Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 1

по дисциплине (модулю) «Клиническая фармакология»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС
(протокол № 2 от «25» января 2021г.)

Составитель:
д.м.н. Новицкий И.А.

Красноярск
2021

1.Занятие №1

2.Тема: Общие вопросы антибактериальной терапии, профилактическое применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии.

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем; - готовность к обеспечению рационального выбора комплексной медикаментозной терапии пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи.

Обучающийся должен

знать: основы законодательства о здравоохранении и нормативные документы, регламентирующие деятельность МО здравоохранения Российской Федерации. Основные принципы управления и организации лекарственного обеспечения населению; - правовую базу и основные принципы деонтологии и медицинской этики при проведении фармакотерапии; -классификацию жизненно-необходимых и важнейших ЛС, принципы рационального применения ЛС, уровни доказательности эффективности и безопасности ЛС ;- принципы назначения и рационального применения лекарственных средств для проведения индивидуализированной, контролируемой, безопасной и эффективной фармакотерапии; - принципы проведения фармакотерапии при различном течении и тяжести заболевания; - клинико-фармакологическую характеристику основных групп лекарственных препаратов, правила выписывания лекарственных средств;

уметь: осуществлять выбор лекарственных средств с учетом наличия их в списке жизненно-необходимых и важнейших лекарственных средств и современных достижений в области фундаментальной и клинической медицины с позиций доказательной медицины; - проводить фармакотерапию неотложных состояний и фармакотерапию заболеваний с позиций профилактики жизнеугрожающих осложнений; - проводить рациональный и безопасный выбор конкретных лекарственных средств при лечении основных патологических синдромов заболеваний; - оформлять назначения и выписывать лекарственные средства в рецептах;- прогнозировать возможность развития побочных эффектов, уметь их предупреждать, а при развитии их купировать;

владеть навыками: рациональной фармакотерапии, основанной на уровнях доказательности эффективности и безопасности ЛС; - выбора конкретного ЛС на основе инструкции по медицинскому применению ЛС, типовой клинико-фармакологической статьи Государственного реестра ЛС, перечня ЖНВЛС, стандартов диагностики и лечения заболеваний, Федерального руководства по использованию ЛС (формулярной системы).

4. План изучения темы:

1. Разбор основных вопросов по теме занятия
2. Приведение практических примеров

3. Дискуссионный обзор спорных вопросов и фрагментов материала по теме занятия
4. Заключение и выводы по рассмотренному материалу темы занятия
5. Короткое представление темы следующего занятия

4.1.Вопросы, выносимые на обсуждение.

1.Общие вопросы антибактериальной терапии.

2.Профилактическое применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии.

Антибактериальная терапия является отдельным компонентом интенсивной терапии, направленной на подавление жизнедеятельности возбудителей инфекционного патологического процесса. В отделении реанимации и интенсивной терапии антибиотики применяют с целью профилактики гнойно-воспалительных осложнений или терапии имеющихся инфекционных процессов. В качестве основных возбудителей инфекционных заболеваний и осложнений выступают бактерии, вирусы, простейшие и грибковая флора. Антимикробная химиотерапия характеризуется избирательным действием, что означает активность в отношении отдельных микроорганизмов или групп (видов, родов) при сохранении жизнеспособности клеток организма. Все антимикробные препараты отличаются тем, что они воздействуют на клеточные механизмы собственно возбудителей, а не на организм пациента. Активность препаратов со временем снижается, что объясняется развитием резистентности, обусловленной противодействием возбудителей. Основными механизмами, приводящими к снижению антибактериальной активности (резистентности) химиопрепаратов являются структурное изменение места взаимодействия химиопрепарата и микроорганизма, выработка микроорганизмами ферментов, инактивирующих химиопрепарат и снижение проницаемости клеточной мембраны микроорганизма, а также активное выведение химиопрепарата из клетки (эффлюкс). В зависимости от метода получения, все антибактериальные препараты классифицируют на природные, полусинтететические и синтетические. По типу действия антимикробные химиопрепараты делятся на цидные (бактериоцидные, фунгицидные и т.д.), т.е. приводящие к необратимому нарушению жизнедеятельности возбудителя, и статические (бактериостатические), прекращающие и приостанавливающие деление микроорганизмов. Наиболее распространена классификация, согласно которой все антимикробные химиопрепараты подразделяются на группы и классы, для представителей которых характерен конкретный спектр активности, фармакодинамические и фармакокинетические особенности. В то же время, абсолютной взаимозаменяемости даже среди препаратов одних групп и классов, не

бывает. При проведении антибактериальной терапии необходимо придерживаться ряда принципов. Во-первых, следует учитывать наличие строгих показаний для назначения антибиотиков. Ими являются признаки локального или генерализованного инфекционного процесса (см. гл. 36). Необоснованное назначение антибактериальных средств опасно из-за вероятности токсического воздействия химиопрепаратов, антибиотикоассоциированных осложнений, оно также создает условия для селекции устойчивых госпитальных штаммов. Допустимо профилактическое назначение антибактериальных препаратов при наличии высокого риска присоединения инфекции при оперативных вмешательствах, сопровождающихся большой вероятностью инфицирования, при тяжелых травмах и ранениях, иммунодефиците (агранулоцитоз), предупреждении инфекционных осложнений в неблагоприятных эпидемиологических условиях. Во-вторых, следует стремиться к четкой идентификации возбудителя с ранним установлением его чувствительности к существующим химиопрепаратам. Для этого в первую очередь необходимо строго соблюдать правила забора того биологического материала (кровь, моча, ликвор и т.д.), в котором предполагается максимальная активность возбудителя. Лучше, если бактериологическое исследование будет произведено до назначения антибактериальных средств. Высокую диагностическую ценность имеет выделение микроорганизмов из биологических субстратов, являющихся в норме стерильными. При интерпретации результатов исследования необходимо иметь в виду возможность контаминации исследуемого материала посторонней флорой. Наибольшие трудности в оценке результатов возникают при исследовании биоматериала, получаемого из нестерильных участков организма человека. Для оценки значимости микроорганизмов, выделенных из различного патологического материала, целесообразно использовать количественные критерии, отражающие число колоний образующих микроорганизмов в 1 мл. Для мокроты значимыми считаются цифры >105-106 кол/мл, эндотрахеального аспирата - >105-106 кол/мл, бронхоальвеолярного лаважа >104 кол/мл, защищенных мазков - >103 кол/мл. Принцип достижения максимальной эффективности антибактериальной терапии предполагает выбор конкретного антимикробного агента или сочетания лекарственных средств, имеющих наилучшие условия для проникновения в патологических очаг. Достижение лучших результатов при выборе средств для химиотерапии основывается на определении чувствительности патогенетически значимого возбудителя или возбудителей. С учетом временной задержки, необходимой для проведения микробиологического исследования, наиболее часто начало антибактериальной терапии носит эмпирический характер. Он подразумевает

использование антибактериальных средств, исходя из типа предполагаемого возбудителя, характера и локализации инфекционного процесса. Этиотропная антибактериальная терапия становится возможной после идентификации возбудителя и определения его чувствительности. Однако всегда надо помнить, что погрешности в заборе и нарушение условий транспортировки материала, несоблюдение методики проведения исследования могут привести к ошибочному результату или не выявить патогенный штамм. Поэтому следует проводить контрольные исследования, иногда в альтернативных лабораториях, и постоянно сопоставлять лабораторную и клиническую эффективность проводимой терапии. Немаловажен выбор адекватной дозы, пути и кратности введения антибактериальных препаратов, при которых достигается их оптимальная действующая концентрация. У пациентов с инфекциями легкой и средней степени тяжести препараты назначаются в среднетерапевтических дозах, предпочтительным является их пероральный прием (при условии хорошей биодоступности). При угрожающих жизни инфекциях (сепсис) антимикробная химиотерапия проводится в максимальных суточных дозах и только внутривенно. В некоторых случаях прибегают к внутриартериальному пути введения. В этом случае используют катетеризацию регионарного сосудистого бассейна, что позволяет увеличить концентрацию антибиотика в очаге. Помимо этого описаны благоприятные эффекты при эндолимфатическом введении антибиотика. Кратность назначения химиопрепарата основывается на его фармакодинамических характеристиках и для каждого конкретного лекарственного средства является индивидуальной. В случае развития почечной недостаточности, использования методов эфферентной терапии целесообразно изменение суточной и разовой доз препарата согласно схем, изложенных в дополнительных справочных изданиях или аннотации к нему. На выбор средств антибактериальной терапии оказывают влияние тяжесть общего состояния пациента, а также особенности течения заболевания. Так, у тяжело больных и пострадавших химиотерапию назначают уже при подозрении на микробную инфекцию. Чаще прибегают к антибиотикам широкого спектра действия и с учетом эпидемиологической ситуации в стационаре, включающей данные микробиологической резистентности. Значение в выборе средств антибактериальной терапии имеет возраст пациента, наличие в анамнезе аллергических реакций на антибактериальные препараты, состояние функции печени и почек, а также беременность. Показанием для комбинации нескольких лекарственных средств эмпирической терапии являются тяжелые (чаще генерализованные) формы инфекции, состояния иммунодефицита и агранулоцитоза, ассоциация двух и

более возбудителей при отсутствии чувствительности всех микроорганизмов к одному химиопрепарату, наличие умеренной чувствительности патогенных микроорганизмов для усиления бактерицидного эффекта. При выборе комбинации антибиотиков следует учитывать их сочетаемость. Как правило, в практике используют сочетание двух бактецидных или двух бактериостатических антибактериальных средств. Вместе с тем, не следует забывать, что в случае необоснованного применения комбинации двух и более химиопрепаратов может отмечаться синергизм в отношении токсических эффектов, повышается вероятность выработки резистентности с ослаблением эффективности антибактериальной терапии, повышается стоимость лечения. Основным способом введения антибактериальных препаратов является парентеральный. У тяжело больных при генерализованных формах инфекции он вообще рассматривается в качестве единственно приемлемого. Такой путь введения позволяет быстро достигать желаемого уровня концентрации препарата в средах организма. Энтеральное введение антибиотика в ОРИТ нередко невозможно, в связи с нарушением функции желудочно-кишечного тракта. Местное, в том числе ингаляционное или эндотрахеальное использование антибиотиков признано неэффективным. Оценку клинического эффекта антибактериальной терапии следует проводить в течение 48 ч. Среди критериев, характеризующих состоятельность антиинфекционного лечения, выступают регресс интоксикационного синдрома, снижение и нормализация температурной реакции, улучшение общего самочувствия. Продолжительность антибактериальной терапии избирается индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации. Если первоначально выбранный препарат эффективен, его следует назначать на полный курс в соответствии с закономерностями протекания конкретного патологического процесса. Бытующие мнения о необходимости смены антибактериальных препаратов каждые 8-10 дней не обоснованы. При отсутствии эффекта от проводимой антибактериальной терапии необходимо уточнить правильность основного диагноза или присоединившихся осложнений, выяснить возможность сочетания используемых лекарственных средств и отсутствие эффекта ослабления при избранной комбинации. Дополнительно следует исключить «хирурические» причины интоксикационного синдрома, а также лихорадку, связанную с реакцией на сам антимикробный препарат. Особенностями проведения антибактериальной терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является нередко полимикробный характер контаминации. Главенствующую роль при этом играют нозокомиальные (госпитальные) штаммы. Последние характеризуются высокой степенью резистентности к большинству традиционно используемых антибиотиков. В

процессе лечения возможно наблюдение рецидивов гнойно-воспалительных осложнений. Среди факторов, способствующих развитию гнойно-воспалительных осложнений у больных в ОРИТ считают тяжесть состояния выше 20 баллов по APACHE II, возраст старше 60 лет, инвазивные манипуляции (интубация, респираторная терапия, катетеризация полостей и сосудов), длительность нахождения в ОРИТ (более 5 дней), бессистемное и широкое профилактическое назначение антибиотиков. Основными принципами антибактериальной терапии в ОРИТ являются неотложный характер подключения антибактериальных средств уже при первых признаках инфицирования, программируемость антибактериальной терапии (по возможности – стандартизация), на начальном этапе эмпирическая терапия с оценкой эффективности в первые 48 ч, предпочтительность монотерапии над комбинированной антибактериальной терапией. Профилактическая антибактериальная терапия назначается при отсутствии клинических и лабораторных проявлений инфекции для предотвращения развития гнойно-воспалительных осложнений. Задачи, которые решаются в этом случае сводятся к предупреждению экзогенного инфицирования, а также предупреждению рецидивирования или генерализации инфекции. Наиболее распространенной является периоперационная антибиотикопрофилактика, предусматривающая введение химиопрепарата до начала вмешательства с целью снижения вероятности послеоперационных осложнений. При этом учитывают факт использования искусственных и естественных имплантатов, тип и длительность оперативного вмешательства, характер сопутствующей патологии.

4.2.Контроль знания по теме: контрольные вопросы, тестовые задания

Перечень контрольных вопросов по теме занятия

1.Назовите группы антибактериальных препаратов
2.Какие основные принципы антибактериальной терапии
3.Какие особенности применения антибиотиков в акушерстве и гинекологии

Перечень тестовых заданий

01.СТУПЕНЧАТАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ:

1.двухэтапное применение одного антиинфекционного препарата с переходом с парентерального на пероральный приём

2.переход с одного антимикробного препарата одной группы на другой

3.переход с одной группы антимикробный препаратов на другую группу антимикробных препаратов

4.совместное применение двух антимикробных препаратов, различных по химической структуре

02.АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА НАИБОЛЕЕ БЕЗОПАСНЫЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
1.пенициллины

2.тетрациклины

3.сульфаниламиды

4.фторхинолоны

03.АНТИБАКТЕРИНОЕ СРЕДСТВО ЗАПРЕЩЁННОЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
1.амфотерицин

2.пенициллин

3.цефтриаксон

4.ровамицин

5.кларитромицин

04. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ПРОТИВОПОКАЗАННЫЕ ПРИ КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ
1.спирамицин (ровамицин)

2.эритромицин

3.цефтриаксон

4.пенициллин

5кларитромицин.

5.Самостоятельная работа по теме:
Работа с рекомендуемой литературой

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год издания**
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник	ред. В. Г. Кукес А. К. Стародубцев	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020

		Е. В. Ших	
2	Клиническая фармакология. Учебник	Ред. В.Г. Кукес Д.А. Сычев	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2015
3	Клиническая фармакология. Национальное руководство [Электронный ресурс]: https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=51153	ред. Ю.Б. Белоусов В.Г. Кукес В.К. Лепахин	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014
4	Лекарственные средства	Машковский М.Д.	М.: Новая волна, 2010
5	Фармакология. Учебник	под ред. Р.Н. Аляутдинова	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
6	Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: учебное пособие	В. В. Косарев С. А. Бабанов	М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2016
7	Наглядная фармакология. Учебное пособие	Нил М. Дж.; пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015
8	Антибактериальные препараты в клинической практике	Козлов С.Н	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2009
9	Аллергология и иммунология: национальное руководство	гл. ред. Р.М. Хаитов Н.И. Ильина	М.:ГЭОТАР-Медиа 2012

Электронные ресурсы

ЭБС «COLIBRIS»
Научная электронная библиотека E-LIBRARY
Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
ЭБС Консультант врача

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 2

по дисциплине (модулю) «Клиническая фармакология»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС
(протокол № 2 от «25» января 2021г.)

Составитель:
д.м.н. Новицкий И.А.

Красноярск
2021

1.Занятие №2

2.Тема: Общие вопросы в антибактериальной терапии, профилактическое применение антибиотиков при заболеваниях внутренних органов.

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем; - готовностью к обеспечению рационального выбора комплексной медикаментозной терапии пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи.

Обучающийся должен

знать: основы законодательства о здравоохранении и нормативные документы, регламентирующие деятельность МО здравоохранения Российской Федерации. Основные принципы управления и организации лекарственного обеспечения населению; - правовую базу и основные принципы деонтологии и медицинской этики при проведении фармакотерапии; -классификацию жизненно-необходимых и важнейших ЛС, принципы рационального применения ЛС, уровни доказательности эффективности и безопасности ЛС ;- принципы назначения и рационального применения лекарственных средств для проведения индивидуализированной, контролируемой, безопасной и эффективной фармакотерапии; - принципы проведения фармакотерапии при различном течении и тяжести заболевания; - клинико-фармакологическую характеристику основных групп лекарственных препаратов, правила выписывания ЛС;

уметь: осуществлять выбор ЛС с учетом наличия их в списке жизненно-необходимых и важнейших ЛС и современных достижений в области фундаментальной и клинической медицины с позиций доказательной медицины; - проводить фармакотерапию неотложных состояний и фармакотерапию заболеваний с позиций профилактики жизнеугрожающих осложнений; - проводить рациональный и безопасный выбор конкретных лекарственных средств при лечении основных патологических синдромов заболеваний; - оформлять назначения и выписывать лекарственные средства в рецептах;- прогнозировать возможность развития побочных эффектов, уметь их предупреждать, а при развитии их купировать;

владеть навыками: рациональной фармакотерапии, основанной на уровнях доказательности эффективности и безопасности ЛС; -выбора конкретного ЛС на основе инструкции по медицинскому применению ЛС, типовой клинико-фармакологической статьи Государственного реестра ЛС, перечня ЖНВЛС, стандартов диагностики и лечения заболеваний, Федерального руководства по использованию ЛС (формулярной системы).

4.План изучения темы:

1.Разбор основных вопросов по теме занятия

2.Приведение практических примеров

3.Дискуссионный обзор спорных вопросов и фрагментов материала по теме занятия
4.Заключение и выводы по рассмотренному материалу темы занятия
5.Короткое представление темы следующего занятия.

4.1. Вопросы, выносимые на обсуждение.

1. Антибактериальная терапия при заболеваниях внутренних органов.
2.Профилактическое применение антибиотиков при заболеваниях внутренних органов.
2.Взаимодействие лекарственных средств.
3.Побочное действие ЛС.

Антибиотики являются основным средством этиотропной терапии заболеваний, вызванных различными бактериями. Их механизм действия основан на уничтожении бактериальной клетки или значительном снижении ее активности, способности к росту, развитию и размножению. Благодаря антибиотикам на сегодняшний день в медицине излечивается большинство бактериальных инфекций, которые еще 100 лет назад были неизлечимыми и приводили к частым летальным исходам. На сегодняшний день, несмотря на высокую эффективность антибиотиков в отношении уничтожения различных возбудителей бактериальных инфекций и появления новых видов этих препаратов, все большее количество микроорганизмов приобретают устойчивость к ним. В связи с этим были разработаны основы рационального применения этой группы препаратов, которые позволяют свести к минимуму возможность появления устойчивых видов бактерий. Рациональная антибиотикотерапия необходима в первую очередь для уменьшения количества резистентных (устойчивых) форм бактерий, которые требуют разработки все более мощных препаратов, которые также могут быть токсичными для человека. Кроме появления бактерий, устойчивых к антибиотикам, все чаще появляются данные, которые указывают на появление микроорганизмов, нормальный обмен веществ которых зависит от наличия антибиотика в питательной среде их развития. Это указывает на то, что в дальнейшем может быть все сложнее подбирать оптимальные антибиотики для лечения инфекционных заболеваний. Антибиотики являются особыми лекарственными средствами, поэтому они должны отвечать ряду требований, которых нет для препаратов других фармакологических групп, к ним относятся:

Высокая активность в отношении одной или нескольких групп бактерий – антибиотики при накоплении в области локализации инфекционного процесса должны быстро и полностью уничтожать бактериальные клетки. На современном фармацевтическом рынке присутствуют антибиотики с широким спектром действия, которые являются эффективными в отношении большинства видов бактерий.

Отсутствие токсичности для человека – препарат должен быть безвредным. Оптимальными в этом отношении являются антибиотики, которые не оказывают токсического воздействия на организм ребенка и плода в случае необходимости применения у беременной женщины (амоксициллин).

Широкий терапевтический спектр – концентрация препарата должна варьироваться в широких пределах, при этом даже при значительном увеличении не оказывать токсического влияния на организм человека.

Хорошее накопление в тканях, длительное нахождение антибиотика в них, для возможности достаточного оказания эффекта в отношении возбудителей инфекционной патологии – различные антибиотики обладают способностью к накоплению в различных тканях, поэтому они подбираются в зависимости от локализации инфекционного процесса в организме. Большинство современных антибиотиков отвечают требованиям, которые к ним предъявляются. Существует несколько рекомендаций, выполнение которых позволит сделать антибиотикотерапию рациональной, к ним относятся:

Прием антибактериальных средств только по показаниям – основным показанием является бактериальная инфекция. В случае повышения температуры тела не стоит сразу же принимать эту группу лекарственных средств, так как кроме бактерий существуют и другие причины ее повышения – вирусная инфекция, грибок. Перед началом приема антибиотиков желательно точно определить вид бактериального возбудителя и его чувствительность к основным препаратам – для этого проводится бактериологическое исследование, при котором в условиях лаборатории из материала выделяется культура возбудителя, проводится ее идентификация и определение чувствительности к основным группам препаратов. Достаточная дозировка препарата – она подбирается в зависимости от вида бактериальной инфекции, ее локализации и тяжести течения. Также обязательно учитывается возраст и общее состояние больного. Длительность курса антибиотикотерапии – важный фактор в отношении формирования устойчивости у бактерий. Так прекращение применения препарата при оставшихся бактериях приводит к тому, что они становятся устойчивыми при повторном применении этого антибиотика. Такой курс составляет от 5 до 10 дней (в среднем 7 дней). Подбор препарата в зависимости от локализации инфекционного процесса – различные антибиотики имеют разную концентрацию в тканях, поэтому при выборе препарата обязательно учитывается этот фактор, так как недостаточное накопление антибиотика может привести к развитию резистентности у бактерий.

Эмпирическая терапия (лечение без бактериологического исследования, при котором антибиотик назначается на основании

клинической симптоматики заболевания, дающей основание предполагать наличие соответствующего бактериального возбудителя) начинается с более слабых противобактериальных средств (препараты 1 ряда). В случае их неэффективности есть возможность перейти на более мощные препараты (2 ряда). Эта рекомендация имеет название ступенчатая антибиотикотерапия.В случае отсутствия клинико-лабораторного улучшения в течение 72 часов от начала антибиотикотерапии, проводится замена препарата на более мощный антибиотик или пересматривается вопрос причины развития заболевания. Слишком длительная антибиотикотерапия может привести к развитию дисбактериоза – гибель бактерий, которые составляют основу нормальной микрофлоры, с увеличением количества условно-патогенных бактерий и грибков. Преждевременное прекращение антибиотикотерапии в большинстве случаев приводит к развитию хронического инфекционного процесса, который тяжело поддается лечению даже с применением мощных современных препаратов. Правильное применение антибиотиков позволяет эффективно бороться с инфекционными заболеваниями, вызванными различными видами бактерий. Также это позволяет исключить хроническое течение инфекции, при котором становится сложно подобрать соответствующий эффективный препарат.

4.2. Контроль знания по теме: контрольные вопросы
5.1.Перечень контрольных вопросов по теме занятия
1.Какие особенности антибактериальной фармакотерапии при заболеваниях внутренних органов
2.Назовите виды взаимодействия лекарственных средств
3.Перечислите виды побочного действия лекарственных средств.

5. Самостоятельная работа по теме Работа с рекомендуемой литературой.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год издания**
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник	ред. В. Г. Кукес А. К. Стародубцев Е. В. Ших	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020
2	Клиническая фармакология. Учебник	Ред. В.Г. Кукес Д.А. Сычев	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2015

3	Клиническая фармакология. Национальное руководство [Электронный ресурс]: https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=51153	ред. Ю.Б. Белоусов В.Г. Кукес В.К. Лепахин	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014
4	Лекарственные средства	Машковский М.Д.	М.: Новая волна, 2010
5	Фармакология. Учебник	под ред. Р.Н. Аляутдинова	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
6	Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: учебное пособие	В. В. Косарев С. А. Бабанов	М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2016
7	Наглядная фармакология. Учебное пособие	Нил М. Дж.; пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015
8	Антибактериальные препараты в клинической практике	Козлов С.Н	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2009
9	Аллергология и иммунология: национальное руководство	гл. ред. Р.М. Хаитов Н.И. Ильина	М.:ГЭОТАР-Медиа 2012

Электронные ресурсы

ЭБС «COLIBRIS»
Научная электронная библиотека E-LIBRARY
Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
ЭБС Консультант врача

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 3

по дисциплине (модулю) «Клиническая фармакология»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: ВОПРОСЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ, МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС
(протокол № 2 от «25» января 2021г.)

Составитель:
д.м.н. Новицкий И.А.

Красноярск
2021

1.Занятие №3

2.Тема: Вопросы антибактериальной терапии, профилактическое применение антибиотиков, местных анестетиков, анальгетиков, гормонотерапии при хирургической патологии.

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем; - готовностью к обеспечению рационального выбора комплексной медикаментозной терапии пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи.

Обучающийся должен

знать: основы законодательства о здравоохранении и нормативные документы, регламентирующие деятельность МО здравоохранения Российской Федерации. Основные принципы управления и организации лекарственного обеспечения населению; - правовую базу и основные принципы деонтологии и медицинской этики при проведении фармакотерапии; -классификацию жизненно-необходимых и важнейших ЛС, принципы рационального применения ЛС, уровни доказательности эффективности и безопасности ЛС ;- принципы назначения и рационального применения лекарственных средств для проведения индивидуализированной, контролируемой, безопасной и эффективной фармакотерапии; - принципы проведения фармакотерапии при различном течении и тяжести заболевания; - клинико-фармакологическую характеристику основных групп лекарственных препаратов, правила выписывания ЛС;

уметь: осуществлять выбор ЛС с учетом наличия их в списке жизненно-необходимых и важнейших ЛС и современных достижений в области фундаментальной и клинической медицины с позиций доказательной медицины; - проводить фармакотерапию неотложных состояний и фармакотерапию заболеваний с позиций профилактики жизнеугрожающих осложнений; - проводить рациональный и безопасный выбор конкретных лекарственных средств при лечении основных патологических синдромов заболеваний; - оформлять назначения и выписывать лекарственные средства в рецептах;- прогнозировать возможность развития побочных эффектов, уметь их предупреждать, а при развитии их купировать;

владеть навыками: рациональной фармакотерапии, основанной на уровнях доказательности эффективности и безопасности ЛС; -выбора конкретного ЛС на основе инструкции по медицинскому применению ЛС, типовой клинико-фармакологической статьи Государственного реестра ЛС, перечня ЖНВЛС, стандартов диагностики и лечения заболеваний, Федерального руководства по использованию ЛС (формулярной системы).

4.План изучения темы:

1.Разбор основных вопросов по теме занятия
2.Приведение практических примеров
3.Дискуссионный обзор спорных вопросов и фрагментов материала по теме занятия
4.Заключение и выводы по рассмотренному материалу темы занятия
5.Короткое представление темы следующего занятия

4.1.Вопросы, выносимые на обсуждение.

1.Общие вопросы антибактериальной терапии.
2.Профилактическое применение антибиотиков в хирургии.
3.Особенности применения антибиотиков при хирургической патологии.

В 1945 году Woksmany казывал на ряд возможных механизмов действия антибиотиков на микроорганизмы. Он считал, что антибиотики нарушают процесс пролиферации микробных клеток, а также обмен веществ в них. Под действием антибиотиков повреждаются некоторые ферментные системы, и нарушается механизм

дыхания микробных клеток. Антибиотики подавляют окислительные процессы в микробной клетке и т.д. В настоящее время установлено, что по механизму действия на микробную клетку антибиотики делят на две группы:

1 – антибиотики, нарушающие функцию стенки микробной клетки;

2 – антибиотики, влияющие на синтез РНК и ДНК или белков в микробной клетке.

Антибиотики первой группы в основном воздействуют на биохимические реакции стенки микробной клетки. Антибиотики второй группы влияют на обменные процессы в самой микробной клетке. При изучении механизма действия различных антибиотиков на микробную клетку было установлено, что хотя в основе его лежит нарушение синтеза белка в микробной клетке, тем не менее, проявления его разнообразны. Так, пенициллин не повреждает цитоплазму клетки, но блокирует биосинтез мукопептида оболочкой клетки. Таким образом, чувствительность к пенициллину обуславливается чувствительностью к нему аппарата, обеспечивающего размножение клеток. Микробные клетки, находящиеся в покое, к пенициллину не чувствительны. Эритромицин относится к бактериостатическим препаратам и так же, как и стрептомицин, подавляет синтез белка. Стрептомицин действует как на размножающие клетки, так и на клетки, находящиеся в состоянии покоя, подавляя их дыхательный процесс. Г.И. Харченко (1963) показал, что в транспортировке антибиотиков к органам и тканям организма важную роль играют белки, которые он разделил на два типа: 1- альбуминовый, который транспортирует кристалломицин, пенициллин, стрептомицин, мицерин, эритромицин; и 2 – глобулиновый, транспортирующий хлортетрациклин, альбомицин. Поэтому изменение в организме больного количества альбумина и глобулина следует учитывать в выборе антибиотика для лечения патологического процесса. В последние годы возникла одна из наиболее серьезных проблем антибиотикотерапии – проблема адаптации патогенных возбудителей к антибиотикам. По мнению З.В. Ермольевой (1966) развитие устойчивости микробов к антибиотикам обусловлено теми же общебиологическим законами, что и образование самих антибиотиков – сопротивляясь вредным воздействиям, микробные клетки вырабатывают новые защитные механизмы. Особенно часто приобретение устойчивости происходит тогда, когда микроорганизмы длительно подвергаются действию низких концентраций антибиотиков. Резистентные штаммы возникают в результате селекции, адаптации и мутации. Немаловажную роль в ускорении формирования этих штаммов играет концентрация антибиотиков. Работами отечественных и зарубежных авторов доказано, что устойчивые к антибиотикам микроорганизмы выделяют в окружающую среду трансформирующий агент, под воздействием которого ранее чувствительные к определенному антибиотику штаммы становятся устойчивыми к нему. Этим агентом являются ДНК, РНК, белки.

Влияние антибиотиков на макроорганизм. В литературе приводятся многочисленные и довольно разноречивые высказывания о влиянии антибиотиков на макроорганизм, что позволяет говорить о сложности и нерешенности этого вопроса. Особенно много противоречивых данных касается влияния антибиотика на иммунологические силы организма больного, которые играют важную роль в защите его от микроорганизмов. Так, в работах инфекционистов (Jawetz, 1946,Rentz,1946,Strom,1955, С.Л.Красинская,1952) указывается, что использование антибиотиков при лечении инфекционных болезней приводит к развитию рецидивов заболевания, а в крови у больных с инфекционными заболеваниями антитела не обнаруживаются. Stevens(1953), на основании экспериментов на животных, обнаружил отрицательное влияние антибиотиков на иммунитет. Большинство авторов видят основную причину торможения иммуногенеза в уменьшении антигенного раздражения за счет непосредственного воздействия антибиотиков на

возбудителя заболевания (Х.Х.Планельес,1952; Г.М. Кохановская, 1956; Т.М. Кокушина, 1965 и др.). Эти же авторы показывают, что нарушение иммуногенеза возникает под непосредственным влиянием антибиотиков на защитные силы макроорганизма. Если считать, что одним из механизмов действия антибиотиков на микробную клетку является блокирование ими синтеза белка, то вполне резонно допустить, что антибиотики могут оказывать подобное действие и на биохимические процессы, происходящие в иммунных клетках макроорганизма (Abraham,Chain,1941). Во многих работах указывается на отрицательное влияние антибиотиков на фагоцитоз (К.В.Бунин,1957; Corda,1948,Linz,1951). В то же время ряд исследователей отмечает, что введение антибиотиков в терапевтических дозах не способно оказывать какого-либо заметного влияния на иммунные реакции организма больного. Р.И.Балаклиец (1965) обнаружил, что пенициллин и тетрациклин усиливают активность фагоцитов в отношении стафилококка. Активизация фагоцитоза в организме больного под влиянием антибиотиков многими авторами объясняется следствием прямого воздействия последних на микробную клетку (В.Н.Деркач,1962; Linz,Lecocq,1951,1952). Ряд авторов отмечет усиление фагоцитоза под воздействием антибиотиков даже в случаях, когда бактериальная клетка к данному антибиотику оказывается нечувствительной. Это объясняется тем, что под воздействием антибиотика повреждается оболочка микробной клетки, и она становится более уязвима для макро и микрофагов (Lambin,1953,Hahn,1957,Work,1957). Применение антибиотиков в лечении гнойно-воспалительных процессов в организме больного получило чрезвычайно широкое распространение. В то же время снижение эффективности антибиотикотерапии, увеличение хронических форм воспаления, удлинение сроков лечения больных явилось основанием для поисков средств, способных повысить реактивность организма больного. Наибольшее распространение при этом получили витамино- и гормонотерапия (АКТГ, гормоны коры надпочечников – кортизон, гидрокортизон, их синтетические производные – преднизон, преднизолон), применение пиримидиновых производных (метилурацил, метацил, пентоксил), ферментных препаратов (трипсин, химотрипсин, химопсин, стрептокиназа, стрептодорназа), а также бактериальных полисахаридов (продигиозан, ацетоксан, кандан, ауреан и др.). По мнению Г.П. Медник глюкокортикоиды способны разрушать воспалительный вал, чем способствуют проникновению антибиотиков в зону воспаления. Однако большинство авторов эту способность гормональных препаратов рассматривает как отрицательный эффект, способствующий генерализации воспалительного процесса и рекомендуют применять гормонотерапию по специальным показаниям. Применение ее требует введения в организм больного массивных доз антибиотиков, а сроки антибиотикотерапии должны на несколько дней превышать сроки гормональной терапии. Лизируя некротические ткани, протеолитические ферменты способствуют лучшему контакту антибиотиков с микробной клеткой, чем объясняется повышение эффективности антибиотикотерапии.

Антибиотикорезистентность и пути ее преодоления. Снижение эффективности антибиотикотерапии при гнойной инфекции обусловлено лекарственной устойчивостью микроорганизмов. Антибиотикорезистентность микроорганизмов обусловлена:

1) длительностью курса проводимой антибиотикотерапии;

2) нерациональным, без должных показаний, применением антибиотиков;

3) применением препарата в малых дозах;

4) краткосрочным курсом антибиотикотерапии.

Немалое значение в увеличении устойчивости микроорганизмов к антибиотикам имеет бесконтрольное применением антибиотиков больным, особенно таблетированных препаратов. Одновременно с ростом антибиотикорезистентности происходит изменение микробного пейзажа. Основным возбудителем гнойной хирургической инфекции стали стафилококки, кишечная палочка, протей. Часто стали встречаться микробные ассоциации. При лечении гнойных процессов, вызванных ассоциациями микроорганизмов, применение антибиотиков представляет теперь трудную задачу, так как если один из штаммов ассоциации устойчив к применяемым антибиотикам, то при лечении будут подавляться чувствительные к ним микроорганизмы, а устойчивые штаммы будут активно размножаться. Установлено, что скорость развития и степень выраженности антибиотикорезистентности зависят, как от вида антибиотика, так и от микроорганизмов. Поэтому перед проведением антибиотикотерапии необходимо определять чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. В настоящее время наиболее распространенным методом определения чувствительности микробной флоры к антибиотикам является метод *бумажных дисков.* Этим методом, как наиболее простым, пользуется большинство практических лабораторий. Оценка степени чувствительности микробной флоры к антибиотикам проводится по зонам задержки роста в соответствии с инструкцией по определению чувствительности микробов к антибиотикам, утвержденной Комитетам по антибиотикам в 1955 году. Однако данный метод имеет очень серьезный недостаток – обычно проходит 2-3 дня, а то и более дней, прежде чем станет известна чувствительность микроорганизма к антибиотику. А это значит, что время для начала применения антибиотикотерапии будет упущено. Вот почему в клинической практике настойчиво ищут способы раннего определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Однако до настоящего времени такой способ еще не разработан. Правда, А.Б. Черномырдик (1980) предложил ориентировочный метод быстрого назначения антибиотиков на основании бактериоскопии отделяемого из гнойной раны. При этом мазки, окрашенные по Грамму, просматривают под микроскопом. По специально разработанной таблице соответственно найденному в препарате микроорганизму выбирают антибактериальный препарат. Борьба с адаптационной способностью микроорганизмов к антибиотикам, также как и с антибиотикорезистентностью штаммов микроорганизмов, достаточно трудна и проводится по трем направлениям: 1) применение больших доз антибиотиков; 2) изыскание новых антибактериальных препаратов, в том числе и антибиотиков; 3) комбинация антибактериальных препаратов и антибиотиков с различным механизмом действия на микробную клетку, а также сочетание антибиотиков с другими лекарственными препаратами, обладающими специфическим воздействием на антибиотикорезистентность. Применение больших доз антибиотиков не всегда возможно из-за токсичности некоторых из них. К тому же применение больших доз антибиотиков допустимо лишь при условии наличия чувствительности микроорганизма к данному антибиотику. В повышенных дозах, но не более чем в 2-3 раза превышающих лечебные, можно применять препараты, имеющие минимальную токсичность на организм больного. В то же время, как свидетельствуют данные американских ученых, применение высоких доз антибиотиков не предупреждает образования антибиотикорезистентных форм микроорганизмов. В нашей стране борьба с резистентностью микроорганизмов к антибиотикам направлена на создание новых антибактериальных препаратов, в том числе и антибиотиков. Кроме того, разрабатываются более рациональные пути введения антибиотиков, для создания высокой их концентрации в организме больного. Антибиотикорезистентность микроорганизмов может быть преодолена путем комбинированного назначения антибиотиков. При этом необходимо учитывать характер их взаимодействия – недопустимо применять сочетание антибиотиков, которые взаимно уничтожают активность друг друга (антогонизм антибиотиков). Знание возможности взаимодействия антибиотиков позволяет повысить эффективность антибактериальной

терапии, избежать осложнений и уменьшить проявление адаптивных свойств микроорганизмов.

Побочные действия антибиотиков. В последнее время наряду с вопросами резистентности микроорганизмов к антибиотикам возникли проблемы, связанные с побочными действиями антибиотиков на организм больного. Известны различные классификации побочных действий антибиотиков. Наиболее полной из них является классификация Х.Х. Планельеса (1967), которая разделяет побочные действия антибиотиков на две основные группы в зависимости от причин, их вызывающих. Так, побочное действие антибиотика на организм больного может быть связано с непосредственным действием антибиотика, имеющего высокие токсические свойства. С другой стороны побочное действие антибиотика на организм больного может быть обусловлено состоянием самого организма, связанного с его сенсибилизацией к препарату, а также с развитием дисбактериоза.

Осложнения при антибиотикотерапии. Осложнения при антибиотикотерапии могут быть представлены в виде:

Аллергических реакций организма больного на введение антибиотика: 1) реакции анафилактического типа (анафилактический шок, сывороточная болезнь); 2) кожные реакции; 3) органотропное действие антибиотиков в результате аллергизации организма.

Токсического действия антибиотика на организм: 1) нейротоксическое действие (влияние на ЦНС, развитие невритов, полиневритов, нервно-мышечного блока); 2) токсическое действие на внутренние органы и систему кроветворения; 3) тератогенное действие (токсическое действие на развивающийся плод).

Аллергическая реакция (на введение антибиотика) – патологическое состояние организма больного, обусловленная сенсибилизацией его антибиотиком. Характер этой реакции бывает разным – от легких кожных проявлений до развития анафилактического шока. Аллергическая реакция может быть вызвана любым антибиотиком, но особенно часто она возникает на введение пенициллина.

Анафилактический шок является одним из самых тяжелых по своим проявлениям и прогнозу осложнений антибиотикотерапии. Почти в 94% случаев причиной развития анафилактического шока является сенсибилизация организма больного к пенициллину. Однако имеются данные о развитии шока после введения стрептомицина, левомицетина, тетрациклина и других антибиотиков. При этом путь введения антибиотика в организм больного не имеет значения для развития шока, однако, чаще анафилактический шок развивается при парентеральном введении антибиотиков.

Аллергические реакции со стороны кожи, возникающие на введение антибиотиков, могут быть разнообразными по своему характеру: крапивница; эритематозные, буллезные сыпи; эксфолиативный дерматит; розеолезные или папулезные высыпания; кореподобная или скарлатиноподобная сыпь.

Ангионевротический отек Квинке при лечении антибиотиками развивается сравнительно редко. Как правило, он сочетается с другими проявлениями кожных аллергических реакций. Среди других аллергических реакций при антибиотикотерапии надо отметить аллергические риниты, астмоидные бронхиты, бронхиальную астму, геморрагические васкулиты, а также редко встречающееся поражение кожи – феномен Артюса-Сахарова.

Лечебные мероприятия при аллергических реакциях на антибиотики определяются характером их и тяжестью состояния больного. В случае развития анафилактического шока терапия должна строиться по принципу реанимационных мероприятий, включая противошоковую терапию: применение вазопрессоров (1% раствор мезатона 1 мл, 5% раствор эфедрина 1-2 мл, адреналин, норадреналин в разведении 1: 1000 0,5-1 мл внутривенно), сердечных средств, гормональных, десенсибилизирующих и антигистаминных препаратов. В случае остановки дыхания – ИВЛ, при остановке сердца – закрытый массаж сердца. Эффективным средством для выведения больного из анафилактического шока являются гормоны коры надпочечников (гидрокортизон, преднизолон в количестве 50-100 мг). Больным внутривенно вводят физиологический раствор поваренной соли, 5% раствор глюкозы, раствор Рингера, нативную или сухую плазму, цельную свежую кровь. Противошоковая терапия должна включать в себя хорошую оксигенацию организма (вдыхаемый больным воздух должен быть обогащен кислородом). При анафилактическом шоке на пенициллин, рекомендуется внутривенно вводить пенициллиназу в дозе 800000 ЕД. Ее введение производят после выведения больного из шокового состояния. Кожные аллергические реакции в подавляющем большинстве случаев легко поддаются лечению. Для этого необходимо отменить антибиотики, применить антигистаминные препараты. Однако в некоторых случаях кожные реакции длятся довольно долго. В таких случаях рекомендуется назначить кортикостероидные препараты.

*Методы выявления сенсибилизации организма больного к антибиотику***.** Поскольку аллергические реакции, возникающие на введение в организм больного антибиотика, могут приводить к тяжелым последствиям, естественным является стремление предупредить их возникновение. Единственным способом предотвратить развитие аллергической реакции является отказ от антибиотикотерапии. Обоснованием к отказу от антибиотикотерапии может быть наличие у больного сенсибилизации к антибиотику. Выявление у больного повышенной чувствительности к антибиотику следует начинать с изучения анамнестических данных, связанных с применением больным в прошлом антибиотиков. При этом важно выяснить, как организм больного реагировал на введение антибиотика. Очень важно обратить внимание на аллергический статус больного – наличие бронхиальной астмы, аллергического бронхита, ринита, крапивницы. Этих сведений обычно бывает достаточно, чтобы отказаться от антибиотикотерапии. В тех случаях, когда из анамнеза больного не удается точно установить наличие непереносимости больным антибиотиков, перед проведением антибиотикотерапии надо использовать специальные методики исследования, направленные на выявление сенсибилизации организма больного к антибиотикам. Для этого в клинической практике накожную, внутрикожную, конъюнктивальную и другие пробы. Однако к диагностической ценности этих проб надо относиться критически. Они имеют значение лишь при положительных реакциях, тогда как отрицательные реакции еще не являются основанием для исключения сенсибилизации организма. К тому же, сама проба может стать причиной развития анафилактической реакции у больного, вплоть до развития анафилактического шока. Поэтому в настоящее время разработаны лабораторные пробы, позволяющие в пробирочных условиях установить наличие аллергического состояния клеток организма больного или выявить у него наличие антител. Эти пробы основаны на: а) биоанализе антител, фиксированных на клетках и содержащихся в сыворотке крови больного; б) реакции розеткообразования базофилов с эритроцитами или инертными частицами, нагруженными аллергенами; в) радиоаллергосорбентном тесте и его модификациях. Однако все эти методы достаточно трудоемки, длительны по времени исследования и нередко субъективны в оценке. Г.Л. Феофилов с соавт.(1989) предложили для определения сенсибилизации организма больного к антибиотикам использовать биофизический метод – иммунотермистографию. Метод основан на регистрации

изменения теплопроводимости биологической среды при развитии в ней иммунологической реакции антиген-антитело, что влечет за собой изменение напряжения на микротерморезисторе, которое регистрируется самопишущим устройством прибора в виде термистограмм. Он сравнительно прост, не занимает много времени, обладает высокой чувствительностью и объективностью получаемых данных, безвреден для больного. Для его выполнения у больного берут кровь, получают из нее сыворотку, в которую вводят антиген – антибиотик. Полученную смесь подвергают исследованию. Вместо крови может быть использована моча больного.

Токсическое действие антибиотика на организм больного проявляется непосредственным действием препарата на тот или иной орган. Поражение ЦНС при применении антибиотиков бывает редко, а если и встречается, то только при введении антибиотика в спинномозговой канал.

Принципы назначения антибиотиков при хирургической инфекции. Антибиотики при хирургической инфекции применяются широко. При этом используются все пути введения их в организм больного: пероральный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, внутриполостной и др. Назначая тот или иной антибиотик и выбирая путь его введения в организм больного, необходимо:

- сделать все возможное для предупреждения развития аллергических реакций у больного на введение антибиотика;
- применять антибиотики, оказывающие минимальное токсическое действие на организм больного и максимальное действие, желательно бактериолитическое, на микробную клетку
- учитывать локализацию первичного очага воспаления и пути распространения инфекции в организме больного;
- назначать достаточно высокие дозы препарата и проводить лечение в течение непродолжительного (согласно курсовой дозе) периода времени;
- своевременно выполнять хирургические вмешательства во время проведения курса антибиотикотерапии;
- как можно скорее корригировать отклонения всех биологических констант в организме больного.

Успех антибиотикотерапии зависит от максимально раннего ее начала, так как это способствует отграничению очага инфекции, предупреждает развитие бактериемии и метастазирования инфекции. Особенно это важно при гематогенном остеомиелите, септических процессах, острых заболеваниях желчевыводящих путей, урологической инфекции, при перитоните, для профилактики анаэробной инфекции, при обширных травматических повреждениях. От определения чувствительности микроорганизма к антибиотику можно отказаться лишь в тех случаях, когда диагноз заболевания ясен и известно, что оно вызывается определенным видом возбудителя, действие антибиотика на который известно (рожистое воспаление, ангина). Во всех остальных случаях антибиотикограмма необходима. При этом больше внимания должно уделяться ее отрицательной части (выявлять антибиотики, к которым микроорганизмы не чувствительны). Наиболее распространенный путь введения антибиотиков при хирургической инфекции – внутримышечный. В тех случаях, когда за короткий период времени необходимо создать высокую концентрацию препарата в организме больного, или, когда в результате нарушения кровообращения отмечается замедление всасывания препарата в кровь из зоны его введения, необходимо использовать внутривенный путь введения антибиотика.

Комбинированная антибиотикотерапия. Комбинированное применение антибактериальных средств при лечении острой хирургической инфекции следует выполнять по строгим показаниям. При этом обязательно следует учитывать механизм действия антибактериального препарата на микробную клетку и на организм больного. Входящие в комбинацию препаратов антибиотики должны иметь бактерицидное, а не бактериостатическое действие, быть синнергичными по отношению друг к другу, т.е. один из препаратов должен дополнять действие другого. Комбинированная антибиотикотерапия показана при полимикробной инфекции, особенно при послеоперационных и посттравматических перитонитах, вызванных аэробами грамотрицательного вида и анаэробами бактероидной группы. Угрожающая жизни больного генерализованная форма раневой инфекции требует быстрого использования антибиотиков до получения антибиотикограмм. В таких случаях назначают В-лактамные антибиотики, действующие против грамположительных бактерий, и аминогликозиды, действие которых направлено против грамотрицательной флоры.

Профилактическое применение антибиотиков. Применение антибиотиков для профилактики развития гнойной инфекции, несомненно, имеет большое значение в хирургии. Профилактическое применение антибиотиков с обязательным учетом свойств возможных возбудителей гнойной инфекции показано:

- при операциях по поводу острых воспалительных процессов в органах брюшной полости при перфорации полого органа, когда велика опасность массивного инфицирования раны;
- при условно чистых операциях на органах грудной и брюшной полости, когда предполагается вскрытие просвета полого органа (желудочно-кишечный тракт, бронхи);
- при операциях, связанных с имплантацией инородного материала в органы и ткани тела больного (сосудистые протезы, искусственные клапаны сердца, протезы суставов и пр.), когда развитие инфекции в послеоперационном периоде очень опасно;
- при операциях у больного с резко ослабленной сопротивляемостью организма (шоковое состояние, применение иммунодепресантов в предоперационном периоде, онкологические больные и пр.).

С профилактической целью антибиотики следует вводить только парентерально. Не следует вводить антибиотики в операционную рану. Профилактику гнойной инфекции надо начинать не менее чем за час и не более чем за сутки до операции. Максимальная концентрация антибиотика в организме должна быть достигнута уже во время операции. С целью профилактики развития гнойной инфекции при операциях на органах брюшной полости рекомендуют использовать метициллин и цефалоспорин.

Местное применение антибиотиков *при лечении гнойных ран.* В зоне расположения гнойной раны могут возникнуть условия, при которых антибиотик, введенный парентерально или энтерально, не сможет проникнуть в ткани, находящиеся в непосредственной близости к ране. Поэтому возникает необходимость применять антибиотики местно. К тому же, местное применение антибиотиков способствует действию их только в зоне введения и освобождает организм от опасности создания высокой концентрации препарата в плазме крови при достижении максимальной концентрации антибиотика в тканях. Местное применение антибиотиков позволяет значительно уменьшить количество патогенных микроорганизмов и предупредить дальнейшее развитие инфекции при одновременном воздействии на воспалительный процесс. Антибиотики, используемые для местного применения, не должны оказывать

токсического влияния на ткани и не обладать способностью к диффузии. К тому же они не должны инактивироваться гноем и кровью, вызывать аллергической реакции и ограничивать процесс пролиферации соединительной ткани. Очень важно, чтобы применяемые местно антибиотики обладали большой терапевтической широтой. В клинической практике известно несколько способов местного применения антибиотиков.

Инфильтрация тканей раствором антибиотика вокруг очага воспаления (лечение фурункула, карбункула, инфицированной раны и т.д.) способствует уменьшению воспалительной реакции в них. Единственный недостаток инфильтрационной терапии антибиотиками заключается в появлении болей в зоне введения раствора антибиотика, если для растворения антибиотика используется изотонический раствор хлорида натрия. Избежать этого нежелательного эффекта инфильтрационной терапии можно, если в качестве растворителя использовать раствор новокаина.

Инстилляция раствора антибиотика в полость должна производиться только после эвакуации из нее гнойного содержимого. Для растворения антибиотика используется физиологический раствор поваренной соли или раствор новокаина. Введение раствора антибиотика в полость повторяется с промежутками в 1-2 дня до тех пор, пока в пунктате, получаемом из полости, исчезнут микробные клетки.

Промывание раствором антибиотиков гнойных ран и полостей осуществляется путем активного длительного промывания их с использованием закрытых систем. При этом необходимо сочетать антибиотикотерапию с механическими способами обработки гнойной раны.

Импрегнация антибиотиком искусственных шариков из полиметилакрилата и введение их в виде ожерелья на прочной проволоке в полость. Этот метод применяется при лечении гематогенного остеомиелита. Шарики импрегнируются гентамицином.

Наружное применение антибиотиков осуществляется с помощью внедрения в клиническую практику различных лекарственных форм: гелей, эмульсий, пудры, мазей, имеющих в своем составе антибиотик. Основными требованиями, которые предъявляются к этому способу использования антибиотиков для лечения гнойного процесса, являются: использование антибиотиков широкого спектра действия с бактерицидным эффектом, не вызывающих раздражающего действия на кожу и имеющих минимальную сенсибилизирующую способность. Антибиотикотерапия в хирургии имеет большое практическое значение. Однако, для того, чтобы лечение антибиотиками оказывало только положительный эффект, следует хорошо знать основы антибиотикотерапии, а главное строго соблюдать правила ее проведения.

4.2.Контроль знания по теме: контрольные вопросы

Перечень контрольных вопросов по теме занятия:

1.Назовите группы антибактериальных препаратов
2.Какие основные принципы антибактериальной терапии
3.Перечислите антибиотикотерапии в хирургической практике.

5. Самостоятельная работа по теме: Работа с рекомендуемой литературой.
6.Список рекомендуемой литературы

№	Наименование,	Автор(-ы),	Место издания,

п/п	вид издания	составитель(-и), редактор(-ы)	издательство, год издания
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник	ред. В. Г. Кукес А. К. Стародубцев Е. В. Ших	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020
2	Клиническая фармакология. Учебник	Ред. В.Г. Кукес Д.А. Сычев	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2015
3	Клиническая фармакология. Национальное руководство [Электронный ресурс]: https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=51153	ред. Ю.Б. Белоусов В.Г. Кукес В.К. Лепахин	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014
4	Лекарственные средства	Машковский М.Д.	М.: Новая волна, 2010
5	Фармакология. Учебник	под ред. Р.Н. Аляутдинова	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
6	Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: учебное пособие	В. В. Косарев С. А. Бабанов	М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2016
7	Наглядная фармакология. Учебное пособие	Нил М. Дж.; пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015
8	Антибактериальные препараты в клинической практике	Козлов С.Н	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2009
9	Аллергология и иммунология: национальное руководство	гл. ред. Р.М. Хаитов Н.И. Ильина	М.:ГЭОТАР-Медиа 2012

Электронные ресурсы

ЭБС «COLIBRIS»
Научная электронная библиотека E-LIBRARY
Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
ЭБС Консультант врача

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 4

по дисциплине (модулю) «Клиническая фармакология»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛС

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС
(протокол № 2 от «25» января 2021г.)

Составитель:
д.м.н. Новицкий И.А.

Красноярск
2021

1.Занятие №4

2.Тема: Фармакотерапия при нарушении функции почек и печени. Взаимодействие лекарственных средств. Побочное действие ЛС.

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем; - готовностью к обеспечению рационального выбора комплексной медикаментозной терапии пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи.

Обучающийся должен

знать: основы законодательства о здравоохранении и нормативные документы, регламентирующие деятельность МО здравоохранения Российской Федерации. Основные принципы управления и организации лекарственного обеспечения населению; - правовую базу и основные принципы деонтологии и медицинской этики при проведении фармакотерапии; -классификацию жизненно-необходимых и важнейших ЛС, принципы рационального применения ЛС, уровни доказательности эффективности и безопасности ЛС ;- принципы назначения и рационального применения лекарственных средств для проведения индивидуализированной, контролируемой, безопасной и эффективной фармакотерапии; - принципы проведения фармакотерапии при различном течении и тяжести заболевания; - клинико-фармакологическую характеристику основных групп лекарственных препаратов, правила выписывания лекарственных средств;

уметь: осуществлять выбор ЛС с учетом наличия их в списке жизненно-необходимых и важнейших ЛС и современных достижений в области фундаментальной и клинической медицины с позиций доказательной медицины; - проводить фармакотерапию неотложных состояний и фармакотерапию заболеваний с позиций профилактики жизнеугрожающих осложнений; - проводить рациональный и безопасный выбор конкретных лекарственных средств при лечении основных патологических синдромов заболеваний; - оформлять назначения и выписывать лекарственные средства в рецептах;- прогнозировать возможность развития побочных эффектов, уметь их предупреждать, а при развитии их купировать;

владеть навыками: рациональной фармакотерапии, основанной на уровнях доказательности эффективности и безопасности ЛС; -выбора конкретного ЛС на основе инструкции по медицинскому применению ЛС, типовой клинико-фармакологической статьи Государственного реестра ЛС, перечня ЖНВЛС, стандартов диагностики и лечения заболеваний, Федерального руководства по использованию ЛС (формулярной системы).

4.План изучения темы:

1.Разбор основных вопросов по теме занятия

2.Приведение практических примеров

3.Дискуссионный обзор спорных вопросов и фрагментов материала по теме занятия
4.Заключение и выводы по рассмотренному материалу темы занятия
5.Короткое представление темы следующего занятия

4.1. Вопросы, выносимые на обсуждение.

1. Какие особенности антибактериальной фармакотерапии при нарушении функции печени и почек.
2. Виды взаимодействия лекарственных средств
3. Виды побочного действия лекарственных средств

При назначении пациенту с нарушенной функцией почек какого-либо лекарственного средства врач должен обратить внимание:

- Каким органом (печень, почки и др.) данное лекарственное средство преимущественно выводится.
- Являются ли побочные эффекты данного ЛС дозозависимыми. Если препарат отличается дозонезависимыми побочными эффектами, то можно использовать обычную схему терапии; если препарат характеризуется дозозависимыми побочными эффектами, то насыщающую дозу препарата выбирают обычно равной дозе для пациента с ненарушенной функцией почек, а режим поддерживающего дозирования определяют по скорости клубочковой фильтрации. Поддерживающую дозу ЛС снижают либо уменьшением разовой дозы, либо увеличением интервала между приемами.
- Нефротоксические лекарственные средства таким пациентам назначать не следует.
- Изменяя pH мочи можно влиять на реабсорбцию лекарственного средства.

Особенности фармакотерапии при заболеваниях печени.

- Метаболизм в печени - основной путь элиминации большинства лекарств.
- Вследствие значительного функционального резерва у печени существенные изменения для клиники в метаболизме ЛС происходят лишь при далеко зашедших стадиях заболеваний печени.
- Степень изменения лекарственного метаболизма при поражении печени предсказать по результатам обычных функциональных проб невозможно, в каждом случае необходимо знакомство с инструкцией производителя и наблюдение за клиническим эффектом.
- Коррекция дозы при заболеваниях печени заключается, как правило, в ее уменьшении.

Таким образом, при заболевании печени и почек уменьшается скорость биотрансформации и выведение лекарств из организма, а, следовательно, при назначении обычной дозы концентрация лекарства будет выше и эффект сильнее, вплоть до токсического. Следовательно, дозу ЛС необходимо уменьшать.

5. Самостоятельная работа по теме: Работа с рекомендуемой литературой.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год издания**
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник	ред. В. Г. Кукес А. К. Стародубцев Е. В. Ших	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020
2	Клиническая фармакология. Учебник	Ред. В.Г. Кукес Д.А. Сычев	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2015
3	Клиническая фармакология. Национальное руководство [Электронный ресурс]: https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=51153	ред. Ю.Б. Белоусов В.Г. Кукес В.К. Лепахин	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014
4	Лекарственные средства	Машковский М.Д.	М.: Новая волна, 2010
5	Фармакология. Учебник	под ред. Р.Н. Аляутдинова	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
6	Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: учебное пособие	В. В. Косарев С. А. Бабанов	М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2016
7	Наглядная фармакология. Учебное пособие	Нил М. Дж.; пер. с англ. под ред.	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015

		Р.Н. Аляутдина	
8	Антибактериальные препараты в клинической практике	Козлов С.Н	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2009
9	Аллергология и иммунология: национальное руководство	гл. ред. Р.М. Хаитов Н.И. Ильина	М.:ГЭОТАР-Медиа 2012

Электронные ресурсы

ЭБС «COLIBRIS»

Научная электронная библиотека E-LIBRARY

Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)

НБ ФИЦ КНЦ СО РАН

ЭБС Консультант врача

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 5

по дисциплине (модулю) «Клиническая фармакология»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ, В ПЕДИАТРИИ И ГЕРИАТРИИ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС
(протокол № 2 от «25» января 2021г.)

Составитель:
д.м.н. Новицкий И.А.

Красноярск
2021

1.Занятие №5

2.Тема: Особенности фармакотерапии беременных, в педиатрии и гериатрии.

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем; - готовностью к обеспечению рационального выбора комплексной медикаментозной терапии пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи.

Обучающийся должен:

знать: основы законодательства о здравоохранении и нормативные документы, регламентирующие деятельность МО здравоохранения Российской Федерации. Основные принципы управления и организации лекарственного обеспечения населению; - правовую базу и основные принципы деонтологии и медицинской этики при проведении фармакотерапии; - классификацию жизненно-необходимых и важнейших ЛС, принципы рационального применения ЛС, уровни доказательности эффективности и безопасности ЛС ;- принципы назначения и рационального применения лекарственных средств для проведения индивидуализированной, контролируемой, безопасной и эффективной фармакотерапии; - принципы проведения фармакотерапии при различном течении и тяжести заболевания; - клинико-фармакологическую характеристику основных групп лекарственных препаратов, правила выписывания лекарственных средств;

уметь: осуществлять выбор ЛС с учетом наличия их в списке жизненно-необходимых и важнейших ЛС и современных достижений в области фундаментальной и клинической медицины с позиций доказательной медицины; - проводить фармакотерапию неотложных состояний и фармакотерапию заболеваний с позиций профилактики жизнеугрожающих осложнений; - проводить рациональный и безопасный выбор конкретных лекарственных средств при лечении основных патологических синдромов заболеваний; - оформлять назначения и выписывать лекарственные средства в рецептах;- прогнозировать возможность развития побочных эффектов, уметь их предупреждать, а при развитии их купировать;

владеть навыками: рациональной фармакотерапии, основанной на уровнях доказательности эффективности и безопасности ЛС; - выбора конкретного ЛС на основе инструкции по медицинскому применению ЛС, типовой клинико-фармакологической статьи Государственного реестра ЛС, перечня ЖНВЛС, стандартов диагностики и лечения заболеваний, Федерального руководства по использованию ЛС (формулярной системы).

4.План изучения темы:

1.Разбор основных вопросов по теме занятия

2.Приведение практических примеров

3.Дискуссионный обзор спорных вопросов и фрагментов материала по теме занятия
4.Заключение и выводы по рассмотренному материалу темы занятия
5.Короткое представление темы следующего занятия

4.1.Вопросы, выносимые на обсуждение.
1.Особенности фармакотерапии беременных.
2. Общие принципы фармакотерапии в педиатрии.
3. Клиническая фармакология лекарственных средств в гериатрии.

Особенности фармакотерапии лекарственных средств у беременных

Всасывание ЛС. Во время беременности сократительная активность ЖКТ и желудочная секреция снижаются. Всасывание малорастворимых ЛС замедляется. Всасывание других ЛС может усиливаться из-за увеличения времени их пребывания в кишечнике. Индивидуальные различия адсорбции ЛС у беременных зависят от срока беременности, состояния системы кровообращения, ЖКТ и физико-химических свойств ЛС.

Распределение ЛС. Во время беременности увеличивается ОЦК, почечная фильтрация, активность печеночных ферментов. Все это в определенной мере влияет на объем распределения ЛС, интенсивность процессов метаболизма и элиминации. Увеличение объема внеклеточной жидкости, ОЦК, почечного кровотока и гломеруляр-ной фильтрации у беременной, а также поступление ЛС в плод и амниотическую жидкость приводят к тому, что плазменная концентрация некоторых препаратов снижается. Во время беременности и в ранний послеродовой период (с 15 нед беременности до 2 нед после родов) снижается связывание ЛС с белками плазмы, прежде всего с альбумином, в результате концентрация свободной фракции ЛС значительно увеличивается. Например, концентрация свободной фракции диазепама у беременных увеличивается более чем в 3 раза.

Метаболизм ЛС. Во время беременности изменяется активность многих печеночных ферментов, ответственных за метаболизм ЛС. Эстрогены снижают, а прогестины увеличивают концентрацию изофермента цитохрома Р-450 ЗА4. Доказано снижение активности N-деметилазы и глюкуронилтрансферазы при беременности, следствием чего становится прогрессивное увеличение концентрации кофеина. Так, если в I триместре его $T_{1/2}$ составляет 5,3 ч, то во II - 12 ч и в III - 18 ч. На интенсивность печеночного метаболизма влияет и увеличение соотношения сердечного выброса и печеночного кровотока.

Выведение ЛС. У беременных увеличена скорость клубочковой фильтрации и усилена реабсорбция в канальцах. На поздних сроках беременности на скорость почечной элиминации существенно влияет положение тела.

Осложненная беременность вносит дополнительные изменения в кинетику ЛС.

Особенности фармакотерапии лекарственных средств у кормящих женщин Большинство ЛС, которые женщина принимает во время лактации, выделяются с молоком. Во многих случаях, особенно при длительном приеме ЛС кормящей матерью, у детей возможны различные НЛР. В то же время некоторые ЛС могут уменьшать или даже прекратить лактацию. Лактация меняется под воздействием ЛС, влияющих на освобождение пролактина, кровоснабжение молочной железы, ЖКТ и печени, что делает секрецию молока зависимой от различных сосудосуживающих влияний, стресса и голодания. Переход ЛС в молоко сопровождается его связыванием с белками молока или с поверхностью жировых капель, иногда препарат проникает и внутрь жировых капель (жирорастворимые ЛС). Основные механизмы перехода ЛС из плазмы матери в молоко - диффузия, пиноцитоз и апикальная секреция. Неионизированные молекулы, особенно с небольшой молекулярной массой, легко переходят в молоко. Легко ионизирующиеся, сильно связанные с белками плазмы ЛС практически не переходят в молоко. Слабые щелочи лучше, чем слабые кислоты, накапливаются в молоке, имеющем более низкий pH, чем плазма крови (обратная диффузия препаратов из молока в кровь). Это обусловливает вторичное снижение концентрации некоторых препаратов в молоке при большом интервале времени между его приемом и кормлением грудью. Легко проникают в молоко ЛС с высокой липофильностью. В организм новорожденного вместе с молоком обычно поступает 1-2% дозы ЛС, принятого матерью. Таким образом, большинство препаратов относительно безопасны, хотя нельзя исключить возможность аллергизирующего действия ЛС. Однако некоторые ЛС противопоказаны кормящим матерям или кормление грудью при их приеме следует прекратить К таким препаратам относятся соли лития (концентрация в крови ребенка может составлять 30-50% концентрации у матери), противоопухолевые средства, изониазид (нарушение репликации ДНК, гепатотоксичность), хлорамфеникол (угнетение костно-мозгового кроветворения), радиоизотопные препараты, а также вещества с высокой липофильностью (гексахлоран*). Следует учитывать индивидуальную чувствительность детей к тому или иному ЛС. Например, некоторые сульфаниламиды выделяются с молоком в очень незначительных количествах, но могут вызывать гемолитическую анемию у новорожденных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Особенности фармакотерапии у новорожденных и детей

Всасывание ЛС. У новорожденных, особенно недоношенных, значительно снижена секреция соляной кислоты в желудке, опорожнение желудка обычно замедлено и нормализуется только к 6-8 мес. Интенсивность перистальтики и, следовательно, скорость прохождения пищи по кишечнику в большинстве

случаев непредсказуема и только у незначительной части новорожденных зависит от характера вскармливания. Таким образом, имеются существенные различия в степени и скорости всасывания ЛС у детей разного возраста. Например, у новорожденных до 15 сут наблюдается задержка всасывания фенитоина, рифампицина, ампициллина, цефалексина. Однако всасывание дигоксина и диазепама существенно не зависит от возраста. Биодоступность препаратов с высоким печеночным клиренсом (например, пропранолола) у новорожденных может быть меньшей, чем у детей старшего возраста с большими индивидуальными различиями. Помимо физиологических факторов, на всасывание ЛС могут влиять и различные патологические состояния. Так, при диарее нарушается всасывание ампициллина, при стеаторее - жирорастворимых витаминов A и D и других препаратов. Всасывание ЛС после их внутримышечного введения в основном зависит от скорости кровотока, неодинаковой в разных группах мышц. У новорожденных полнота и скорость всасывания ЛС после внутримышечного введения значительно варьирует. При трансдермальном введении ЛС новорожденным следует учитывать более интенсивное их всасывание, из-за чего многие ЛС приходится назначать с осторожностью. Например, для местного применения глюкокортикоидов выбирают наименее токсичный препарат. Борная кислота, входящая в состав многих присыпок, может всасываться через кожу и вызывать диарею, усугублять потницу и некоторые другие кожные заболевания. Даже через неповрежденную кожу новорожденных могут всасываться анилины (входящие в состав текстильных красителей белья), вызывающие метгемоглобинемию.

Распределение ЛС. Различия в распределении ЛС у детей разного возраста зависят от относительного объема воды (плод содержит до 95% воды, организм недоношенного новорожденного - 86%, доношенного новорожденного - 75%, к концу 1 года жизни вода составляет около 65% массы тела), способности ЛС связываться с белками и тканевыми рецепторами, состояния кровообращения, проницаемости гистогематических барьеров. Например, проницаемость гематоэнцефалического барьера для большинства липофильных препаратов - наркотических анальгетиков, анестетиков, седативных и снотворных препаратов значительно повышена. Так, в головном мозге новорожденных концентрация морфина выше, чем у детей старшего возраста. Ацидоз, гипоксия и гипотермия также способствуют более быстрому прохождению этих ЛС в ЦНС, из-за чего их почти не используют в анестезиологической практике у новорожденных, а у детей в возрасте от 6 мес до 1 года их вводят в меньших дозах. При ацидозе (весьма характерном для больных детей) распределение ЛС существенно изменяется: усвоение тканями кислых препаратов увеличивается, а щелочных снижается (влияние pH на ионизацию слабых электролитов). Токсические эффекты ацетилсалициловой кислоты у детей отмечаются чаще, чем у взрослых (при снижении pH крови уменьшается ионизация салицилатов, что увеличивает их проникновение через тканевые

барьеры). У новорожденных объем внеклеточной жидкости составляет примерно 45% (у недоношенных даже 50%) массы тела, в 4-6 мес - 30% и в 1 год - 25%. Также происходит ее интенсивный суточный обмен (у грудного ребенка в сутки обменивается 56% внеклеточной жидкости, у взрослого - только 14%). Это способствует быстрому проникновению гидрофильных ЛС во внеклеточную жидкость и столь же быстрому их выведению. У новорожденных снижено количество жира, он составляет примерно 3% массы тела у недоношенных, 12% у доношенных. Поскольку распределение ЛС между внеклеточной жидкостью и жировым депо происходит в соответствии с липофильностью и гидрофильностью, эти свойства препаратов определяют их распределение. Препараты с высокой гидрофильностью и незначительным связыванием с белками будут интенсивно распределяться во внеклеточной жидкости и их концентрация в крови будет снижена. Из-за этого иногда целесообразнее дозировать ЛС (сульфаниламиды, бензилпенициллин, амоксициллин) из расчета на внеклеточную жидкость, а не на общую массу тела. При дегидратации или шоке объем внеклеточной жидкости снижается, а концентрация водорастворимого препарата в плазме крови повышается, следовательно, возрастет вероятность развития НЛР.

Связь ЛС с белками. У новорожденных связывание ЛС с белками плазмы меньше, чем у взрослых (концентрация свободной фракции ЛС выше), что обусловлено следующими факторами. У новорожденных количество белков плазмы (в частности, альбуминов) меньше, а также существуют качественные различия в их связывающей способности. В крови у детей отмечают высокую концентрацию свободных жирных кислот, билирубина и гормонов (попавших в организм еще в период внутриутробного развития), конкурирующих с ЛС за связь с белками плазмы. Концентрация альбуминов, их связывающая способность, а также общее количество белков стабилизируются к концу 1-го года жизни. Нарушение связывания ЛС с белками часто развивается у новорожденных и детей с ацидозом, уремией, нефротическим синдромом, при недостаточном поступлении белка с пищей, а также отравлении некоторыми ЛС. Сами ЛС также могут нарушать связывание эндогенных веществ у новорожденных. Например, салицилаты и большинство сульфаниламидов, активно связывающихся с альбуминами плазмы, вытесняют билирубин. При повышении концентрации несвязанного билирубина в плазме крови возникает желтуха. Билирубин легко проникает через гематоэнцефалический барьер (особенно на фоне ацидоза, гипотермии, гипогликемии). Аналогично влияют на связь билирубина с плазменными белками водорастворимые синтетические производные витамина К, которые иногда используют для профилактики гипопротромбинемии.

Метаболизм ЛС. У новорожденных реакции конъюгации (включая сульфирование) и окислительные реакции (включая деметилирова-ние) достаточно интенсивны в отличие от некоторых других метаболических

путей. Нарушение процессов глюкуронизации возникает у детей с низкой концентрацией ферментов глюкуронилтрансфе-разы и УДФ-дегидрогеназы, глюкуроновой кислоты. Так, хлорам-феникол, назначаемый в обычных дозах из расчета на массу тела, может оказывать серьезные токсические эффекты из-за дефицита конъюгации, недостаточного выведения почками и последующего повышения концентрации в плазме. Нарушение конъюгации описано также для налидиксовой кислоты, салицилатов, индометацина. В то же время скорость выведения парацетамола у новорожденных и взрослых почти не различается, поскольку он подвергается главным образом сульфатированию. Окислительное гидроксилирование у новорожденных (особенно у недоношенных) замедлено, и скорость выведения фенобарбитала, лидокаина, дифенина и диазепама резко снижена. Например, $T_1/_2$ диазепама уменьшается с возрастом (38-120 ч у недоношенных, 22-46 ч у доношенных новорожденных и 15-21 ч у детей 1-2 лет). Эти особенности фармакокинети-ки диазепама у новорожденных, матери которых принимали его незадолго перед родами, обусловливают значительное накопление препарата и его метаболитов. Интенсивность метаболических процессов, связанных с эфирным гидролизом, у новорожденных также снижена, поскольку активность эстераз зависит от возраста. Этим объясняются угнетение дыхания и брадикардия новорожденных, у матерей которых для обезболивания родов использовали местную анестезию. Помимо физиологических особенностей метаболизма, обусловленных возрастом, на скорость биотрансформации ЛС у новорожденных влияют и другие факторы. Длительное воздействие некоторых ЛС может увеличивать (индуцировать) активность ферментов печени. Например, фенобарбитал используют для повышения активности фермента глюкуронилтрансферазы у детей с неонатальной гипербилирубинемией. Существуют сведения, что назначение фенобарбитала роженицам, а также новорожденным сразу после родов снижает частоту развития гипербилирубинемии в позднем неона-тальном периоде, ускоряет выведение диазепама, его метаболитов и салицилатов. Некоторые заболевания и патологические состояния дополнительно воздействуют на метаболизм ЛС и соответственно меняют выраженность фармакодинамических эффектов или даже видоизменяют их, что затрудняет рациональную фармакотерапию новорожденных. T_1 /2 большинства ЛС в раннем детском возрасте увеличен, что требует снижения дозы препарата или увеличения интервала между введениями. Максимальное увеличение $T_1/_2$ отмечено у недоношенных, по мере роста он постепенно уменьшается, составляя через 1-2 мес 50% этого показателя у взрослых.

Выведение ЛС. Выделительная функция почек у новорожденных недостаточно развита (величина гломерулярной фильтрации на единицу поверхности тела составляет 30-40% того же показателя у взрослых, а канальцевая секреция - 17%). Уровень гломерулярной фильтрации, характерный для взрослых, достигается через несколько месяцев после рождения, а секреторной функции канальцев - несколько позже.

Функциональная незрелость проксимальных канальцев и петли Генле частично компенсируется высокой абсорбцией натрия в дистальных отделах нефрона. Существует связь между экскрецией электролитов и постнатальным развитием гормональной регуляции этого процесса. Низкая концентрация мочи у новорожденных обусловлена не дефицитом антидиуретического гормона, а низкой чувствительностью его рецепторов. Высокая концентрация альдостерона и ренина в сыворотке крови новорожденных компенсирует снижение чувствительности рецепторов к этим гормонам. Особенности выведения воды и электролитов в неонатальный период нужно учитывать при проведении инфузионной терапии и введении диуретиков. Назначение электролитов, особенно натрия гидрокарбоната, необходимо ограничить из-за снижения экскреции натрия у новорожденных. Рекомендовано избегать введения препаратов натрия в первые 3 сут жизни, а введение калия допустимо только при удовлетворительном диурезе. Из-за тенденции к задержке воды и электролитов рекомендовано введение диуретиков новорожденным, особенно при инфузионной терапии. Однако незрелость транспортных систем почек и недостаточное накопление веществ в тканях почек заставляют повышать дозу тиазидных диуретиков по сравнению с дозами у взрослых. Это не касается фуросемида или других препаратов, действующих на петлю Генле, поскольку их эффект не связан с накоплением препарата в клетках канальцев. При этом необходимо учитывать, что у новорожденных из-за сниженной фильтрации и канальцевой секреции период полувыведения фуросемида длиннее, чем у взрослых в 8 раз, и составляет 4-9 ч (у взрослых 30-70 мин). Разная степень зрелости функций почек становится причиной различий в кинетике многих антибактериальных препаратов у доношенных и недоношенных новорожденных.

Особенности фармакотерапии у лиц пожилого возраста. Во всех высокоразвитых странах мира происходит стремительное старение населения. Так, по прогнозам ООН, к 2025 г. число людей старше 60 лет на Земле достигнет 1,2 млрд. С годами число таких людей будет увеличиваться, и это требует дальнейшего развития *гериатрической фармакологии* - раздела клинической фармакологии, изучающего принципы дозирования и особенности взаимодействия ЛС у людей пожилого возраста, а также пути повышения устойчивости организма пожилых к нежелательным эффектам ЛС. У одного пациента старше 60 лет обнаруживают в среднем 4-5 различных заболеваний, что закономерно сопровождается ростом потребления разнообразных ЛС. Кроме того, риск возникновения НЛР у пациентов старше 60 лет в 1,5 раза выше, чем у молодых. Следует особо подчеркнуть, что наибольшее число смертельных исходов, связанных с нерациональной фармакотерапией, приходится на возраст 80-90 лет, что связано с изменением фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в организме пожилых людей. В некоторых случаях возникновение НЛР может быть обусловлено неправильным приемом препаратов (пожилой человек может перепутать препараты, принять лишнюю дозу).

Всасывание ЛС. С возрастом прогрессирует гипокинезия желудка и кишечника. Снижение эвакуаторной функции желудка приводит к более медленному его опорожнению и к более медленному всасыванию в тонкой кишке. Особое значение это имеет при использовании ЛС с коротким Т1/2 и кислотолабильных ЛС. Снижение скорости абсорбции может быть обусловлено также атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка и кишечника, снижением кровотока в ЖКТ, ахлоргидрией. Хотя снижение кислотности желудочного сока не оказывает прямого влияния на абсорбцию ЛС, поскольку всасывание происходит преимущественно в тонкой кишке, оно может уменьшать растворимость некоторых ЛС, например тетрациклинов, снижая их биодоступность.

Распределение ЛС. При старении распределение большинства ЛС замедляется из-за снижения скорости кровотока, уменьшения кровоснабжения различных органов и тканей (склерозирование сосудов) и сердечного выброса. Уменьшается концентрация, и изменяются качественные характеристики альбуминов, что, в свою очередь, снижает связывание ЛС с белками. На распределение ЛС могут влиять накопление жира, снижение мышечной массы, уменьшение содержания воды в тканях по сравнению с лицами среднего возраста.

Метаболизм ЛС. Снижение кровоснабжения печени, ее белко-вообразовательной и дезинтоксикационной функций обусловливает меньшую активность ферментов метаболизма ЛС у людей пожилого возраста.

Выведение ЛС. Выделительная функция почек снижается. Почечный кровоток у пациентов старше 70 лет в 2 раза ниже, чем у лиц среднего возраста. У людей пожилого возраста даже нормальная концентрация креатинина в крови не всегда свидетельствует о нормальной выделительной функции почек. Неполноценность печеночного метаболизма и снижение выделительной функции почек заставляют снижать начальные дозы ЛС на 30-50%.

Особенности фармакодинамики ЛС у людей пожилого возраста. У людей пожилого возраста наряду с уменьшением количества рецепторов нервной ткани одновременно отмечаются функциональное истощение и снижение ее реактивности. Это может вызывать труднопрогнозируемые, нетипичные, неадекватные дозе вводимого ЛС и даже парадоксальные реакции при назначении, например, сердечных гликозидов, глюкокортикоидов, нитратов, адреномиметиков и адреноблокаторов. Развитию нетипичных реакций на вводимые ЛС способствуют также сниженная физическая активность, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение кровоснабжения тканей и относительное преобладание процессов возбуждения в нервной системе. В результате барбитураты, например,

зачастую вызывают нарушение сознания или парадоксальное возбуждение, задержку мочеиспускания, а также снижение чувствительности к БАБ и α-адреномиметикам. Также отмечено повышение чувствительности к нейролептикам, вызывающим спутанность сознания, артериальную гипотензию и задержку мочеиспускания. Прием нитратов и прокаинамида сопровождается более значительным, чем у пациентов среднего возраста, снижением АД и возможным ухудшением мозгового кровообращения. Выявлено и возрастание чувствительности к непрямым антикоагулянтам. С возрастом меняется чувствительность к наркотическим анальгетикам - у людей пожилого возраста значительно быстрее, чем у молодых, наступают угнетение дыхательного и возбуждение рвотного центров.

Принципы фармакотерапии у людей пожилого возраста. То или иное ЛС назначают только после всестороннего анализа его воздействия на организм пожилого пациента, руководствуясь следующими принципами.

• Следует учитывать повышенную чувствительность пожилого человека к ЛС (особенно к сердечным гликозидам, гипотензивным средствам, транквилизаторам, антидепрессантам), а также состояние психики и условия, в которых он живет.

• Строго индивидуализировать режим дозирования ЛС. В самом начале лечения препараты назначают в дозах, уменьшенных примерно в 2 раза по сравнению с таковыми для больных среднего возраста. Постепенно повышая дозу, определяют индивидуальную переносимость ЛС. По достижении лечебного эффекта дозу уменьшают до поддерживающей, которая, как правило, также ниже дозы, назначаемой пациентам среднего возраста.

• Способ приема ЛС должен быть как можно проще для пациента. По возможности следует избегать назначения жидких лекарственных форм. Из-за ослабленного зрения и дрожания рук пожилые больные испытывают затруднения при их дозировке. Кроме того, негерметичное закрытие флакона может привести к изменению концентрации препарата, его загрязнению или порче.

• В стационаре медицинский персонал должен уделять особое внимание контролю своевременного приема назначенных ЛС, так как люди пожилого возраста часто забывают принять препарат вовремя или, наоборот, принимают его повторно, не дожидаясь назначенного часа.

• Пожилой возраст считают фактором риска опасных взаимодействий ЛС, комбинировать ЛС у таких больных следует с особой осторожностью и тщательностью.

4.2.Контроль знания по теме: контрольные вопросы, ситуационная задача

Перечень контрольных вопросов по теме занятия

1. Какой триместр беременности наиболее опасен при лекарственной терапии
2. Назовите виды патологии при беременности
3. Перечислите особенности фармакотерапии в геронтологической практике

Ситуационная задача по теме занятия

Задача:

Больная Т., 67 лет, поступила в терапевтическое отделение с жалобами на сухость во рту, жажду, зуд в промежности, боли в животе, преимущественно в правом подреберье. В анамнезе: около 6 лет сахарный диабет. Принимает глибенкламид по 5 мг 2 раза в сутки и метформин по 500мг 1 раз в сутки. В течение последних 10 дней по рекомендации невропатолога принимает пирацетам и никотиновую кислоту, а для снятия зуда и покраснений на коже рук самостоятельно, без рекомендаций врача, применяет в течение последней недели мазь преднизолона. При осмотре: кожные покровы сухие, АД 160/90мм.рт.ст., ЧСС 82. Глюкоза крови 21,5 ммоль/л, HbA1c 7,9%, повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) более чем в 2 раза от верхней границы нормы, кетоацидоз.

1. Поставьте диагноз
2. Предложите тактику фармакотерапии
3. Укажите возможные причины повышения глюкозы.
4. Объясните возможные причины повышения печеночных трансаминаз.
5. Дайте рекомендации по применению глибенкламида и метформина по отношению к приему пищи.

5.Самостоятельная работа по теме: Работа с рекомендуемой литературой

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год издания**
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник	ред. В. Г. Кукес А. К. Стародубцев Е. В. Ших	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020
2	Клиническая фармакология. Учебник	Ред. В.Г. Кукес Д.А. Сычев	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2015

3	Клиническая фармакология. Национальное руководство [Электронный ресурс]: https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=51153	ред. Ю.Б. Белоусов В.Г. Кукес В.К. Лепахин	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014
4	Лекарственные средства	Машковский М.Д.	М.: Новая волна, 2010
5	Фармакология. Учебник	под ред. Р.Н. Аляутдинова	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
6	Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: учебное пособие	В. В. Косарев С. А. Бабанов	М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2016
7	Наглядная фармакология. Учебное пособие	Нил М. Дж.; пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015
8	Антибактериальные препараты в клинической практике	Козлов С.Н	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2009
9	Аллергология и иммунология: национальное руководство	гл. ред. Р.М. Хаитов Н.И. Ильина	М.:ГЭОТАР-Медиа 2012

Электронные ресурсы

ЭБС «COLIBRIS»
Научная электронная библиотека E-LIBRARY
Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
ЭБС Консультант врача

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 6

по дисциплине (модулю) «Клиническая фармакология»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ НПВС. НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС
(протокол № 2 от «25» января 2021г.)

Составитель:
д.м.н. Новицкий И.А.

Красноярск
2021

1.Занятие №6

2.Тема: Ненаркотические НПВС. Наркотические анальгетики, побочные эффекты.

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем; - готовностью к обеспечению рационального выбора комплексной медикаментозной терапии пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи.

Обучающийся должен:

знать: основы законодательства о здравоохранении и нормативные документы, регламентирующие деятельность МО здравоохранения Российской Федерации. - правовую базу и основные принципы деонтологии и медицинской этики при проведении фармакотерапии; -классификацию жизненно-необходимых и важнейших ЛС, принципы рационального применения ЛС, уровни доказательности эффективности и безопасности ЛС ;- принципы назначения и рационального применения лекарственных средств для проведения индивидуализированной, контролируемой, безопасной и эффективной фармакотерапии. Правила выписывания лекарственных средств;

уметь: осуществлять выбор ЛС с учетом наличия их в списке жизненно-необходимых и важнейших ЛС; - оформлять назначения и выписывать лекарственные средства в рецептах;- прогнозировать возможность развития побочных эффектов, уметь их предупреждать, а при развитии их купировать;

владеть навыками: рациональной фармакотерапии, основанной на уровнях доказательности эффективности и безопасности ЛС; -выбора конкретного ЛС на основе инструкции по медицинскому применению ЛС, типовой клинико-фармакологической статьи Государственного реестра ЛС, перечня ЖНВЛС, стандартов диагностики и лечения заболеваний, Федерального руководства по использованию ЛС (формулярной системы).

4.План изучения темы:

1.Разбор основных вопросов по теме занятия

2.Приведение практических примеров

3.Дискуссионный обзор спорных вопросов и фрагментов материала по теме занятия

4.Заключение и выводы по рассмотренному материалу темы занятия

5.Короткое представление темы следующего занятия

4.1. Вопросы, выносимые на обсуждение.

1. Клиническая фармакология ненаркотических НПВС.

2.Особенности фармакотерапии наркотических анальгетиков.

3.Побочные эффекты лекарственных средств.

Механизм анальгезирующего действия ненаркотических анальгетиков. Ингибирование циклооксигеназы → угнетение синтеза простагландинов PG E_2, PG $F_{2\alpha}$, PGI_2 → простагландины, вызывающие гипералгезию (повышение чувствительности ноцицепторов к химическим и механическим стимулам) не синтезируются → предупреждение гипералгезии, повышение порога чувствительности нейронов к болевым стимулам.

Механизм жаропонижающего действия ненаркотических анальгетиков. Ингибирование циклооксигеназы ЦОГ-2 → угнетение синтеза медиаторов лихорадки (главным образом, PG E_1) → уменьшение пирогенного влияния медиаторов лихорадки на центр терморегуляции гипоталамуса → жаропонижающее действие

Показания к применению ненаркотических анальгетиков.

- головная и зубная боль, послеоперационные боли
- ревматические заболевания, артралгии, миалгии
- неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата, травмы
- неврологические заболевания (невралгия, радикулит)
- дисменорея (альгоменорея)

NB! Ненаркотические анальгетики не эффективны при висцеральных болях (инфаркт миокарда, почечная колика, острый живот и т.п.) и не устраняет эмоциональный компонент боли (страх, беспокойство, возбуждение) в отличие от наркотических анальгетиков.

Противопоказания к применению ненаркотических анальгетиков.

- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, особенно в стадии обострения
- выраженное нарушение функции печени и почек
- цитопения
- индивидуальная непереносимость
- беременность

Побочные эффекты ненаркотических анальгетиков.

- диспепсические расстройства (боли в животе, тошнота, рвота)
- эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения и перфорации (в результате системного ингибирования ЦОГ-1)
- отрицательное влияние на функции почек (прямое действие, сужение сосудов и снижение почечного кровотока → ишемия почек, нарушение функции почек, гипернатриемия, гиперкалиемия, повышение АД, интерстициальный нефрит)
- гематотоксичность (апластическая анемия, агранулоцитоз)
- гепатотоксичность (изменение активности трансаминаз, желтуха, иногда лекарственный гепатит)

- реакция гиперчувствительности (отек Квинке, анафилактический шок, бронхоспазм)
- нейротоксичность (головная боль, головокружение, нарушение рефлекторных реакций)
- синдром Рея: энцефалопатия, отек мозга, поражение печени (**у детей с вирусными инфекциями при назначении им аспирина**)

Сравнительная характеристика наркотических и ненаркотических анальгетиков.

Свойства	Наркотические анальгетики	Ненаркотические анальгетики
Анальгетическое действие	Сильное	Умеренное
Преимущественная локализация анальгетического действия	Центральная нервная система	Периферическая нервная система (за исключением производных анилина
Снотворное действие	+	-
Жаропонижающее действие	Незначительное	Выраженное
Угнетение дыхания	+	-
Противовоспалительное действие	-	+ (за исключением производных анилина
Привыкание	+	-
Лекарственная зависимость	+	-

Ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, парацетамол, нефопам, кетеролак, трамадол.

КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ (Acidum acetylsalicylicum). Салициловый эфир уксусной кислоты. Синонимы: Аспирин, Аспро, Acesal, Aceticyl, Acetol, Acetophen, Acetosal, Acetylin, Acetylsal, Acetysal, Acylpyrin, Aspirin, Aspisol, Asposal, Aspro, Astrin, Ataspin, Bayaspirin, Bebaspin, Benaspir, Bispirine, Caprin, Cetasal, Citopyrine, Clariprin, Darosal, Durasal, Easprin, Endosalil, Endospirin, Eutosal, Genasprine, Helicon, Isopirin, Istopirin, Monasalyl, Novosprin, Panspiril, Polopiryna, Prodol, Rodopyrin, Ruspirin, Salacetin, Saletin, Temperal, Vicapirine, Zorprin и др. Ацетилсалициловая кислота оказывает противовоспалительное, жаропонижающее, а также болеутоляющее действие, и ее широко применяют при лихорадочных состояниях, головной боли, невралгиях и др. и в качестве противоревматического средства. Противовоспалительное действие ацетилсалициловой кислоты (и других салицилатов) обьясняют влиянием ее на процессы, протекающие в очаге воспаления; уменьшением проницаемости капилляров, понижением

активности гиалуронидазы, ограничением энергетического обеспечения воспалительного процесса путем торможения образования АТФ и др. В механизме противовоспалительного действия имеет значение ингибирование биосинтеза простагландинов. Жаропонижающее действие связано также с влиянием на гипоталамические центры терморегуляции. Аналгезирующий эффект обусловлен влиянием на центры болевой чувствительности, а также способностью салицилатов уменьшать альгогенное действие брадикинина. Ацетилсалициловая кислота имеет широкое применение в качестве противовоспалительного, жаропонижающего и аналгезирующего средства. Применяют ее самостоятельно и в сочетании с другими лекарственными средствами. Существует целый ряд готовых лекарственных средств, содержащих ацетилсалициловую кислоту (таблетки <<Цитрамон>>, <<Кофицил>>,<< Асфен>>, <<Аскофен>> и др.). В последнее время получены иньекционные препараты, основным действующим началом которых является ацетилсалициловая кислота (см. Ацелизин, Аспизоль). В виде таблеток назначают ацетилсалициловую кислоту внутрь после еды. Ацетилсалициловая кислота является эффективным, вполне доступным средством, имеющим широкое применение в амбулаторной практике. Необходимо учитывать, что пользование препаратом должно производиться с соблюдением мер предосторожности в связи с возможностью ряда побочных явлений. При применении препарата может развиться профузное потоотделение, могут появиться шум в ушах и ослабление слуха, ангионевротическйй отек, кожные и другие аллергические реакции. Важно учитывать, что при длительном (без врачебного контроля) применении ацетилсалициловой кислоты могут наблюдаться такие побочные явления, как диспепсические расстройства и желудочные кровотечения; может поражаться слизистая оболочка не только желудка, но и двенадцатиперстной кишки. Так называемое ульцерогенное действие свойственно в той или иной степени разным противовоспалительным препаратам: кортикостероидам, бутадиону, индометацину и др. Появление язв желудка и желудочных кровотечений при применении ацетилсалициловой кислоты объясняется не только резорбтивным действием (торможение факторов свертывания крови и др.), но и его непосредственным раздражающим влиянием на слизистую оболочку желудка, особенно если препарат принимают в виде неизмельченных таблеток. Это относится также к натрия салицилату. Для уменьшения ульцерогенного действия и желудочных кровотечений следует принимать ацетилсалициловую кислоту (и натрия салицилат) только после еды, таблетки рекомендуется тщательно измельчать и запивать большим количеством жидкости (лучше молоком). Имеются, однако, указания, что желудочные кровотечения могут также наблюдаться при приеме ацетилсалициловой кислоты после еды. Натрия гидрокарбонат способствует более быстрому выделению салицилатов из организма, тем не менее для уменьшения раздражающего действия на желудок прибегают к приему после ацетилсалициловой кислоты минеральных щелочных вод или раствора натрия гидрокарбоната. За рубежом таблетки ацетилсалициловой кислоты

выпускаются часто из мелкокристаллического порошка с ощелачивающими (буферными) добавками. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и желудочно-кишечные кровотечения являются противопоказаниями к применению ацетилсалициловой кислоты и натрия салицилата. Противопоказано также применение ацетилсалициловой кислоты при язвенной болезни в анамнезе, при портальной гипертензии, венозном застое (в связи с понижением резистентности слизистой оболочки желудка), при нарушении свертывания крови. При длительном применении салицилатов следует учитывать возможность развития анемии и систематически производить анализы крови и проверять наличие крови в кале. В связи с возможностью аллергических реакций следует соблюдать осторожность при назначении ацетилсалициловой кислоты (и других салицилатов) лицам с повышенной чувствительностью к пенициллинам и другим <<аллергогенным>>лекарственным средствам. При повышенной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте может развиться аспириновая астма, для предупреждения и лечения которой разработаны методы десенсибилизирующей терапии с применением нарастающих доз аспирина. В связи с имеющимися экспериментальными данными о тератогенном действии ацетилсалициливой кислоты рекомендуется не назначать ее и содержащие ее препараты женщинам в первые 3 мес беременности. В последнее время появились сообщения о возможной опасности применения ацетилсалициловой кислоты у детей для снижения температуры тела при гриппе, острых респираторных и других лихорадочных заболеваниях в связи с наблюдавшимися случаями развития синдрома Рэя (гепатогенная энцефалопатия). Рекомендуется заменять ацетилсалициловую кислоту парацетамолом. Существенно важной особенностью ацетилсалициловой кислоты, которой в последнее время стали придавать большое значение, является способность препарата оказывать антиагрегационное действие, ингибировать спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов. Вещества, оказывающие антиагрегационное действие, стали получать широкое распространение в медицине для коррекции гемореологических нарушений и профилактики тромботических осложнений у больных с инфарктом миокарда, нарушениями мозгового кровообращения и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим в настоящее время уместно выделить эти вещества в отдельную группу антиагрегационных средств. Эти свойства ацетилсалициловой кислоты рассматриваются в соответствующем разделе (см. Антиагрегационные средства). В связи с влиянием на агрегацию тромбоцитов, а также некоторой антикоагулирующей активностью, следует при лечении ацетилсалициловой кислотой проводить периодически исследования крови. При нарушениях свертываемости крови, особенно при гемофилии, возможно развитие кровотечений. Для раннего выявления ульцерогенного действия надо периодически исследовать кал на наличие крови. Следует учитывать, что под влиянием ацетилсалициловой кислоты усиливается действие антикоагулянтов (производные кумарина, гепарина и др.),

сахаропонижающих препаратов (производные сульфонилмочевины), повышается опасность желудочных кровотечений при одновременном применении кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств, усиливаются побочные эффекты метотрексата. Ослабляется несколько действие фуросемида, урикозурических средств, спиронолактона.

ИБУПРОФЕН (Ibuprofenum). d, 1-2-(4-Изобутилфенил) - пропионовая кислота. Синонимы: Бруфен, Algofen, Anflagen, Artofen, Artril, Brufanic, Brufen, Bufigen, Burana, Dolgit, Ebufac, Iborufen, Ibumetin, Inflam, Lamidon, Mortifen, Motrin, Napacetin, Nobfen, Nuprin, Nurofen, Paxofen, Rebugen, Relcofen, Reumafen, Ruprin, Seclodin, Sednafen и др. Препарат является одним из современных нестероидных противовоспалительных препаратов. Обладает противовоспалительной, аналгетической и умеренной жаропонижающей активностью. В механизме действия ибупрофена существенную роль играет его ингибирующее влияние на биосинтез простагландинов. Имеются данные о стимулирующем влиянии ибупрофена на образование эндогенного интерферона (см. Интерфероны) и его способности оказывать иммуномодулирующее действие и улучшать показатель неспецифической резистентности организма. Ибупрофен оказывает при ревматоидном артрите более выраженное действие в начальных стадиях воспалительного процесса без резких изменений суставов. По силе действия он несколько уступает ортофену, индометацину, но лучше переносится. Применяют для лечения ревматоидного артрита, деформирующего остеоартроза, анкилозирующего спондилита и при различных формах суставных и внесуставных ревматоидных заболеваний, а также болевого синдрома при некоторых воспалительных поражениях периферической нервной системы. Рекомендуется первую дневную дозу принимать утром до еды (для быстрого всасывания), запивая чаем, а остальные дозы - в течение дня после еды (для более постепенного всасывания). Препарат обычно хорошо переносится, не вызывая раздражения слизистой оболочки желудка, что рассматривается как основное его преимущество по сравнению с салицилатами. В отдельных случаях возможны, однако, изжога, тошнота, рвота, метеоризм, а также кожные аллергические реакции. При выраженных побочных явлениях уменьшают дозу или прекращают прием препарата. Ибупрофен противопоказан при острых язвах и обострениях язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, повышенной индивидуальной чувствительности к препарату, а также при заболеваниях зрительного нерва. Осторожность следует соблюдать при назначении препарата лицам, перенесшим в прошлом язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, при гастритах, энтеритах, колитах, хронических гепатитах, циррозе печени.

ПАРАЦЕТАМОЛ (Paracetamolum). пара- Ацетаминофенол. Синонимы: Опрадол, Панадол, Ушамол, Abesanil, Acelifen, Acemol, Acetalgin,

Acetaminophen, Acetaminophenol, Actasol, Algotropyl, Alvedon, Aminophen, Amphenol, Apagan, Apamide, Apanol, Biocetamol, Celifen, Cetadol, Cetanil, Chemcetaphen, Dapirex, Datril, Dexamol, Dimindol, Dolamin, Dolanex, Dolipram, Efferalgan, Erocetamol, Febridol, Febrinil, Febrinol, Fendon, Metamol, Minoset, Myalgin, Napamol, Naprinol, Nasprin, Nysacetol, Opradol, Pacemol, Panadol, Panadon, Paracinol, Paramol, Pyrenol, Pyrinazin, Rolocin, Tempramol, Tralgon, Tylemin, Tylenol, Ushamol, Valadol, Valgesic, Valorin, Volpan, Winadol и др. Парацетамол химически близок к фенацетину. Является основным метаболитом, быстро образующимся в организме при приеме фенацетина; по-видимому, обусловливает аналгетический эффект последнего. По болеутоляющей активности парацетамол существенно не отличается от фенацетина; подобно фенацетину, он обладает слабой противовоспалительной активностью. Основными преимуществами парацетамола являются меньшая токсичность, меньшая способность вызывать образование метгемоглобина. Вместе с тем этот препарат может также вызывать побочные эффекты; при длительном применении, особенно в больших дозах, парацетамол может оказывать нефротоксическое и гепатотоксическое действие. Парацетамол всасывается в верхних отделах кишечника, метаболизируется в печени, выделяется в основном почками. Показания к применению такие же, как для амидопирина и фенацетина. При применении парацетамола следует следить за функцией печени, состоянием кроветворной системы; возможны аллергические реакции.

ТРАМАДОЛ (Tramadolum). (#)-транс-2-[(Диметиламино) метил] 1-(м-метоксифенил) циклогексанола гидрохлорида. Синонимы: Трамал, Crispin, Melanate, Tramadol hydrochloride, Tramal. Обладает сильной аналгезирующей активностью, дает быстрый и длительный эффект. Уступает, однако, по активности морфину при одинаковых дозах (применяется соответственно в больших дозах). Относится к группе агонистов-антагонистов. Эффективен при введении внутрь и парентерально. При внутривенном введении оказывает аналгезирующее действие через 5 - 10 мин, при введении внутрь - через 30 - 40 мин. Действует в течение 3 - 5 ч. Применяют при сильных острых и хронических болях: в послеоперационном периоде, при травмах, у онкологических больных и др., а также перед операциями. При легких болях применять препарат не рекомендуется. Можно назначать трамадол в виде ректальных свечей. Детям в возрасте до 14 лет препарат не назначают ввиду недостаточной изученности (препарат относительно недавно введен в медицинскую практику). Препарат не следует применять длительно (во избежание привыкания). Трамадол относительно хорошо переносится, не вызывает в обычных дозах выраженного угнетения дыхания и существенно не влияет на кровообращение и желудочно-кишечный тракт. Может, однако, вызывать тошноту, рвоту, головокружение, потливость; повышенное артериальное давление может несколько снижаться. Нельзя назначать трамадол при острой алкогольной интоксикации; больным с повышенной чувствительностью к наркотическим аналгетикам; больным,

принимающим ингибиторы МАО. Беременным назначение должно производиться с особой осторожностью.

4.2..Контроль знания по теме: контрольные вопросы по теме занятия, решение ситуационных задач

Перечень контрольных вопросов
1.Перечислите основные группы НПВС
2. Какие особенности клинической фармакологии наркотических анальгетиков.
3.Правила работы с наркотическими лекарственными средствами в ЛПУ.

Ситуационная задача по теме занятия
К провизору обратился больной за советом о приобретении обезболивающего препарата для купирования зубной боли. Пациент предупредил, что по поводу наличия протезированного клапана сердца он принимает варфарин. Больной также сообщил, что он уезжает на 3 месяца за город. Последнее значение МНО составляет 2,5. В связи с этим у больного возник вопрос, можно ли принимать варфарин и не проводить контроль МНО в течение 3 мес.

1. Дайте ответ на вопрос больного
2. Что можно порекомендовать больному?
3. Какой обезболивающий препарат может быть рекомендован больному?
4. Какие последствия возможны при назначении данному пациенту в качестве обезболивающего НПВС?

5.Самостоятельная работа по теме. Работа с рекомендуемой литературой.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, изд-во, год издания**
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник	ред. В. Г. Кукес А. К. Стародубцев Е. В. Ших	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020
2	Клиническая фармакология. Учебник	Ред. В.Г. Кукес Д.А. Сычев	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2015

3	Клиническая фармакология. Национальное руководство [Электронный ресурс]: https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=51153	ред. Ю.Б. Белоусов В.Г. Кукес В.К. Лепахин	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014
4	Лекарственные средства	Машковский М.Д.	М.: Новая волна, 2010
5	Фармакология. Учебник	под ред. Р.Н. Аляутдинова	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
6	Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: учебное пособие	В. В. Косарев С. А. Бабанов	М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2016
7	Наглядная фармакология. Учебное пособие	Нил М. Дж.; пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015
8	Антибактериальные препараты в клинической практике	Козлов С.Н	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2009
9	Аллергология и иммунология: национальное руководство	гл. ред. Р.М. Хаитов Н.И. Ильина	М.:ГЭОТАР-Медиа 2012

Электронные ресурсы

ЭБС «COLIBRIS»
Научная электронная библиотека E-LIBRARY
Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
ЭБС Консультант врача

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 7

по дисциплине (модулю) «Клиническая фармакология»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛС, ПРИМЕНЯЮЩИХСЯ В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС
(протокол № 2 от «25» января 2021г.)

Составитель:
д.м.н. Новицкий И.А.

Красноярск
2021

1.Занятие №7

2.Тема: Клиническая фармакология ЛС, применяющихся в терапии острых и хронических болевых синдромов.

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем; - готовностью к обеспечению рационального выбора комплексной медикаментозной терапии пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи.

Обучающийся должен:

знать: основы законодательства о здравоохранении и нормативные документы, регламентирующие деятельность МО здравоохранения Российской Федерации. Основные принципы управления и организации лекарственного обеспечения населению; - правовую базу и основные принципы деонтологии и медицинской этики при проведении фармакотерапии; -классификацию жизненно-необходимых и важнейших ЛС, принципы рационального применения ЛС, уровни доказательности эффективности и безопасности ЛС ;- принципы назначения и рационального применения лекарственных средств для проведения индивидуализированной, контролируемой, безопасной и эффективной фармакотерапии; - принципы проведения фармакотерапии при различном течении и тяжести заболевания; - клинико-фармакологическую характеристику основных групп лекарственных препаратов, правила выписывания лекарственных средств;

уметь: осуществлять выбор ЛС с учетом наличия их в списке жизненно-необходимых и важнейших ЛС и современных достижений в области фундаментальной и клинической медицины с позиций доказательной медицины; - проводить фармакотерапию неотложных состояний и фармакотерапию заболеваний с позиций профилактики жизнеугрожающих осложнений; - проводить рациональный и безопасный выбор конкретных лекарственных средств при лечении основных патологических синдромов заболеваний; - оформлять назначения и выписывать лекарственные средства в рецептах;- прогнозировать возможность развития побочных эффектов, уметь их предупреждать, а при развитии их купировать;

владеть навыками: рациональной фармакотерапии, основанной на уровнях доказательности эффективности и безопасности ЛС; -выбора конкретного ЛС на основе инструкции по медицинскому применению ЛС, типовой клинико-фармакологической статьи Государственного реестра ЛС, перечня ЖНВЛС, стандартов диагностики и лечения заболеваний, Федерального руководства по использованию ЛС (формулярной системы).

4.План изучения темы:

1.Разбор основных вопросов по теме занятия

2.Приведение практических примеров

3.Дискуссионный обзор спорных вопросов и фрагментов материала по теме занятия
4.Заключение и выводы по рассмотренному материалу темы занятия
5.Короткое представление темы следующего занятия

4.1. Вопросы, выносимые на обсуждение.
1.Боль –острая и хроническая.
2.Опоидные анальгетики.

Острые боли — это сенсорная реакция с последующим включением эмоционально-мотивационных вегетативных и других факторов при нарушении целостности организма. Развитие острой боли связано, как правило, с вполне определенными болевыми раздражениями поверхностных или глубоких тканей, скелетных мышц и внутренних органов, нарушением функций гладкой мускулатуры. Длительность острой боли определяется временем восстановления поврежденных тканей и (или) нарушенной функции гладких мышц. Главной афферентной «магистралью» острой боли является латеральная или Нео спиноталамическая система. Острую боль разделяют на поверхностную, глубокую, висцеральную и отраженную. Поверхностная боль, возникающая при повреждении кожи, поверхностных подкожных тканей, слизистых оболочек, ощущается как локальная, острая, колющая, жгучая, пульсирующая, пронзающая. Глубокая боль возникает при раздражении болевых рецепторов мышц, сухожилий, связок, суставов и костей. Она имеет ноющий, давящий характер, менее четко, чем поверхностная, локализуется. Висцеральные боли возникают при поражении внутренних органов и тканей и могут иметь разнообразный характер. Нередко они привязываются к какому-либо соматическому району, но, как правило, плохо топографически очерчены. Характерным для висцеральной боли является запуск вегетативных и соматических рефлексов, вызывающих общие и локальные вегетативные симптомы, гипералгезию и мышечные спазмы. Отраженные боли представляют собой болевые ощущения в определенных периферических областях (зоны Геда—Захарьина), при патологических процессах, в глубоко расположенных тканях или внутренних органах. При этом могут возникать локальные гипералгезия, гиперестезия, напряжение мышц, местные вегетативные реакции. Механизм отраженных болей окончательно не выяснен. Существует несколько гипотез. Согласно одной из них, патологические импульсы от внутренних органов, поступая в задний рог спинного мозга, возбуждают проводники болевой чувствительности соответствующих дерматомов, куда и распространяется боль. В соответствии с другой гипотезой, афферентация от висцеральных тканей по пути к спинному мозгу переключается на кожную ветвь и антидромно вызывает повышение чувствительности кожных болевых рецепторов, что реализует в соответствующей зоне явления гипералгезии и гиперестезии. Третий вариант предполагает, что от клетки спинномозгового ганглия отходят две ветви: одна — к внутреннему органу, другая — к коже.

Поэтому висцеральная болевая афферентация может ошибочно восприниматься как раздражение ноцицепторов соответствующих кожных дерматомов.

Хроническая боль — это боль, которая «оторвалась» от основного заболевания и приобрела «надерганный» характер. Международная ассоциация по изучению боли рассматривает хроническую боль, как «...боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления». Существуют различные подходы в оценке длительности хронической боли. По мнению экспертов Международной ассоциации по изучению боли, наиболее подходящим сроком является 3 месяца (Merskey H. M., Bogduk N., 1994). Однако главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения. Хроническая боль в последние годы стала приобретать статус не только синдрома, но и отдельной нозологии. Ее формирование зависит в большей степени от комплекса психологических факторов, нежели от характера и интенсивности периферического ноцицептивного воздействия. Вариантом хронической боли являются психогенные боли, где периферический фактор может отсутствовать либо играть роль «запускающего» или предиспозиционного механизма, определяя, таким образом, выбор «болевого» органа (головная боль, кардиалгия, абдоминалгия и т.д.). В отличие от острой, доминирующими механизмами формирования и восприятия хронической боли являются церебральные системы, среди которых, несомненно, ведущую роль играют интегративные неспецифические системы мозга. Клинические проявления хронической боли и ее психофизиологические корреляты в большой степени определяются психологическими особенностями индивидуума, его личностью, влиянием эмоциональных, когнитивных, социальных и культуральных факторов.

Лечение болевого синдрома рекомендуется проводить по следующей схеме:

- слабая боль - ненаркотические анальгетики + адъювантные средства;
- умеренная боль - слабые опиоиды типа кодеина + адъювантные средства;
- сильная боль - сильные опиоиды (группы морфина) + адъювантные средства.

Противоболевую терапию следует начинать при появлении первых признаков боли. Анальгетики назначаются через равные промежутки времени, не дожидаясь возобновления боли, с целью обеспечения постоянного обезболивания. Адъювантные и симптоматические препараты необходимо назначать строго по показаниям. За пациентом устанавливается постоянный контроль, особенно в начале лечения. В последующем также необходимо наблюдение с целью коррекции лечения и профилактики

возможных осложнений. Анальгетики периферического действия (ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства).

ПИСЬМО Министерство здравоохранения Р.Ф. от 26 февраля 2015 года N 17-7/10/1-797 «О направлении методических рекомендаций "Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях"». В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и международными рекомендациями по паллиативной медицине, основным методом контроля хронического болевого синдрома является фармакотерапия на основе не инвазивных форм опиоидных анальгетиков. Она применяется в амбулаторно-поликлинических условиях и в стационарах независимо от стадии заболевания. Полноценный контроль боли должен осуществляться на этапах противоопухолевой терапии, при оказании симптоматической паллиативной помощи, а также в терминальной стадии болезни. При соблюдении основных принципов ВОЗ этот метод обеспечивает достаточный уровень обезболивания у 70–90% онкологических больных. правила фармакотерапии болевого синдрома не инвазивными и инвазивными методами с учетом особенностей перечня опиоидных анальгетиков, зарегистрированных в РФ.

5.Самостоятельная работа по теме: Работа с рекомендуемой литературой.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год издания**
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник	ред. В. Г. Кукес А. К. Стародубцев Е. В. Ших	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020
2	Клиническая фармакология. Учебник	Ред. В.Г. Кукес Д.А. Сычев	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2015
3	Клиническая фармакология. Национальное руководство [Электронный ресурс]: https://krasgmu.ru/index.php?page[c	ред. Ю.Б. Белоусов В.Г. Кукес В.К. Лепахин	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014

	ommon]=elib&cat=catalog&res_id=51153		
4	Лекарственные средства	Машковский М.Д.	М.: Новая волна, 2010
5	Фармакология. Учебник	под ред. Р.Н. Аляутдинова	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
6	Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: учебное пособие	В. В. Косарев С. А. Бабанов	М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2016
7	Наглядная фармакология. Учебное пособие	Нил М. Дж.; пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015
8	Антибактериальные препараты в клинической практике	Козлов С.Н	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2009
9	Аллергология и иммунология: национальное руководство	гл. ред. Р.М. Хаитов Н.И. Ильина	М.:ГЭОТАР-Медиа 2012

Электронные ресурсы

ЭБС «COLIBRIS»
Научная электронная библиотека E-LIBRARY
Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
ЭБС Консультант врача

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 8

по дисциплине (модулю) «Клиническая фармакология»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС
(протокол № 2 от «25» января 2021г.)

Составитель:
д.м.н. Новицкий И.А.

Красноярск
2021

1.Занятие №8

2.Тема: Особенности фармакотерапии при лекарственной аллергии.

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать:-готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем; - готовностью к обеспечению рационального выбора комплексной медикаментозной терапии пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи.

Обучающийся должен:

знать: основы законодательства о здравоохранении и нормативные документы, регламентирующие деятельность МО здравоохранения Российской Федерации. Основные принципы управления и организации лекарственного обеспечения населению; - правовую базу и основные принципы деонтологии и медицинской этики при проведении фармакотерапии; -классификацию жизненно-необходимых и важнейших ЛС, принципы рационального применения ЛС, уровни доказательности эффективности и безопасности ЛС ;- принципы назначения и рационального применения лекарственных средств для проведения индивидуализированной, контролируемой, безопасной и эффективной фармакотерапии; - принципы проведения фармакотерапии при различном течении и тяжести заболевания; - клинико-фармакологическую характеристику основных групп лекарственных препаратов, правила выписывания лекарственных средств;

уметь: осуществлять выбор ЛС с учетом наличия их в списке жизненно-необходимых и важнейших ЛС и современных достижений в области фундаментальной и клинической медицины с позиций доказательной медицины; - проводить фармакотерапию неотложных состояний и фармакотерапию заболеваний с позиций профилактики жизнеугрожающих осложнений; - проводить рациональный и безопасный выбор конкретных лекарственных средств при лечении основных патологических синдромов заболеваний; - оформлять назначения и выписывать лекарственные средства в рецептах;- прогнозировать возможность развития побочных эффектов, уметь их предупреждать, а при развитии их купировать;

владеть навыками: рациональной фармакотерапии, основанной на уровнях доказательности эффективности и безопасности ЛС; -выбора конкретного ЛС на основе инструкции по медицинскому применению ЛС, типовой клинико-фармакологической статьи Государственного реестра ЛС, перечня ЖНВЛС, стандартов диагностики и лечения заболеваний, Федерального руководства по использованию ЛС (формулярной системы).

4.План изучения темы:

1.Разбор основных вопросов по теме занятия

2.Приведение практических примеров

3.Дискуссионный обзор спорных вопросов и фрагментов материала по теме занятия

4.Заключение и выводы по рассмотренному материалу темы занятия
5.Короткое представление темы следующего занятия

В лечении лекарственной аллергии используют основные принципы терапии аллергических заболеваний: элиминацию, фармакотерапию и в редких случаях специфическую иммунотерапию. **Элиминационные мероприятия.** Прекращение дальнейшего поступления лекарственного средства, вызвавшего аллергическую реакцию, а также перекрестно реагирующих препаратов. При развитии тяжелых форм ЛА на фоне применения нескольких препаратов отменяют их все, за исключением жизненно необходимых. При ЛА, возникшей в ответ на подкожное введение аллергенов, вакцин и других препаратов, необходимо наложить жгут на конечйость выше места введения или обколоть это место 0,01% раствором эпинефрина по 0,2-0,3 мл. При внутримышечном введении аллергена обкалывание нерационально, поскольку симпатомиметики расширяют сосуды мышц.
• Применение энтеросорбентов: активированного угля или полифепана (лигнин гидролизный). Использование энтеросорбентов обосновано при любых способах введения лекарственных средств, вызвавших аллергическую реакцию, и при любом механизме этой реакции (как атопический, так и псевдоаллергический тип с выделением гистамина), поскольку пищеварительный тракт участвует в элиминации избытка этого медиатора.
• При развитии реакции на препараты, принимаемые внутрь, необходимо промывание желудка, очищение кишечника.
• Назначение гипоаллергенной диеты с исключением перекрестно реагирующих пищевых продуктов (например, при реакции на ацетилсалициловую кислоту и НПВС необходимо исключить из питания продукты, содержащие салицилаты: клюквенный морс, малину, консервы и др.) и гистаминолибераторов (острых, копченых продуктов, консервантов и т.д.).

В перечень основных препаратов для лечения лекарственной аллергии входят антигистаминные препараты, глюкокортикоиды. В зависимости от тяжести клинических проявлений пациентам можно назначить эпинефрин, дезинтоксикационную терапию, экстракорпоральные методы лечения.
• При аллергических реакциях с участием гистамина назначают блокаторы Н1-рецепторов гистамина 1-го или 2-го поколения. В более тяжелых случаях начинают лечение с парентерального введения препаратов 1-го поколения, за исключением пипольфена (прометазин), который противопоказан при анафилаксии, так как способен усиливать гипотензию. Препараты 1-го поколения применяют кратковременно из-за возможности развития

тахифилаксии. Препараты 2-го поколения (лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин, эбастин, фексофенадин) принимают внутрь длительно.

• При тяжелых системных реакциях препаратом первой линии является эпинефрин, вводимый в зависимости от ситуации подкожно, внутримышечно или внутривенно (при шоке). При злокачественной гипотензии возможно повторное введение 0,1% раствора эпинефрина через каждые 10-15 мин до стабилизации артериального давления.

• При системных тяжелых поражениях кожи, внутренних органов, гематологических нарушениях, васкулитах рекомендуют глюкокортикоиды внутрь или парентерально в дозе от 1-2 (например, при крапивнице) до 5-10 мг/кг в сутки (при ОТАР). Однако при назначении высоких доз необходимо помнить о риске присоединения бактериальных осложнений, поэтому дозу глюкокортикоидов необходимо максимально снизить к 7-10-м суткам лечения.

• Для дезинтоксикации при лечении острых аллергических реакций на лекарственные средства применяют инфузионно вводимый изотонический раствор натрия хлорида и плазмозамещающие растворы (полиглюкин, реополиглюкин). Объем инфузионной терапии зависит от тяжести аллергической реакции, и возраста пациента и может составлять от 200 мл/сут до 3-5 л/сут.

• При лечении ОТАР (МЭЭ, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона) наряду с глюкокортикоидами необходимо назначить антибактериальные препараты, иммуноглобулины для внутривенного введения.
• При реакциях на йод- и бромсодержащие препараты, цианиды, мышьяк эффективно внутривенное введение натрия тиосульфата (взрослым по 5-50 мл 30% раствора, детям по 5-10 мл 10% раствора).
• Проводят посиндромное лечение основных проявлений ЛА (противосудорожные, сердечные и другие препараты по показаниям).

5.Самостоятельная работа по теме: Работа с рекомендуемой литературой.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год издания**
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая фармакология и	ред.	М.: ГЭОТАР-

	фармакотерапия: учебник	В. Г. Кукес А. К. Стародубцев Е. В. Ших	Медиа, 2020
2	Клиническая фармакология. Учебник	Ред. В.Г. Кукес Д.А. Сычев	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2015
3	Клиническая фармакология. Национальное руководство [Электронный ресурс]: https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=51153	ред. Ю.Б. Белоусов В.Г. Кукес В.К. Лепахин	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014
4	Лекарственные средства	Машковский М.Д.	М.: Новая волна, 2010
5	Фармакология. Учебник	под ред. Р.Н. Аляутдинова	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
6	Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: учебное пособие	В. В. Косарев С. А. Бабанов	М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2016
7	Наглядная фармакология. Учебное пособие	Нил М. Дж.; пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015
8	Антибактериальные препараты в клинической практике	Козлов С.Н	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2009
9	Аллергология и иммунология: национальное руководство	гл. ред. Р.М. Хаитов Н.И. Ильина	М.:ГЭОТАР-Медиа 2012

Электронные ресурсы

ЭБС «COLIBRIS»

Научная электронная библиотека E-LIBRARY

Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)

НБ ФИЦ КНЦ СО РАН

ЭБС Консультант врача

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к семинарскому занятию № 1

по дисциплине (модулю) «Клиническая фармакология»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЮЩИХСЯ В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС
(протокол № 2 от «25» января 2021г.)

Составитель:
д.м.н. Новицкий И.А.

Красноярск
2021

1.**Занятие №1**

2.Тема: Клиническая фармакология ЛС, применяющихся в терапии острых и хронических болевых синдромов.

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать:-готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем; - готовностью к обеспечению рационального выбора комплексной медикаментозной терапии пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи.

Обучающийся должен:

знать: классификацию жизненно-необходимых и важнейших ЛС, принципы рационального применения ЛС, уровни доказательности эффективности и безопасности ЛС;- принципы назначения и рационального применения лекарственных средств для проведения индивидуализированной, контролируемой, безопасной и эффективной фармакотерапии; - принципы проведения фармакотерапии при различном течении и тяжести заболевания; - клинико-фармакологическую характеристику основных групп лекарственных препаратов. Правила выписывания ЛС;

уметь: осуществлять выбор ЛС с учетом наличия их в списке жизненно-необходимых и важнейших ЛС и современных достижений в области фундаментальной и клинической медицины с позиций доказательной медицины; - проводить фармакотерапию неотложных состояний и фармакотерапию заболеваний с позиций профилактики жизнеугрожающих осложнений; - оформлять назначения и выписывать лекарственные средства в рецептах;- прогнозировать возможность развития побочных эффектов, уметь их предупреждать, а при развитии их купировать;

владеть навыками: рациональной фармакотерапии, основанной на уровнях доказательности эффективности и безопасности ЛС; -выбора конкретного ЛС на основе инструкции по медицинскому применению ЛС.

4.План изучения темы:

1.Разбор основных вопросов по теме занятия

2.Приведение практических примеров

3.Дискуссионный обзор спорных вопросов и фрагментов материала по теме занятия.

4.Заключение и выводы по рассмотренному материалу темы занятия

5.Короткое представление темы следующего занятия.

4.1 Вопросы, выносимые на обсуждение.

1.Особенности клинической фармакология ЛС, применяющихся в терапии острых болевых синдромов.

2.Особенности клинической фармакология ЛС, применяющихся в терапии хронических болевых синдромов.

Острые боли — это сенсорная реакция с последующим включением эмоционально-мотивационных вегетативных и других факторов при нарушении целостности организма. Развитие острой боли связано, как правило, с вполне определенными болевыми раздражениями поверхностных или глубоких тканей, скелетных мышц и внутренних органов, нарушением функций гладкой мускулатуры. Длительность острой боли определяется временем восстановления поврежденных тканей и (или) нарушенной функции гладких мышц. Главной афферентной «магистралью» острой боли является латеральная или не спиноталамическая система. Острую боль разделяют на поверхностную, глубокую, висцеральную и отраженную. Поверхностная боль, возникающая при повреждении кожи, поверхностных подкожных тканей, слизистых оболочек, ощущается как локальная, острая, колющая, жгучая, пульсирующая, пронзающая. Глубокая боль возникает при раздражении болевых рецепторов мышц, сухожилий, связок, суставов и костей. Она имеет ноющий, давящий характер, менее четко, чем поверхностная, локализуется. Висцеральные боли возникают при поражении внутренних органов и тканей и могут иметь разнообразный характер. Нередко они привязываются к какому-либо соматическому району, но, как правило, плохо топографически очерчены. Характерным для висцеральной боли является запуск вегетативных и соматических рефлексов, вызывающих общие и локальные вегетативные симптомы, гипералгезию и мышечные спазмы. Отраженные боли представляют собой болевые ощущения в определенных периферических областях (зоны Геда—Захарьина), при патологических процессах, в глубоко расположенных тканях или внутренних органах. При этом могут возникать локальные гипералгезия, гиперестезия, напряжение мышц, местные вегетативные реакции. Механизм отраженных болей окончательно не выяснен. Существует несколько гипотез. Согласно одной из них, патологические импульсы от внутренних органов, поступая в задний рог спинного мозга, возбуждают проводники болевой чувствительности соответствующих дерматомов, куда и распространяется боль. В соответствии с другой гипотезой, афферентация от висцеральных тканей по пути к спинному мозгу переключается на кожную ветвь и антидромно вызывает повышение чувствительности кожных болевых рецепторов, что реализует в соответствующей зоне явления гипералгезии и гиперестезии. Третий вариант предполагает, что от клетки спинномозгового ганглия отходят две ветви: одна — к внутреннему органу, другая — к коже. Поэтому висцеральная болевая афферентация может ошибочно восприниматься как раздражение ноцицепторов соответствующих кожных дерматомов.

Хроническая боль — это боль, которая «оторвалась» от основного заболевания и приобрела «надерганный» характер. Международная ассоциация по изучению боли рассматривает хроническую боль, как «...боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления». Существуют различные подходы в оценке длительности хронической боли. По мнению

экспертов Международной ассоциации по изучению боли, наиболее подходящим сроком является 3 месяца (Merskey H. M., Bogduk N., 1994). Однако главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения. Хроническая боль в последние годы стала приобретать статус не только синдрома, но и отдельной нозологии. Ее формирование зависит в большей степени от комплекса психологических факторов, нежели от характера и интенсивности периферического ноцицептивного воздействия. Вариантом хронической боли являются психогенные боли, где периферический фактор может отсутствовать либо играть роль «запускающего» или предиспозиционного механизма, определяя, таким образом, выбор «болевого» органа (головная боль, кардиалгия, абдоминалгия и т. д.). В отличие от острой, доминирующими механизмами формирования и восприятия хронической боли являются церебральные системы, среди которых, несомненно, ведущую роль играют интегративные неспецифические системы мозга. Клинические проявления хронической боли и ее психофизиологические корреляты в большой степени определяются психологическими особенностями индивидуума, его личностью, влиянием эмоциональных, когнитивных, социальных и культуральных факторов.

Лечение болевого синдрома рекомендуется проводить по следующей схеме:

- слабая боль - ненаркотические анальгетики + адъювантные средства;
- умеренная боль - слабые опиоиды типа кодеина + адъювантные средства;
- сильная боль - сильные опиоиды (группы морфина) + адъювантные средства.

Противоболевую терапию следует начинать при появлении первых признаков боли. Анальгетики назначаются через равные промежутки времени, не дожидаясь возобновления боли, с целью обеспечения постоянного обезболивания. Адъювантные и симптоматические препараты необходимо назначать строго по показаниям. За пациентом устанавливается постоянный контроль, особенно в начале лечения. В последующем также необходимо наблюдение с целью коррекции лечения и профилактики возможных осложнений. Анальгетики периферического действия (ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства)

ПИСЬМО Министерство здравоохранения Р.Ф. от 26 февраля 2015 года N 17-7/10/1-797 «О направлении методических рекомендаций "Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях"»

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и международными рекомендациями по паллиативной медицине, основным методом контроля хронического болевого синдрома является фармакотерапия на основе не инвазивных форм опиоидных анальгетиков. Она применяется в амбулаторно-поликлинических условиях и в стационарах независимо от стадии заболевания. Полноценный контроль боли должен осуществляться на этапах противоопухолевой терапии, при оказании симптоматической паллиативной помощи, а также в терминальной стадии болезни. При соблюдении основных принципов ВОЗ этот метод обеспечивает достаточный уровень обезболивания у 70–90% онкологических больных. правила фармакотерапии болевого синдрома не инвазивными и инвазивными методами с учетом особенностей перечня опиоидных анальгетиков, зарегистрированных в России.

Схемы и принципы фармакотерапии ХБС. На протяжении длительного времени лекарственное лечение боли при запущенных формах злокачественных новообразований сводилось к назначению наркотических препаратов и часто не приносило желаемого обезболивающего эффекта.В 1986 г. Комитетом экспертов ВОЗ были утверждены принципы анальгезирующей терапии хронического болевого синдрома нарастающей интенсивности, получившие название трехступенчатой схемы. Согласно трехступенчатой схемы ВОЗ назначают:

при слабой боли (*1-я ступень)* - ***ненаркотические анальгетики,***

при умеренной боли *(2-я ступень)* - ***слабые опиаты,***

при сильной боли (*3-я ступень)* - ***сильные опиаты.***

В качестве базовых лекарственных препаратов рекомендованы:

при слабой боли - *аспирин,*

умеренной - *кодеин, трамадол*

сильной *–морфин, бупренорфин*

Создание новых анальгезирующих препаратов, обладающих преимуществами перед базовыми, позволило выделить понятие о нестерпимой боли и предложить четырехступенчатую схему. В этой схеме в качестве базовых препаратов используются:

при умеренной боли - *трамадол,*

при сильной боли - *бупренорфин,*

при нестерпимой боли - *морфин.*

Способы оценки интенсивности боли и эффективности обезболивания. Непременным условием успешного лечения является объективная оценка интенсивности болевого синдрома и постоянный контроль эффективности препаратов и побочных влияний медикаментозной

терапии. Это позволяет врачу своевременно вносить изменения в систему лечения. Оценку интенсивности хронической боли производят различными способами. Наиболее простой является оценка по 5-бальной словесной шкале:

0 — боли нет;

1 — слабая боль *(чуть-чуть болит);*

2 — умеренная боль *(болит терпимо);*

3 — сильная боль *(очень больно);*

4 — невыносимая боль (*невозможно терпеть).*

Более точной и наглядной является оценка *по визуально-аналоговой шкале* в виде линейки с делениями от 0 до 10 или до 100. Пациенту предлагают самому оценить по такой линейке интенсивность болевых ощущений до начала лечения. Повторная оценка в процессе терапии позволяет судить об эффективности лечебных мер.

Лечение слабой боли. Для первой ступени лечения используют *нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).* Эти препараты тормозят синтез простагландинов Е1 и Е2, сенсибилизирующих болевые рецепторы, обладают противовоспалительным и анальгезирующим действием.

НПВС эффективны при метастазах в кости, опухолях мягких тканей, раке тела поджелудочной железы, а также при вызванном новообразованием механическом растяжении тканей и при воспалительных процессах в окружности опухоли, сопровождающихся отеком. Они не угнетают дыхательный и кашлевой центры, не вызывают эйфории и не приводят к возникновению психической или физической зависимости. Побочное действие НПВС обусловлено токсическим воздействием на слизистую оболочку желудка, функцию почек, гемостаз и коагуляцию. При длительном применении они могут вызвать эрозивный гастрит, вплоть до желудочных кровотечений.

Базовый препарат схемы ВОЗ - ***аспирин*** - назначают по 250-650 мг 6 раз в день. Чаще применяют *кетонал* ***или*** *ибупрофен.* Используют *индометацин, пироксикам*и другие. Полезен *парацетамол,* не обладающий выраженным противовоспалительным действием, но и не оказывающий токсического действия

Лечение умеренной боли. Базовым анальгетиком второй ступени по схеме ВОЗ является слабый опиат - *кодеин.*

Применяется в дозах от 30 до 130 мг 4-6 раз в сутки. Доза кодеина в 30 мг по обезболивающему эффекту соответствует 650 мг аспирина.

По схеме базовым анальгетиком считается *трамадол (трамал, традол).* Он вдвое превосходит кодеин по анальгезирующему действию, не вызывает тяжелых запоров, не обладает угнетающим влиянием на дыхание и кровообращение.

Трамадол выпускается в таблетках, капсулах, каплях, свечах и ампулах. Разовая доза — 50-100 мг, вводится каждые 4-6 ч; максимальная суточная - 400 мг. Анальгетический эффект развивается к 30-й минуте и продолжается 5-6 часов. Лекарственная зависимость к препарату не развивается, анальгезирующий эффект при ХБС может сохраняться в течение длительного времени. При снижении эффекта от лечения трамадолом рекомендуют прием защечных таблеток наркотического анальгетика *просидела,* который хорошо устраняет умеренную и даже сильную боль. Его побочные влияния *(тошнота, рвота, головокружение, затрудненное мочеиспускание)* мало выражены и обычно ликвидируются самостоятельно в течение недели.

Для справки. *Просидол* по эффективности близок к промедолу. Защечные таблетки (по 20 мг) быстро всасываются слизистой полости рта. Действие непродолжительно. Прием 4-6 раз в сутки. Разовые дозы 20-80 мг, суточные 80-300 мг/сут.

Лечение сильной и очень сильной боли. По схеме ВОЗ базовым препаратом является *морфин, по схеме* МНИОИ - *бупренорфин.*

Бупренорфин *(сангезик, темгезик, торгезик и др.)* - опиоид центрального действия. По анальгетической активности несколько уступает морфину, но повышает физическую активность больных, а побочные эффекты менее выражены и не опасны. В меньшей степени, чем морфин, вызывает привыкание и лекарственную зависимость. Одна и та же доза может оставаться эффективной в течение длительного времени.

Бупренорфин выпускается в таблетках по 0,2 мг и ампулах по 0,3 и 0,6 мг. Принимается внутрь, в/в, в/м, сублингвально. Максимальная концентрация в плазме через 1 ч. Разовая доза для взрослых при в/в и в/м введении — 0,15-0,3 мг/кг. Инъекции повторяют каждые 3-4 ч. Сублингвальный прием по 0,2-ОД мгс интервалом 6-8 ч. Побочные явления: головная боль, головокружение, потливость, сухость во рту, тошнота, рвота.

С помощью бупренорфина удается достичь хорошего противоболевого эффекта даже у больных, длительно получавших морфин, при этом пациенты не испытывают синдрома отмены.

• *Запомните обязательно!*

Преимущества бупренорфина позволяют назначать его тяжелым больным на дому.

Морфин среди анальгетиков занимает особое место, поскольку с ним принято сравнивать силу действия и побочные эффекты всех обезболивающих лекарств.

Препараты группы морфина характеризуются недостатками, существенно затрудняющими их использование, особенно в амбулаторных условиях.

• *Оказывают выраженное побочное действие.*

Они угнетают дыхание и кашлевой рефлекс, обладают снотворным действием, повышают тонус кишечника и мочевого пузыря, могут вызывать тошноту, рвоту, запор и др.

• *К препаратам развивается резистентность.*

Первоначальные дозы спустя 2-3 недели оказываются недостаточными для снятия боли или продолжительность действия их укорачивается. Это требует увеличения доз. Параллельно нарастают и побочные эффекты. Лечение больных большими дозами морфина на дому чревато опасными осложнениями.

• *При длительном лечении* ***у*** *больных возникает физическая и психическая зависимость от наркотика.*

Морфин выпускается в виде *гидрохлорида и сульфата.* Морфин сульфат обладает продленным действием. Лечение рекомендуют начинать с морфина гидрохлорида, а после подбора оптимальной дозы переходить на лечение морфином сульфатом. Обезболивающее действие морфина проявляется через 10-15 минут после подкожного введения и через 20-30 минут после перорального. Продолжается в течение 3-5 часов у морфина гидрохлорида и 12-ти часов у морфина сульфата.

По мере развития резистентности дозу постепенно повышают. Основными симптомами передозировки являются сонливость, адинамия, рвота, запоры, дезориентация, галлюцинации.

Эти явления требуют снижения дозы или отмены наркотика.

Одновременно с началом терапии морфином следует назначить противорвотные и слабительные средства. К рвотному действию морфина у больных постепенно развивается резистентность, поэтому антиэметики применяют не более 2 недель. Для предупреждения запоров рекомендуют диету с большим количеством жидкости, соков, фруктов, лекарств, стимулирующих перистальтику и опорожнение кишечника. Запоры требуют назначения слабительных, а иногда и клизм в течение некоторого периода терапии морфином. Таблетированная форма морфина сульфата ***(МСТ континус)*** обладает продленным действием. Полный эффект наступает через 2 часа, анальгезия продолжается 12 часов. Побочные действия (тошнота, рвота и др.) возникают редко и купируются противорвотными препаратами. Многих недостатков, свойственных

морфину и опиатам, лишены синтетические опиоиды. К их числу относится *буторфанол.*

Буторфанол - синтетический анальгетик фенантренового ряда с агонистической и антагонистической активностью. По анальгетической активности и продолжительности действия близок к морфину. Применяется для лечения хронической боли умеренной и высокой интенсивности. *Буторфанол (стадол)* - выпускается в ампулах по 1,0 мл. вводится в/в, в м. интраназально. При интраназальном введении анальгезия через 1-2 часа, продолжительность действия 4-5 часов. Меньше морфина угнетает дыхание, реже наблюдается привыкание, не вызывает эйфории и лекарственной зависимости. Возможны тошнота, рвота, усиленное потоотделение, сонливость, головокружение. Буторфанол у больных с ХБС рассматривают как резервный препарат. Применяют при плохой переносимости опиоидов и опиатов.

Фентанил - синтетический опиоид, по анальгезирующему эффекту превосходит морфин в 100 раз. Способен диффундировать через кожу. Создана специальная трансдермальная система в виде многослойного пластыря, который наклеивается на кожу. Пластырь с фентанилом выпускается под названием *«Дюрогезик».* Из него препарат постепенно, на протяжении трех суток, поступает в кровь.

Диффузия фентанила начинается через 2 часа, анальгезирующий эффект развивается в среднем через 12-13 часов и продолжается в течение 72 часов. После удаления пластыря обезболивающий эффект сохраняется еще на протяжении 12 часов. Новый пластырь наклеивают на другое место.

Дюрогезик удобен для использования в домашних условиях, но возможна брадикардия, угнетение дыхания.

Адъювантные лекарственные средства. Учитывая сложный патогенез ХБС при злокачественных новообразованиях, наркотические препараты следует сочетать с нестероидными анальгетиками периферического действия и дополнительными т. н. *«адъювантными»* средствами. В противоположность этому не рекомендуется одновременно применять два наркотических препарата, поскольку слабый опиат может блокировать клеточные рецепторы, препятствуя воздействию более сильного.

Адъювантные препараты применяют

• *для усиления действия анальгетиков;*

• *терапии осложнений, связанных с прогрессирующим опухолевым процессом;*

• *коррекции побочных эффектов обезболивающих препаратов.*

Арсенал адъювантных средств широк. Используют кортикостероиды, противосудорожные и антигистаминные препараты, транквилизаторы и нейролептики, антидепрессанты и др.

Кортикостероиды снижают продукцию простагландинов, уменьшают воспаление и отек. Полезны при метастазах в кости, в головной и спинной мозг, при сдавлении опухолью и метастазами нервных стволов.

Противосудорожные препараты *(карбамазепин, валъпромид* и др.) показаны при сдавлении или прорастании опухолью нервных стволов. Они также оказывают антидепрессивное влияние, улучшают психическое состояние и настроение больных.

Транквилизаторы и нейролептики используют при тревоге, беспокойстве, агрессивности больных.

Антидепрессанты *(амитриптилин)* назначают при выраженной депрессии. С их помощью удается повысить настроение и улучшить сон.

Терапию нейролептиками, антидепрессантами и противосудорожными препаратами начинают с минимальных доз. Дозы повышают до максимальных, а затем постепенно снижают до полной отмены в течение несколько недель или месяцев в зависимости от конкретной ситуации.

По мере прогрессирования опухоли интенсивность ХБС изменяется, чаще в сторону нарастания. Это требует тщательного наблюдения за больным и периодической смены анальгетиков и адъювантных препаратов.

5.Самостоятельная работа по теме: Работа с рекомендуемой литературой. Подготовка к собеседованию (зачету).

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год издания**
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник	ред. В. Г. Кукес А. К. Стародубцев Е. В. Ших	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020
2	Клиническая фармакология. Учебник	Ред. В.Г. Кукес Д.А. Сычев	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2015
3	Клиническая фармакология.	ред.	М.:ГЭОТАР-

	Национальное руководство [Электронный ресурс]: https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=51153	Ю.Б. Белоусов В.Г. Кукес В.К. Лепахин	Медиа, 2014
4	Лекарственные средства	Машковский М.Д.	М.: Новая волна, 2010
5	Фармакология. Учебник	под ред. Р.Н. Аляутдинова	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
6	Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: учебное пособие	В. В. Косарев С. А. Бабанов	М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2016
7	Наглядная фармакология. Учебное пособие	Нил М. Дж.; пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015
8	Антибактериальные препараты в клинической практике	Козлов С.Н	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2009
9	Аллергология и иммунология: национальное руководство	гл. ред. Р.М. Хаитов Н.И. Ильина	М.:ГЭОТАР-Медиа 2012

Электронные ресурсы

ЭБС «COLIBRIS»

Научная электронная библиотека E-LIBRARY

Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)

НБ ФИЦ КНЦ СО РАН

ЭБС Консультант врача

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к семинарскому занятию № 2

по дисциплине (модулю) «Клиническая фармакология»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ОТЯГОЩЕННОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ АНАМНЕЗЕ. ПРОБЛЕМЫ ПОЛИПРАГМАЗИИ ВО ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС
(протокол № 2 от «25» января 2021г.)

Составитель:
д.м.н. Новицкий И.А.

Красноярск
2021

1Занятие №2

2.Тема: Особенности фармакотерапии при отягощенном аллергическом анамнезе. Проблемы полипрагмазии во врачебной практике

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: :-готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем; - готовностью к обеспечению рационального выбора комплексной медикаментозной терапии пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи.

Обучающийся должен:

знать: классификацию жизненно-необходимых и важнейших ЛС, принципы рационального применения ЛС, уровни доказательности эффективности и безопасности ЛС;- принципы назначения и рационального применения лекарственных средств для проведения индивидуализированной, контролируемой, безопасной и эффективной фармакотерапии; - принципы проведения фармакотерапии при различном течении и тяжести заболевания; - клинико-фармакологическую характеристику основных групп лекарственных препаратов. Правила выписывания ЛС;

уметь: осуществлять выбор ЛС с учетом наличия их в списке жизненно-необходимых и важнейших ЛС и современных достижений в области фундаментальной и клинической медицины с позиций доказательной медицины; - проводить фармакотерапию неотложных состояний и фармакотерапию заболеваний с позиций профилактики жизнеугрожающих осложнений; - оформлять назначения и выписывать лекарственные средства в рецептах;- прогнозировать возможность развития побочных эффектов, уметь их предупреждать, а при развитии их купировать;

владеть навыками: рациональной фармакотерапии, основанной на уровнях доказательности эффективности и безопасности ЛС; -выбора конкретного ЛС на основе инструкции по медицинскому применению ЛС.

4.План изучения темы:

1.Разбор основных вопросов по теме занятия

2.Приведение практических примеров

3.Дискуссионный обзор спорных вопросов и фрагментов материала по теме занятия

4.1.Вопросы, выносимые на обсуждение.

1.Особенности фармакотерапии при отягощенном аллергическом анамнезе.

2.Проблемы полипрагмазии во врачебной практике.

В современном мире отмечается стремительный рост создания и внедрения в практическое здравоохранение огромного количества лекарственных препаратов (ЛП), которые, с одной стороны, способны излечить и/или улучшить состояние пациента, а с другой — нанести значительный вредного здоровью.

Стремление повысить эффективность лечения и помочь пациенту избавиться от всех развившихся у него заболеваний неизбежно приводит к назначению большого количества лекарственных средств (ЛС) — полипрагмазии (от греч. poly — много + pragma — предмет, вещь). Полипрагмазия является серьезной проблемой здравоохранения, посколькуклинически проявляется снижением эффективности фармакотерапии иразвитием серьезных нежелательных побочных реакций (НПР), а такжезначительным увеличением расходов в здравоохранении. Термин «полипрагмазия» часто используется в медицинской литературе, однако общепринятого его определения не существует. В отечественных литературных источниках полипрагмазия определяется как «одновременно назначение большого количества лекарств, в том числе необоснованного их применения». В зарубежной литературе используется термин «полифармация» (polypharmacy, от греч. poly — много + pharmacy — лекарство). Полипрагмазию делят также на обоснованную и необоснованную. При обоснованной полипрагмазии для достижения терапевтической цели назначается несколько ЛС при постоянном мониторинге эффективности и безопасности (примером может служить комбинированная противотуберкулезная терапия). При необоснованной полипрагмазии, чаще встречающейся при самолечении, для достижения цели используют препараты разных групп, способные вступать в лекарственное взаимодействие и вызывать серьезные НПР (например, вальпроат и карбамазепин), а мониторинг эффектов не проводится. В настоящее время в сфере здравоохранения России ведется активная работа по снижению случаев полипрагмазии в медицинской практике. В п. 6 Порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология», утвержденного приказом Минздрава России от 2 ноября 2012 г. № 575н, указано, что решение о направлении больного на консультацию к врачу-клиническому фармакологу принимается лечащим врачом (врачом- специалистом, врачом-терапевтом участковым, врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом)) в случае одномоментного назначения больному 5 и более наименований ЛП или свыше 10 наименований при курсовом лечении (полипрагмазии). В соответствии с Порядком назначения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденным приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н, согласование назначения ЛП с заведующим отделением, ответственным дежурным врачом или другим лицом, уполномоченным приказом главного врача медицинской организации, а также с врачом-клиническим фармакологом, необходимо в случае одновременного назначения пациенту 5 и более ЛП. Назначение и выписывание ЛП по решению врачебной комиссии при оказании первичной медико-санитарной помощи и паллиативной медицинской помощи в амбулаторных условиях производится в случае одновременного назначения пациенту 5 и более ЛП в течение 1 суток или свыше 10 наименований в течение 1 месяца. Согласно Примерным дополнительным профессиональным программам медицинского образования по специальности «Гериатрия», утвержденным приказом Минздрава России от 22 января 2014 г. № 36н, по окончании обучения врач-гериатр должен уметь определять минимальное количество препаратов для получения максимального клинического эффекта, а также исключать

полипрагмазию из-за возможных побочных и токсических эффектов при назначении большого количества ЛП. Официальная медицина России определяет полипрагмазию как одновременное назначение 5 и более ЛС. Как известно, полипрагмазия приводит к межлекарственным взаимодействиям и способствует развитию НПР. Однако НПР в медицинской практике могут возникать и 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 могут быть клинически выгодны (усиливаются эффекты, нивелируются побочные эффекты и т. д.). Таким образом, с точки зрения клинической фармакологии полипрагмазию следует определять, как «одновременное необоснованное назначение большого количества лекарств». По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одна из самых значительных социальных тенденций XXI в. — 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 %, а в возрасте 80 лет и старше — в 18,6 – 51,8 % вне зависимости от пола. Пациентам данных возрастных групп при наличии двух сопутствующих заболеваний одновременно назначается 4–9 ЛС в 20,8 % случаев, 10 и более ЛС — в 1,1 % случаев; для пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями эти значения составляют 47,7 и 41,7 %.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 % случаев, 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 для прогнозирования НПР. Таким образом, при проведении фармакотерапии у пожилых людей следует снижать частоту полипрагмазии для минимизации развития НПР. Многочисленными фармакоэпидемиологическими исследованиями установлено, 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 .

Классификация методов борьбы с полипрагмазией

Методы анализа каждого лекарственного назначения	Методы оптимизации фармакотерапии с помощью «ограничительных перечней»
1.Medication Fpproprateness Index (MAI) – индекс рациональности ЛС (+ варианты) 2.Шкала антихолинэргической когнитивной нагрузки 3.Алгоритм «Паллиативный подход к решению проблемы полипрагмазии у пожилых людей»	1.Критерии Бирса (АГА, 2015г.) 2. STOPP /START-рекомендации Национальной службы здравоохранения Великобритании. NHS, 2014г.

4.2.Контроль знания по теме:
Перечень контрольных вопросов по теме занятия
1.Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при оказании медицинской помощи при анафилактическом, шоке.
2. Назовите основные причины полипрагмазии.
3. Перечислите способы определения аллергии на ЛС.

5.Самостоятельная работа по теме: Работа с рекомендуемой литературой. Зачет.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год издания**
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник	ред. В. Г. Кукес А. К. Стародубцев Е. В. Ших	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020
2	Клиническая фармакология. Учебник	Ред. В.Г. Кукес Д.А. Сычев	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2015
3	Клиническая фармакология. Национальное руководство [Электронный ресурс]: https://krasgmu.ru/index.php?page[c	ред. Ю.Б. Белоусов В.Г. Кукес В.К. Лепахин	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014

	ommon]=elib&cat=catalog&res_id=51153		
4	Лекарственные средства	Машковский М.Д.	М.: Новая волна, 2010
5	Фармакология. Учебник	под ред. Р.Н. Аляутдинова	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
6	Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: учебное пособие	В. В. Косарев С. А. Бабанов	М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2016
7	Наглядная фармакология. Учебное пособие	Нил М. Дж.; пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина	М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015
8	Антибактериальные препараты в клинической практике	Козлов С.Н	М.:ГЭОТАР-Медиа ,2009
9	Аллергология и иммунология: национальное руководство	гл. ред. Р.М. Хаитов Н.И. Ильина	М.:ГЭОТАР-Медиа 2012

Электронные ресурсы

ЭБС «COLIBRIS»

Научная электронная библиотека E-LIBRARY

Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)

НБ ФИЦ КНЦ СО РАН

ЭБС Консультант врача