии и требующую от врача критической оценки мнений различных экспертов и результатов клинических исследований
 - технологию получения достоверной и доказательной информации при осуществлении исследований, начиная от доклинического уровня, заканчивая организацией и администрированием в здравоохранении.
- Таким образом, различные формулировки содержат общий конструктивный момент: потенциальные возможности доказательной медицины позволяют дополнить интуицию и квалификацию врача, мнения авторитетных экспертов и рекомендации популярных руководств и справочников новейшей и достоверной информацией о наиболее эффективных, безопасных и экономичных современных подходах к лечению на государственном, региональном, популяционном, субпопуляционном и индивидуальном уровнях, способствуя выбору оптимального варианта решения в каждом конкретном случае. Кроме того, доказательная медицина не ограничивается только клиническими исследованиями лекарственных средств, ее принципы применимы к любой области медицины и подразумевают комплексный анализ всех материалов, использующихся при создании и усовершенствовании любой медицинской технологии. Под медицинской технологией понимается совокупность методов (приемов, способов) лечения, диагностики, профилактики, реабилитации, средства (нескольких средств), с помощью которых данный метод осуществляется, а в некоторых случаях и способ получения средства, применяемого в данной технологии (приказ

ОҢТҮСТІК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Минздравсоцразвития № 6317). Впервые в печати термин "доказательная медицина" появился осенью 1990 года в Канаде в издании университета МакМастер в следующем контексте: "При повседневном использовании методов диагностики, лечения и профилактики необходимо придерживаться просвещенного скептицизма. Такой подход, получивший название доказательной медицины, основан на концепции, изложенной в руководстве "Клиническая эпидемиология". При этом основы упомянутой концепции действительно были развиты британскими эпидемиологами Ричардом Доллом и Арчи Кокрейном на основе принципов количественного экспериментального дизайна, предложенных в 20-х годах прошлого столетия Рональдом Фишером. Однако из этого не следует, что медицина, основанная на доказательствах, появилась лишь в начале или, более того, в конце XX века. Развитие научных подходов в медицине продолжается более 2,5 тысячи лет, со времен Гиппократы. Тысячу лет назад Абу Али Ибн Сина (Авиценна) упоминал в своем трактате о теории проведения "клинических исследований". В XV веке армянский врач и естествоиспытатель Амирдовлат Амасиаци в своем трактате "Ненужное для неучей" сформулировал 7 основных условий, которых он рекомендует придерживаться при проведении испытаний лекарств, при этом они перекликаются с принципами, лежащими в основе современных клинических исследований. В Париже в середине XIX века Пьер Шарль Александр Луи предложил принципы статистического анализа в оценке медицинского лечения. Таким образом, в течение всего этого времени в разных странах происходило формирование и усовершенствование методов доказательств, начиная от мнения отдельного специалиста до формирования единых национальных стандартов. С 90-х годов XX века по настоящее время окончательно произведена формулировка проблемы и очерчен круг вопросов, связанных с доказательностью информации, в том числе и в медицине. Это связано с процессами глобализации и осознанием необходимости интеграции усилий всего человеческого сообщества в решении насущных проблем существования и развития. В свете данных процессов происходит формирование единых, всеобщих критериев оценки эффективности способов и методов диагностики, лечения и профилактики, в том числе и фармакотерапевтических, а также подходов к доклиническим исследованиям, методов производства и получения лекарственных средств (GLP, GCP, GSP, GPhP, GMP и т.д.). Типы проводимых исследований. Общие требования к качеству проведения исследований. Прежде чем приступить к описанию требований, предъявляемых к качеству результатов исследований, претендующих на право явиться основой для выработки оптимальных и надежных рекомендаций, стратегий и тактик лечения, представляется необходимым рассмотреть вопрос о том, какие вообще исследования возможны и что является предметом изучения в рамках каждого из них. Все исследования можно подразделить на 2 типа - первичные и вторичные. К первичным исследованиям относятся: а) эксперименты на животных или добровольцах в искусственных и контролируемых условиях; б) клинические испытания, при которых вмешательство, например, лекарственную терапию, проводят на группе пациентов с последующим ее наблюдением; в) исследования, при которых различные параметры (гигиенические, физиологические, эпидемиологические и т.д.) измеряют в группах людей. Вторичные исследования — это: а) обзоры (несистематические - обобщение результатов первичных исследований; систематические - обобщение первичных исследований на основе жестких критериев; метаанализ - обобщение количественных данных нескольких исследований); б) клинические рекомендации - сформулированные выводы из первичных исследований, касающихся требований к действиям врача; в) анализ принятия решений - на основе первичных исследований формирует подходы к управлению здравоохранением или распределению ресурсов, позволяет строить "древо" решений, которые принимают врачи, пациенты или администраторы при выборе способов лечения или при распределении ресурсов; г) экономический анализ - на основе результатов первичных исследований делает вывод о целесообразности финансирования определенных вмешательств. Достоверность результатов, полученных в ходе различных исследований, определяется применением международных рекомендаций и стандартов: на доклиническом этапе исследования — применением международных стандартов качественной лабораторной практики GLP (Good Laboratory Practice); на клиническом этапе исследования - применением международных стандартов качественной клинической практики GCP (Good Clinical Practice), международных мультицентровых клинических испытаний (ММКИ); при использовании биостатистики (во время планирования исследования, обработки и анализа полученных данных) — применением международных стандартов качественной статистики GSP (Good Statistical Practice); при производстве, транспортировке, хранении и отпуске лекарств - соблюдением международных стандартов производства

QOŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

лекарств и аптекарских стандартов GMP (Good Manufactured Practice), GPhP (Good Pharmaceutical Practice). О доказательности и информативности результатов, полученных в ходе различных исследований, можно судить по принятым критериям качества доказательств. Так, по экспертной оценке Шведского совета по технологии оценивания качества доказательств в здравоохранении, доказательства по качеству распределяются (по нарастающей): • описание отдельных случаев • результат наблюдений • поперечные (перекрёстные) исследования (клинико-эпидемиологические - сбор данных в определенный момент в прошлом - анализ историй болезней и т.д.) • исследования типа "случай-контроль" (для выявления этиологии заболеваний - определение патогенного фактора в прошлом) • когортные исследования (две или более группы, дополнительные наблюдения за здоровыми лицами, используют для прогноза заболеваемости) • нерандомизированные испытания с историческим контролем • нерандомизированные испытания с одновременным контролем • рандомизированные двойные слепые контролируемые испытания • систематические обзоры и метаанализы. Доклинический этап исследований В Российской Федерации проведение доклинических исследований регламентируют следующие нормативные правовые акты: Федеральный закон "О лекарственных средствах" от 22.06.1998 г. (последняя редакция от 22.08.2004 г.), статья 36 "Доклинические исследования лекарственных средств", Приказ № 267 от 19.06.2003 г. "Об утверждении правил лабораторной практики", "Правила лабораторной практики (GLP) в РФ". На основании и с учетом вышеуказанных нормативных документов составлено "Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ", Москва, 2005, под редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева, которое соответствует в большей части международным рекомендациям "Good Laboratory Practice for non clinical laboratory" (США) и "OECD Principles on Good Laboratory Practice" (Евросоюз). Именно данное "Руководство" в настоящее время является настольной книгой российского исследователя, проводящего экспериментальное изучение новых фармакологических веществ. Доклинические исследования лекарственных средств должны проводиться с учетом ряда общих принципов. Во-первых, любое исследование проводится по утвержденному плану с ведением протокола и последующим составлением отчета. Во-вторых, исследования на животных проводятся в соответствии с международными правилами и этическими нормами. В-третьих, производство, хранение и обращение с исследуемым лекарственным средством должно осуществляться в соответствии с правилами GMP, а использование - с утвержденным протоколом исследования. В-четвертых, исследование должны проводить лица, имеющие необходимое образование, подготовку, квалификацию и опыт работы. И, наконец, в-пятых, обязательным условием является функционирование системы обеспечения и контроля качества проводимых исследований как со стороны руководителя исследований, так и лиц, ответственных за мониторинг, из числа сотрудников, не участвующих в исследовании. Требования GLP к уровню проведения экспериментальных (доклинических) испытаний можно условно разделить на две составляющие. Первая - это требования и рекомендации по планированию и проведению экспериментов, подразумевающие наличие четкой структуры исследования и соблюдения общепринятых международных норм при его выполнении. Таким образом, необходимыми условиями проведения доклинического исследования лекарственных средств являются: • наличие протокола исследования, отражающего цели работы и методы, используемые для достижения этих целей; помимо цели и задач, протокол включает в себя сведения об исследуемом лекарственном средстве, сведения о препарате сравнения, используемые методы исследования, описание используемой тест-системы, способы и пути введения исследуемого вещества и препарата сравнения, схему исследования и ее обоснование, этические и правовые нормы, оценку эффективности и безопасности исследуемого вещества, описание методов статистической обработки результатов, порядок составления отчета и использованную для планирования проведения экспериментов литературу • проведение экспериментов только на здоровых животных • наличие контрольной группы • использование рандомизации • наличие препарата сравнения • использование в работе стандартных операционных процедур, в том числе и при содержании, кормлении и уходе за животными • применение рекомендуемых тест-систем (схем испытаний и воспроизведения моделей заболеваний) • использование общепринятых и адекватных для каждого конкретного случая методов статистической обработки. В ходе экспериментов должны вестись четкие записи результатов, при этом первичные данные должны немедленно регистрироваться, подписываться и датироваться для исключения возможности переписывания или подмены. После окончания проведения исследования все материалы должны передаваться в архив. При составлении отчетов по проведенным исследованиям необходимо

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

придерживаться рекомендованной формы, позволяющей в дальнейшем полно и подробно анализировать полученные данные и делать соответствующие заключения. Также неотъемлемой частью проведения доклинических исследований является соблюдение конфиденциальности в отношении любых данных, полученных в ходе исследования, в соответствии с законодательством Российской Федерации. Вторая составляющая требований GLP - это требования к материально-технической базе при проведении доклинических исследований. Так, например, помещения, предназначенные для подобного рода работ, должны располагаться и эксплуатироваться таким образом, чтобы обеспечить качественное выполнение исследования. Обязательно наличие вивария, соответствующего требованиям санитарно-эпидемиологического и ветеринарного законодательства, который позволяет осуществлять изоляцию вновь поступающих и больных животных, отдельно содержать различные виды животных с соблюдением рационов и режимов кормления, светового режима и т.д. Оборудование и измерительная техника, используемые для проведения доклинических испытаний, обязательно должны проходить метрологический контроль и калибровку в установленном порядке. Все исследуемые и стандартные вещества должны быть изготовлены в соответствии с требованиями GMP и GPhP. В процессе хранения и использования веществ необходимо строго соблюдать температурный режим, условия и сроки хранения, обеспечивать меры безопасности и т.д. Клинический этап исследований Проведение клинических исследований в РФ регламентирует Федеральный закон "О лекарственных средствах", в состав которого входит ряд статей, посвященных различным аспектам организации клинических испытаний. К ним относятся: статья 37. Разрешение и проведение испытаний лекарственных средств; статья 38. Правовая основа проведения клинических исследований лекарственных средств и финансирования клинических исследований; статья 39. Клинические исследования лекарственных средств; статья 40. Права пациентов, участвующих в клиническом исследовании; статья 41. Обязанность субъектов обращения лекарственных средств сообщать о случаях побочных действий и об особых взаимодействиях лекарственных средств с другими лекарственными средствами. В настоящее время клинические исследования принято подразделять на следующие фазы: I фаза - клинико-фармакологическое исследование (служит для изучения фармакокинетических свойств и подтверждения безопасности нового лекарственного средства (5-10 добровольцев); II фаза - пилотные (фаза Па) и контролируемые (фаза Пб) исследования (100-200 больных); Па - поиск дополнительных фармакологических свойств изучаемых веществ; Пб - контролируемые исследования (контроль исходного состояния, плацебо-контроль, активный контроль); обязательна рандомизация для исключения отличий больных в группах по половому признаку, возрасту, тяжести заболевания и т.д. (обычно I и II фазы клинических исследований проводят совместно); III фаза - расширенные клинические исследования (рандомизация, плацебо-контролируемые, неконтролируемые, иногда многоцентровые); IV фаза - пострегистрационные исследования - изучение возможностей для расширения показаний к применению лекарственных средств, усовершенствования режимов назначения и схем лечения (ретроспективные - проводятся на основании прошлого опыта, проспективные - планируются на перспективу до начала набора больных и проводятся по общему протоколу).

Приложение 1

Основная литература:

- Фармакология :оқуқұралы = Фармакология : учебное пособие / Г. М. Пичхадзе [т.б.]. - М. : "Литтерра", 2016. - 504 бет
- Katzung, Bertram G. Basic and Clinical Pharmacology [Text] : textbook / Katzung Bertram G. - 14 nd ed. - [S. l.] : McGraw-Hill education, 2018. - 1250 p.
- Goodman and Gilman's , A. The Pharmacological Basis of Therapeutics [Text] : textbook / Goodman & Gilman's A. ; editor L. L. Brunton . - 13 nd ed. - New York : McGraw-Hill Education, 2018. - 1419 p.
- Стикеева, Р. Қ. Фармакология-1: оқуқұралы / Р. Қ. Стикеева. - Алматы :Эверо, 2016. - 148 бет.с.
- Харкевич, Д. А. Основы фармакологии: учебник. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2015. - 720 с.
- Аляутдин, Р. Н. Фармакология : учебник.- М. : ГЭОТАР - Медиа, 2014. - 704 с. :
- Харкевич, Д. А. Фармакология :оқулық. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2014. - 784 бет.
- Рахимов, Қ. Д. Фармакология :оқуқұралы. - Алматы : ЖШС "Жания-Полиграф", 2014. - 554 бет.с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Орманов, Н. Ж. Фармакология. 1-кітап :оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Алматы :Эверо, 2013. - 656 бет.с.

Орманов, Н. Ж. Фармакология. 2-кітап :оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Алматы :Эверо, 2013. - 512 бет.с.

Фармакология : учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2013. - 832 +эл.

Орманов, Н. Ж. Фармакотерапия. 1-кітап :оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Шымкент : ЮКГФА, 2012. - 500 бет.с.

Орманов, Н. Ж. Фармакотерапия. II-кітап:оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Шымкент : ОҚМФА, 2012. - 416 бет.с. -

Копасова, В. Н. Фармакология : учеб.пособие / В. Н. Копасова. - М. :Эксмо, 2011. - 352 с.

Орманов, Н. Ж. Фармакология. 1-ші кітап:оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. – Шымкент : Б. ж., 2010. - 664 бет.с.

Орманов, Н. Ж. Фармакология. 2-ші кітап : оқулық / Н. Ж. Орманов , Л. Н. Орманова. – Шымкент : Б. ж., 2010. - 492 бет.с.

Дополнительная литература:

Фармакология :нұсқаулық = Фармакология : руководство / Г. М. Пичхадзе [т.б.]. - М. : "Литтерра", 2017. - 640 бет.с.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16.-е издание.перераб., доп. и испр. М. Новая волна. 2017. – 1216 с.

Дәнекерұлпаларауруларыныңфармакотерапиясы: оқулық / З. А. Керимбаева [ж.б.]. - Алматы :Эверо, 2016. - 184 б. с.

Микробқа қарсы дәрілердің фармакологиясы: оқу құралы /Т. А. Муминов [ж/б.]; қаз. тіл. ауд. Н. М. Малдыбаева.- Алматы : Литер Принт. Казахстан, 2016.-552 бет.с.

Фармакология антимикробных средств : учеб.пособие / Т. А. Муминов. - Алматы : Литер Принт. Казахстан, 2016. - 784 с. -

Фармакология:руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / под ред. Д. А. Харкевича. - 6-е изд., испр. и доп. ; Рек. учебно-методическим объединением по мед. и фарм. образованию вузов России. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2014. - 512 с.

Рахимов, Қ. Д. Фитофармакология. Фармакология - Тезаурус. : оқу құралы = Фитофармакология. Фармакология -Тезаурус : учеб. пособие. - Алматы : ЖШС "Жания-Полиграф", 2015. - 528 с.

Фармакология негіздері және рецептурасы : оқулық / М. З. Шайдаров [ж/б.]. - Астана :Ақнұр, 2014. - 398 бет. с.

Основы фармакологии с рецептурой : учебник / М. З. Шайдаров [и др.]. - Астана :Ақнұр, 2014. - 406 с.

Жаугашева, С. К. Фармакологический глоссарий/ С. К. Жаугашева, Н. Т. Дилдабекова, Рашид. Саджид = Фармакологиялық глоссарий / сөздік = PHARMACOLOGIC GLOSSARY : соварь. - 2-е изд ; Утв. и рек. к изд. Ученым советом КГМУ. - Алматы : Эверо, 2013. - 132 с.

Аскорыту ағзалары ауруларының фармакотерапиясы.: оқу құралы/ Н.Ж. Орманов, Г.Ж. Садырханова. 2013.

Тыныс алу жолдары ағзалары ауруларының фармакотерапиясы.: оқу құралы/ Н.Ж. Орманов. 2013.

Орманов, Н. Ж. Жалпы рецептура. Жалпы фармакология : оқуқұралы .- Шымкент : "RISO", 2013. - 76 бет.с.

Орманов , Н. Ж. Фармакологический справочник лекарственных препаратов (классификация, номенклатура, механизм действия и показания к применению) : учеб.-методическое пособие /ЮКГФА. - ; Утв. на ученом Совете ЮКГФА. - Алматы :Эверо, 2013. - 138 с.

Орманов, Н. Ж. Жалпы рецептура. Жалпы фармакология :оқуқұралы / Н. Ж. Орманов, Н. Р. Сырманова, Л. Н. Орманова ; ҚРденсаулықсақтауминистрлігі; ОҚММА. - Алматы :Эверо, 2012. - 102 бет.с.

Фармакология терминдері мен түсініктері. Тезаурус қазақ-орыстілдерінде : оқуқұралы ; Ред. басқ. Қ. Д. Рахимов. - Алматы : Б. ж., 2011. - 449 бет.с.

OŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-41/ 57 из стр 1

Орманов, Н. Ж. Фармакология кесте мен сызбасы : оқу-әдістемелік құрал. - Алматы : Эверо, 2011. - 368 бет.с.

Орманов, Н. Ж. Фармакология кесте мен сызда: оқу құралы / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова ; ОҚМФА. - Шымкент : ОҚМФА, 2011. - 360 бет.с.

Фармакология терминдері мен түсініктері. Тезаурус қазақ-орыс тілдерінде: оқу құралы / ҚР Ұлттық ғылымақад; фармакология және токсикология ин-ты; Фармакология және фармация ассоц. Қаз.-Ресей мед. ун-ті ; Ред. басқ. Қ. Д. Рахимов. - Алматы : Б. ж., 2011. - 449 бет.с.

Электронные издания:

Асқорыту ағзалары ауруларының фармакотерапиясы. [Электронный ресурс]: Оқулық/ Керимбаева З. А., Орманов Н.Ж., Джакипбекова З.К., Орманов Т.Н. Шымкент, 2018ж.

Kharkevitch, D. A. Pharmacology [Электронный ресурс] : textbook for medical students / D. A. Kharkevitch. - Электрон.текстовые дан. (83.9Мб). - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2017. - эл. опт. Диск

Фармакология [Электронный ресурс] : оқу құралы / ред. бас. Г. М. Пичхадзе = Фармакология : учебное пособие / под ред. Г. М. Пичхадзе. - Электрон.текстовые дан. (43.0Мб). - М. : "Литтерра", 2016. - 504 бет с.

Майский, В. В. Фармакология с общей рецептурой [Электронный ресурс] : учебник для мед. училищ и колледжей / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - Электрон.текстовые дан. (36,1 МБ). - М. : Издательская группа "ГЭОТАР- Медиа", 2011. - 240 с.

Аляутдин, Р. Н. Фармакология [Электронный ресурс] : учебник для среднего проф. образования / Р. Н. Аляутдин, Н. Г. Преферанский, Н. Г. Преферанская. - Электрон.текстовые дан. (44,6 МБ). - М. : Издательская группа "ГЭОТАР- Медиа", 2010.-704 с.

Харкевич, Д. А. Фармакология [Электронный ресурс] : учебник . - Электрон. текстовые дан. (62,1 МБ). - М. : Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2010. - 752 с.

Фармакология [Электронный ресурс] : учебник для мед училищ и колледжей / под ред. Р. Н. Аляутдина. - Электрон.текстовые дан. (43,0 МБ). - М. : Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2010. - 832 с.