**1. Стандарты клинических исследований GCP (качественная клиническая практика). Этапы клинического исследования препаратов. Этические аспекты клинической фармакологии**

В наибольшей степени влияние клинической фармакологии на процесс создания новых лекарственных средств проявляется при проведении клинических исследований.

Многие результаты фармакологических исследований на животных раньше автоматически переносили на человека. Затем, когда всеми была осознана необходимость проведений исследований на человеке, клинические испытания обычно проводили на пациентах без их согласия [2, с. 175]. Часто клинические исследования проводились над социально незащищенными лицами (заключенными, душевнобольными). Потребовалось длительное время, чтобы сравнительный дизайн исследования (наличие «опытной» группы и группы сравнения) стал общепринятым.

Под термином «Надлежащая клиническая практика» (Good Сlinical Рractice, GCP) понимают стандарт клинических исследований, охватывающий планирование, проведение, завершение, проверку, анализ результатов, составление отчетов и ведение документации, который обеспечивает научную значимость исследований, их этическую приемлемость и полную документированность клинических характеристик изучаемого лекарственного препарата [5, с. 13].

Как неоднократно отмечалось в отечественной и зарубежной литературе, а также в документах ВОЗ, потребительские свойства лекарственных препаратов – эффективность, безопасность и фармацевтические аспекты качества – обеспечиваются благодаря соблюдению важнейших отраслевых правил, иначе говоря, стандартов или кодексов GLP, GCP и GMP в процессе их разработки, испытания и производства.

Правила GСP, также как и правила GLP и GMP, впервые появились в США. Первый вариант правил GСP был опубликован Администрацией по пищевым и лекарственным продуктам (FDA) в 1978 г. в форме проекта.

С 1980 г. начались инспекционные проверки хода клинических испытаний на соответствие этому стандарту – вначале в США, а затем и за пределами страны.

В 1987 г правила GСP были приняты во Франции, в 1989 г. – в cкандинавских странах и Японии. В 1990 г. Комиссией ЕC были опубликованы так называемые Европейские правила GСP, получившие официальный статус во всех странах Сообщества в 1991 г.

Следование стандарту GСP при проведении ключевых или определяющих (pivotal) клинических испытаний является одним из важнейших условий регистрации новых лекарственных препаратов в индустриальных странах [5, с. 13].

Результаты исследований, выполненных без соблюдения правил GСP, могут быть приняты к рассмотрению лишь в качестве дополнительных (supporting data). Необходимо подчеркнуть, что исследования, изначально спланированные и проведенные без соблюдения правил GСP, не могут быть приведены к этому стандарту ретроспективно, например, путем какой-либо обработки данных.

Правила надлежащей клинической практики ВОЗ были подготовлены в 1991–93 гг.

С этой целью было проведено несколько совещаний, в которых участвовали сотрудники органов нормативного контроля лекарств, представители фармацевтической промышленности и ученые-медики из Бельгии, Бразилии, Дании, Замбии, Индонезии, Китая, России, США, Швеции и Японии. Выработанный в ходе совещаний проект Правил рассылался на согласование органам государственного управления, научным учреждениям и производителям лекарств во многих странах мира. Окончательный вариант документа был утвержден в 1993 г. на 6 заседании Комитета экспертов ВОЗ по использованию основных лекарств и опубликован в качестве приложения к докладу Комитета в 1995 г. Как и другие официально опубликованные материалы экспертных комитетов, доклад с приложениями прошел процедуру рассмотрения на заседании Исполкома и был одобрен этим руководящим органом ВОЗ. Таким образом, документ ВОЗ отражает глобальный консенсус министерств здравоохранения всех 190 с лишним стран-членов Организации.

Международная конференция по гармонизации требований к лекарствам (ICН) разрабатывала свои рекомендации по GCP в период с 1992 по 1996 гг.

 К их подготовке привлекались многие эксперты, участвовавшие в разработке документа ВОЗ. В итоге, оба документа согласуются друг с другом в части принципов, хотя между ними имеются определенные различия. Правила ICН являются результатом процесса гармонизации, в котором участвуют контрольно-разрешительные органы и инновационная фармацевтическая промышленность Евросоюза, США и Японии (отсюда одно из названий конференции – «трехсторонняя инициатива»).

Иначе говоря, все методические материалы ICН, в т.ч. и правила GСP, отражают и гармонизируют существующие на текущий момент нормативные документы и сложившуюся практику 17 ведущих индустриальных государств, включающих США, страны Западной Европы и Японию. По сути, они предназначены для использования в странах так называемого «золотого миллиарда», входящих в первую двадцатку индустриальных держав [5с. 14]. По своему географическому охвату трехсторонние правила GCP, как и другие материалы ICН, являются межрегиональными, но не носят глобального характера. Отметим, что по числу стран и их площади на государства ICН приходится лишь около 1/10 части земного шара (рисунок), по числу населения – около 15 % жителей планеты [5, с. 14].

Документ ВОЗ основан не только на положениях Хельсинской декларации, но также на опубликованных ранее рекомендациях экспертов и разработанных CIOMS международных этических принципах биомедицинских исследований на людях. Соответственно текст ВОЗ признает существующие различия между культурами разных стран. Этот документ направлен на достижение общего понимания и реализации этических принципов во всем мире. Он содержит многие положения, содержащиеся в тексте правил ЕС, в частности, в отношении прав лиц, являющихся объектами исследований, а также ответственности исследователей. В руководстве ВОЗ более детально, чем в других аналогичных документах, отражена специфическая роль органов нормативного контроля лекарств.

Правила GCP ВОЗ отражают сложившуюся в мире практику деления клинических испытаний на фазы; они содержат краткие характеристики четырех фаз. При этом уточняется, что в рамках I и II фаз объектами исследований являются в основном активные ингредиенты (лекарственные субстанции). При описании I фазы отмечается, что она часто проводится на здоровых добровольцах. В отношении III фазы подчеркнуто, что в ее рамках изучаются конкретные лекарственные формы активных ингредиентов, а не сами фармацевтические субстанции.

При составлении текста ICН были учтены правила GCP США, ЕС и ВОЗ. Это руководство имеет целью обеспечить регуляторное признание во всех странах-участницах инициативы документации, содержащей результаты исследований по разработке новых препаратов. Акцент в этом руководстве сделан на обязанностях спонсора, т.е. фирмы-разработчика, что отражает подходы, преобладающие в США и некоторых странах Западной Европы. Правила ICН содержат ссылки на 70 с лишним документов, следование которым необходимо при подготовке и проведении клинических испытаний. Таким образом, сделана попытка охватить все существующие в странах ЕС, США и Японии официальные требования в отношении организации клинических исследований.

Кроме того, следует учитывать, что текст GCP ICН - лишь один из обширного пакета трехсторонних документов, касающихся оценки эффективности новых препаратов. Эти материалы включают большое количество других методических рекомендаций, посвященных различным аспектам организации клинических испытаний.

Гарантии прав пациентов и соблюдение этических норм – сложная проблема клинических испытаний. Этические нормы проведения клинических исследований регламентированы всеми вышеперечисленными документами, гарантом соблюдения прав пациентов служит Комитет по этике, одобрение которого необходимо получить до начала клинических испытаний [2, с. 177]. Основная задача Комитета – защита прав и здоровья испытуемых, а также гарантия их безопасности. Этический комитет рассматривает информацию о препарате, оценивает структуру протокола клинических испытаний, содержание информационного согласия и биографии исследователей с последующей оценкой потенциального риска для пациентов и соблюдения их гарантий и прав.

Пациент может участвовать в клинических испытаниях только при полном и сознательном добровольном согласии. Каждого пациента необходимо полностью проинформировать о возможных последствиях его участия в конкретном клиническом испытании. Он подписывает информированное письменное согласие, где изложены цели исследования, его преимущества для пациента в случае его участия в исследовании, нежелательные побочные реакции, связанные с исследуемым препаратом, обеспечение испытуемого необходимой медицинской помощью в случае их выявления их в ходе испытания, информация о страховании. Важная сторона защиты прав пациента – соблюдение конфиденциальности.

Клинические исследования лекарственных средств проводят в учреждениях здравоохранения, имеющих лицензии на их проведение. Специалисты, участвующие в клинических испытаниях, должны пройти специальную подготовку по правилам проведения качественных клинических испытаний.

Контроль за проведением испытаний осуществляет Департамент Государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники.

Последовательность изучения лекарственных средств подразделяют на четыре фазы [3, с. 181].

Фаза I – начальный этап клинических исследований, поисковый и особенно тщательно контролируемый. Обычно в рамках проведения данной фазы принимают участие 20-50 Здоровых добровольцев. Целью первой фазы является определение переносимости препарата, его переносимости при кратковременном применении, предполагаемой эффективности, фармакологических эффектов и фармакокинетики, а также получение информации о максимальной безопасной дозе. Исследуемое соединение назначают в низких дозах с постепенным их повышением до проявления признаков токсического действия. Начальную токсическую дозу определяют в доклинических исследованиях, у человека она составляет 1/10 экспериментальной. Производят обязательный мониторинг концентрации препарата в крови с определением безопасного диапазона, выявляют неизвестные метаболиты. Регистрируют побочные действия, исследуют функциональное состояние органов, биохимические и гематологические показатели.

До начала испытания проводят тщательное клинико – лабораторное обследование добровольцев для исключения острых и хронических заболеваний. При невозможности испытания препарата на здоровых людях (например, цитологических препаратов, лекарственные средства против СПИДа) исследования проводят на больных.

Фаза II – ключевая, так как полученные сведения определяют целесообразность продолжения исследования нового лекарственного средства на большем количестве больных. Целью данной фазы является необходимость доказать клиническую эффективность лекарственного средства при испытании на определенной группе пациентов, установление оптимального режима дозирования, дальнейшее изучение безопасности препарата на большем количестве пациентов, установление оптимального режима дозирования, дальнейшее изучение безопасности препарата на большем количестве пациентов, а также изучение лекарственного взаимодействия. В процессе данной фазы сравнивают эффективность и безопасность изучения препарата с эталонным и плацебо. Обычно данная фаза продолжается около 2 лет.

Фаза III – полномасштабные, расширенные многоцентровые клинические испытания препарата в сравнении с плацебо или эталонным лекарственным средством. Обычно проводят несколько контролируемых исследований в разных странах по единому протоколу клинических испытаний.

Полученные сведения уточняют эффективность лекарственных препарата у больных с учетом сопутствующих заболеваний, возраста, пола, лекарственного взаимодействия, а также показания к применению и режим дозирования. При необходимости изучают показатели фармакокинетики при различных патологических состояниях (если они не были изучены во II фазе). После завершения этой фазы фармакологическое средство приобретает статус лекарственных средств после прохождения регистрации (процесса последовательных экспертных и административно – правовых действий) с занесением в Государственный реестр и присвоением ему регистрационного номера. Необходимые для регистрации нового лекарственного средства документы рассматриваются Департаментом Государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники и направляются для экспертизы в специализированные комиссии Фармакологического и Фармакопейного комитетов.

Комиссии могут рекомендовать фирме – изговителю проведение дополнительных клинических исследований, в том числе биэквивалетности (для генерических препаратов). При положительной экспертной оценке представленных документов комиссии рекомендуют Департаменту регистрацию лекарственного средства, после которой препарат поступает на фармацевтический рынок.

Фаза IY и постмаркетинговые исследования. Целью данной фазы является необходимость уточнить особенности действия лекарственного средства, дополнительная оценка его эффективности и безопасности у большего количества пациентов.

Расширенные пострегистрационные клинические исследования характеризуются широким применением нового лекарственного препарата в медицинской практике. Их основное назначение – выявить ранее неизвестные, особенно редкие побочные эффекты. Полученные данные могут послужить основанием для внесения соответствующих изменений в инструкцию по применению препарата.

**2. Современные представления о наджелудочковых нарушениях ритм сердца. Классификация, Этиология. Клинико – фармакологические подходы к выбору лекарственных средств при наджелудочковых нарушениях ритма**

По современным представлениям все нарушения сердечного ритма могут быть разделены на аритмии, связанные с аномальным автоматизмом, и аритмии, связанные с нарушением механизма проведения. Существуют также комбинированные аритмии [2, с. 152].

Поскольку возможности улучшения проводимости в миокарде фармакологическими средствами недостаточны, при лечении аритмий всех типов средства, замедляющие проводимость и угнетающие автоматизм.

Электрические свойства миокардиальных клеток характеризует потенциал действия. Последний определяется функционированием ионных каналов, пропускающих через мембрану кардиомиоцитов строго определенные ионы с определенной скоростью. При этом ионный канал может находиться в трех состояниях: активации (готовность выпускать ион), инактивации (канал в данный момент проводит ион и закрыт для приема нового иона) и покоя (восстановление после окончания проведения иона).

Этиология

1) Поражения миокарда — дистрофии, миокардиты, кардиосклероз, кардиомиопатии, инфаркт.

2) Нарушения электролитного баланса — изменения содержания в крови калия, кальция, магния.

3)Влияние токсических веществ — оксида углерода (II), бактериальных токсинов, никотина, алкоголя, промышленных токсических веществ.

4) Гипоксемия — сердечная недостаточность, лёгочное сердце

5)Интоксикация лекарственными средствами, например антиаритмическими препаратами, в том числе b - адреномиметиками, сердечными гликозидами.

6) Врождённые аномалии развития проводящей системы сердца — наличие дополнительных проводящих путей.

7) Врождённое удлинение интервала Q–T (синдром Романо–Уорда)

 8) Функциональные расстройства нервной системы — неврозы, стресс, ваготония.

 9) Органические поражения нервной системы — опухоли мозга, травмы черепа, нарушения мозгового кровообращения.

Импульс с предсердий проходит в желудочки в обход предсердно-желудочкового узла по аномальным предсердным волокнам пучка Джеймса.

Частое сочетание с приступами наджелудочковой пароксизмальной тахикардии или фибрилляцией предсердий, в связи с возможностью кругового движения волны возбуждения (re-entry) по пучку Джеймса и предсердно-желудочковому узлу.

При наджелудочковой экстрасистолии антиаритмические препараты назначаются только при плохой переносимости больными аритмии, а также в случаях, когда наджелудочковые экстрасистолии закономерно инициируют у больного пароксизмы наджелудочковой тахикардии (как профилактика пароксизмальных тахиаритмий).

При этом верапамил является препаратом второго ряда (при неэффективности или невозможности применения р-адреноблокаторов) и особенно эффективен при экстрасистолах, исходящих из АВ-соединения, поскольку воздействует преимущественно на ткани с «медленным» ответом (АВ-соединение).

Верапамил применяется как один из препаратов (наряду с дигоксином и р-адреноблокаторами) для урежения частоты сердечных сокращений перед медикаментозной кардиоверсией пароксизмальной тахисистолической формы ФП (5 мг внутривенно или 80—120 мг внутрь).

Кроме того, он известен как один из наиболее эффективных препаратов для контроля частоты сердечных сокращений.

S.A. Chen при изучении возможных механизмов возникновения пароксизмов ФП показали [4, с. 137], что верапамил, наряду с р-адреноблокаторами способен подавлять эктопическую активность в области легочных вен и тем самым предотвращать пароксизмы ФП.

Проведенный R.L. McNamara мета-анализ исследований по ФП с 1966 по 1998 г. (включая такие исследования высокого методологического уровня, как AFFIRM, RACE, PIAF, STAF) позволил выявить, что наилучший эффект при лечении ФП (на фоне применения антикоагулянтов) дали блокаторы кальциевых каналов и р-адреноблокаторы [4, с. 137].

S. Levy при анализе опубликованных данных высказал мнение, что верапамил наиболее пригоден для лечения ФП в рамках стратегии «контроля ЧСС» (наряду с р-адреноблокаторами), а при возможности кардиоверсии и «контроля ритма» средствами выбора являются препараты I и III классов [4, с. 138].

**3. Клиническая фармакология сердечных гликозидов. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики различных препаратов. Показания и противопоказания к применению. Неблагоприятные побочные реакции. Взаимодействие ЛС при комбинированном назначении с препаратами других групп. Методы оценки эффективности и безопасности**

Сердечные гликозиды применяют при сердечной недостаточности вследствие сочетания у них трех основных фармакодинамических эффектов: отрицательного хронотропного, нейромодулирующего и положительного инотропного.

За более чем двухсотлетний период применения интерес к этой группе препаратов угасал и снова возрождался [3, с. 336]. До настоящего времени некоторые аспекты клинического использования до конца не изучены [3, с. 336].

Традиционно, сердечные гликозиды подразделяют на полярные (гидрофильные) и неполярные (липофильные). Полярные сердечные гликозиды хорошо растворяются в воде, плохо – в липидах, недостаточно всасываются ЖКТ, незначительно связываются с белками плазмы крови, практически не подвергаются биотрансформации и выделяются в основном почками. К этой группе препаратов относятся строфонтин, коргликон.

По мере снижения полярности гликозиды становятся более липофильными, повышается абсорбция в желудочно-кишечном тракте, в большей степени связываются с белками плазмы крови, подвергаются печеночной биотрансформации.

По степени липофильности в порядке ее нарастания сердечные гликозиды можно распределить следующим образом: ланатозид Ц ‹ дигоксин ‹ метилдигоксин ‹ дигитоксин.

В клинической практике сохраняют свое значение дигоксин, ланатозид Ц и строфантин. Дигитоксин применяют редко в связи с большим Т1/2, а фармакодинамические эффекты коргликона наименее выражены. Применение строфантина ограничено стационарными условиями. Метилдигоксин отличается от дигоксина лучшей всасываемостью, что, однако, существенно не влияет на основные фармакодинамические параметры, поэтому препарат практически не применяют [3, с. 336].

Сердечные гликозиды угнетают Na+, К+, - АТФ азу (натриевый насос) кардиомиоцитов. В результате происходит накопление в цитоплазме ионов натрия, что повышает содержание ионов кальция и стимуляцию взаимодействия нитей актина и миозина.

Основные фармакодинамические эффекты сердечных гликозидов – положительный и ионотропный, отрицательные дромотропный и хронотропный эффекты. Положительное батмотропное действие проявляется при введении препаратов в субтоксических и токсических дозах (связано с повышением в клетке содержания Ca2+ и снижением К+) [3, с. 337].

Положительное инотропное действие сердечных гликозидов проявляется увеличением силы и скорости сокращения миокарда. В результате усиления сократимости увеличиваются ударный и минутный объемы. Снижение конечного систолического и конечного диастолического объема сердца наряду с повышением тонуса кардиомиоцитов приводит к уменьшению размеров сердца и снижению потребности миокарда в кислороде.

 Отрицательное дромотропное действие сердечных гликозидов проявляется повышением рефрактерности предсердно – желудочкового узла, поэтому эти препараты применяют при пароксизмах суправентрикулярных тахикардий и тахиаритмий. При тахисистолической форме фибрилляции предсердий сердечные гликозиды способствуют снижению частоты желудочковых сокращений, удлиняют диастолу, вследствие чего улучшается внутрисердечная и системная гемодинамика. У больных с нарушением предсердно – желудочковой проводимости сердечные гликозиды могут вызывать дальнейшее ее ухудшение вплоть до АВ – блокады и появления приступов Мораньи – Адамса – Стокса.

При синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта сердечные гликозиды, замедляя АВ – проводимость, способствуют проведению импульсов в обход АВ – узла и тем самым провоцируют развитие пароксизмальной тахикардии.

Отрицательное хронотропное действие сердечных гликозидов характеризуется снижением ЧСС главным образом вследствие снижения автоматизма синусового узла. Повышая тонус блуждающего нерва (в результате рефлекса с рецепторов дуги аорты и каротидного синуса при повышении сердечного выброса), сердечные гликозиды снижают давление в устье полых вен и правом предсердии, что приводит к устранению рефлекса Бейнбриджа, устраняют рефлекторную активацию симпатической нервной системы в ответ на увеличение сердечного выброса.

В последние годы большое значение придают нейромодулирующему действию сердечных гликозидов, развивающемуся при приеме их в низких дозах и связанному с угнетением симпатической нервной системы

(снижение норадреналина в крови). Ингибирование Na+, К+, - АТФазы в клетках эпителия почечных канальцев приводит к уменьшению реабсорбции Na+ к дистальным почечным канальцам возрастает, секреция ренина снижается.

Всасывание дигоксина в ЖКТ в значительной степени зависит от активности транспортного белка энтероцитов гликопротеина Р. Биотрансформация сердечных гликозидов в печени определяется их полярностью – чем выше липофильность, тем активнее они подвергаются метаболизму. Биодоступность дигоксина равна 50-60%, ланатозида Ц – 15-45%. Наибольшим сродством к белкам плазмы крови обладают низкополярные препараты, наименьшим – полярные.

Для сердечных гликозидов характерен большой объем распределения (например, у дигоксина он равен 7 л/кг), то есть они накапливаются в основном в тканях (главным образом в скелетных мышцах). Сердечные гликозиды плохо проникают в жировую ткань. Поэтому для пациентов с ожирением дозу препарата следует рассчитывать, исходя из идеальной, а не реальной массы тела. Приблизительно у 10% пациентов возможен кишечный метаболизм дигоксина под влиянием микрофлоры кишечника, что может быть причиной низкой концентрации препарата в плазме крови.

Показания к применению сердечных гликозидов – сердечная недостаточность и мерцательная аритмия/трепетание предсердий.

В некоторых случаях сердечные гликозиды применяют для профилактики реципрокной узловой предсердно – желудочковой тахикардии. Изучение патогенеза сердечной недостаточности, появление новых лекарственных препаратов, внедрение в клиническую практику принципов терапии, основанной на доказательной медицине, основательно изменили фармакотерапию сердечными гликозидами.

Сердечная недостаточность с синусовым ритмом и мерцательной аритмией. Создание ингибиторов АПФ изменило подходы к терапии, позволяя эффективно лечить пациентов с синусовым ритмом в тяжелом состоянии без назначения сердечных гликозидов.

Осторожность в отношении сердечных гликозидов определяли и результаты клинических испытаний препаратов с положительным инотропным действием. При сердечной недостаточности с мерцательной аритмией сердечные гликозиды продолжали оставаться препаратами выбора. В 1997 году были опубликованы результаты крупного плацебо – контролируемого исследования, в котормо дигоксин не оказывал никакого влияния на прогноз больных. Тем не менее, ослабляя симптомы сердечной недостаточности дигоксин сохраняет свое значение в некоторых случаях заболевания с синусовым ритмом, например, у пациентов с тяжелым течением заболевания, несмотря на применение адекватных доз ингибиторов АПФ, диуретиков и β-адреноблокаторов. В настоящее время β- адреноблокаторы начинают широко использовать при мерцательной аритмии и сердечной недостаточности (сочетают дигоксин с небольшими дозами метопролола, карведилола и бисопролола с их последующим постепенным увеличением, затем по мере снижения ЧСС дозу дигоксина уменьшают вплоть до полной отмены препарата).

Для более быстрого снижения Сss предусмотрен режим нагрузочной дозы (дигитализация) сердечного гликозида с переходом на поддерживающую дозу. По принципам клинической фармакологии дигитализация являлась обязательным этапом лечения сердечной недостаточности. В настоящее время дигитализацию используют редко в связи с невозможностью прогнозирования индивидуальной чувствительности пациента к препарату. Кроме того, новые подходы к терапии сердечными гликозидами (применение нитратов, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов типа 2 ангиотензина II, добутамина, допамина) позволяют стабилизировать состояние больного без насыщения его сердечными гликозидами. Также необходимо учитывать наличие различных факторов риска гликозидной интоксикации при сердечной недостаточности (нарушение электролитного равновесия, прием препаратов, повышающих содержание сердечных гликозидов в плазме крови) [3, с. 341].

Абсолютное противопоказание к применению сердечных гликозидов – гликозидная интоксикация. Относительные противопоказания – синдром слабости синусового узла и АВ – блокада I – II степени (опасность усугубления дисфункции синусового узла и дальнейшего замедления проводимости по предсердно – желудочковому узлу), желудочковые нарушения ритма, мерцательная аритмия в сочетании с синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта, синусовая брадикардия.

Нецелесообразно применение сердечных гликозидов при сердечной недостаточности без нарушения систолической функции левого желудочка (гипертрофической кардиомиопатии, аортальном стенозе, митральном стинозе с синусовым ритмом, конструктивном перикардите) [3, с. 342].

Гликозидная интоксикация развивается у 10-20% пациентов, принимающих эти лекарственные средства, что обусловлено малой широтой терапевтического действия сердечных гликозидов (токсические дозы препаратов превышают оптимальные терапевтические не более чем в 1,8-2 раза) [3, с. 342].

Интоксикации сердечными гликозидами способствуют пожилой возраст, поздние стадии хронической сердечной недостаточности, выраженная дилация отделов сердца, инфаркт миокарда в острой фазе, выраженная ишемия миокарда, воспалительные поражения миокарда, гипоксия любой этиологии, гипокалиемия и гипомагниемия, гиперкальцемия, нарушение функций щитовидной железы, повышенная активность симпатической системы, дыхательная недостаточность, почечная и печеночная недостаточности, нарушения кислотно – щелочного состояния (КЩС), гипопротинемия, электроимпульсная дефибриляция, генетический полиморфизм гликопротеина Р.

Инотропное действие сердечных гликозидов усиливают адреномиметики (изопреналин, норадреналин, адреналин), а аритмогенное действие устраняют антиаритмические препараты I (хинидин, прокаинамид) и II (лидокаин, фенитоин) группы.

Взаимодействие с другими препаратами приводит к ослаблению основного действия сердечных гликозидов либо к усилению их токсического эффекта:

1) уменьшение всасывания сердечных гликозидов вызывают антациды (усиление моторики желудочно-кишечного тракта) и гиполипидемические средства (холестирамин);

2) повышение всасывания наблюдается под действием антихолинергических средств, ослабляющих перистальтику кишечника (атропин);

3) брадикардия нарастает при одновременном приеме β-адреноблокаторов, резерпина, хинидина, верапамила;

4) предсердно-желудочковая проводимость в большей мере замедляется под действием β-адреноблокаторов, хинидина и других антиаритмических препаратов I группы;

5) усиление аритмогенных свойств возможно при взаимодействии с диуретиками, β-адреномиметиками, резерпином, клонидином, антагонистами кальция.

Интоксикация сердечными гликозидами проявляется изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, анорексия, тошнота, рвота), ЦНС (головная боль, утомляемость, беспокойство, бессонница, апатия), зрительных функций (выпадение полей зрения, фотофобия, нарушение цветового восприятия, видение движущихся точек, светящихся ободков и т.д.), сердечного ритма и проводимости, ЭКГ (корытообразная депрессия сегмента ST). Риск интоксикации сердечными гликозидами повышается при гипокалиемии.

У 30% больных первым и единственным проявлением дигиталисной интоксикации оказываются нарушения ритма и проводимости.

Сердечные гликозиды вызывают практически любые аритмии, в том числе желудочковую экстрасистолию, наджелудочковую и желудочковую тахикардию, мерцание предсердий, фибрилляцию желудочков. Нередко у больного наблюдается несколько видов аритмий одновременно.

При оценке эффективности сердечных гликозидов следует разделять стабильную и декомпенсированную сердечную недостаточность. При декомпенсации фармакотерапия предусматривает комплексный подход, заключающийся в изменении режима дозирования (или назначении) всех основных групп препаратов (диуретиков, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, нитратов). Назначение сердечных гликозидов – составная часть подобной тактики.

Результаты лечения зависят от рационального применения всех перечисленных препаратов, например для уменьшения ЧСС при мерцательной аритмии необходимо назначение адекватной дозы диуретиков. С другой стороны, неверно объяснять усиление сократимости миокарда лишь применением сердечных гликозидов, так как одновременно больной принимает препараты, влияющие на пред - и пост - нагрузку на сердце, что приводит к изменению силы сердечных сокращений. Поэтому оценка эффективности сердечных гликозидов при декомпенсации отражает результаты применения всего комплекса лечебных мероприятий (при условии, что концентрация дигоксина в плазме крови находится в пределах терапевтического диапазона). При стабильной сердечной недостаточности, когда врач назначает сердечные гликозиды дополнительно к применяемой схеме лечения, динамика отдышки, толерантности к физической нагрузке, ЧСС отражает действие лишь сердечных гликозидов (при неизменном режиме дозирования остальных лекарственных препаратов).

Оценка безопасности заключается в проведении мероприятий по предупреждению и выявлению проявлений гликозидной интоксикации.

Гликозидная интоксикация – исторически сложившийся термин, отражающий совокупность нежелательных клинико – лабораторных показателей, развивающуюся при приеме сердечных гликозидов [3, с. 344]. Возможно появление признаков интоксикации и до развития клинического эффекта препаратов. Ранее это называли непереносимостью сердечных гликозидов; в настоящее время понятие непереносимость включает в себя и гликозидную интоксикацию.

Основные меры предупреждения гликозидной интоксикации – анамнез (выявление признаков интоксикации), контроль пульса, контроль ЧСС, ЭКГ (возникающая при лечении гликозидами «корытообразная» депрессия ST, укорочение Q – T, изменения T не коррелируют с концентрацией препаратов в плазме крови; изолированно от других признаков их не следует раценивать как признаки насыщения сердечными гликозидами или проявления интоксикации), содержания калия в крови, функционального состояния почек (содержания креатина и азота и мочевины в крови), содержание дигоксина в плазме крови, коррекция дозы препаратов, вступающие в лекарственное взаимодействие с сердечными гликозидами.

**4. Клиническая фармакология β – лактамных антибиотиков. Классификация. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики различных препаратов. Показания и противопоказания к применению. Неблагоприятные побочные реакции. Взаимодействия ЛС при комбинированном назначении их с препаратами других групп. Методы оценки эффективности и безопасности**

Β - лактамы были первыми антибиотиками, которые стали применяться в медицине, и по - существу они дали начало эпохе современной антибактериальной химиотерапии.

Первым антибиотиком является бензилпенициллин, который стал использоваться в клинической практике в 1941 г. В конце 50-х годов были синтезированы первые полусинтетические пенициллины, в начале 60-х - цефалоспорины, в середине 80-х - карбапенемы.

За эти годы синтезировано более 70 антибиотиков этого класса, однако в настоящее время в медицине реально применяется около 30 препаратов [4, с. 271].

За более чем полувековую историю многие β - лактамы были исключены из практического применения, но оставшиеся сохраняют ведущие позиции во многих областях антимикробной химиотерапии, хотя их позиционирование при некоторых инфекционных заболеваниях изменилось. Однако до настоящего времени антибиотики этого класса являются наиболее часто назначаемыми как в амбулаторной практике, так и в стационаре.

β - лактамы (β -лактамные антибиотики) включают большую группу лекарственных средств, имеющих β - лактамное кольцо. К ним относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы. Отдельную группу составляют комбинированные препараты, состоящие из β -лактамного антибиотика (пенициллины, цефалоспорины) и ингибитора β - лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам) и получившие название «ингибиторозащищенные β – лактамы» [3, с. 577].

β - лактамы обладают широким спектром антимикробного действия, включающим грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Природной устойчивостью к β - лактамам обладают микоплазмы.

β - лактамы не действуют на микроорганизмы, локализующиеся внутри клеток, в которые препараты плохо проникают (хламидии, риккетсии, легионеллы, бруцеллы). Большинство β - лактамы не действует на анаэробы. Также устойчивы ко всем β - лактамам метициллин - резистентные стафилококки.

Индивидуальные свойства отдельных β - лактамов определяются: аффинностью (сродством) к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ); способностью проникать через внешние структуры микроорганизмов;

устойчивостью к гидролизу β - лактамазами.

Мишенью действия β - лактамных антибиотиков в микробной клетке являются ПСБ, ферменты, участвующие в синтезе основного компонента наружной мембраны микроорганизмов (пептидогликан); связывание b-лактамов с ПСБ ведет к инактивации ПСБ, прекращению роста и последующей гибели микробной клетки.

β - лактамы свободно проникают через капсулу и пептидогликан внутрь клетки грамположительных микроорганизмов. β - лактамы не проходят через наружную мембрану грамотрицательных бактерий, и проникновение в клетку осуществляется через пориновые каналы внешней мембраны.

Доступ β – лактамных антибиотиков к ПСБ ограничивают ферменты - β – лактамных, инактивирующие антибиотики.

Противопоказаны β – лактамы только в случае документированной к ним гиперчувствительности.

Аллергические реакции чаще отмечаются при применении пенициллинов (5-10%), реже - других β – лактамов (1-2% и менее).

Имеется риск перекрестной аллергической реакции между β – лактамами: при аллергии в анамнезе на бензилпенициллин вероятность развития гиперчувствительности составляет к полусинтетическим пенициллинам около 10%, к цефалоспоринам 2-5%, к карбапенемам около 1% [2, с. 370].

При указании в анамнезе на тяжелые реакции гиперчувствительности к пенициллину (анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм) применение других β – лактамов не допускается; при умеренных реакциях (крапивница, дерматит) возможно осторожное назначение цефалоспоринов и карбапенемов под прикрытием блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов.

При необходимости β – лактамы можно применять для лечения инфекций у беременных, так как у них не выявлено тератогенных, мутагенных или эмбриотоксических свойств.

Большинство β – лактамов не оказывает нефротоксического действия, они безопасны в терапевтических дозах, в частности у пациентов с заболеваниями почек.

На фоне применения оксациллина в редких случаях возможно развитие интерстициального нефрита. Указания на нефротоксичность цефалоспоринов относятся исключительно к ранним препаратам (цефалоридин, цефалотин, цефапирин), которые уже не применяются.

Транзиторное повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы возможно при применении любых лактамов. Эти реакции проходят самостоятельно и не требуют отмены лекарственного средства (ЛС).

Тошнота, рвота и диарея могут наблюдаться при применении всех β – лактамов. В редких случаях возможно развитие антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной C. difficile.

Применение некоторых цефалоспоринов и карбоксипенициллинов может привести к геморрагическому синдрому. Некоторые цефалоспорины (цефамандол, цефотетан, цефоперазон, цефметазол) обладают способностью вызывать гипопротромбинемию вследствие нарушения всасывания витамина B в кишечнике; реже наблюдаются кровотечения. К этой реакции предрасполагают недостаточность питания, почечная недостаточность, цирроз печени, злокачественные опухоли.

Карбенициллин и тикарциллин следует назначать с осторожностью перед операциями из-за возможности развития геморрагического синдрома, связанного с нарушением функции мембран тромбоцитов.

Дисульфирамподобные реакции при приеме алкоголя могут вызвать некоторые цефалоспорины (цефамандол, цефоперазон). Пациенты, получающие лечение этими антибиотиками, должны быть осведомлены о возможности такой реакции.

Под лекарственным взаимодействием понимают усиление или ослабление терапевтического эффекта при одновременном или последовательном введении двух или нескольких лекарственных препаратов.

Нежелательные последствия лекарственных взаимодействий развиваются в 3-5% случаев при одновременном приеме 2-5 препаратов.

Их риск значительно повышается при увеличении числа препаратов более 5, у больных старше 65 лет и у пациентов с почечной недостаточностью. Поэтому одним из наиболее действенных методов уменьшения вероятности лекарственных взаимодействий является предупреждение полипрагмазии (табл. 1).

Таблица 1

Лекарственное взаимодействие некоторых групп антибиотиков с другими лекарственными средствами

|  |  |
| --- | --- |
| Лекарственное средство или группа лекарственных средств, вступающих во взаимодействие | Результаты взаимодействия |
| Пенициллины |
| Антикоагулянты (прямые и непрямые), тромболитические средства, НПВС, салицилаты | Повышение риска кровотечения (особенно с высокими дозами карбенициллина, уреидопенициллинов) |
| Ингибиторы АПФ, калий-сберегающие диуретики, препараты калия и калий-содержащие препараты | Гиперкалиемия (при введении бензилпенициллина калиевой соли) |
| Аминогликозиды | Взаимная инактивация при смешивании |
| Эстрогеносодержащие пероральные контрацептивы | Снижение эффективности контрацепции (особенно с амоксициллином, ампициллином, феноксиметилпенициллином) |
| Антигиперлипидемические средства (холестирамин, колестипол) | Уменьшение всасывания пенициллинов |
| Метотрексат | Усиление токсического действия метотрексата |
| Сульфаниламиды, хлорамфеникол | Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов |
| Неомицин | Уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина |
| Цефалоспорины |
| Спиртосодержащие препараты, алкоголь | Развитие дисульфирамоподобной реакции (цефоперазон) |
| Антикоагулянты (прямые и непрямые), тромболитические средства, НПВС, салицилаты | Повышение риска кровотечения (цефоперазон) |
| Аминогликозиды, гликопептиды, петлевые диуретики и другие препараты, оказывающие нефротоксическое действие | Повышение риска нефротоксического действия |

Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими бета-лактамными антибиотиками (пенициллины, цефалоспорины или монобактамы) ввиду их антагонизма.

Созданы специальные вещества, предохраняющие антибиотики от β –разрушающего действия β – лактамаз (ингибиторы β – лактамаз). Лекарственные формы, в которых соединены антибиотики и ингибиторы β – лактамаз, получили название «ингибиторозащищенные β – лактамы».

Кроме природной β – чувствительности (или резистентности), клиническую эффективность лактамов определяет приобретенная устойчивость, механизмами которой могут быть:

- снижение аффинности ПСБ к β – лактамам;

- снижение проницаемости внешних структур микроорганизма для β – лактамов;

- появление новых β – лактамаз или изменение экспрессии имеющихся.

Выпишите рецепты:

1) Изосорбида мононитрат.

Rp.:Тabulettae Isosorbide mononitrate № 10

D.S По 1 таблетке 2 раза в день.

2) Ипратропия бромид

Rp.: Aerosoli Ipratropium bromide № 1

D.S По три ингаляции в сутки.

3) Мелоксикам

Rp.:Тabulettae Meloxicam №10

D.S: По 1 таблетке 2 раза в день.

4) Рамиприл

Rp.: Тabulettae Ramipril №30

D.S: По 1 таблетке 1 раз в день.

5) Спиронолактон

Rp.: Тabulettae Spironolactine №20

D.S: По 1 таблетке 2 раза в день.

**Задача №1**

Больной А. 65 лет госпитализирован в стационар с диагнозом: ИБС: Постинфарктный кардиосклероз (1997г.) ХСН 2Б стадии, III ФК.

Назначено лечение: фуросемид 80 мг – утром натощак, спиролактон 25 мг 2 раза в день, каптоприл 12,5 мг 3 раза в день, дигоксин 0,25 мг 3 раза в день. На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось: уменьшились отдышка, сократились размеры застойной печени, исчезли отеки в ногах. Однако через неделю лечения появились перебои в работе сердца, при ЭКГ – частая желудочковая экстрасистолия.

Как можно объяснить ситуацию и что рекомендовать пациенту?

Решение:

При одновременном применении спиронолактон ингибирует экскрецию дигоксина почками и, вероятно, уменьшает его объем распределения. Это может вызывать повышение концентрации дигоксина в плазме крови, что в дальнейшем ведет желудочковая экстрасистолия (часто политопная или бигеминия).

В случае **передозировки сердечных гликозидов** следует назначать препараты калия: панангин, аспаркам, калия хлорид в порошке (с осторожностью — вызывает раздражение слизистой желудочно-кишечного тракта, вплоть до изъязвлений, поэтому лучше ввести стерильный раствор калия хлорида внутривенно).

**Задача №2**

Больная Ж., 30 лет обратилась с жалобами на выраженную слабость, снижение работоспособности, головокружение, шум в ушах, сердцебиения, снижение аппетита. Считает себя больной в течение последнего года.

Из анамнеза: Много лет обильные месячные. К врачам по этому поводу не обращалась. Имеет троих детей (3,4,6 лет). Дети здоровы.

Объективные данные: При осмотре обращает на себя внимание бледность кожи и видимых слизистых, ломкость и исчерченность ногтей, трещины в углах рта. При аускультации сердца: ритм правильный, сердечные тоны приглушены, дующий систолический шум на верхушке.

ЧСС = 95 в мин. АД = 100/60 мм рт. ст.

Дополнительное обследование: В общем анализе крови: эритроцитов – 2 000 000 в мкл, гемаглобин - 70 г/л гематокрит – 0,25, цветной показатель – 0,8; гмпохромия эритроцитов ++, анизоцитоз, пойкилоцитоз.

Уровень железа в сыворотке крови снижен.

При ЭКГ – синусовая тахикардия (93 в мин), снижение зубца T в грудных отведениях.

Предложите наиболее эффективные и безопасные средства для лечения больной. Назовите основные критерии эффективности лечения.

Решение: В данном случае имеет место железодефицитная анемия.

Необходимой составляющей профилактики дефицита железа является во всех возрастных группах полноценное питание с достаточным содержанием мясных продуктов.

Для коррекции железодефицитных состояний в организм должно поступать ежедневно около 0,5 мг железа/кг массы тела. Так как в норме из желудочно-кишечного тракта всасывается только 10%, а при анемиях — до 25% железа, то следует назначать около 2 мг/кг массы тела, что составляет у взрослых 100-200 мг Fe (II) в сутки. Более высокие дозы бессмысленны (так как всасывание железа ограничено физиологическими механизмами) и только усиливают побочные эффекты.

Не следует прекращать лечение препаратами железа после нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов: с целью создания в организме «депо» следует продолжать прием препаратов еще в течение 1-2 месяцев.

Препараты, содержащие двухвалентное железо Fe(II): железа сульфат, железа фумарат, железа хлорид, железа глюконат. Различные препараты содержат разное количество железа, способность которого к усвоению неодинакова: 12-16% — у железа сульфата, 7-9% — у железа лактата, 5-6% — у железа хлорида, 14-16% — у железа фумарата, 20-22% — у железа глюконата.

Ряд комплексных препаратов Fe(II) содержат мукопротеозу, предотвращают раздражение слизистой ЖКТ ионами железа, способствуют медленному высвобождению ионов железа, повышают его биодоступность и улучшают переносимость.

Препараты двухвалентного железа обладают рядом общих недостатков: могут вызывать у пациентов потемнение зубов и десен, диспептические явления (тошноту, рвоту, боли в эпигастрии, запоры или поносы), аллергические реакции по типу крапивницы. При передозировке препаратов Fe(II) возможны случаи тяжелого отравления, особенно у детей, что связано с активацией процессов свободно-радикального окисления и гиперпродукцией активных радикалов. Это приводит к метаболическим и функциональным нарушениям в организме, в первую очередь сердечно-сосудистой системы.

Трехвалентное железо практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Однако комплексные органические соединения Fe(III) с рядом аминокислот, мальтозой существенно менее токсичны, чем Fe(II), но не менее эффективны. Иммобилизация Fe(III) на аминокислотах обеспечивает его стойкость к гидролизу в ЖКТ и высокую биодоступность, благодаря медленному высвобождению лекарственного вещества и более полной его абсорбции, а также отсутствие диспептических явлений.

Рационально выделить поликомпонентные препараты, содержащие наряду с ионами железа дополнительные вещества, способствующие эритропоэзу (витамины группы В — В6, В9, В12); стимулирующие всасывание железа (аскорбиновая кислота, янтарная кислота, аминокислоты); поливитаминные препараты, содержащие железо.

Об эффективности препаратов железа судят по лабораторным критериям — результатам анализа крови в динамике. К 5-7 дню лечения должно увеличиться количество ретикулоцитов (молодых эритроцитов) в 1,5-2 раза по сравнению с исходными данными. Начиная с 7-10 дня терапии, повышается содержание гемоглобина, через 2-4 недели отмечается положительная динамика цветового показателя.

Клинические признаки улучшения появляются значительно раньше (уже через 2-3 дня) по сравнению с нормализацией уровня гемоглобина. Это связано с поступлением железа в ферменты, дефицит которых обусловливает мышечную слабость.

**Задача №3.**

Больной Г. 55 лет, страдает ИБС. Стабильной стенокардией напряжения II функционального класса. ХСН I стадии, I ФК.

По поводу выявленной бронхиальной астмы пульмонологом были назначены ингаляции фенотерола (беротек – 100). Через несколько дней после применения препарата больной отметил учащение приступов стенокардии.

Какая тактика в этом случае является более правильной?

А. Отменить фенотерол, использовать для купирования приступов астмы беродуал.

Б. Отменить фенотерол, использовать для купирования приступов астмы атровент.

В. Не отменять фенотерол, усилить антиангинальную терапию.

* Г. Отменить фенотерол, использовать для купирования приступов астмы более селективный бета – агонист салметерол.

Данный ответ был выбран в силу ряда следующих обстоятельств. Фенотерол необходимо отметить, в силу того обстоятельства, что при появлении болей в области сердца (в т.ч. сжимающих) и признаков СН, препарат немедленно отменяют и проводят ЭКГ-контроль.

Для купирования приступов астмы более селективный бета – агонист салметерол, так как данный препарат имеет менее выраженный побочный эффект со стороны сердечно – сосудистой системы.

**Тестовые задания**

1. Выберите лекарственное средство, которое нельзя применять кормящим матерям:

* А. Допегит.

В. Тиамин.

С. Теофелин.

D. Левомицетин.

E. Аскорбиновая кислота.

2. Ингибиторы АПФ вызывают следующие эффекты, за исключением:

* А. Увеличение концентрации брадикинина в плазме.

В. Блокады ангиотензиновых рецепторов.

С. Подавления активности ангиотензинпревращающего фермента.

D. Уменьшения концентрации ангиотензина II в крови.

3. Выберите наиболее эффективную и безопасную комбинацию антиаритмических препаратов:

А. Хинидин + этацизин.

* В. Хинидин + дизопирамид.

С. Хинидин + новокаинамид.

D. Хинидин + анаприлин.

4. Укажите побочные эффекты фуросемида:

* А. Гиперурекимия.

В. Гипогликемия.

* С. Гипокалиемия.
* D. Гипомагниемия.

E. Гиперкальциемия.

5. Наибольшей селективностью в отношении β2 – адренорецепторов обладает:

* А. Салметерол.

B. Орципреналин.

C. Адреналин.

D. Изопреналин.

6. Укажите препарат, действующий на АТ II рецепторы:

А. Периндоприл.

B. Моксонидин.

* С. Валсартан.

 Е. Исрадипин.

7. Глюкокортикостероиды используются для лечения всех перечисленных состояний, за исключением:

* А. Аллергические реакции.

B. Пневмония.

С. Шок.

D. Надпочечниковая недостаточность.

8. Выберите ферментативный препарат, содержащий максимальное количество липазы:

А. Фестал.

В. Пазинорм

* С. Креон.

D. Панкурмен.

9. Опасность кровотечения при приеме фенилина возрастает в следующих ситуациях:

A. Гастрит со сниженной секреторной функцией.

B. Язвенные поражения ЖКТ.

С. Сочетанное применение с дифенином.

* Е. Нарушение менструальной функции.

F. Тяжелые нарушения функции печени и почек.

10. Укажите нехарактерный для нифедипина фармакологический эффект:

А. Дилатация артериол.

* B. Рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений.

С. Угнетение проведения импульса в атрио – вентрикулярном узле.

D. Устранение коронароспазма.

**Список используемой литературы**

1. Верткин, А.Л., Клиническая фармакология: Учебное пособие/А. Л. Верткин, С.Н. Козлов.- М.: ГЕОТАР – Медиа, 2007.- 461с.

2. Клиническая фармакология: Учебник/Под ред. В. Г. Кукеса.- 3-е изд. перераб. и доп.- М.: ГЕОТАР – Медиа, 2006.- 944с.

3. Клиническая фармакология: Учебник для вузов/Под ред. В. Д. Соколова.- М.: «Колос», 2002.- 464с.

4. Кузнецова, Н.В., Клиническая фармакология: Учебник/Н. В. Кузнецова.- 2-е изд. перераб. и доп.- М.: ГЕОТАР – Медиа, 2009.- 271с.

5. Мешковский, А.П. Надлежащая клиническая практика/А. П. Мешковский//Фармаптека.- 2008.- №12.- с. 13-17.

6. Сидоренкова, Н.Б., Манукян, А. В., Пронина, Н. В. Основы клинической фармакологии/Под ред. Н. Б. Сидоренковой.- Барнаул: Издательство АГМУ, 2003.- 337с.

7. Харкевич, Д.А., Фармакология: учебник для медвузов/Д. А. Харкевич.- 8-е изд. перераб. и доп. – М.: ГЕОТАР – медиа, 2005.- 735с.