

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по УВР и МП
д.м.н., доцент
И.А. Соловьёва
29" июня 2022

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

по дисциплине **Клиническая фармакология**

для подготовки обучающихся по основной профессиональной
образовательной программе высшего образования - программе подготовки
кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности
31.08.30 Генетика

Красноярск
2022

Практическое занятие №1

Тема: Общие вопросы лекарственной терапии.

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Клиническая фармакология способствует улучшению качества оказания медицинской помощи путем рационального использования лекарств как отдельно взятыми пациентами, так и целыми популяциями вне зависимости от их места проживания. Клинический фармаколог – это эксперт в области критической оценки новых и старых методов лечения. Для этого он использует результаты исследований в области применения лекарств, включая фармакогенетические и фармакоэпидемиологические исследования. Концепция персонализированной медицины – это концепция, согласно которой лекарственная фармакотерапия основывается на фармакогенетических или других индивидуальных характеристиках отдельно взятого пациента.

Формируемые компетенции: УК-1 ПК-1 ПК-5 ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 4 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	180.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль	20.00	Тесты по теме, ситуационные

	знаний (письменно или устно)		задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Основы рациональной фармакотерапии. Виды фармакотерапии. Цели и задачи рациональной фармакотерапии. Этапы рациональной фармакотерапии. Персонализированный выбор ЛС. Фармакологический анамнез. Выбор лекарственного средства и режима дозирования, вопросы хронофармакологии. Понятие о фармакологическом тесте и примеры применения фармакологических тестов. Титрование дозы лекарственного средства. Контроль эффективности и безопасности при проведении фармакотерапии. Приверженность больного лечению.

Содержание темы

Основы рациональной фармакотерапии

Фармакотерапия - один из основных методов лечения большого числа заболеваний человека. Специалисты в области фармакотерапии разрабатывают научную систему применения ЛС, и в настоящее время это направление клинической медицины развивается быстрыми темпами.

Фармакотерапию относят к синтетическим дисциплинам; она базируется на современных методах клинической диагностики, методологии доказательной медицины и клинической фармакологии.

Виды фармакотерапии

По характеру проведения выделяют несколько видов фармакотерапии .

- Этиотропная фармакотерапия - направлена на искоренение причины заболевания.
- Патогенетическая фармакотерапия - воздействует на пути развития заболевания.
- Заместительная фармакотерапия - вводимые ЛС компенсируют жизненно важные субстраты, синтез которых в организме затруднен или отсутствует.
- Симптоматическая фармакотерапия - блокирует отдельные синдромы или симптомы, отягощающие жизнь больного.
- Общеукрепляющая фармакотерапия - направлена на восстановление нарушенных звеньев адаптационной системы организма.

- Профилактическая фармакотерапия - направлена на предупреждение развития острого процесса или удлинение ремиссии.

При остром развитии болезни чаще всего проводят этиологическую или патогенетическую фармакотерапию. При обострении хронических заболеваний выбор фармакотерапии зависит от характера тяжести и локализации процесса, возраста и пола, состояния компенсаторных систем, и в большинстве случаев лечебный процесс включает все виды фармакотерапии. В лечении любого вида можно по-разному использовать лекарственные технологии, предоставляемые клинической фармакологией.

Успехи фармакотерапии последнего десятилетия тесно связаны с развитием принципов и технологий доказательной медицины, на базе которых регламентируется обоснованная фармакотерапия. Результаты проведенных исследований (уровень доказательности А) способствуют внедрению в клиническую практику новых технологий, направленных на замедление развития болезни и отсрочку тяжелых и летальных осложнений (применение β -адреноблокаторов и спиронолактона при лечении ХСН; ингаляционных глюкокортикоидов при бронхиальной астме; ингибиторов АПФ при сахарном диабете и т.д.). Доказательная медицина обосновывает и расширяет показания к длительному и даже пожизненному применению ЛС.

Связь между клинической фармакологией и фармакотерапией настолько тесная, что порой трудно провести между ними грань, поскольку они базируются на общих принципах, ставят перед собой общие цели и задачи: проведение эффективного, грамотного, безопасного, рационального, индивидуализированного и экономного лечения.

Фармакотерапия определяет стратегию и цель лечения, а клиническая фармакология обеспечивает тактику и технологию достижения этой цели.

Цели и задачи рациональной фармакотерапии

Основные элементы тактики и технологии рациональной фармакотерапии у конкретного больного включают решение следующих задач:

- определение показаний к фармакотерапии;
- выбор ЛС или их комбинации;
- выбор путей и способов введения, а также выбор лекарственных форм;
- определение индивидуальной дозы и режима дозирования ЛС;
- коррекция режимов дозирования ЛС в процессе фармакотерапии;
- выбор критериев, методов, средств и сроков контроля фармакотерапии;
- обоснование сроков и длительности фармакотерапии;

- определение показаний и способ отмены ЛС. Первоочередной вопрос, возникающий при назначении лечения, - о необходимости применения ЛС у конкретного больного. При наличии такой необходимости ЛС можно использовать, если вероятность терапевтического эффекта превосходит вероятность связанных с ними нежелательных последствий.

Принцип рациональности лежит в основе построения тактики фармакотерапии в конкретной клинической ситуации, анализ которой позволяет обосновать выбор наиболее подходящих к конкретной ситуации ЛС, лекарственных форм, доз и путей введения препаратов, а также предполагаемую длительность фармакотерапии. Последняя определяется с учетом как предполагаемой динамики болезни, так и ожидаемой динамики фармакологического эффекта, а также возможности формирования различных видов лекарственной зависимости.

Фармакотерапия не показана, если болезнь не тягостна для больного и прогнозируемый ею исход не зависит от применения ЛС, а также в тех случаях, когда нелекарственные способы болезни не менее успешны, будучи безопасными, либо имеют преимущества или неизбежны (например, необходимость экстренной хирургической операции).

Цели и задачи фармакотерапии во многом определяются видом фармакотерапии и могут различаться при этиологическом и патогенетическом виде лечения.

Например, цель и задача фармакотерапии при симптоматическом виде лечения в острой ситуации: снятие тягостных симптомов, ощущений душевного дискомфорта, купирование боли, снижение лихорадки и т.д. При патогенетическом лечении, в зависимости от характера течения болезни (острое, подострое или хроническое), задачи фармакотерапии могут существенно различаться и определять различные технологии применения ЛС.

Например, при гипертоническом кризе должна быть решена задача быстрого устранения симптомов гипертонического криза, снижение риска последствий и осложнений снижения АД до необходимого этому больному уровня. В такой ситуации лекарственное средство или комбинацию ЛС применяют в технологии фармакологического теста. При длительной высокой и стойкой артериальной гипертензии можно проводить «ступенчатое» снижение АД, и патогенетическое лечение решает как ближайшие цели (устранение симптомов болезни), так и стратегическую цель - продление жизни, обеспечение качества жизни, уменьшение риска развития осложнений артериальной гипертензии (инсульта и инфаркта миокарда). В ходе патогенетического лечения могут быть использованы

различные технологии обеспечения индивидуализированной фармакотерапии.

Этапы рациональной фармакотерапии

Задачи фармакотерапии решаются поэтапно.

- Постановка диагноза и определение тяжести состояния больного.
- Оценка функционального состояния органов и систем, участвующих в фармакокинетических и фармакодинамических процессах ЛС.
- Выбор вида фармакотерапии, необходимого для данного пациента.
- Выбор группы ЛС. Обычно осуществляют по ведущему или основному заболеванию (синдрому). Формулируют цели и задачи лечения конкретного больного, исходя из нозологии или синдромов, остроты течения и тяжести заболевания, знаний общих принципов лечения данной патологии, возможных осложнений, предшествующего лекарственного и нелекарственного лечения. Принимают во внимание прогноз заболевания, особенности проявления болезни у конкретного больного.

• Персонализированный выбор ЛС в соответствии с индивидуальными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики, соблюдая следующие принципы:

- необходимо знать, какие ферменты биотрансформации и транспортеры участвуют в фармакокинетических процессах ЛС;
- необходимо иметь информацию о влиянии ЛС на ферменты биотрансформации и транспортеры (индукция / ингибирование);
- если пациент принимал ЛС, выступающие индукторами / ингибиторами ферментов биотрансформации и транспортеров, то необходимо оценить их активность;
- если в популяции, к которой относится больной, полиморфизм генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры, встречается более чем у 5% лиц, то существует необходимость фармакогенетического тестирования.

Начиная лечение, врач должен прогнозировать стратегический результат, определять необходимый уровень восстановления функциональных нарушений на различных этапах лечения: выведение из острого состояния, стабилизация состояния и др. Иначе говоря, врач должен конкретизировать величину желаемого эффекта.

Сложнее конкретизировать и выбирать параметры контроля при применении ЛС «метаболического» типа. В этих случаях оценка действия ЛС может проходить опосредованно, с привлечением методик доказательной медицины или метаанализа. Например, для подтверждения эффективности применения триметазидина при лечении ИБС было необходимо провести

многоцентровое проспективное исследование и оценить целесообразность его применения (снижение частоты осложнений ИБС в группе исследования по сравнению с контрольной группой).

Формируемые на 1-м, 2-м и 3-м этапе фармакотерапии цели и задачи лечения во многом зависят от психологических особенностей больного, степени его доверия врачу, его приверженности лечению. Исходя из особенностей течения заболевания (синдрома), степени нарушения функций у больного, определяют также основные патофизиологические звенья развития болезни, предполагаемые мишени и механизмы действия ЛС. Иначе говоря, устанавливают спектр необходимых для больного фармакодинамических эффектов ЛС. Определяют желательные (или необходимые) фармакокинетические характеристики лекарственного средства и необходимую лекарственную форму. Таким образом, получают модель оптимального лекарственного препарата для конкретного больного.

На 4-м этапе фармакотерапии врач выбирает фармакологическую группу или группы ЛС, обладающих необходимым набором (спектром) фармакодинамических эффектов.

На 5-м этапе фармакотерапии выбирают лекарственное средство внутри группы, учитывая фармакокинетические и фармакодинамические данные, а также определяют дозу, кратность введения, методы контроля эффективности и безопасности выбранного ЛС применительно к конкретному больному. Выбираемое ЛС должно быть оптимальным (или приближаться к оптимальному).

Фармакологический анамнез

На 2-м и 3-м этапе фармакотерапии существенное значение для принятия решений имеет тщательно и целенаправленно собранный фармакологический анамнез. Его значение при выборе ЛС можно сравнить со значением анамнеза заболевания для установления диагноза. Эти сведения позволяют избежать ошибок при непереносимости ЛС (аллергические, токсические реакции), получить представление об эффективности или отсутствии эффекта от ранее применяемых ЛС. В ряде случаев можно выявить причину низкой эффективности или развития НЛР: низкая доза ЛС, нарушение правил приема и др.

Сведения, полученные при сборе фармакологического анамнеза, могут существенно повлиять на выбор первичного ЛС или на его начальную дозу, изменить тактику лекарственного лечения.

Например, указание в анамнезе на отсутствие эффекта при применении эналаприла в дозе 5 мг при артериальной гипертензии у больного сахарным диабетом 2-го типа может позволить связать отсутствие эффекта с низкой

дозой препарата. Указание в анамнезе на ускользание диуретического эффекта у больного ХСН при длительном применении фуросемида поможет изменить тактику лечения и послужит показанием к назначению комбинированной терапии: присоединение спиронолактона или других калийсберегающих диуретиков или препаратов калия (в зависимости от причин возникновения толерантности к фуросемиду). Отсутствие эффекта от лечения ингаляционными глюко-кортикоидами у больного бронхиальной астмой на самом деле может быть следствием нарушения техники проведения ингаляций.

Выбор лекарственного средства и режима дозирования

В последние годы лечение часто начинают с регламентированных ЛС. Регламентированные препараты первого выбора при многих распространенных заболеваниях хорошо известны и, как правило, часто применяются при данной патологии. Препараты первого выбора включены в государственный перечень жизненно важных ЛС, указаны в формуляре лечебного учреждения и предложены в утвержденных стандартных схемах лечения для рассматриваемой категории больных.

Если определенный вами оптимальный препарат приближается по своим фармакодинамическим эффектам и фармакокинетическим параметрам к регламентированному препарату, то последний может стать препаратом первого выбора.

3-й этап фармакотерапии достаточно сложен, и возможны разные варианты решения его задач. Так, при указании в анамнезе на непереносимость или достоверное отсутствие эффекта при применении регламентированного препарата, выбирают другой препарат, соответствующий оптимальному лекарственному средству. Он тоже может оказаться регламентированным препаратом, а может в конкретной клинической ситуации возникнуть необходимость принятия нестандартного решения в отношении назначения ЛС.

Выбрав препарат, необходимо уточнить информацию о начале, периоде максимального действия, фармакодинамических эффектах, как основных, так и нежелательных, обязательно соотнести риск развития НЛР с сопутствующими заболеваниями и синдромами у конкретного больного и иногда, признав свою ошибку, уже на этом этапе отказаться от применения такого лекарственного средства. Например, при наличии всех показаний к применению у больного нитратов, необходимо отказаться от их применения у пациента с глаукомой или при наличии у него внутричерепной гипертензии.

С учетом предназначения и в зависимости от длительности действия вводимого ЛС определяют разовую суточную (а иногда и курсовую) дозу.

При определении разовой дозы критерий ее адекватности - требуемый терапевтический эффект в ожидаемые сроки действия ЛС после его однократного применения.

Лечение обычно начинают с регламентированной средней дозы, обеспечивающей терапевтическую концентрацию ЛС в организме при избранном пути введения, и рекомендованного режима его дозирования. Индивидуальная доза - это отклонение от средней дозы, требующееся для конкретного случая.

Необходимость уменьшения дозы возникает:

- в связи с возрастными особенностями;
- при нарушении систем элиминации ЛС;
- при нарушении гомеостаза;
- вследствие повышенной чувствительности или ограничения числа рецепторов в органах-мишенях (например, для сердечных гликозидов при миокардите);
- при гиперчувствительности больного к данному препарату;
- при риске возникновения перекрестных аллергических реакций.

Дозы выше среднего необходимы при снижении биодоступности ЛС, низкой чувствительности к нему больного, а также при применении препаратов с конкурентными свойствами или ЛС, ускоряющих метаболизм либо выведение данного препарата.

Индивидуальная доза лекарственного средства может существенно отличаться от средней дозы, указанной в справочниках и руководствах. В процессе применения ЛС дозу корректируют по наблюдаемому эффекту и могут ее изменять в зависимости от состояния больного и общего объема фармакотерапии.

Дозы ЛС, обладающих способностью к материальной и функциональной кумуляции, могут быть различными в начале лечения (начальная доза, насыщающая доза) и на его протяжении (поддерживающая доза). Для таких ЛС разрабатываются различные схемы начального дозирования, предусматривающие разную скорость наступления эффекта в зависимости от темпов насыщения (сердечные гликозиды, амиодарон и др.).

При необходимости индивидуальная доза лекарственного средства может быть изменена с учетом особенностей течения основного или сопутствующих заболеваний, фармакологического анамнеза, степени нарушения функции, прогнозируемых индивидуальных особенностей фармакокинетики.

Индивидуальный режим дозирования ЛС может быть разработан в соответствии с хронофармакологией, что повышает эффективность и безопасность фармакотерапии.

Хронофармакологическая технология - это превентивная хронотерапия, учитывающая время наступления максимального отклонения той или иной функции от нормы и фармакокинетику соответствующих ЛС. Например, назначение эналаприла больному артериальной гипертензией за 3-4 ч до максимального повышения АД (акрофазы АД) способствует повышению эффективности гипотензивного воздействия.

На хронофармакологическом подходе, учитывающем биологические ритмы, основано назначение всей суточной дозы системных глюкокортикоидов в первой половине дня для снижения риска вторичной надпочечниковой недостаточности

Понятие о фармакологическом тесте

Оценку индивидуальной реакции больного на первое применение лекарственного средства называют лекарственной пробой, или фармакологическим тестом.

Острый фармакологический тест (проба) - это важный технологический прием, используемый в фармакотерапии для индивидуализации лечения. Он позволяет установить степень и обратимость функциональных нарушений, переносимость выбранного лекарственного препарата. Фармакологическая проба помогает прогнозировать клиническую эффективность многих ЛС и определять индивидуальный режим их дозирования, особенно если первый эффект данного препарата коррелирует с последующим его действием.

Проведение пробы включает динамическое наблюдение за группой показателей, отражающих функциональное состояние той системы, на которую влияет выбранный лекарственный препарат. В классическом варианте исследование проводят в покое до еды, возможно при физической или иной нагрузке, с последующим ее повторением после приема лекарственного препарата. Длительность исследования определяется фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами препарата, а также состоянием пациента.

С помощью диагностических лекарственных проб в клинической медицине уже давно уточняют механизм и степень нарушения функций исследуемых органов или систем. Например, пробу с нитроглицерином широко использовали при реовазографических исследованиях, нагрузочную пробу с калием - для оценки метаболических нарушений в миокарде.

В современной функциональной диагностике часто применяют фармакологические тесты:

- стресс-эхокардиография с добутамином (для верификации диагноза ИБС, а также для выявления жизнеспособного миокарда у больных ХСН);
- эхокардиография с нитроглицериновым тестом (может дать информацию об обратимости рестриктивной диастолической дисфункции левого желудочка);
- электрокардиография (ЭКГ) с атропиновой пробой (для разграничения брадикардии, связанной с влиянием блуждающего нерва, и брадикардии, обусловленной органическим поражением миокарда);
- исследование функции внешнего дыхания с пробой, включающей β_2 -адреномиметики (сальбутамол) (для выявления обратимой бронхиальной обструкции), и т.д.

Фармакологический тест проводят с ЛС, имеющими эффект «первой дозы» или четкую зависимость между концентрацией и фармакологическим эффектом. Эта технология нецелесообразна, и ее не проводят при применении химиотерапевтических ЛС (препаратов) с длительным латентным периодом фармакологического действия.

Структура фармакологического теста предполагает целенаправленный временной контроль прогнозируемых фармакодинамических эффектов ЛС, как прямых, так и НЛР, с использованием доступных методов (уровней) контроля.

Применение ЛС в острой клинической ситуации, по сути, тоже является фармакологической пробой: врач оценивает его эффективность и безопасность. Например, введение фуросемида внутривенно наряду с контролем диуреза требует динамического наблюдения АД из-за риска его чрезмерного снижения, особенно в случае выделения большого объема мочи за короткое время. Кратность измерения АД врач определяет в зависимости от исходного АД, фармакологического анамнеза, а также в соответствии со своим опытом.

Фармакологическая проба с β_2 -адреномиметиком у больного бронхиальной астмой помогает решить диагностические задачи: обнаруженные гиперреактивность или необратимость обструкции повлияют на тактику дальнейшей фармакотерапии - потребуется присоединение противовоспалительных ЛС или увеличение их дозы и т.д.

Результаты фармакологической пробы способствуют определению эффективной и безопасной начальной дозы препарата. Выбор методов контроля при проведении фармакологического пробы должен соответствовать задачам исследования, а выбранные методы должны иметь необходимую разрешающую способность.

Сравнительная ценность методов объективного контроля фармакотерапии зависит от специфичности выявляемых с их помощью изменений для воздействия данного препарата. Преимущества имеют методы, позволяющие количественно характеризовать контролируемые изменения, но лишь при условии не меньшей их специфичности.

Титрование дозы лекарственного средства

Выбор режима дозирования лекарственного средства может быть стандартным, рекомендованным создателями лекарственного препарата.

На режим дозирования препарата могут влиять особенности течения заболевания. Режим дозирования можно корректировать по результатам фармакологического теста с учетом индивидуального ответа на лекарственный препарат.

В процессе лечения дозу препарата можно изменять в зависимости от динамики патологического процесса под влиянием фармакотерапии. В последние годы применяют технологию титрации, или титрования дозы, предполагающую медленное, ступенчатое повышение индивидуальной переносимой дозы препарата при строгом объективном контроле прогнозируемых НЛР и прямых фармакодинамических эффектов (например, подбор дозы β -адреноблокатора при ХСН).

Контроль эффективности и безопасности при проведении фармакотерапии

При проведении длительной или постоянной фармакотерапии контроль лечения осуществляют по индивидуальной программе, призванной обеспечить эффективную и безопасную индивидуализированную фармакотерапию.

Для решения задач курсовой фармакотерапии нужно знать:

- критерии, характеризующие стабилизацию состояния у данного больного;
- динамику параметров, отражающих эффективность и безопасность действия выбранного лекарственного препарата;
- период времени, через который должны наблюдаться начальные изменения контролируемых параметров;
- ожидаемое время наступления максимального терапевтического эффекта;
- время наступления стабилизации клинических показателей;
- критерии снижения дозы или отмены лекарственного препарата в связи с полученным клиническим эффектом;
- показатели, изменение которых может свидетельствовать об ускользании эффекта проводимого лечения;

- время и факторы риска возможного проявления НЛР;
- динамику параметров, отражающих возникновение НЛР.

По ответам на поставленные вопросы составляется программа контроля фармакотерапии больного. Она должна включать обязательные и факультативные методы исследования, определять их периодичность, последовательность и алгоритм применения. В некоторых случаях противопоказанием к применению ЛС становится отсутствие необходимого метода контроля (например, применение антиаритмических ЛС при отсутствии методов ЭКГ-мониторирования при сложных нарушениях ритма).

Если прием ЛС связан с высоким риском развития тяжелых НЛР у больных, нарушающих режим их приема, то приходится отказываться от применения таких препаратов, если врач не может быть уверен в выполнении больным рекомендаций по применению ЛС. Например, это касается пациентов со снижением памяти (при невозможности обеспечить контроль над приемом ЛС).

При лекарственном лечении больных хроническими заболеваниями, даже если больной получает только профилактическую терапию и находится в стадии ремиссии, осмотр надо проводить не реже 1 раза в 3 мес.

Особое внимание необходимо уделять режиму дозирования при длительном применении ЛС с малой терапевтической широтой. В таких случаях избежать развития тяжелых НЛР позволяет только лекарственный мониторинг.

При большой значимости параклинических методов обследования в контроле проводимой фармакотерапии и необходимости их использования врачебное наблюдение должно быть первичным.

Приверженность больного лечению

Приверженность больного лечению, или комплаентность (от англ. compliance - согласие), предполагает сознательное участие больного в подборе ЛС и самоконтроль фармакотерапии.

К основным факторам, неблагоприятно влияющим на приверженность больного лечению, относятся:

- отсутствие доверия или недостаточное доверие к врачу;
- непонимание больным истинного состояния своего здоровья и необходимости лекарственного лечения;
- невыполнение инструкций по применению лекарств, полученных от врача, обусловленное низким уровнем образования больного, снижением памяти, когнитивных функций у лиц пожилого возраста и (или) при психических расстройствах;
- сложная схема приема ЛС (больше 2 раз в сутки);

- большое число одновременно принимаемых ЛС, в том числе при назначении их врачами разных специальностей;
- улучшение самочувствия (больной может преждевременно прекратить лечение или изменить схему применения ЛС);
- развитие НЛР;
- искаженная, негативная информация о ЛС, полученная в аптеке, от родственников или знакомых;
- стоимость ЛС и материальное положение больного.

Неудовлетворительная приверженность больного к назначению ЛС (например, самовольная их отмена) может привести к возникновению НЛР, вплоть до тяжелых, опасных для жизни осложнений. Опасно и самовольное изменение режима дозирования ЛС, а также самостоятельное включение в схему лечения других препаратов.

Можно повысить приверженность больного лечению, если разъяснить следующие моменты:

- четко обозначать название ЛС;
- доступно объяснить цели приема ЛС;
- указать предполагаемое время наступления ожидаемого эффекта;
- дать инструкции на случай пропуска приема ЛС;
- указать продолжительность лечения;
- дать разъяснения о том, как выявлять НЛР;
- дать информацию о том, как ЛС влияют на жизнедеятельность больного (например, на вождение автомобиля);
- указать на возможное взаимодействие ЛС с алкоголем, пищей, курением.

Пожилым людям и больным со сниженной памятью необходимо дать письменную инструкцию по всей схеме фармакотерапии. Этой же категории больных можно рекомендовать заблаговременно помещать ЛС в контейнеры (баночки, коробочки, бумажные или полиэтиленовые пакеты и т.д.) с указанным временем приема.

Перспективное направление повышения приверженности пациентов лечению заключается в разработке систем образовательных программ для больных: создание школ для лиц с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, язвенной болезнью и другими заболеваниями. Необходимо обучение больных в рамках образовательных программ методам самоконтроля, в том числе с использованием индивидуальных средств контроля (пикфлоуметры, глюкометры, аппараты контроля АД, ЧСС и др.), самокоррекции лечения и своевременному обращению к врачу. Повышению

качества индивидуализированного воздействия способствует анализ представляемых больным дневников контроля лечения.

Итоги

Современная фармакотерапия стала основываться на принципах доказательной медицины, сутью которой является принятие решения врачом о назначении лекарственного средства с использованием результатов рандомизированных клинических исследований. Необходимо отметить, что доказательная медицина родилась в недрах клинической фармакологии. Однако проблемы недостаточно эффективной и безопасной фармакотерапии остаются актуальными. В настоящее время пришло понимание, что решить их можно с помощью методологии персонализированной медицины. Таким образом, сочетание методологий доказательной медицины и персонализированной медицины позволяет сформировать у врача «фармакологическое мышление у постели больного» (по Б.Е. Вотчалу, 1962) в отношении индивидуального применения пациентом лекарственных средств, в том числе с принципиально новыми механизмами действия, что должно принести пользу нашим пациентам.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Принципы рациональной фармакотерапии.
2. Роль хронофармакологии в повышении эффективности и в улучшении профиля безопасности лекарственных препаратов
3. Пути повышения приверженности больного к фармакотерапии

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст:электронный.URL:<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>

Дополнительная литература

2. Амбулаторно-поликлиническая терапия. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник / сост. А. И. Муртазин. - 2-е изд. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 480 с.- Текст:электронный. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970463260.html>
3. Коноплева, Е. В. Клиническая фармакология : учебник и практикум для вузов : в 2 ч. / Е. В. Коноплева. - Москва : Юрайт, 2022. - Ч.2. - 340 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/klinicheskaya-farmakologiya-v-2-ch-chast-2-490650#page/1>

Электронные ресурсы

1. Кокрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com>)

2. Инструкции к лекарственным препаратам (<http://www.grls.rosminzdrav.ru>)
3. Стандарты медицинской помощи (<https://cr.minzdrav.gov.ru>)
4. Книги, практические рекомендации, методические пособия по применению противомикробных лекарственных средств (<https://www.antibiotic.ru>)
5. Основные сведения по фармакогенетике (<https://www.pharmgkb.org/>)
6. Информационная база о лекарственных препаратах. (<http://www.drugs.com>)

Практическое занятие №2

Тема: Полипрагмазия в клинической практике Взаимодействие лекарственных средств. Особенности фармакотерапии в гериатрической практике

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): На занятии будут рассмотрены современные данные о распространенности, причинах и последствиях полипрагмазии, представлены существующие, научно-обоснованные, доказательные методы борьбы с полипрагмазией. Для реализации персонализированного подхода в проведении фармакотерапии необходимы общие принципы лекарственных взаимодействий и особенности применения лекарств у пожилых.

Формируемые компетенции: УК-1 ПК-1 ПК-5 ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 4 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного	20.00	Тестирование, индивидуальный

	уровня знаний и умений		устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	180.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Определение полипрагмазии. Основные факторы полипрагмазии. Виды лекарственных взаимодействий. Фармакодинамическое и фармакокинетическое взаимодействие. Образование комплексов и хелатных соединений. Изменение рН желудочного содержимого. Изменение состояния нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Особенности фармакотерапии пожилых.

Содержание темы

Термин «полипрагмазия» часто используется в медицинской литературе, однако общепринятого определения не существует. В отечественных литературных источниках полипрагмазия определяется как одновременное назначение большого количества лекарств, в том числе необоснованного их применения

Официальная медицина России определяет полипрагмазию, как одновременное назначение пяти и более ЛС. Как известно, полипрагмазия приводит к лекарственным взаимодействиям и способствует развитию НПР. Однако, в медицинской практике НПР могут возникать при необоснованном назначении одного ЛС, вне зависимости от профиля пациента, а лекарственное взаимодействие – при одновременном назначении двух и более ЛС. К тому же, в некоторых клинических ситуациях полипрагмазия и возникающее взаимодействие ЛС может быть клинически выгодным (усиливаются эффекты, нивелируются побочные эффекты и т.д.).

К основным факторам риска возникновения полипрагмазии относятся:

- 1) социодемографические факторы: возраст (особенно 85 лет и старше) – пожилые составляют 13% населения и потребляют 1/3 всех ЛС; европеоидная раса – различия в том, как люди воспринимают заболевания и как (чем) они лечатся; образование – может способствовать повышению обращаемости за медицинской помощью;
- 2) состояние здоровья: мультиморбидность; хронические заболевания, требующие мониторинга и частого посещения врача – гипертония, анемия, астма, стенокардия, дивертикулит, артрит, подагра, сахарный диабет и др.;
- 3) доступность здравоохранения: проблемы преемственности и согласованности при применении ЛС; доступность коммерческого здравоохранения.

Известно, что большое количество одновременно назначаемых ЛС является самым сильным фактором риска развития НПР, так как возрастает частота лекарственных взаимодействий. Лекарственное взаимодействие – это изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС. По литературным источникам известно, что при использовании 5 препаратов и менее частота НПР не превышает 5%, а при применении 6 и более ЛС она резко увеличивается – до 25%. По имеющимся данным, от 17% до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными и в 1/3 случаев приводят к летальным исходам. В тоже время, в подавляющем большинстве случаев, НПР являются прогнозируемыми, и, соответственно, их развития можно избежать. Так, в 2010г. была разработана и апробирована шкала стратификации риска НПР у госпитализированных пожилых пациентов – шкала GerontoNet. В результате исследования G. Onderc с соавторами установил, что серьезные НПР у людей пожилого и старческого возраста возникают в 64%. При наличии 8 и более баллов НПР развиваются в 21,7%, а количество назначаемых одновременно ЛС является самым сильным фактором риска развития НПР. В данном исследовании шкала GerontoNet показала хорошую чувствительность и специфичность. Поэтому она может быть использована в качестве инструмента выявления пациентов с высоким риском развития НПР для своевременной коррекции терапии с целью оптимизации фармакотерапии и снижении риска НПР

По данным ВОЗ одна из самых значительных социальных тенденций 21 века – это старение населения. Пожилые люди чаще болеют и, как показывают клинико-эпидемиологические исследования, могут иметь до 8 значимых хронических заболеваний (мультиморбидность), в связи с чем вынуждены получать большое количество ЛС. Полипрагмазия у лиц 60-69 лет встречается в 7,4- 28,6%, в возрасте ≥ 80 лет в 18,6-51,8% вне зависимости

от пола. Пациентам этих возрастных групп при наличии двух сопутствующих заболеваний в 20,8% случаев одновременно назначаются от 4 до 9 ЛС и в 1,1% – от 10 и более лекарств; пациентам с шестью и более сопутствующих заболеваний эти значения составляют 47,7% и 41,7% соответственно. При назначении лекарств в гериатрической практике необходимо помнить, что пожилые люди более склонны к возникновению серьезных НПР и непрогнозируемых лекарственных взаимодействий из-за полипрагмазии и физиологических изменений организма. Исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что НПР при приеме одного ЛС у пожилых возникают в 10%, при приеме свыше 10 препаратов практически в 100% случаев, а летальность при этом приближается к 10%. В процессе старения угнетается ферментативная активность печени, снижается клубочковая фильтрация, уменьшается содержание жидкости и мышечной массы, изменяется чувствительность рецепторов, снижается холинергическая передача, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Эти особенности организма могут приводить к изменению фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, значительно повышая частоту развития НПР. У лиц старших возрастных групп имеются мнестико-интеллектуальные нарушения, расстройства зрения и слуха, которые необходимо учитывать при проведении фармакотерапии с целью прогнозирования НПР. Таким образом, при проведении фармакотерапии у пожилых людей следует снижать частоту полипрагмазии для минимизации развития НПР. Многочисленные фармакоэпидемиологические исследования установили, что полипрагмазия является основным фактором развития НПР у больных пожилого и старческого возраста. В настоящее время в клинической практике для минимизации полипрагмазии используют методы анализа каждого лекарственного назначения и методы оптимизации фармакотерапии с помощью «ограничительных» перечней.

Взаимодействием лекарственных средств называется изменение эффективности и безопасности одного лекарственного средства при одновременном или последовательном его применении с другим лекарственным средством, а также ксенобиотиками, пищей, алкоголем, курением. К клинически значимым относят взаимодействия ЛС, изменяющие эффективность и безопасность фармакотерапии.

Рациональное комбинирование ЛС предполагает использование взаимодействия ЛС для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии. Однако взаимодействие ЛС может снижать эффективность фармакотерапии, такие сочетания называют нерациональными

комбинациями лекарственных средств. Например, почти все НПВС снижают эффективность ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии и ХСН.

Потенциально опасные комбинации лекарственных средств получаются вследствие взаимодействия ЛС, снижающего безопасность фармакотерапии. Потенциально опасные комбинации ЛС представляют серьезную клиническую проблему. По данным разных авторов, потенциально опасны 17-23% назначаемых врачами комбинаций ЛС. У больных, принимавших ЛС в потенциально опасных комбинациях, в 6-8% случаев развиваются НЛР. По статистическим данным, только в США ежегодно от НЛР, развившихся вследствие взаимодействия ЛС, умирает 160 000 больных, и обычно это обусловлено применением ЛС в потенциально опасных комбинациях. НЛР, возникающие при использовании ЛС в потенциально опасных комбинациях, представляют собой серьезную экономическую проблему, поскольку расходы на их лечение составляет половину от затрат, связанных с лекарственными осложнениями.

Виды взаимодействия лекарственных средств

По механизму возникновения взаимодействие ЛС бывает фармакокинетическим и фармакодинамическим.

Фармакокинетическое взаимодействие - это влияние одного лекарственного средства на фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) другого. Результат фармакокинетического взаимодействия - изменение концентрации лекарственного средства в плазме крови, а следовательно, и на специфических молекулах-мишенях ЛС (рецепторах, ферментах, ионных каналах и т.д.).

Фармакодинамическое взаимодействие - это влияние одного лекарственного средства на процесс образования и реализации фармакологического эффекта другого, при этом концентрация лекарственного средства в плазме крови может не изменяться. Чаще всего при фармакодинамическом взаимодействии одно лекарственное средство вмешивается в механизм действия другого.

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС может происходить на уровне всасывания, распределения, метаболизма и выведения.

Взаимодействие лекарственных средств при всасывании

Механизмы изменения всасывания в ЖКТ одних ЛС под влиянием других могут быть различными. В их числе:

- образование хелатных соединений и комплексов;
- изменение pH;

- влияние на нормальную микрофлору кишечника;
- повреждение слизистой оболочки кишечника;
- изменение моторики ЖКТ;
- влияние на гликопротеин-Р.

Эти изменения могут ослаблять либо усиливать всасывание через ЖКТ. Как правило, взаимодействие на уровне всасывания развивается при одновременном приеме ЛС или если интервал между приемами составляет менее 2 ч. Если же этот интервал более 4 ч, то взаимодействие ЛС на уровне всасывания практически исключается.

Взаимодействие при всасывании особенно важно для ЛС с коротким $T_{1/2}$ (менее 12 ч) и для ЛС, фармакологический эффект которых зависит от скорости достижения максимальной терапевтической концентрации. В этом случае даже незначительное ухудшение всасывания подобных ЛС приводит к достижению лишь субтерапевтических концентраций, а следовательно, к снижению эффективности фармакотерапии. К таким ЛС относятся ненаркотические анальгетики и снотворные. В то же время изменение всасывания практически не влияет на биодоступность ЛС с длинным $T_{1/2}$ (не менее 12 ч). Ниже приведены наиболее типичные механизмы взаимодействия ЛС при всасывании.

Образование комплексов и хелатных соединений

Механизм образования комплексов и хелатных соединений основан на том, что при взаимодействии ЛС в ЖКТ могут образовываться невсасывающиеся комплексы и хелатные соединения. Например, активированный уголь и антациды в значительной степени угнетают всасывание практически всех ЛС, поэтому активированный уголь активно применяют при лекарственных отравлениях (барбитуратами, бензодиазепинами и др.). Хорошо известно, что совместное применение фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина и др.) с антацидами и гастропротектором сукральфатом приводит к неэффективности антибактериального воздействия вследствие образования в ЖКТ невсасывающихся хелатных соединений фторхинолонов с магнием, алюминием, кальцием, сукральфатом. Тетрациклин образует в ЖКТ невсасывающиеся хелатные соединения с алюминием, кальцием, цинком или магнием, солями висмута, железа, т.е. с любыми двух- и трехвалентными катионами. Именно поэтому всасывание тетрациклина снижается при совместном применении с антацидами, препаратами висмута, а также с продуктами питания, содержащими значительное количество кальция (молоко и молочные продукты), и эффективность антибиотика падает. Образование невсасывающихся хелатных соединений тетрациклина с

железом снижает эффективность действия не только антибиотика, но и железа. Ионообменные смолы, применяющиеся для лечения гиперлипидемий, могут образовывать не-всасывающиеся комплексы, т.е. уменьшать процесс всасывания, самых разнообразных ЛС: антикоагулянтов, дигоксина, тиазидных диуретиков, гормонов щитовидной железы и жирорастворимых витаминов, в результате чего концентрация в крови последних заметно снижается. Взаимодействия этого типа при всасывании можно избежать, принимая ЛС отдельно, с промежутком не менее 4 ч.

Изменение рН желудочного содержимого

Известно, что липофильность неионизированных молекул ЛС выше, поэтому они в таком состоянии лучше всасываются в ЖКТ, чем в ионизированной форме. Большинство ЛС относятся к слабым кислотам или слабым основаниям, а повышение рН желудочного содержимого увеличивает ионизацию слабых кислот и понижает ионизацию слабых оснований. Следовательно, в этих условиях всасывание ЛС со слабокислыми свойствами будет угнетаться, а ЛС со слабощелочными свойствами, напротив, усиливаться. Таким образом, ЛС (антациды, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонного насоса), изменяя рН желудочного содержимого, могут влиять на всасывание других совместно применяемых ЛС.

Например, кетоконазол и другие противогрибковые ЛС, производные азола (слабые кислоты), практически не всасываются, а следовательно, и неэффективны, если принимаются вместе с блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов или ингибиторами протонного насоса. По этому же механизму снижается эффективность и других ЛС со слабокислыми свойствами (непрямых антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты, дигоксина, сульфаниламидов, нитрофуранов) при совместном назначении с антацидами. Так, совместное применение антацидов с барбитуратами (слабые кислоты) приводит к практически полному устранению снотворного эффекта последних.

В противоположность этому увеличение рН желудочного содержимого при приеме антацидов повышает всасывание гипогликемического лекарственного средства буформина для приема внутрь (слабое основание) примерно на 25%, что увеличивает вероятность развития гипогликемии. ЛС в форме кишечнорастворимых таблеток при повышении рН желудочного содержимого могут всасываться быстрее, так как растворение оболочки в такой среде наступает до того, как лекарственное средство окажется в тонкой кишке. Эти взаимодействия ЛС при всасывании можно избежать, назначив прием комбинируемых ЛС с интервалом не менее 4 ч.

Изменение состояния нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта

Нормальная микрофлора ЖКТ принимает активное участие во всасывании некоторых ЛС (дигоксин, эстрогены и др.). Именно поэтому на всасывание данных ЛС могут влиять антибактериальные препараты, особенно широкого спектра действия, подавляющие нормальную микрофлору ЖКТ. Так, известно, что примерно 10% принятого внутрь дигоксина метаболизируется до неактивных метаболитов представителем нормальной микрофлоры кишечника *Eubacterium lentum*. Совместное применение дигоксина с эритромицином, подавляющим жизнедеятельность этого микроорганизма, приводит к повышению концентрации дигоксина в крови, что может сопровождаться возникновением гликозидной интоксикации.

Еще один пример - снижение эффективности пероральных контрацептивов при совместном применении с антибиотиками широкого спектра действия. Хорошо известно, что этинилэстрадиол, содержащийся в пероральных контрацептивах, вовлекается в энтерогепатическую рециркуляцию: этинилэстрадиол после всасывания подвергается конъюгации в печени, затем конъюгаты с желчью попадают в кишечник, где под действием ферментов нормальной микрофлоры гидролизуются до этинилэстрадиола, который вновь всасывается. При применении антибиотиков широкого спектра действия происходит подавление нормальной микрофлоры и как следствие нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола. Таким образом, эффективность содержащих этинилэстрадиол контрацептивов снижается.

Повреждение слизистой оболочки кишечника

Применяющиеся при химиотерапии злокачественных опухолей цитостатики могут повреждать слизистую оболочку кишечника, замедляя всасывание некоторых ЛС. Например, циклофосфамид, винкристин и прокарбазин способны угнетать всасывание дигоксина, снижая его эффективность. Данное явление можно минимизировать, назначив дигоксин в виде капсул. Известно, что повреждения слизистой оболочки кишечника служат причиной нарушения всасывания железа, цианокобаламина и фолиевой кислоты при их совместном применении с некоторыми антибактериальными ЛС (полимиксины, тетрациклины, неомицин).

Изменение моторики желудочно-кишечного тракта

Изменение моторики ЖКТ может либо ускорять, либо замедлять всасывание ЛС. Увеличение скорости опорожнения желудка под действием прокинетики (метоклопрамид, домперидон) в большинстве случаев

увеличивает скорость всасывания быстро всасывающихся ЛС (этанол, парацетамол, тетрациклин, диазепам, циклоспорин, пропранолол, соли лития и др.), поскольку ЛС быстрее достигает большой поверхности всасывания в тонкой кишке. Концентрация циклоспорина в плазме крови возрастает примерно на 30%, когда его принимают вместе с прокинетику метоклопрамидом, ускоряющим опорожнение желудка. Применение циклоспорина в подобной комбинации может привести к быстрому развитию НЛР (нефротоксичность, гепатотоксичность и гематотоксичность).

Примером рациональной комбинации ЛС, учитывающей описанный механизм взаимодействия, служит совместное применение метоклопрамида с ненаркотическими анальгетиками. Метоклопрамид, быстро опорожняя желудок, способствует скорейшему попаданию ненаркотических анальгетиков в тонкую кишку, где они интенсивно всасываются. Вследствие этого происходит быстрое достижение С лекарственного средства в плазме крови, ускоряя и усиливая анальгетический эффект.

Другой эффект дает одновременное применение прокинетику и медленно всасывающихся ЛС (дигоксин, циметидин и др.). При ускорении моторики ЖКТ ЛС проходят по нему так быстро, что это может резко снизить их всасывание и биодоступность. Например, биодоступность медленно растворяющегося дигоксина при сочетании с метоклопрамидом снижается на 20%. Моторику ЖКТ могут усиливать эритромицин, слабительные ЛС.

Противоположное действие - удлинение времени прохождения лекарственного средства по ЖКТ под действием таких ЛС, как антихолинергические ЛС, наркотические анальгетики, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, фенотиазиновые антипсихотические ЛС. В этом случае замедление моторики ЖКТ может привести к тому, что всасывание и биодоступность ЛС (сердечные гликозиды, препараты железа) увеличатся, а следовательно, повысится риск развития НЛР. Кроме того, ЛС, замедляющие моторику ЖКТ, способствуя более длительному контакту ацетилсалициловой кислоты со слизистой оболочкой желудка, повышают риск развития язв (ульцерогенное действие).

Влияние на активность гликопротеина-Р

В кишечнике гликопротеин-Р осуществляет «выброс» всасывающихся ЛС из энтероцитов в просвет кишечника. Существует целый ряд ЛС, ингибирующих работу гликопротеина-Р, а также повышающих его активность. Совместное применение ингибиторов гликопротеина-Р с его субстратами способствует более полному всасыванию и увеличению в крови концентрации последних, поэтому риск развития НЛР повышается.

Например, хорошо известно, что ингибиторы гликопротеина-Р спиронолактон и верапамил способствуют повышению концентрации его субстрата дигоксина и увеличению риска развития вызванных дигоксином НЛР, вплоть до развития дигиталисной интоксикации при совместном применении с спиронолактоном (в дозах выше 25 мг/сут) или верапамиллом. Однако применение сочетаний ЛС, служащих субстратами гликопротеина-Р, с ЛС, выступающими в качестве его индукторов, может стать причиной снижения биодоступности и концентрации в плазме крови ЛС - субстратов, обуславливая низкую эффективность. Так, концентрация дигоксина в плазме крови снижается при его сочетании с препаратами зверобоя.

Взаимодействие лекарственных средств при распределении

ЛС после всасывания доставляются током крови к фармакологическим мишеням, находящимся в различных органах и тканях организма. Следовательно, распределение ЛС зависит от состояния гемодинамики органов и тканей. Например, у больных ХСН снижение сердечного выброса обуславливает уменьшение почечного кровотока, поэтому петлевые диуретики не достигают точки своего приложения (восходящего колена петли Генли) и оказывают недостаточный мочегонный эффект. Если повысить сердечный выброс и нормализовать почечную гемодинамику с помощью ЛС с положительным инотропным эффектом (сердечные гликозиды, добутамин и др.), то мочегонный эффект петлевых диуретиков возрастает.

Взаимодействие лекарственных средств при биотрансформации

В настоящее время известно более трехсот ЛС, влияющих на метаболизм других лекарственных препаратов. При этом они способны как повышать активность ферментов метаболизма ЛС (индукция), так и подавлять ее (ингибирование) Взаимодействие лекарственных средств при выведении

Индукция ферментов биотрансформации - это абсолютное увеличение их количества и (или) активности вследствие воздействия на них определенного химического соединения, в частности лекарственного средства. Индукция сопровождается гипертрофией ЭПР, в котором локализовано большинство ферментов метаболизма. Индукции могут подвергаться как ферменты I фазы метаболизма (изоферменты цитохрома P450), так и ферменты II фазы (УДФ-глюкурозилтрансфераза и др.). Способность ЛС индуцировать ферменты не придает им очевидного структурного сходства, но все же они обладают некоторыми общими признаками:

- склонны растворяться в жирах (липофильны);

- часто служат субстратами ферментов, которые индуцируют;
- как правило, имеют длительный $T_{1/2}$.

Различные субстраты способны индуцировать изоферменты цитохрома P450 с неодинаковыми молекулярной массой, субстратной специфичностью, иммунохимическими и спектральными характеристиками. Кроме того, интенсивность индукции ферментов метаболизма характеризуется широкой межиндивидуальной вариабельностью. Один и тот же индуктор может повышать активность фермента у различных индивидуумов в диапазоне от 15 до 100 раз.

Взаимодействие ЛС при выведении может реализовываться по различным механизмам:

- изменение клубочковой фильтрации;
- изменение канальцевой секреции;
- изменение канальцевой реабсорбции.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Фармакодинамическое взаимодействие связано с изменением фармакологических эффектов одного лекарственного средства под действием другого без изменения его концентраций в крови и на молекулах-мишенях ЛС (рецепторах, ферментах, ионных каналах и т.д.). К клиническим проявлениям фармакодинамического взаимодействия ЛС относятся антагонизм и синергизм. Антагонизм - это взаимодействие ЛС, приводящее к угнетению либо устранению части или всех фармакологических эффектов одного или нескольких ЛС. Синергизм - это взаимодействие ЛС с однонаправленным действием, обеспечивающее более сильный фармакологический эффект, чем каждое лекарственное средство в отдельности. Различают следующие виды синергизма.

Сенситизирующее действие - это результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект одного лекарственного средства усиливается другим лекарственным средством, не вызывающим данный фармакологический эффект.

- Аддитивное действие - это результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект комбинации больше, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы.

- Суммация действия - это результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект комбинации ЛС примерно равен сумме действия каждого из них.

• Потенцирование - это результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором конечный фармакологический эффект комбинации ЛС больше суммы эффектов каждого из них.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Взаимодействие лекарственных препаратов с пищей.
2. Взаимодействие лекарственных препаратов с фитопрепаратами
3. Полипрагмазия в гериатрической практике

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024с.- Текст:электронный.

URL:<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>

Дополнительная литература

1. Амбулаторно-поликлиническая терапия. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник / сост. А. И. Муртазин. - 2-е изд. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 480 с.- Текст:электронный. URL:

<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970463260.html>

2. Коноплева, Е. В. Клиническая фармакология : учебник и практикум для вузов : в 2 ч. / Е. В. Коноплева. - Москва : Юрайт, 2022. - Ч.2. - 340 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/klinicheskaya-farmakologiya-v-2-ch-chast-2-490650#page/1>

Электронные ресурсы

1. Кокрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com>)
2. Инструкции к лекарственным препаратам (<http://www.grls.rosminzdrav.ru>)
3. Стандарты медицинской помощи (<https://cr.minzdrav.gov.ru>)
4. Книги, практические рекомендации, методические пособия по применению противомикробных лекарственных средств (<https://www.antibiotic.ru>)
5. Основные сведения по фармакогенетике (<https://www.pharmgkb.org/>)
6. Информационная база о лекарственных препаратах. (<http://www.drugs.com>)

Практическое занятие №3

Тема: Неблагоприятные (нежелательные) побочные реакции. Фармаконадзор
Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Активное выявление нежелательных лекарственных реакций, их ранняя диагностика, терапия и профилактика повышает профиль безопасности препаратов, что является основой рациональной фармакотерапии.

Формируемые компетенции: УК-1 ПК-1 ПК-5 ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 4 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	180.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Термин «нежелательная (неблагоприятная) побочная реакция». Эпидемиология нежелательных побочных реакций (НПР). Виды НПР. Диагностика НПР. Установление причинно-следственной связи. Регистрация НПР, заполнение извещений. Профилактика и коррекция НПР. Фармаконадзор.

Содержание темы

В медицинской литературе, предназначенной для врачей часто фигурируют различные термины, относящиеся к безопасности ЛС, таких как: неблагоприятные (нежелательные реакции), побочные эффекты, побочное действие, медикаментозные осложнения, нежелательные явления и т.д. Врачи часто считают перечисленные термины синонимами. Однако, это не так. Экспертами ВОЗ официальным признается термин «неблагоприятная (нежелательная) побочная реакция (adverse drug reaction)» – это любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании ЛС в рекомендуемых дозах с целью профилактики, диагностики, лечения заболеваний или для коррекции физиологических функций. Это означает, что существует причинно-следственная связь между вредом для здоровья человека и применением ЛС. Иногда, в литературе встречается термин «нежелательная (неблагоприятная) лекарственная реакция» – это синоним термину «нежелательная (неблагоприятная) побочная реакция». Более широким по смыслу термином, признанным экспертами ВОЗ, является термин «нежелательное (неблагоприятное) явление (НЯ)» – (adverse drug event) – любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникающее во время лечения ЛС и не обязательно имеющее с ним причинно-следственную связь. Оно может только совпадать по времени с приемом препарата, но если врач установил причинно-следственную связь между вредом здоровью и применением ЛС, неблагоприятное (нежелательное) явление становится неблагоприятной (нежелательной) побочной реакцией (НПР). Термин «побочный эффект» не является официальным и общепринятым. Разные авторы толкуют термин «побочные эффекты» по-разному. Одни, под побочными эффектами понимают фармакодинамические эффекты ЛС, не относящиеся к основному (терапевтическому) действию ЛС. Другие, под побочными эффектами все эффекты ЛС, не относящиеся к основному (терапевтическому), включая и аллергические реакции. Однако вне зависимости от названных нюансов в определениях, побочные эффекты, наносящие вред здоровью могут расцениваться как НПР. Однако, побочные эффекты могут быть и «полезными» – «положительные» побочные эффекты

или «положительное» побочное действие. Следует особенно отметить, что термин «НПР» относится именно к организму человека (больного), а термин «побочный эффект» к ЛС. Т.е. не корректным является формулировка НПР аторвастатина, правильнее – НПР при применении аторвастатина, но в то же время формулировка «побочные эффекты аторвастатина» будет корректной. Термин «побочное действие» фигурирует как отдельная рубрика в инструкции по медицинскому применению ЛС, однако в ней обычно описываются именно НПР при применении того или иного ЛС. Врачу также необходимо знать еще 2 официально принятых экспертами ВОЗ термина: Непредвиденные (неожиданные) побочные реакции – реакции, сведения о природе и тяжести которых отсутствуют в инструкции по медицинскому применению ЛС и их не ожидают, т.е. речь идет о неизвестной реакции на ЛС. Серьезные побочные реакции – это любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы ЛС приводят к смерти; требуют госпитализации или ее продления; приводят к стойкой потере трудоспособности (и/или инвалидности) или стойкому снижению трудоспособности; являются врожденной аномалией/пороком развития. Именно при развитии подобных НПР необходимо оповещение уполномоченного федерального (национального) органа исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере здравоохранения. Подробнее об этом речь пойдет ниже.

Виды НПР

Эксперты ВОЗ различают следующие виды НПР:

НПР типа А (предсказуемые реакции) – реакции, которые являются результатом фармакологического действия ЛС т.е. обусловлены его фармакодинамикой и зависящие от дозы ЛС. Обычно НПР типа А перечисляются в разделе «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению ЛС.

НПР типа В (непредсказуемые реакции) – реакции, как правило, иммунологической (а точнее аллергической) природы, которые не зависят от дозы ЛС. Чаще всего НПР типа В представлены лекарственной аллергией. Следует отметить, что лекарственная аллергия при применении ЛС может быть вызвана не фармакологически активной субстанцией, а вспомогательными веществами, чаще всего красителями («аллергия на желтые, красные, синие и т.д. таблетки»).

НПР типа С («химические» реакции) – реакции, которые возникают при длительном применении ЛС (физическая и психическая зависимость, синдром отмены).

НПР типа D – это отсроченные НПР, которые возникают после отмены ЛС через нескольких месяцев и даже лет (тератогенность, мутагенность, канцерогенность, нарушения репродуктивной функции). Из реакций типа D наибольшее клиническое значение имеет тератогенность).

Врач при применении ЛС в клинической практике чаще всего сталкивается с НПР типа А и В. От вида НПР зависит тактика профилактики и коррекции НПР, именно поэтому врачу необходимо четко различать виды НПР.

Диагностика НПР может представлять значительные сложности для врача и многие НПР остаются нераспознанными. Трудности диагностики обусловлены следующими факторами: • НПР может быть неожиданной, нехарактерной для применяемого ЛС, такой, что ее трудно связать с приемом относительно безопасного, по мнению врача, ЛС; • НПР может имитировать симптомы, связанными с «естественным» течением и рецидивом заболевания; • НПР может возникать отсрочено после окончания приема ЛС через определенный промежуток времени; • Одновременный прием нескольких ЛС может существенно затруднить диагностику НПР, особенно типа В. Таким образом, при подозрении на НПР врачу необходимо ответить на вопрос: «Являются ли возникшее нежелательное явление следствием приема ЛС»? В пользу НПР свидетельствуют следующие признаки: 1. Совпадение НЯ во времени с применением ЛС: НПР развилась после приема ЛС; 2. Совпадение развившегося НЯ с известными НПР, описанными в инструкции по медицинскому применению ЛС; 3. Прекращение НЯ или ее «ослабление» после отмены НПР; 4. Возобновление НЯ при возобновлении приема ЛС. На основании этих критериев выделяются следующие виды причинноследственной связи «ЛС-НПР»: • Определенная: имеются все 4 критерия; • Вероятная: имеются 3 из 4 критериев; • Возможная: имеется 2 из 4 критериев; • Сомнительная: имеется 1 из 4 критериев или вообще ни одного.

Таким образом, об НПР можно говорить только в случае когда причинноследственная связь «ЛС-НПР» определенная или вероятная. Для более простого установления причинно-следственной связи между приемом ЛС и развитием нежелательного явления предложено несколько шкал. Чаще других применяется шкала Наранжо, суть которой заключается в том, что врачу необходимо ответить на определенные вопросы, а затем подсчитать сумму баллов

Фармаконадзор – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением НПР или любых других проблем, связанных с ЛС. На момент регистрации нового ЛС имеющиеся сведения о НПР, вызываемых данным ЛС, получены на

основании данных клинических исследований, однако клинические исследования имеют ряд недостатков:

- Исследуется небольшая популяция больных (как правило, несколько тысяч), что не позволяет выявить редкие НПР;
- Исследуется однородная популяция больных, куда не включаются беременные, лица старческого возраста, пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и пр.;
- Прием ЛС в клинических исследованиях, как правило, непродолжительный (около года), также как и последующее наблюдение за пациентами;
- Ограничены сведения о НПР, вызванных межлекарственным взаимодействием. В настоящее время самым важным методом получения информации о безопасности ЛС после его регистрации является метод спонтанных сообщений врачей о возникновении НПР. Именно благодаря таким сообщениям были запрещены к использованию многие ранее зарегистрированные ЛС, вызывавшие серьезные НПР. Для формирования спонтанных сообщений о НПР существует законодательная база. Так, согласно статье 41 Федерального закона о лекарственных средствах, субъекты обращения ЛС обязаны предоставлять сведения о НПР соответствующему федеральному органу исполнительной власти.

В России чаще всего используется следующая ориентировочная схема информирования о развитии НПР. В случае развития НПР (при этом врач оценил, что причинно-следственная связь «ЛС-НПР» определенная или вероятная) врач обращается к уполномоченному по мониторингу безопасности ЛС отделения (назначается приказом главного врача медицинской организации и обычно им является заведующий отделением), который, в свою очередь, после консультации с уполномоченным по мониторингу безопасности ЛС медицинской организации (назначается приказом главного врача медицинской организации и обычно им является врач-клинический фармаколог или заместитель главного врача по лечебной работе). Затем, уполномоченный по мониторингу безопасности ЛС отделения оформляет специально разработанную карту-извещение о развившейся НПР, которая должна быть направлена (по факсу или электронной почте) в соответствующий Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, а тот, в свою очередь заносит информацию из карты-извещения в специально созданную электронную базу Росздравнадзора. Анализ полученных данных осуществляет Росздравнадзор, который на основании анализа информации о развившихся НПР выходит с предложениями в Минздрав об отмене регистрации ЛС (или запрете на

использование партии ЛС), внесении изменений в инструкции по медицинскому применению или рассылке информационных писем о новых данных по безопасности применяемых ЛС сообщение о НПР не подразумевает «карательных» мер в отношении врача, и не является поводом для проверок его действий. В соответствии с правилами, принятыми в России, врачу также необходимо сообщать об НПР, возникших при применении не только ЛС, но и биологически активных добавок (БАД) и средств традиционной медицины. Следует отметить, что не все НПР требуют оповещения. В России, извещения о НПР врачу следует заполнять и отсылать центры по мониторингу безопасности ЛС в следующих случаях: обо всех НПР на новые лекарственные средства (новыми считаются препараты в течение 5 лет после их регистрации); о неожиданных НПР при применении любого ЛС; обо всех серьезных НПР; о НПР в следствии взаимодействия ЛС между собой, пищей, БАДами. О серьезных НПР, а также о неожиданных реакциях информация должна быть направлена как можно быстрее, но не позднее 5 календарных дней с того момента, как стало об этом известно врачу или провизору. В случае появления дополнительной информации (например, данных лабораторных методов исследований, результатов аутопсии и др.) она должна быть направлена не позднее последующих 5 календарных дней. В остальных случаях информация о НПР, не соответствующих критериям «серьезные» или «неожиданные», направляется не позднее 15 календарных дней с того момента, как стало об этом известно.

Итоги

Предупреждение НЛР основано на знаниях фармакокинетики, фармакодинамики и взаимодействия ЛС. Особая роль в обеспечении безопасности фармакотерапии отводится фармакогенетике, так как фармакогенетические исследования позволяют дифференцированно подходить к выбору ЛС, что способствует повышению безопасности.

В основу стратегии борьбы с НЛР положены следующие направления:

- разработка наиболее селективных ЛС;
- оптимизация дозирования ЛС;
- замена в медицинской практике ЛС с узким диапазоном терапевтической концентрации более безопасными препаратами;
- дополнительные меры по оптимизации режима дозирования заключаются в применении пролонгированных препаратов, ЛС с медленным высвобождением, использование специальных средств доставки, позволяющих проникать исключительно в «целевой» орган.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Профилактика НПП
2. Виды НПП
3. Служба контроля безопасности лекарственных средств в России

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст : электронный. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>

Дополнительная литература

1. Амбулаторно-поликлиническая терапия. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник / сост. А. И. Муртазин. - 2-е изд. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 480 с.-Текст:электронный. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970463260.html>
2. Коноплева, Е. В. Клиническая фармакология : учебник и практикум для вузов : в 2 ч. / Е. В. Коноплева. - Москва : Юрайт, 2022. - Ч.2. - 340 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/klinicheskaya-farmakologiya-v-2-ch-chast-2-490650#page/1>

Электронные ресурсы

1. Кокрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com>)
2. Инструкции к лекарственным препаратам (<http://www.grls.rosminzdrav.ru>)
3. Стандарты медицинской помощи (<https://cr.minzdrav.gov.ru>)
4. Книги, практические рекомендации, методические пособия по применению противомикробных лекарственных средств (<https://www.antibiotic.ru>)
5. Основные сведения по фармакогенетике (<https://www.pharmgkb.org/>)
6. Информационная база о лекарственных препаратах. (<http://www.drugs.com>)

Практическое занятие №4

Тема: Фармакогенетика. Особенности фармакотерапии беременных и в педиатрической практике

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Концепция персонализированной медицины – это концепция, согласно которой лекарственная фармакотерапия основывается на фармакогенетических или других индивидуальных характеристиках отдельно взятого пациента. Фармакотерапия беременных и детей имеет отличительные особенности, основанных на физиологических параметрах растущего организма, периода беременности и лактации.

Формируемые компетенции: УК-1 ПК-1 ПК-5 ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 4 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	180.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на	5.00	Учебно-методические разработки

	следующее занятие)		следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Определение фармакогенетики и ее задач. Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств. Особенности клинической фармакологии у беременных. Особенности клинической фармакологии у кормящих матерей. Особенности клинической фармакологии у плода

Содержание темы

Фармакогенетика - это наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС. Фармакогенетика возникла на стыке фармакологии и генетики. Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС была известна давно, понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным лишь с развитием методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека». Фарма-кокинетические и фармакодинамические процессы, протекающие с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул-переносчиков, рецепторов и т.д.), находятся под генетическим контролем.

Различные наследуемые изменения (мутации) в генах, кодирующих эти белки, могут отражаться на процессах фармакокинетики и (или) фармакодинамики ЛС, в результате чего изменяется и фармакологический ответ. Такие мутации, передаваясь из поколения в поколение, распространяются в популяции (и в этом случае называются полиморфизмами, иногда - полиморфными маркерами). Само же явление, когда в популяции существуют различные аллельные варианты одного и того же гена, носит название генетического полиморфизма.

Иногда исследователям удается определить клиническую значимость определенного полиморфизма, установив ассоциацию носительства одного из его аллельных вариантов с каким-либо фенотипическим признаком. Полиморфизм соответствующих генов может быть причиной различий фармакологического ответа организма на ЛС.

В последние три десятилетия, благодаря разработке метода ПЦР, появилась возможность диагностики полиморфизмов у пациентов (подобный метод получил

название генотипирования). Генотипирование позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, и его применение способствует повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, так как пациенты-носители определенных аллелей (и генотипов) нуждаются в коррекции лечения (в изменении дозы, кратности и пути введения, в замене лекарственного средства и т.д.). Успехи генетической диагностики способствовали развитию нового научно-практического направления - персонализированной медицины. Гены, отвечающие за процессы фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, активно изучаются во всем мире. Ведутся разработка и внедрение генетических микрочипов (*microarray-technology*), позволяющих выявлять одновременно целые серии полиморфизмов, ответственных за изменение фармакологического ответа. Разработка и внедрение подобных методов - это главная задача нового направления клинической фармакологии - фармакогеномики.

Следует отметить, что некоторые полиморфные маркеры, ассоциированные с изменением фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, часто ассоциируются также с некоторыми заболеваниями (онкопатология, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, атеросклероз и др.), поэтому фармакогенетические исследования способствуют более полному пониманию этиологии и патогенеза этих заболеваний.

Генетически детерминированные изменения фармакологического ответа с клинических позиций можно классифицировать следующим образом:

- приводящие к серьезным реакциям (например, дефицит Г-6-ФД) - применение ЛС противопоказано;
- приводящие к НЛР, которые не относятся к серьезным (например, носительство аллельных вариантов гена *CYP2D6*, обуславливающих фенотип медленного метаболизатора), - применение ЛС в низкой дозе;
- неэффективность или низкая эффективность ЛС (например, дупликация функциональных аллелей гена *CYP2D6*, обуславливающих фенотип быстрого метаболизатора) - применение ЛС в высокой дозе.

Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств

- ферменты биотрансформации ЛС;
- транспортеры ЛС.

Генетический полиморфизм характерен как для генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома P450, дигидропиримидин дигидрогеназа (ДПДГ), бутирилхолинэстераза, параоксоназа), так и II фазы биотрансформации (/У-ацетилтрансфераза,

тиопурин Л-метилтрансфераза, эпоксид гидролаза). Генетический полиморфизм может приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, что влияет на скорость биотрансформации ЛС (в сторону замедления или ускорения). Генетически детерминированные индивидуальные различия скорости биотрансформации ЛС, которую можно оценить по отношению концентрации лекарственного средства (субстрата) к концентрации его метаболита в плазме крови или в моче (метаболическое отношение), позволяют выделить фенотипы - группы индивидуумов, различающиеся по активности того или иного фермента биотрансформации.

Нормальные метаболизаторы (*extensive metabolizers*, EM) - лица с нормальной скоростью биотрансформации определенных ЛС, как правило, гомозиготы «дикого» типа по клинически значимым аллелям гена. Такой фенотип встречается у большинства населения.

Медленные метаболизаторы (*poor metabolizers*, PM) - лица со сниженной скоростью биотрансформации определенных ЛС, практически не имеют ферментативной активности, и метаболизм его субстратов осуществляется исключительно минорными путями. Как правило, оба аллеля гена кодируют либо нефункционирующий, либо слабо функционирующий фермент.

Иногда выделяют фенотип промежуточных метаболизаторов.

Промежуточные метаболизаторы (*intermedium metabolizers*, IM) - лица с низкой скоростью биотрансформации определенных ЛС, гетерозиготы, один из аллелей которого кодирует нефункционирующий фермент.

У лиц с фенотипом медленных метаболизаторов (или промежуточных метаболизаторов) регистрируются высокие значения метаболического отношения, ЛС-субстраты данного фермента накапливаются в организме в высоких концентрациях, что приводит к выраженным НЛР, вплоть до интоксикации. Пациентам с таким фенотипом необходим тщательный подбор дозы ЛС: она должна быть меньшей, чем для лиц с нормальным метаболизмом.

Быстрые метаболизаторы (*ultraextensive metabolizers*, UM) - лица с повышенной скоростью биотрансформации определенных ЛС, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрому» аллелю гена соответствующего фермента или, что встречается чаще, несущие дополнительные копии функциональных аллелей. У лиц с этим фенотипом регистрируются низкие значения метаболического отношения, поэтому концентрация в крови ЛС-субстратов данного фермента низкая и недостаточная для достижения терапевтического эффекта. Для

быстрых метаболизаторов доза ЛС должна быть выше, чем для лиц с другими фенотипами.

Распространенность генотипов различных ферментов биотрансформации, обуславливающих фенотип, зависит от расовой и этнической принадлежности (табл. 7.1). Поэтому фармакогенетические исследования должны включать изучение этнических особенностей распространения аллелей клинически значимых генов, и нельзя без дополнительной проверки экстраполировать данные, полученные на группах с другим этническим составом.

Генетические аспекты всасывания, распределения и выведения ЛС изучены еще недостаточно, однако установлено, что полиморфизм гена, кодирующего гликопротеин-P, связан с изменением фармако-кинетики некоторых ЛС (дигоксин и др.). Ниже изложены некоторые клинически значимые генетические полиморфизмы, влияющие на фармакокинетику ЛС.

Генетический полиморфизм изофермента цитохрома P450 2D6

Изофермент цитохрома P450 2D6 (CYP2D6) метаболизирует около 20% всех известных ЛС, в том числе антипсихотические ЛС, антидепрессанты, β -адреноблокаторы. В конце 70-х годов XX в. были отмечены отличия гипотензивного эффекта у больных артериальной гипертензией, применявших дебризохин, лекарственное средство из группы α -адреноблокаторов. Тогда же было сформулировано предположение о различии в скорости метаболизма (гидроксилирования) дебризохина у разных индивидуумов. У медленных метаболизаторов дебризохина гипотензивный эффект этого лекарственного средства наиболее выражен.

Позднее было показано, что у медленных метаболизаторов Δ -бризохина замедлен метаболизм и некоторых других ЛС, в том числе нортриптилина, фенформина, спартеина, энкаионида, пропранолола, амитриптилина, метопролола. Это служит причиной изменения фармакологического ответа при применении ЛС-субстратов CYP2D6 у медленных метаболизаторов по CYP2D6. Например, у них при применении кардиоселективного β -адреноблокатора метопролола гораздо чаще наблюдается такая нежелательная лекарственная реакция, как бронхоспазм, так как у медленных метаболизаторов по CYP2D6 метопролол накапливается в крови в таких высоких концентрациях, при которых исчезает кардиоселективность этого препарата.

Другой пример изменения фармакологического ответа - более выраженный β -адреноблокирующий эффект антиаритмика пропafenона у медленных метаболизаторов по CYP2D6, так как пропafenон метаболизируется до 5-гидроксипропafenона, который и обладает β -

адреноблолирующим эффектом. 5-Гидроксипропафенон метаболизируется ферментом CYP2D6, поэтому у медленных метаболизаторов по CYP2D6 концентрация 5-гидроксипропафенона повышена.

Риск возникновения НЛР нейролептиков (экстрапирамидные расстройства) и трициклических антидепрессантов (гипотензия, ажитация, сонливость) также выше у больных с фенотипом медленных метаболизаторов по CYP2D6.

Примером может служить метаболизм трициклического антидепрессанта имипрамина у медленных метаболизаторов по CYP2D6. Имипрамин сначала подвергается VV-деметилированию за счет изофермента CYP2D9 до активных метаболитов: дезипрамина и нортриптилина. Дезипрамин и нортриптилин, в свою очередь, метаболизируются изоферментом CYP2D6 путем 4-гидроксилирования до неактивных метаболитов. Было показано, что у медленных метаболизаторов по CYP2D6 почти всегда отмечаются такие выраженные НЛР имипрамина, как гипотензия, седативный эффект, тремор, кардиотоксичность, обусловленные наличием в крови этих пациентов высоких концентраций имипрамина, а также его активных метаболитов дезипрамина и нортриптилина.

Как правило, пациентам с фенотипом медленных метаболизаторов по CYP2D6 для предотвращения НЛР и интоксикации необходимо назначать ЛС-субстраты CYP2D6 в меньших дозах. Фармакологический ответ на кодеин у медленных метаболизаторов по CYP2D6 также изменен: у пациентов с этим фенотипом менее выражен анальгетический эффект. Данный феномен объясняется снижением O-деметилирования кодеина, при котором образуется активный метаболит морфин.

Аналогичным образом у медленных метаболизаторов по CYP2D6 также менее выражен анальгетический эффект трамадола, снижается действие противоопухолевого препарата тамоксифена из-за недостаточного образования соответствующих активных метаболитов.

Можно привести и примеры другого рода, когда у медленных метаболизаторов по CYP2D6 реже возникают НЛР при применении некоторых ЛС, что связано с замедлением образования метаболитов, обуславливающих эти реакции. Так, при длительном применении антиаритмического лекарственного средства прокаинамида у медленных метаболизаторов по CYP2D6 гораздо реже наблюдается волчаночноподобный синдром. Это, по-видимому, обусловлено тем, что за развитие волчаночноподобного синдрома ответствен метаболит прокаинамида V-гидроксипрокаинамид, образующийся в результате V-гидроксилирования прокаинамида под действием фермента CYP2D6.

Установлено, что у медленных метаболизаторов по CYP2D6 чаще развиваются некоторые злокачественные новообразования: рак мочевого пузыря, желудка, глотки, легких (в особенности у курильщиков), первичный рак печени. Предполагают, что причиной более частого возникновения рака легкого у курящих медленных метаболизаторов по CYP2D6 служит их неспособность метаболизировать никотин.

Генетические исследования позволили установить, что медленные метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями (гомозиготами) аллелей гена цитохрома 2D6, кодирующих фермент с очень низкой активностью (либо с отсутствием активности). Иначе говоря, у таких лиц фермент CYP2D6 может отсутствовать, быть неактивным или малоактивным.

На сегодняшний день подобных дефектных аллелей выявлено более 30, из которых у европеоидов наиболее распространен аллель *CYP2D6**4, у монголоидов - *CYP2D6**10, а у негроидов - *CYP2D6**17. Все эти аллельные варианты наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Распространенность медленных метаболизаторов среди населения сильно колеблется: от 1% среди арабского населения до 30% среди жителей Гонконга. Распространенность медленных метаболизаторов в Европе в среднем составляет 5-10%, среди негроидов США - 1,8%, китайцев - 1%, у японцев медленные метаболизаторы по CYP2D6 практически не встречаются (см. табл. 7.1).

Частота быстрых метаболизаторов по CYP2D6 в Европе варьирует от 1-2 до 10%. У лиц с таким фенотипом наблюдается дупликация или даже мультипликация гена *CYP2D6*. Эти варианты наследуются по аутосомно-рецессивному типу. У пациентов с данным фенотипом при применении ЛС-субстратов CYP2D6 отмечается их низкая терапевтическая эффективность, так как ускоренный метаболизм данных ЛС с помощью CYP2D6 приводит к низкой их концентрации в плазме крови.

Например, противорвотное лекарственное средство ондасетрон у больных с фенотипом быстрых метаболизаторов по CYP2D6 не предотвращает рвоту при химиотерапии злокачественных опухолей, поэтому быстрым метаболизаторам необходимо назначать ЛС, относящиеся к субстратам CYP2D6, в больших дозах. Исключение составляют пролекарства, из которых образуются активные метаболиты под влиянием фермента CYP2D6. В таких случаях следует вообще отказаться от применения данных ЛС.

В настоящее время разработаны алгоритмы выбора в зависимости от носительства генотипов по *CYP2D6* нейролептиков и антидепрессантов, включая режимы их дозирования, а также анальгетика трамадола,

цитостатика тамоксифена, антиаритмика пропafenона, β -адреноблокатора метопролола.

Генетический полиморфизм изофермента цитохрома P450 2C9

Изофермент цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) участвует в метаболизме около 20% всех известных ЛС, в том числе многих НПВС, фенитоина, пероральных гипогликемических средств (производные сульфонил-мочевины - ПСМ), Л-варфарина. У части людей, имеющих фенотип медленных метаболизаторов по данному ферменту, применение ЛС-субстратов CYP2C9 в общепринятой дозе связано со сниженным клиренсом этих ЛС и с повышенной частотой развития НЛР. У медленных метаболизаторов по CYP2C9 при применении пероральных гипогликемических средств (толбутамида, глипизида, глибенкламида) чаще наблюдается гипогликемия, а при использовании непрямых антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола) и НПВС (за исключением ацетилсалициловой кислоты, метаболизм которой не зависит от CYP2C9) чаще возникают геморрагические осложнения.

Генетический полиморфизм дигидропиримидин дигидрогеназы

Физиологическая функция ДПДГ заключается в восстановлении урацила и тимидина - первая реакция трехэтапного метаболизма этих соединений до β -аланина. Кроме того, ДПДГ служит основным ферментом, метаболизирующим 5-фторурацил, широко применяемый в составе комбинированной химиотерапии рака молочной железы, яичников, пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, печени, шейки матки, вульвы, мочевого пузыря, предстательной железы, а также опухолей головы, шеи, слюнных желез, надпочечников, поджелудочной железы.

С середины 1980-х годов появились сообщения о серьезных осложнениях, возникающих при применении 5-фторурацила, обусловленных низкой активностью ДПДГ. Позже было показано, что низкая активность ДПДГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У больных с низкой активностью ДПДГ отмечается удлиненный $T_{1/2}$ 5-фторурацила (до 160 мин, при нормальном $T_{1/2}$ 8-22 мин). Установлена четкая закономерность: чем ниже активность ДПДГ, тем тяжелее НЛР у пациентов, принимающих 5-фторурацилсодержащие препараты (нейротоксичность, кардиотоксичность).

В последние годы изучены полиморфизмы гена, кодирующего ДПДГ, ответственные за его сниженную активность, а следовательно, и за повышенную чувствительность к 5-фторурацилу. Среди них наиболее часто встречаются делеция в 165-м положении, замена гуанилового нуклеотида на адениловый в 14-м положении и сочетание этих двух полиморфизмов.

На сегодняшний день изучена распространенность гомозигот по аллелям, кодирующим ДПДГ со сниженной активностью, среди японцев, и она составила 1 на 10 000. Однако следует отметить, что повышенная чувствительность к 5-фторурацилу отмечается не только у гомозигот, но и у гетерозигот по данным аллелям гена ДПДГ.

Особенности клинической фармакологии у беременных

Применение ЛС при лечении беременных получило широкое распространение в связи с наблюдающимися тенденциями постепенного снижения уровня здоровья женщин детородного возраста и увеличения среднего возраста первородящих. Сложность фармакотерапии во время беременности обусловлена отсутствием или противоречивостью имеющейся информации по фармакокинетике, фармакодинамике и режиму дозирования для большинства лекарственных препаратов на различных сроках гестации, а также особенностями клинической фармакологии ЛС в материнско-плацентарно-плодном комплексе. К настоящему моменту известно, что практически любое лекарственное средство, назначенное беременной, в той или иной степени проникает через плаценту, и многие из ЛС могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденного. Проблема безопасности применения ЛС для лечения беременных во многом определяется тем, что ЛС могут воздействовать как на процессы формирования и функционирования половых клеток, так и на сам многоступенчатый процесс беременности (оплодотворение, имплантация, эмбриогенез, фетогенез).

Несмотря на то что все ЛС до внедрения в клиническую практику проверяются на тератогенность, с их приемом связывают не менее 3% врожденных пороков развития. Дело в том, что тератогенные эффекты ЛС у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных. Например, в экспериментах не было выявлено тератогенных свойств у типичного тератогена талидомида⁶⁹.

В настоящее время около 60-80% беременных принимают ЛС (противорвотные, анальгетики, снотворные, седативные средства, диуретики, антибиотики, антациды, антигистаминные препараты, отхаркивающие ЛС и др.). В ряде случаев из-за полипрагмазии (в среднем беременная принимает четыре ЛС, не считая поливитаминов и препаратов железа) определить причину пороков развития не представляется возможным. Кроме того, учет этих серьезных осложнений ЛС затруднен наличием других возможных причин аномалий развития плода (например, вирусные инфекции, вредные условия труда и др.).

Критические периоды беременности

Во внутриутробном развитии выделяют критические периоды, в которые наблюдается повышенная чувствительность к тератогенным воздействиям, в том числе и к ЛС.

- Начальный период внутриутробного развития (с момента оплодотворения и до имплантации бластоцисты, т.е. конец 1-й - начало 2-й недели беременности). В этом периоде риск эмбриотоксического действия ЛС максимален, проявляется чаще всего гибелью зародыша до установления беременности.

- Период эмбриогенеза (с 16-го дня после оплодотворения и до конца 8-й недели внутриутробного развития). НЛР в виде тератогенности и эмбриотоксичности, пороки развития, гибель эмбриона, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды. В период органогенеза и плацентации наиболее чувствительная фаза развития - первые 3-6 нед после оплодотворения (период закладки органов эмбриона). Критические периоды поражения разных органов отличаются из-за временных различий в дифференцировке тканей.

- Период фетогенеза (с 9-й недели внутриутробного развития и до родов). Действие ЛС могут замедлить рост плода. Не исключены специфические эффекты, поскольку развитие глаз, ушей, зубов, ЦНС занимает по времени значительную часть фетального периода. Воздействие ЛС или других ксенобиотиков во время фетального периода может отдаленно повлиять на поведенческие реакции и психическое развитие ребенка.

Особенности фармакокинетики лекарственных средств у беременных

Особенности всасывания

Во время беременности снижаются сократительная и секреторная функции желудка, что замедляет всасывание плохорастворимых ЛС. В то же время всасываемость других ЛС может быть повышенной в результате увеличения времени прохождения через кишечник вследствие снижения его моторики. Индивидуальные различия абсорбции ЛС у беременных зависят от срока беременности, состояния ССС, ЖКТ, а также от физико-химических свойств ЛС.

Особенности распределения

Во время беременности на скорость и эффективность распределения ЛС влияют изменение объема циркулирующей крови, количество воды и жира, СКФ, содержание белков в плазме крови.

- Увеличение количества внеклеточной жидкости, объема циркулирующей крови, почечного кровотока и клубочковой фильтрации у беременной, а также поступление ЛС в организм плода и амниотическую

жидкость приводят к снижению концентрации некоторых ЛС в плазме крови беременных (по сравнению с небеременными).

- Во время беременности и в ранний послеродовой период (с 15-й недели беременности и до 2-й недели после родов) уменьшается связывание ЛС с белками плазмы крови, прежде всего с альбуминами из-за снижения их количества (на 15-30%), а также конкуренции за связывание с белками между ЛС и ненасыщенными жирными кислотами, концентрация которых во время беременности существенно возрастает. Снижение степени связывания с белками приводит к тому, что концентрация свободной фракции ЛС значительно повышается (например, диазепам более чем в 3 раза).

Особенности метаболизма

Во время беременности активность многих печеночных ферментов, участвующих в биотрансформации ЛС, меняется в ту или иную сторону, что сказывается на фармакокинетике ЛС. При этом активность ряда ферментов варьирует в зависимости от сроков беременности. Например, активность изофермента цитохрома P450 3A4 повышена, а изофермента цитохрома P450 1A2 понижена в течение всего срока беременности. Низкий уровень активности последнего обуславливает замедление метаболизма субстратов этого изофермента (кофеин, теофиллин). Наблюдается прогрессивное увеличение $T_{1/2}$ кофеина (в I триместре беременности он равен 5,3 ч, во II - 12 ч, в III - 18 ч).

На интенсивность печеночного метаболизма влияет изменение гормональной регуляции, соотношения величины сердечного выброса и печеночного кровотока. Так, прогестерон и прегнандиол, концентрация которых возрастает во время беременности, блокируют изоферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы, замедляя глюкуронирование II фазы метаболизма ряда ЛС (например, ламотриджина). Разнонаправленность изменения активности изоферментов цитохрома P450 во время беременности предполагает необходимость изменения режима дозирования ЛС в ту или иную сторону, с целью либо снижения токсичности, либо, наоборот, повышения эффективности.

Особенности выведения

У беременных вследствие увеличения СКФ (70%) и снижения степени связывания с белками возрастает скорость элиминации ЛС. В поздние сроки беременности скорость почечной элиминации существенно зависит от положения тела. Патологически протекающая беременность вносит дополнительные изменения в фармакокинетику ЛС (например, при токсикозе беременных снижается почечный клиренс ЛС).

Принципы фармакотерапии беременных

При назначении ЛС беременным следует учитывать следующие факторы:

- Ни одно лекарственное средство (даже для местного применения) не следует считать абсолютно безопасным для плода, так как большинство ЛС с молекулярной массой до 1 кДа проходят через плаценту (а в ряде случаев проходят также молекулы больших размеров, что может происходить с помощью пиноцитоза и других транспортных механизмов). Проницаемость плаценты возрастает к 32-35 нед беременности. Стрессовые ситуации, гестозы могут повышать проницаемость плаценты. При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности наблюдается относительное уменьшение скорости плацентарного кровотока, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, с другой - снижает их содержание в оттекающей крови.

- Фармакодинамические эффекты ЛС у беременных и плода могут существенно различаться.

- Наблюдается взаимосвязь между сроком гестации и действием ЛС.

- Некоторые ЛС могут оказывать отсроченные НЛР на плод.

- Изменение фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности обуславливает необходимость коррекции разовой дозы, кратности назначения и пути введения.

- Длительность действия ЛС у плода существенно больше, чем у женщины, что связано с низкой скоростью их инактивации и выведения (и выше риск развития НЛР).

- На концентрации ЛС в организме плода влияет:

- режим дозирования ЛС: разовая доза, кратность приема, путь введения, назначения, длительность лечения;

- функциональное состояние ЖКТ, ССС, печени, почек беременной, плаценты;

- физико-химические свойства ЛС: молекулярная масса, липофильность, степень ионизации, связывание с белками плазмы крови, распределение;

- особенности фармакокинетики ЛС в организме плода.

При фармакотерапии у беременных следует соблюдать следующие принципы.

- Потенциальная польза от применения ЛС должна превышать потенциальный риск для беременной и плода.

- Следует стремиться к проведению монотерапии.

- ЛС из категории «Х» не должны назначаться женщинам детородного возраста без строгих показаний и надежной контрацепции.

• Все ЛС, включая безрецептурные, должны назначаться беременным только врачом. Следует использовать только ЛС, испытанные многолетней практикой.

Особенности клинической фармакологии у кормящих матерей

Большинство принимаемых кормящей матерью ЛС экскретируются с молоком. Концентрация ЛС в молоке бывает равной его уровню в крови матери. При применении кормящей матерью ЛС с узким терапевтическим диапазоном, особенно длительно, у детей могут развиваться НЛР (табл. 6.6). Ряд ЛС (например, воздействующих на секрецию пролактина, интенсивность кровоснабжения молочной железы) могут уменьшить или даже прекратить лактацию, что, естественно, в большинстве случаев также неблагоприятно. Концентрация лекарственного средства в грудном молоке, а также и общее количество попадающих в организм новорожденного ЛС и его метаболитов зависят от физико-химических свойств ЛС, связывания его с белками крови, режима применения (доза, частота и путь введения), режима кормления и др. ЛС, хорошо связывающиеся с белком, остаются в плазме крови матери, а хорошо связывающиеся с жиром - концентрируются в молоке (например, барбитураты).

Примерная тематика НИРС по теме

1. Принципы рациональной фармакотерапии беременных.
2. Принципы рациональной фармакотерапии при лактации у женщин
3. Клиническая фармакогенетика и ее роль в рациональной и безопасной фармакотерапии

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст : электронный. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>

Дополнительная литература

1. Амбулаторно-поликлиническая терапия. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник / сост. А. И. Муртазин. - 2-е изд. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 480 с. - Текст: электронный. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970463260.html>
2. Коноплева, Е. В. Клиническая фармакология : учебник и практикум для вузов : в 2 ч. / Е. В. Коноплева. - Москва : Юрайт, 2022. - Ч.2. - 340 с. - Текст : электронный. - URL:

<https://urait.ru/viewer/klinicheskaya-farmakologiya-v-2-ch-chast-2-490650#page/1>

Электронные ресурсы

1. Кокрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com>)
2. Инструкции к лекарственным препаратам (<http://www.grls.rosminzdrav.ru>)
3. Стандарты медицинской помощи (<https://cr.minzdrav.gov.ru>)
4. Книги, практические рекомендации, методические пособия по применению противомикробных лекарственных средств (<https://www.antibiotic.ru>)
5. Основные сведения по фармакогенетике (<https://www.pharmgkb.org/>)
6. Информационная база о лекарственных препаратах. (<http://www.drugs.com>)