

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»

# **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**

**1 ЧАСТЬ**

Екатеринбург  
Издательство УГМУ  
2018

УДК 616 – 0.7.035.5

ББК 54.1

К493

*Печатается по решению Центрального методического совета  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России  
(протокол № 2 от 28 февраля 2018)*

*Ответственный редактор  
д-р мед. наук, проф. Н.В. Изможерова*

*Рецензенты:  
д-р мед. наук, проф. С.Е. Жолудев,  
д-р мед. наук, доцент И.Н. Костина*

К493 **Клиническая фармакология** [Текст] : уч. пособие / под ред. Н. В. Изможеровой; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург : Издат-во УГМУ, 2018. — 108 с.

ISBN 978-5-89895-856-5

В пособии представлены учебные задания к практическим занятиям по клинической фармакологии для студентов, осваивающих основную образовательную программу по специальности 31.05.03 «Стоматология», тестовые задания для контроля исходного уровня знаний студентов, клинические задачи, а также приведены справочные материалы для самостоятельной подготовки к практическим занятиям.

УДК 616 – 0.7.035.5

ББК 54.1

© Авторы, 2018

ISBN 978-5-89895-856-5

© ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	1
1. ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ФАРМАКОЛОГИЮ .....	5
<i>Курындина А.А., Изможерова Н.В.</i>	
2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ.....	16
<i>Тагильцева Н.В., Курындина А.А.</i>	
3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ .....	28
<i>Тагильцева Н.В., Курындина А.А.</i>	
4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИРЕЗОРБТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ .....	40
<i>Тагильцева Н.В.</i>	
5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ГЕМОСТАЗ: АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ (ДЕЗАГРЕГАНОВ, АНТИКОАГУЛЯНТОВ), КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ .....	65
<i>Изможерова Н.В., Гаврилова Е.И.</i>	
6. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	106

---

## ВВЕДЕНИЕ

Целью обучения студентов основам клинической фармакологии, как писал основоположник клинической фармакологии в России Б.Е. Вотчал, является формирование «фармакологического мышления у постели больного». Знание фармакологических особенностей лекарственных средств, умение использовать их в конкретных клинических ситуациях — обязательное условие успешной работы врача любой специальности. Рациональная фармакотерапия является одной из важнейших составляющих оказания качественной помощи и в стоматологической практике.

Перед авторами стояла задача написать пособие по клинической фармакологии, которое помогло бы студенту усвоить огромный, постоянно нарастающий поток информации о лекарственных препаратах, используемых в стоматологической практике, чтобы успешно применять полученные знания по основам клинической фармакологии в своей практической деятельности.

Авторский коллектив сотрудников кафедры фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета счел возможным привести в данном пособии ряд материалов, касающихся наиболее принципиальных вопросов для подготовки к практическим занятиям по циклу клинической фармакологии студентов стоматологического факультета.

В пособии приведены тесты, ситуационные задачи с эталонами ответов, уделено внимание современным классификациям лекарственных средств, вопросам лекарственного взаимодействия и нежелательным лекарственным реакциям.

Для облегчения поиска информации в конце каждой темы приведены списки основной и дополнительной литературы, а также ссылки на наиболее популярные медицинские источники в Интернете.

*Авторы*

## **ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ФАРМАКОЛОГИЮ**

**ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ:** знать и понимать цели, задачи, предмет изучения клинической фармакологии, актуальность для практической работы врача-стоматолога.

### **ЗАДАЧИ ЗАНЯТИЯ:**

1. Уяснить предмет изучения, задачи и методологические основы клинической фармакологии. Знать разделы дисциплины, основные понятия, термины.

2. Уяснить прикладное значение дисциплины «клиническая фармакология» в работе врача-стоматолога.

3. Усвоить значение использования принципов доказательной медицины в клинической фармакологии.

4. Изучить основные принципы формулярной системы.

5. Владеть навыками информационно-поисковой работы по выбору лекарственных препаратов.

6. Изучить классификацию, особенности течения нежелательных лекарственных реакций (НЛР), научиться заполнять форму-извещение о нежелательной лекарственной реакции.

7. Изучить особенности клинической фармакологии у беременных женщин.

### **ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ СТУДЕНТ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ:**

1. Дефиниции: «лекарственное средство», «лекарственный препарат», «референтный лекарственный препарат», «воспроизведенный лекарственный препарат», «международное непатентованное наименование лекарственного средства» («МНН»), «торговое наименование лекарственного средства».

2. Основные принципы формулярной системы.

3. Правовые основы обращения лекарственных средств в России: Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

4. Дефиниции: «клиническая фармакология» и «фармакотерапия».

5. Разделы клинической фармакологии.

6. Виды фармакотерапии.

7. Основные источники информации для врача о лекарственных средствах, включая представления о типовой клинико-фармакологической статье и инструкции по медицинскому применению.

- 
8. Основные принципы доказательной медицины.
  9. Основные виды исследований, иерархию уровня доказательств в медицине, понятие о рандомизированных клинических исследованиях, качественной клинической практике (GCP).
  10. Классификацию, особенности течения НЛР.
  11. Особенности клинической фармакологии у беременных женщин.

### **СТУДЕНТ ДОЛЖЕН УМЕТЬ:**

1. Решать ситуационные задачи, тесты и проводить экспертную оценку правильности выбора, эффективности и безопасности применения лекарственных средств у конкретного больного.
2. Проводить поиск по вопросам клинической фармакологии.
3. Оценивать результаты клинических исследований ЛП, опубликованных в медицинских журналах.
4. Заполнять форму-извещение о нежелательной лекарственной реакции.

### **ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАНЯТИЯ — 4 (ак. ч.).**

### **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ:**

1. Определение «клиническая фармакология», ее предмет, задачи и разделы.
2. Определение «рациональная фармакотерапия», ее виды и принципы.
3. Понятия «лекарственный препарат», «МНН», «торговое название лекарственного средства», «референтный препарат», «воспроизведенный препарат».
4. Виды эквивалентности воспроизведенных препаратов, методы исследования на эквивалентность.
5. Фазы клинического исследования новых лекарственных средств и основные положения доказательной медицины. Этические аспекты клинических исследований.
6. Основные принципы формулярной системы, формулярный список аналоговой замены, формуляр лечебного учреждения.
7. Информационно-поисковая работа по выбору лекарственных препаратов.
8. Классификация, особенности течения, профилактики, коррекция НЛР.

## СПРАВОЧНЫЙ МАТЕРИАЛ К ЗАНЯТИЮ

### I. ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА

Появление на фармацевтическом рынке дорогостоящих препаратов, которые по эффективности и безопасности не превосходили, а иногда и уступали старым, лучше изученным и более дешевым препаратам, привело к созданию **формулярной системы** — это комплекс организационных мероприятий по отбору лекарственных средств, которые покрывают потребности пациентов в наиболее эффективной и наименее затратной лекарственной терапии [7].

Основные элементы формулярной системы:

1. **Формулярный комитет** — рабочая группа компетентных специалистов, ответственных за все аспекты работы формулярной системы.
2. **Формуляр** (формулярный список).
3. **Формулярный справочник.**

Все эти элементы могут иметь федеральный, региональный или локальный уровень.

**Формуляры** — специально разработанный, периодически обновляемый список лекарственных средств для первоочередного назначения в конкретном лечебном учреждении.

**Формулярный справочник** — это формулярный список, дополненный базовой информацией о перечисленных лекарственных средствах: показания, противопоказания, дозы, правила введения.

**Формулярная система** позволяет решать проблемы терапевтического и экономического плана. Она подразумевает не только отбор, но и рациональное использование лекарств, разработку стандартов качества лечения и внедрение программы оценки использования лекарственных средств. Закупка ограниченного количества тщательно отобранных препаратов должна позволить рациональнее использовать бюджет, проводить тендерные (конкурсные) закупки, получать скидки у постоянных поставщиков.

Внедрение **формулярной системы** может способствовать удалению с рынка неэффективных и некачественных препаратов, так как подобные препараты не будут включаться в формуляры, а следовательно, не будут и закупаться.

Таким образом, **формуляр** представляет собой регламентированный документ как по количеству лекарственных средств, включенных в него, так и по объему информации, касающейся медикаментов.

---

В основе формирования **формуляра и формулярного справочника** лежат согласованные и принятые стандарты лечения, высокие требования к качеству лекарственного средства — не только как основного фармакологического соединения, но и как средства, отвечающего международным регламентам по биофармацевтическим и фармакокинетическим свойствам; рекомендации по применению у основных контингентов больных (пожилые и дети, беременные, кормящие женщины, больные с недостаточной функцией печени и почек).

**Формуляр и формулярный справочник** являются динамически развивающимися документами с постоянным изменением и уточнением перечня рекомендаций и статей по лекарственным средствам, дозам, способам применения, показаниям и противопоказаниям. В передовых странах формуляр и формулярный справочник в уточненном виде издаются один-два раза в год.

**Формулярная система** — это доктрина здравоохранения. Врач назначает только те лекарства и использует те стандарты лечения, которые являются оптимальными по эффективности, безопасности и приемлемыми по цене.

В **формуляре** ЛС рекомендуется использовать менее дорогое, но эффективное и высококачественное ЛС. Более дорогой препарат назначается только в тех случаях, когда лечение первым не дало эффекта. Очень важно использовать результаты международных клинических испытаний отдельных ЛС, схем и программ лечения или данные метанализа — то, что сегодня называют медициной, основанной на доказательствах.

**Внедрение и использование формулярной системы позволяют:**

- упростить процесс лекарственного обеспечения и сократить расходы на лекарства;
- повысить доступность качественных лекарственных средств;
- повысить уровень знаний о лекарственных препаратах;
- оптимизировать фармакотерапию;
- создавать и обновлять стандарты лекарственной терапии в лечебном учреждении.

Формуляр следует отличать от перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС) — ежегодно утверждаемого Правительством Российской Федерации перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечивающих приоритетные потребности здравоохранения в целях профилактики и лечения заболеваний,



в том числе преобладающих в структуре заболеваемости в Российской Федерации [5].

Перечень ЖНВЛС охватывает практически все виды медицинской помощи, предоставляемой гражданам Российской Федерации в рамках государственных гарантий, в частности — скорую медицинскую помощь, стационарную помощь, специализированную амбулаторную и стационарную помощь, а также включает в себя значительный объем лекарственных средств, реализуемых в коммерческом секторе.

Кроме того, перечень ЖНВЛС служит основой для разработки региональных перечней субъектов Российской Федерации и формулярных перечней лекарственных средств медицинских организаций стационарного типа.

Он сформирован с использованием международной Анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств — АТХ.

Постановлением Правительства РФ Министерству здравоохранения РФ поручено ежегодно утверждать, по согласованию с Минэкономки и Минфином России, перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, вести ежегодный баланс их спроса и предложений.

Сегодня в перечень входит около 400 лекарственных средств по международным непатентованным наименованиям, или более 1500 торговых наименований. Для сравнения: в аналогичный перечень в Великобритании входит 689 наименований, в Японии — 718, в Австралии — 259.

Федеральный перечень жизненно необходимых лекарственных средств для субъектов Российской Федерации носит рекомендательный характер. Органы исполнительной власти субъектов Федерации должны на его основе утверждать территориальные перечни лекарственных средств, по которым производится льготный отпуск лекарственных средств.

## II. Лекарственный препарат

**Лекарственные средства** — вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты [5].

---

**Лекарственные препараты** — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [5].

Для обозначения препаратов, еще не разрешенных к применению в качестве лекарственных препаратов, применяют термин «**фармакологическое средство**» — вещество с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинических испытаний.

Для обозначения лекарственных средств применяют два вида названий:

1. **Международные непатентованные названия** (МНН) — наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [5].

2. Торговое наименование лекарственного средства — наименование лекарственного средства, присвоенное его разработчиком, держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата. В таком случае оно приобретает статус товарного знака, или товарной марки (англ. Trade Mark). На патентованное фирменное название указывает значок ®, который пишется несколько выше и справа от названия препарата, например: Cavinton®, Synalar®, Lokren®. Торговые названия создаются фирмами эмпирически, произвольно. Они должны удовлетворять, прежде всего, следующим требованиям: не совпадать с уже имеющимися в обращении торговыми названиями, отличаться более или менее своим внешним «фонетико-графическим обликом», быть по возможности короткими [5].

Среди обилия препаратов с одним генерическим названием можно выделить референтные и воспроизведенные препараты.

**Референтный** лекарственный препарат — ЛП, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017) в отношении лекарственных средств для медицинского применения, ветеринарного применения, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) ЛП [5].

**Взаимозаменяемый** лекарственный препарат — ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [5].

**Воспроизведенный** лекарственный препарат — ЛП, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный ЛП, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями [5].

#### **Преимущества качественных воспроизведенных ЛП:**

- сравнительно небольшая стоимость при высоком качестве и хорошем терапевтическом эффекте;
- препараты прошли исследования на эквивалентность.

#### **Виды эквивалентности:**

1. Фармацевтическая эквивалентность — равное количество (отличия не более чем на 5%) действующего начала и соответствие стандартам производства.

2. Биоэквивалентность — идентичность оригинального и воспроизведенного ЛС по основным фармакокинетическим параметрам (к.п. изучают биодоступность).

3. Терапевтическая эквивалентность — достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению.

### **III. Нежелательные лекарственные реакции препаратов**

**Нежелательная лекарственная реакция (НЛР)** (adverse drug reaction, ADR) — негативная реакция, связанная с применением лекарственного продукта в обычных дозах, используемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, а также для изменения физиологических функций [1; 2].

#### **Классификация**

**Тип А** — реакции, обусловленные фармакологическими свойствами препарата, предсказуемы, возникают часто, зависят от дозы препарата, характерна невысокая летальность.

**Тип В** — реакции иммуноаллергической природы, к этому типу относятся также некоторые генетически детерминированные реакции:

---

— **гиперчувствительность** (аллергия);  
— **гиперреактивность** — повышенная чувствительность к малым дозам ЛП;

— **идиосинкразия** — извращенная, необычная реакция на препарат. Индивидуальная несовместимость организма с ЛС, в основе которой лежит наследственная ферментативная недостаточность.

В отличие от аллергических реакций идиосинкразия возникает при первом приеме ЛС. Реакции возникают реже, не связаны с дозой препарата, часто серьезные.

**Тип С** — НЛР, возникающие при длительном приеме ЛС. Возможно развитие толерантности, синдрома отмены, лекарственной зависимости, кумуляции, эффекта подавления выработки гормонов.

**Толерантность** — ослабление эффекта препарата при повторных введениях.

**Тахифилаксия** — быстро развивающаяся толерантность.

**Пристрастие (лекарственная зависимость)** — неукротимое, болезненное влечение к препарату.

Психическая лекарственная зависимость — прекращение приема препарата приводит к возникновению тягостных переживаний, состоянию дискомфорта.

Физическая лекарственная зависимость — прекращение приема препарата приводит к нарушению функций организма, серьезным соматическим нарушениям.

**Тип D** — отсроченные реакции (канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и другие, которые могут возникать через месяцы или годы после лечения).

IV. Особенности Клинической фармакологии лекарственных средств у беременных и кормящих женщин

В РФ для обозначения потенциальной опасности лекарственных средств для плода используется классификация категорий риска при беременности по системе FDA [1; 6; 8; 10].

Согласно классификации FDA, на основании данных клинических и доклинических исследований, препарату присваивается категория А, В, С, D или X, которая указывает на возможность применения препарата во время беременности в связи с наличием или отсутствием у него неблагоприятного влияния на плод.

### **Категории влияния лекарственных средств на плод FDA:**

**A** — в результате адекватных и строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного воздействия на плод в первом триместре беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах).

**B** — изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.

**C** — изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование несмотря на возможный риск.

**D** — имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование несмотря на возможный риск.

**X** — испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением лекарственных средств у беременных, превышает потенциальную пользу (ЛП абсолютно противопоказаны во время беременности).

### **В медицинской практике обычно используют упрощенную трактовку классификации FDA:**

**A** — отсутствие риска;

**B** (*best* — лучшие) — нет доказательств риска;

**C** (*caution* — осторожность) — риск не исключен;

**D** (*dangerous* — опасные) — риск доказан;

**X** — противопоказаны при беременности.

Распределение некоторых лекарственных средств по категориям риска

#### **1. Антибиотики и противогрибковые препараты:**

**B:** пенициллины, цефалоспорины, клиндамицин, ванкомицин, азитромицин, меропенем, амфотерицин В, метронидазол (кроме I-го триместра);

**C:** кларитромицин, фторхинолоны, имипенем, ко-тримоксазол, изониазид, рифампицин, флуконазол, занамивир, осельтамивир, римантадин;

---

**D:** тетрациклины; аминогликозиды.

**2. Антигипертензивные, антиангинальные средства:**

**B:** метилдопа;

**C:** антагонисты кальциевых каналов, бета-блокаторы, диуретики, нитраты;

**D:** ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II 1 типа, венопропион.

**3. Седативные, снотворные, противосудорожные средства:**

**D:** фенитоин, диазепам, мепробамат, фенобарбитал, препараты лития, имипрамин, вальпроевая кислота, этосуксимид.

**4. Препараты для лечения заболеваний ЖКТ:**

**B:** метоклопрамид, ондасетрон, антациды, сукральфат, ИПП (кроме омепразола), H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы, псиллиум, лактулоза, бисакодил;

**C:** омепразол, лоперамид, сенна.

**5. Жаропонижающие и противовоспалительные средства:**

**B:** парацетамол, преднизолон;

**C/D (III триместр):** НПВС;

**C:** бетаметазон, дексаметазон.

**6. Антикоагулянты:**

**D:** варфарин.

**Лекарственные препараты, абсолютно противопоказанные в период беременности (FDA — X)**

Андрогены, метилтестостерон, эстрогены, эрготамин, диэтилстильбэстрол, талидомид, хинин, ретиноиды (изотретиноин, ацитретин), дисульфидрам, Йод-131, газовые анестетики (галотан).

**ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ТЕМЫ**

1. Клиническая фармакология: учебник / В. Г. Кукес и др.; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. — 5-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1024 с.: ил.

2. Петров В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной практике: мастер-класс: учебник / В. И. Петров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 880 с.: ил.

3. Государственный реестр лекарственных средств: <http://www.drugreg.ru/Bases/WebReestrQuery.asp>.

4. Российская энциклопедия лекарств (РЛС): <http://www.rlsnet.ru>.

5. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017): [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/baabe5b69a3c031bfb8d485891bf8077d6809a94/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/baabe5b69a3c031bfb8d485891bf8077d6809a94/).

6. Клиническая фармакология: национальное руководство (серия «Национальные руководства») / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 976 с.

7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XI—XV (ежегодно). — М.: 2010—2015. — 1000 с.

8. Шефер, К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / К. Шефер, Х. Шпильман, К. Феттер. — Логосфера, 2010. — С. 43—44.

9. Сайт «Формулярная система России»: <http://www.formular.ru>.

10. Администрация по продуктам и лекарствам США (FDA): <http://www.fda.gov>.

---

## **2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ**

**ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ:** овладеть навыками клинико-фармакологических технологий эффективного и безопасного применения местных анестетиков в стоматологической практике.

### **ЗАДАЧИ ЗАНЯТИЯ:**

1. Изучить классификации местных анестетиков.
2. Изучить клиническую фармакологию, показания для использования местных анестетиков в стоматологической практике.
3. Научиться выбору конкретного лекарственного средства, учитывая факторы риска нежелательных явлений при использовании местных анестетиков, тяжесть заболевания, сопутствующую патологию (эндокринную патологию, сердечно-сосудистые, аллергические заболевания и пр.), возраст пациента, беременность, лактацию.
4. Научиться рационально комбинировать местные анестетики с анальгетиками, вазоконстрикторами и рядом других лекарственных средств (изучение лекарственных взаимодействий).
5. Научиться выбору лекарственной формы, дозы и пути введения препаратов, схемы дозирования (кратность, зависимость от приема пищи и других лекарственных средств) препаратов как при монотерапии, так и при проведении комбинированного назначения лекарственных средств.

### **ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ СТУДЕНТ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ:**

1. Клинико-фармакологическую характеристику местных анестетиков и рациональный выбор конкретных лекарственных средств при обезболивании.
2. Методы оценки клинической эффективности и безопасности применения местных анестетиков.
3. Перечень эффективных лекарственных препаратов и их комбинации для коррекции нежелательных лекарственных реакций на фоне приема местных анестетиков.

### **СТУДЕНТ ДОЛЖЕН УМЕТЬ:**

1. Рационально подобрать местный анестетик при обезболивании.
2. Выявлять, классифицировать, регистрировать НЛР при назначении местных анестетиков и предлагать способы их профилактики и коррекции.
3. Выбирать эффективные, безопасные местные анестетики при лечении пациентов различного возраста, беременных и лактирующих женщин.



4. Подобрать адекватную терапию для коррекции нежелательных лекарственных реакций на фоне приема местных анестетиков.

### **ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАНЯТИЯ — 4 (ак. ч.).**

#### **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ:**

1. Классификации местных анестетиков.
2. Клиническая фармакология местных анестетиков, используемых в стоматологической практике.
3. Профилактика и лечение нежелательных лекарственных реакций (НЛР), возникших на фоне приема местных анестетиков.
4. Рациональные комбинации местных анестетиков с другими препаратами, используемыми для лечения сопутствующей патологии.
5. Рациональное обезболивание местными анестетиками в стоматологии с учетом особенностей пациентов (тяжесть заболевания, возраст, беременность, лактация).

#### **СПРАВОЧНЫЙ МАТЕРИАЛ**

##### **Классификация местных анестетиков [3]**

##### **I. По химической структуре**

<b>Группа</b>	<b>МНН (торговое название)</b>
Сложные эфиры ПАБК	Кокаин (первый в истории, практически не используется) Прокаин (новокаин) Тетракаин (дикаин) Бензокаин (анестезин)
Амиды	Лидокаин (ксилокаин) Тримекаин (тримекаин) Мепивакаин (мепивастезин) Бупивакаин (маркаин) Артикаин (ультракаин)

##### **II. По клиническому применению**

- 1. Для терминальной (поверхностной) анестезии:** бензокаин, тетракаин, лидокаин, тримекаин, бумекаин.
- 2. Для проводниковой анестезии:** прокаин, лидокаин, тримекаин, мепивакаин, артикаин.

**3. Для инфильтрационной анестезии:** прокаин, лидокаин, тримекаин, мепивакаин, артикаин.

**4. Для спинномозговой анестезии:** прокаин, лидокаин, тримекаин, мепивакаин, артикаин.

### Торговые названия препаратов [3]

Препарат	Фирма	Анестетик	Вазоконстриктор
1. Marcain	3M ESPE	0,5% бупивакаина гидрохлорид	Адреналин 1:200000
2. Ultracain DS Forte	Sanofi-Aventis	4% артикаина гидрохлорид	Адреналин 1:100000
3. Septanest 4% SP	Septodont	4% артикаина гидрохлорид	Адреналин 1:100000
4. Ubistesin Forte	3M ESPE	4% артикаина гидрохлорид	Адреналин 1:100000
5. Alphacain SP	Spad	4% артикаина гидрохлорид	Адреналин 1:100000
6. Ultracain DS	Sanofi-Aventis	4% артикаина гидрохлорид	Адреналин 1:200000
7. Septanest 4% N SVC	Septodont	4% артикаина гидрохлорид	Адреналин 1:200000
8. Ubistesin	3M ESPE	4% артикаина гидрохлорид	Адреналин 1:200000
9. Alphacain N	Spad	4% артикаина гидрохлорид	Адреналин 1:200000
10. Scandonest 3% plain	Septodont	3% мепивакаина гидрохлорид	Без вазоконстрикторов
11. Mepivastesin	3M ESPE	3% мепивакаина гидрохлорид	Без вазоконстрикторов
12. Mepidont 3%	L MOLTENI	3% мепивакаина гидрохлорид	Без вазоконстрикторов
13. Xylostesin A	3M ESPE	2% лидокаина гидрохлорид	Адреналин 1:80000

## **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ**

Местные анестетики обратимо блокируют генерацию и проведение нервных импульсов.

Основная точка приложения — мембрана нервных клеток.

Местные анестетики обратимо блокируют проведение импульса по мембране аксонов и др. возбудимым мембранам, которые используют натриевые каналы как главный генератор потенциалов действия.

Механизм действия местных анестетиков — блокада «быстропроводящих» натриевых каналов (в фазу возбуждения мембраны) за счет связи с рецепторами внутри каналов.

Активация и инактивация мембранных каналов объясняется конформационными изменениями структуры мембран. Ионы  $Ca^{++}$  регулируют эти процессы за счет взаимодействия с рецепторами. Местные анестетики выступают как конкурентные антагонисты  $Ca^{++}$ .

Заряд мембраны стабилизирован. Волна возбуждения наталкивается на этот участок, затухает, перестает генерировать возбуждение соседних участков мембраны. Нарушается генерация потенциала действия, и проведение прекращается.

Местные анестетики являются «стабилизаторами мембраны». Этот эффект характерен и для мембран миокарда, на нем основано противоаритмическое действие местных анестетиков.

## **МЕСТО ДЕЙСТВИЯ**

Местные анестетики действуют на все волокна: чувствительные, двигательные, вегетативные. Сначала действуют на волокна маленького диаметра. Чувствительность выключается в следующем порядке: болевая, вкусовая, температурная, тактильная.

Болевая чувствительность проводится по безмиелиновым и тонким миелиновым волокнам. Болевая чувствительность исчезает первой, так как волокна, проводящие болевую чувствительность, имеют маленький диаметр. Миелиновая оболочка является препятствием для действия местных анестетиков (за исключением перехватов Ранвье). Для прекращения проведения по миелинизированным волокнам необходимо, чтобы блокада распространилась на 3 последовательных узла (чем толще нерв, тем больше расстояние между узлами).

---

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ [1; 2; 3]

### **СИСТЕМНЫЕ:**

#### **1. Аллергические реакции**

Аллергические немедленные реакции чаще встречаются при местном введении анестетиков и крайне редко (менее 1%) — при их парентеральном введении. Следует учитывать, что в состав некоторых местных анестетиков входят сульфиты и парабены, которые могут отвечать за развитие аллергической реакции, но это, как правило, встречается крайне редко [8].

Перекрестные аллергические реакции между двумя группами анестетиков не встречаются, но они возможны внутри группы между препаратами, имеющими сходную химическую структуру.

Анестетики **эфирной** группы могут перекрестно реагировать и с другими препаратами, содержащими парааминогруппу (комбинированные ЛС, содержащие эфиры бензойной кислоты (меновазин, анестезол, альмагель А и др.), сульфаниламиды, тиазидные диуретики, новокаинамид, ПАБК и ее производные, ПАСК и ее производные, этакридина лактат (риванол), комбинированные ЛС, содержащие сульфаниламиды: ко-тримоксазол, ингалипт и пр.) [8].

**Профилактика** — аллергоанамнез (активный расспрос).

#### **2. Аллергические реакции**

Наибольшая угроза развития нежелательных эффектов наблюдается в течение первых 30 минут после инъекции, когда достигается максимальная плазменная концентрация.

**ЦНС: легкие** — головная боль, сонливость, головокружение, двигательная заторможенность, шум в ушах, тошнота, нарушения зрения, онемение языка, губ;

**тяжелые** — двигательное беспокойство, нистагм, рвота, мышечные подергивания, тонико-клонические судороги, угнетение ЦНС вплоть до коматозного состояния, остановки дыхания и смерти.

#### **3. Сердечно-сосудистая система:**

— снижение сердечного выброса;

— нарушение сердечного ритма и проводимости;

— снижение тонуса ГМК сосудов — коллапс (при введении бупивакаина, этидокаина возможен коллапс, устойчивый к терапии, т.к. высока связь с белками тканей).

### **МЕСТНЫЕ:**

1. Большая концентрация вазоконстриктора при инфильтрационной анестезии приводит к прекращению кровообращения (до 30 мин.) = **пульпит (периодонтит)**.

2. Длительный спазм сосудов в области удаленного зуба = **альвеолит** (препятствие образованию кровяного сгустка в лунке зуба).

3. **Нарушение методики анестезии:** ранение сосудов с образованием гематом, ишемия участков кожи лица, повреждение нервных стволов.

### **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ (НЛР) ВАЗОКОНСТРИКТОРОВ**

Наиболее высокий риск развития НЛР характерен для норадrenalина (в 9 раз выше в сравнении с адреналином):

1) при гипокалиемии — аритмогенное действие;

2) беспокойство, тремор, похолодание конечностей, тахикардия, артериальная гипертензия, головная боль;

3) при высоких дозах или внутрисосудистом введении — отек легких, судороги, кровоизлияние в мозг; существует опасность развития ишемии тканей и ишемических некрозов.

### **Добавление вазоконстрикторов при местной анестезии противопоказано:**

— при декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний;

— при перенесенном за последние 6 месяцев инфаркте миокарда;

— при артериальной гипертензии тяжелой степени;

— при сахарном диабете;

— при гипертиреозе;

— при судорожном синдроме в анамнезе;

— при закрытоугольной глаукоме;

— при терапии антидепрессантами, ГКС, блокаторами бета-адренорецепторов, нейролептиками, сердечными гликозидами, гормонами щитовидной железы.

### **СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 1**

Пациент, 41 год, планируется экстракция 36 зуба по поводу обострения хронического периодонтита. Местное обезболивание будет проводиться раствором 2% лидокаина.

---

**Вопросы:**

1. Рассчитайте максимально допустимую дозу для выполнения местной анестезии.
2. Какие НЛР могут возникнуть на фоне использования лидокаина?

**ОТВЕТ:**

Максимальная доза лидокаина для местной анестезии — 400 мг. В 1 мл 2% лидокаина 20 мг, т.е. максимальная доза — 20 мл 2% лидокаина.

**Возможные НЛР:**

1. Подобно другим местным анестетикам, нежелательные реакции на лидокаин редки и, как правило, обусловлены повышенной плазменной концентрацией, либо развиваются вследствие гиперчувствительности, идиосинкразии. Реакции системной токсичности, главным образом, проявляются со стороны ЦНС и/или сердечно-сосудистой системы.
2. Реакции гиперчувствительности (аллергические или анафилактикоидные реакции, анафилактический шок, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, отек лица).
3. К неврологическим симптомам системной токсичности относятся головокружение, нервозность, тремор, парестезия вокруг рта, онемение языка, сонливость, судороги, кома. Реакции со стороны нервной системы могут проявляться ее возбуждением или угнетением.
4. Сердечно-сосудистые реакции проявляются артериальной гипотензией, брадикардией, угнетением миокарда (отрицательный инотропный эффект), аритмиями, возможны остановка сердца или недостаточность кровообращения.
5. Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм, угнетение дыхания, остановка дыхания.
6. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

**СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 2**

Пациент, 34 года, после постановки лидокаина 6 мл наступила слабость, головокружение, «мелькание мушек» перед глазами, диплопия, одышка. При осмотре кожные покровы бледные, АД 60/40 мм рт. ст., пульс 95, тремор, давящие боли за грудиной, чувство онемения в конечностях.

**Вопросы:**

1. Определите ошибку при проведении анестезии.
2. Рациональная фармакотерапия НЛР, вызванных лидокаином.

**ОТВЕТ:**

Прекратить введение препарата.

Придать больному горизонтальное положение.

Ингаляция кислорода.

Уточнить процент введенного лидокаина.

Вызов СМП.

При развитии судорог: диазепам в/в 10 мг, при брадикардии — атропин, при гипотонии — адреналин.

**СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 3**

Больной К., 65 лет, страдающий ИБС, гипертонической болезнью, обратился с целью санации перед заменой съемного протеза на нижнюю челюсть. После осмотра врач рекомендовал удалить корни разрушенных 36 и 37 зубов.

После введения 5 мл 2% р-ра лидокаина с 2 каплями 0,1% р-ра адреналина гидрохлорида в крыло-челюстную складку почувствовал сердцебиение, несильную давящую боль за грудиной, недостаток воздуха, страх смерти. Появился озноб, холодный липкий пот.

Объективно: больной заторможен, с трудом отвечает на вопросы; кожа и видимые слизистые бледные, лицо заострившееся; дыхание частое, поверхностное; пульс нитевидный, прощупывается на крупных артериях, ЧСС — 85 в мин., артериальное давление — 65/40 мм рт. ст.

**Вопросы:**

1. Поставьте диагноз остро развившегося состояния.
2. Предложите рациональную фармакотерапию, остро развившегося состояния.
3. Дайте рекомендации выбору анестезиологических препаратов у больных с ССЗ и аллергическими заболеваниями.

**ОТВЕТ:**

1. Диагноз: анафилактический шок.

2. При оказании помощи необходимо:

а) прекратить введение лекарственного вещества, вызвавшего анафилактический шок;

б) уложить больного, повернуть его голову на бок и выдвинуть нижнюю челюсть для предупреждения западания языка и асфиксии, убрать зубные протезы из полости рта при их наличии;

в) введение 1 мл 0,1% адреналина — в идеале внутривенно, если не получается катетеризировать вену, то внутримышечно (0,5 мл) или сублинг-

---

важно. Повторное введение адреналина осуществляется с интервалом в 5–20 минут, контролируя артериальное давление;

г) восстановление внутрисосудистого объема начать с проведения внутривенно инфузионной терапии 0,9% раствором натрия хлорида с объемом введения не меньше 1 л;

д) ввести преднизолон из расчета 1–2 мг на 1 кг массы тела больного или 4–20 мг дексаметазона;

е) симптоматическая терапия;

ж) вызвать специализированную бригаду. Госпитализация в стационар.

3. Пациентам с сопутствующими ССЗ рекомендуется использование анестетика без вазоконстриктора — мепивакаин, артикаин или лидокаин.

При аллергических заболеваниях предпочтительнее использовать мепивакаин без вазоконстрикторов (не содержит сульфитов).

#### **СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 4**

Больная М., 55 лет, обратилась к стоматологу с зубной болью. Пациентка страдает гипертонической болезнью. Перед посещением стоматолога никакие лекарственные средства не принимала.

После осмотра врач рекомендовал удалить корни разрушенных 22 и 23 зубов. После введения ультракаина ДС форте в область переходной складки по 1,7 мл препарата на зуб почувствовала сильную головную боль, шум в ушах, сердцебиение, чувства страха, тревоги. Объективно: больная возбуждена; кожа и видимые слизистые бледные; дыхание частое, ЧСС — 105 в мин., артериальное давление — 185/97 мм рт. ст.

#### **Вопросы:**

1. Поставьте диагноз остро развившегося состояния.
2. Предложите рациональную фармакотерапию остро развившегося состояния.
3. Какой компонент местного анестетика ультракаина ДС мог привести к развитию вышеописанного неотложного состояния?
4. Дайте рекомендации рациональному выбору анестезиологических препаратов у больных с гипертонической болезнью.

#### **ОТВЕТ:**

1. Диагноз: гипертонический криз.
2. При гипертоническом кризе с выраженной вегетативной и психоэмоциональной окраской рекомендуется использование метопролола сублингвально 25–50 мг однократно или пропранолол сублингвально 10–20 мг однократно (далее в зависимости от АД), седуксен в/в 10 мг.



3. Вазоконстриктор — эpineфрин 1:100 000.

4. Пациентам с сопутствующими ССЗ рекомендуется использование анестетика без вазоконстриктора — мепивакаин, артикаин или лидокаин.

### **ТЕСТЫ**

1. ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОВОДНИКОВОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ВСКРЫТИИ АБСЦЕССОВ ПРИ ПЕРИОСТИТЕ У БОЛЬНОГО С ГИПЕРТИРЕОЗОМ РАЦИОНАЛЬНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ:

- a) мепивакаин без вазоконстриктора;
- b) прокаин с вазоконстриктором;
- c) бупивакаин с вазоконстриктором;
- d) артикаин с вазоконстриктором;
- e) бупивакаин без вазоконстриктора.

2. МАКСИМАЛЬНАЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА:

- a) лидокаина;
- b) мепивакаина;
- c) бупивакаина;
- d) артикаина;
- e) тримекаина.

3. ВЫБЕРИТЕ ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ГРУППЫ АМИДОВ:

- a) стабильны в растворах;
- b) медленно метаболизируются в печени;
- c) относительно редко вызывают аллергические реакции;
- d) риск передозировки этих препаратов повышается у пациентов с заболеваниями печени;
- e) все верно.

4. ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ОТМЕЧАЕТСЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ:

- a) лидокаина;
- b) прокаина;
- c) бупивакаина;
- d) артикаина;
- e) тримекаина.

5. В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНФИЛЬТРАЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ ЗУБА РАЦИОНАЛЬНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ:

- 
- a) мепивакаин;
  - b) прокаин;
  - c) артикаин с вазоконстриктором 1:10 0000;
  - d) артикаин с вазоконстриктором 1:20 0000;
  - e) тримекаин.

6. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ АНЕСТЕТИКА ПРОКАИНА:

- a) аллергические реакции;
- b) снижение артериального давления;
- c) лекарственный гепатит;
- d) тахикардия;
- e) все верно.

7. МАКСИМАЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ В УСЛОВИЯХ ВОСПАЛЕНИЯ ХАРАКТЕРНО ДЛЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ:

- a) артикаина с вазоконстриктором;
- b) мепивакаина;
- c) прокаина;
- d) артикаина без вазоконстриктора;
- e) тримекаина.

8. ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ:

- a) местные анестетики группы эфиров ПАБК часто вызывают аллергические реакции;
- b) бупивакаин противопоказан при беременности;
- c) растворы местных анестетиков с вазоконстрикторами противопоказаны пациентам с аритмиями;
- d) эффективность действия местных анестетиков повышается в кислой среде;
- e) новокаин правильнее использовать без вазоконстриктора.

9. ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ:

- a) местные анестетики обратимо блокируют проведение болевого импульса;
- b) анестезирующий эффект не зависит от дозы препарата;
- c) местная анестезия противопоказана детям;
- d) бупивакаин наиболее безопасен в отношении кардиальных нежелательных эффектов;
- e) все верно.

10. САМЫМ НАДЕЖНЫМ СПОСОБОМ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ОС-

### ЛОЖНЕНИЙ АНЕСТЕЗИИ СЛУЖИТ:

- а) соблюдение режима дозирования с недопущением превышения предельно допустимых доз;
- б) исключение использования анестетика у пожилых пациентов, детей, беременных женщин;
- в) исключение использования эфиров ПАБК;
- д) использование анестетика только совместно с вазоконстриктором;
- е) использование анестетика без вазоконстриктора.

### ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ТЕМЫ

1. Клиническая фармакология: учебник / В. Г. Кукес и др.; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. — 5-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1024 с.: ил.
2. Петров В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной практике: мастер-класс: учебник / В. И. Петров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 880 с.: ил.
3. Клиническая фармакология для стоматологов: учебное пособие / под ред. В. Р. Вебер, Б. Т. Мороз. — 2-е изд., испр. и доп. — СПб.: Человек, 2007. — 384 с.
4. Государственный реестр лекарственных средств: <http://www.drugreg.ru/Bases/WebReestrQuery.asp>.
5. Российская энциклопедия лекарств (РЛС): <http://www.rlsnet.ru>.
6. Клиническая фармакология: национальное руководство (серия «Национальные руководства») / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 976 с.
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XI—XV (ежегодно). — М.: 2010—2015. — 1000 с.
8. Лекарственная аллергия: методические рекомендации для врачей / под ред. Р. М. Хаитова. — М.: ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА, 2012. — 74 с.
9. Сайт «Формулярная система России»: <http://www.formular.ru>.

---

## **2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ:** овладеть навыками клинико-фармакологических технологий эффективного и безопасного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

### **ЗАДАЧИ ЗАНЯТИЯ:**

1. Изучить классификации НПВП.
2. Изучить клиническую фармакологию, показания для использования НПВП в стоматологической практике.
3. Изучить нежелательные лекарственные реакции при применении НПВП, их профилактику и лечение, в т.ч. профилактику и лечение НПВП гастропатии.
4. Научиться выбору конкретного лекарственного средства для лечения болевого и воспалительного синдромов, учитывая факторы риска нежелательных явлений при использовании НПВП, тяжесть заболевания, сопутствующую патологию, возраст пациента, беременность, лактацию.
5. Научиться рационально комбинировать НПВП с анальгетиками, глюкокортикостероидами (ГКС), антитромботическими, антигипертензивными препаратами и рядом других лекарственных средств (изучение лекарственных взаимодействий).
6. Научиться выбору лекарственной формы, дозы и пути введения препаратов, схемы дозирования (кратность, зависимость от приема пищи и других лекарственных средств) препаратов как при монотерапии, так и при проведении комбинированного назначения лекарственных средств.

### **ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ СТУДЕНТ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ:**

1. Клинико-фармакологическую характеристику НПВП и рациональный выбор конкретных лекарственных средств при лечении болевого и воспалительного синдромов.
2. Методы оценки клинической эффективности и безопасности применения НПВП.
3. Перечень эффективных лекарственных препаратов и их комбинации для коррекции нежелательных лекарственных реакций на фоне приема НПВП.
4. Рациональный выбор конкретных НПВП при лечении заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов различного возраста.

5. Методы оценки клинической эффективности и безопасности применения НПВП при лечении заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов различного возраста.

**СТУДЕНТ ДОЛЖЕН УМЕТЬ:**

1. Рационально подобрать НПВП при лечении болевого и воспалительного синдромов.

2. Выявлять, классифицировать, регистрировать НЛР при назначении НПВП и предлагать способы их профилактики и коррекции.

3. Рационально подобрать терапию для коррекции нежелательных лекарственных реакций на фоне приема НПВП.

4. Проводить диагностику и лечение передозировки лекарственными средствами.

5. Выбирать эффективные, безопасные НПВП при лечении пациентов различного возраста, беременных и лактирующих женщин.

6. Рационально подобрать НПВП при проведении стоматологического вмешательства.

7. Подобрать адекватную терапию для коррекции нежелательных лекарственных реакций на фоне применения НПВП.

**ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАНЯТИЯ — 4 (ак. ч.).**

**КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ:**

1. Классификации НПВС.

2. Клиническая фармакология, показания для использования НПВС в стоматологической практике.

3. Профилактика и лечение нежелательных лекарственных реакций (НЛР), возникших на фоне приема НПВС.

4. Рациональные комбинации НПВС с другими препаратами, используемыми для лечения сопутствующей патологии.

5. Рациональная фармакотерапия болевого и воспалительного синдрома с учетом особенностей пациентов (тяжесть заболевания, возраст, беременность, лактация).

**СПРАВОЧНЫЙ МАТЕРИАЛ**

**КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП**

1. По выраженности противовоспалительного эффекта.

2. По селективности в отношении ЦОГ-2.

3. По длительности действия.

**По убыванию противовоспалительного действия:** индометацин > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > ибупрофен > кеторолак > лорноксикам > ацетилсалициловая кислота.

**По убыванию анальгетической активности:** лорноксикам > кеторолак > диклофенак > индометацин > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота > кетопрофен.

НПВП: неселективные ингибиторы ЦОГ-2, используемые в российской медицинской практике [12]

Действующее вещество (МНН)	Торговое название	Разовая доза, мг	Длительность действия, ч.	Лекарственные формы	Макс. суточная доза, мг
Ацетилсалициловая кислота	Аспирин	500—1000	4—6	п/о	3000
Ацеклофенак	Аэртал	100—200	12	п/о, местные	200
Декс-кетопрофен	Дексалгин	12,5—25	4—6	п/о, в/м	75
Диклофенак	Вольтарен, ортофен, раптен и др.	50—100	8—12	п/о, в/м, местные	150
Ибупрофен	Нурофен, МИГ, бруфен	200—400	6—8	п/о, местные	2400
Индометацин	Индометацин, метиндол	25—100	6—12	п/о, свечи	200
Кетопрофен	Кетонал, фастум, аркетал, фламакс, флексен	50—100	6—12	п/о, в/в, в/м, местные	200
Кетопрофена лизиновая соль	Артрозилен	320	24	п/о, в/в, в/м, свечи, местные	320
Кеторолак	Кеторол, кетанов, долак и др.	10—30	4—6	п/о, в/в, в/м, местные	90
Лорноксикам	Ксефокам	8—16	12	п/о, в/в, в/м	16
Метамизол	Анальгин, баралгин	250—1000	4—6	п/о, в/в, в/м, свечи	2000
Напроксен	Напросин, налгезин	250—1000	12	п/о	1250
Пироксикам	Пироксикам	10—20	24	п/о	40
Теноксикам	Тексамен, теноктил, теникам, тилкотил	20	24	п/о, в/м	40

## НПВП: селективные ингибиторы ЦОГ-2

## НПВП с преимущественной селективностью в отношении ЦОГ-2

Действующее вещество	Коммерческие препараты	Разовая доза, мг	Длительность действия, ч.	Лекарственные формы	Макс. Суточная доза, мг
Мелоксикам	Мовалис, амелотекс, артрозан, мирлокс, лем, мелокс, мовасин	7,5–15	24	п/о в/м, свечи	15
Нимесулид	Нимесил, найз, нимулид, нимулекс, нимика и др.	100–200	12	п/о, местные	400

## Специфические ингибиторы ЦОГ-2 («коксибы»)

Действующее вещество	Коммерческие препараты	Разовая доза, мг	Длительность действия, ч.	Лекарственные формы	Макс. суточная доза, мг
Целекоксиб	Целебрекс	100–400	12–24	п/о	400
Эторикоксиб	Аркоксиа	60–90	24	Таб.	120

**Примечание:** п/о — пероральные (таблетки, капсулы, суспензии, порошки для приготовления раствора); местные — препараты для кожного нанесения (мази, гели, спрей); в/м — внутримышечно; в/в — внутривенно.

## Основные осложнения, связанные с приемом НПВП [12]

Осложнения	Частота (на 100)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП — гастропатия	0.5-1	Блокада ЦОГ1, снижение кол-ва ПГ в слизистой ЖКТ, что уменьшает ее защитный потенциал и провоцирует повреждение под действием желудочного сока	Язвы желудка и ДПК, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС*

НПВП-ассоциированная диспепсия	10-40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой для Н+	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений
НПВП-энтеропатия	0,5—1	Блокада ЦОГ <sub>1</sub> , снижение кол-ва ПГ в слизистой кишки, что повышает ее проницаемость и провоцирует воспаление, связанное с транслокацией бактерий	Сочетание ЖДА и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии, кишечное кровотечение или непроходимость	Видеокапсульная эндоскопия; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
АГ	2—10	Блокада ЦОГ-2 в почках	Повышение АД, снижение эффективности терапии АГ	СМАД**
Острые кардиоваскулярные нарушения	0,5—1,0	Усиление тромбообразования из-за нарушения баланса между синтезом ТхА <sub>2</sub> (ЦОГ <sub>1</sub> -зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ <sub>2</sub> зависимый процесс) за счет подавления последнего	Инфаркт миокарда, ишемический инсульт, коронарная смерть	Ухудшение течения ИБС на фоне приема НПВП
Нефротоксические реакции	~1,0	Снижение ЦОГ <sub>1</sub> /ЦОГ <sub>2</sub> зависимого синтеза ПГ в ткани почек	Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие ОПН и прогрессирование ХБП	Контроль СКФ
Послеоперационное кровотечение	0,5—1,0	Антитромботическое действие из-за нарушения баланса между синтезом ТхА <sub>2</sub> (ЦОГ <sub>1</sub> ,зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ <sub>2</sub> зависимый процесс) за счет подавления первого	Повышенная кровоточивость после оперативного вмешательства	Увеличение времени свертывания крови; тщательный контроль кровопотери

**Примечание:** \*ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия; \*\*СМАД — точное мониторирование АД.



## Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений [12]

Риск осложнений	Желудочно-кишечный тракт	Сердечно-сосудистая система
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией)</li> <li>• ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе</li> <li>• Прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (&lt;250 мг/сутки), или любых иных антитромботических средств, и/или антикоагулянтов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИБС*</li> <li>• Инфаркт миокарда в анамнезе</li> <li>• Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе</li> <li>• ХСН**</li> <li>• Сахарный диабет 2 типа</li> <li>• ХБП***</li> </ul>
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пожилой возраст (&gt;65 лет)</li> <li>• Диспепсия</li> <li>• Курение</li> <li>• Прием глюкокортикоидов</li> <li>• Инфицированность <i>H. pylori</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Артериальная гипертензия</li> <li>• Курение</li> <li>• Пожилой возраст (&gt;65 лет)</li> <li>• Гиперхолестеринемия</li> </ul>
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие каких-либо факторов риска</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие каких-либо заболеваний ССС</li> </ul>

**Примечание:** \*ИБС — ишемическая болезнь сердца, \*\*ХСН — хроническая сердечная недостаточность, \*\*\*ХБП — хроническая болезнь почек.

## Алгоритм назначения НПВП [12]

Риск осложнений		ССС		
		Низкий	Умеренный — Высокий	Очень высокий
ЖКТ риск	Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг/сутки)	Избегать назначения любых НПВП
	Умеренный	н-НПВП + ИПП, с-НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб	
	Высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП	

### СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 1

Больной, 21 год, по поводу болей в проекции 26 зуба записался к стоматологу, запись только через 2 недели. Коллеги по работе порекомендовали прием в качестве обезболивающего средства препарата «Найз», пациент начал его прием в среднем 4 таблетки в день. Через 6 дней от начала приема отметил появление острых болей в проекции эпигастрия. Из анамнеза: пациент курит, во время приема препарата «Найз» употреблял алкоголь, сопутствующие заболевания отрицает.

#### Вопросы:

1. Объясните механизм развития описанной НЛР.
2. Предложите рациональную фармакотерапию выявленной НЛР.
3. Предложите рациональную профилактику НПВС-ассоциированной гастропатии.

#### ОТВЕТ:

1. Подавление выработки простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ на фоне приема НПВС.
2. Тактика: отмена препарата, направление к терапевту, выполнение ФГДС с дальнейшим назначением ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, пантопрозол 20 мг 2 раза и др). Длительность приема ИПП — от 4 до 12 недель в зависимости от локализации и объема повреждения.

3. Для профилактики НПВС-ассоциированной гастропатии рационально применять селективные НПВС в виде монотерапии или в сочетании с ИПП в зависимости от количества неизменяемых факторов риска НПВС-гастропатии.

### **СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 2**

Больная, 31 год, при боли в проекции 22 зуба самостоятельно принимала индометацин по 25 мг 3 раза в день. На фоне приема препарата появились приступы сухого кашля, чувство заложенности в груди, свистящее дыхание. Приступы кашля купировала 1—2 дозами сальбутамола.

Из анамнеза жизни: вредных привычек нет.

Хронические заболевания: бронхиальная астма.

Имеется непереносимость аспирина, проявляющаяся приступами сухого кашля.

#### **Вопросы:**

1. Расскажите этиопатогенез развития сухого кашля на фоне приема индометацина.

2. Предложите рациональную фармакотерапию болевого синдрома НПВС на фоне наличия сопутствующего заболевания — бронхиальной астмы и непереносимости аспирина.

#### **ОТВЕТ:**

1. Развитие бронхообструктивного синдрома на фоне приема неселективных НПВС обусловлено активацией липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, т.е. развитием аспириновой бронхиальной астмы.

2. Тактика: отмена препарата. При наличии показаний к назначению НПВС препараты выбора: селективные НПВС (мелоксикам, целекоксиб, нимесулид).

### **СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 3**

Больной, 53 года, страдает анкилозирующим спондилоартритом около 20 лет, регулярно принимает 100 мг диклофенака. Госпитализирован в ревматологическое отделение в связи с ухудшением: усиление скованности и боли в позвоночнике, коленных, тазобедренных и плечевых суставах. Из анамнеза: отмечает повышение АД около 4-х лет, последний год регулярно принимает 100 мг лозартана, 12,5 мг гипотиозида, на этом фоне отмечает повышение АД выше 160 мм рт. ст., курит 30 лет, примерно 20 сигарет в сут-

---

ки. При дополнительном расспросе выяснено: эпизодически дискомфорт в эпигастральной области, изжога. ФГДС не выполнялась много лет.

**Вопросы:**

1. Назовите развившееся НЛР на фоне приема НПВС у данного пациента.
2. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии на фоне длительного приема НПВС.

**ОТВЕТ:**

1. НПВС-ассоциированная диспепсия или НПВС-ассоциированная гастропатия. Для уточнения данного диагноза необходимо выполнения ФГДС.

Кроме того, на фоне лечения НПВС у данного пациента отсутствует контроль над АД.

2. В связи с необходимостью постоянного и длительного приема НПВС целесообразно к гипотензивной терапии добавить амлодипин 5 мг 1 раз в сутки — антагонист кальциевых каналов, антигипертензивный эффект которого не снижается на фоне лечения НПВС.

**ТЕСТЫ**

**1. БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЕ РАЗРЕШЕН ПРИЕМ:**

- a) неселективных НПВС на весь период беременности;
- b) неселективных НПВС только во II и III триместрах;
- c) селективных НПВС на весь период беременности;
- d) селективных НПВС только в I и II триместрах;
- e) неселективных НПВС только в I и II триместрах.

**2. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ НПВП ОБУСЛОВЛЕН СЛЕДУЮЩИМИ МЕХАНИЗМАМИ:**

- a) угнетением выработки тромбоксана A<sub>2</sub>;
- b) подавлением клеточной активации (в больших дозах);
- c) предотвращением образования стабильных ПГ;
- d) нарушением синтеза АДФ;
- e) увеличением синтеза лейкотриенов.

**3. ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НПВП-ГАСТРОПАТИИ:**

- a) использование противовоспалительных препаратов после приема пищи;
- b) использование противовоспалительных препаратов парентерально;

с) использование кишечнорастворимых форм противовоспалительных препаратов;

d) использование селективных ингибиторов ЦОГ<sub>2</sub>;

e) использование селективных ингибиторов ЦОГ<sub>1</sub>.

4. ВЫБЕРИТЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЙ БЛОКАДОЙ ЦОГ 2 ТИПА:

a) индометацин;

b) диклофенак;

c) мелоксикам;

d) аспирин;

e) парацетамол.

5. ВЫБЕРИТЕ ВАРИАНТЫ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НПВП-ГАСТРОПАТИИ:

a) мизопростол;

b) омепразол;

c) ранитидин;

d) альмагель;

e) гевискон.

6. ПРИ ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТАМИЗОЛА В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ НЕОБХОДИМО ИСКЛЮЧИТЬ РАЗВИТИЕ:

a) агранулоцитоза;

b) гастропатии;

c) нефропатии;

d) лекарственного гепатита;

e) артериальной гипертензии.

7. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ НПВС:

a) высокая биодоступность в ЖКТ;

b) пища снижает биодоступность препаратов;

c) практически полная связь с альбуминами плазмы крови;

d) медленное накопление в соединительной ткани;

e) выведение через ЖКТ.

8. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВЫБЕРИТЕ СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ<sub>2</sub>:

a) мелоксикам, нимесулид, целекоксиб;

b) диклофенак, аспирин, ибупрофен;

c) индометацин, кетопрофен, лорноксикам;

d) метамизол натрия, кеторолак, парацетамол;

---

е) пироксикам, фенилбутазон, набуметон.

9. ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ БОЛИ, ВОЗНИКАЮЩЕЙ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА, НЕВРИТАХ:

- а) трамадол;
- б) ибупрофен;
- в) анальгин;
- г) кеторолак;
- е) парацетамол.

10. ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ БОЛИ ПОСЛЕ РЕПОЗИЦИИ ОТЛОМКОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ОТДАЮТ ПРЕДПОЧТЕНИЕ ПРЕПАРАТУ:

- а) ибупрофену;
- б) аспирину;
- в) парацетамолу;
- г) кеторолаку;
- е) диклофенаку.

## **ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ТЕМЫ**

### **Основная литература**

Учебники:

1. Клиническая фармакология: учебник / В. Г. Кукес и др.; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. — 5-е изд., доп. и испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1024 с.: ил.

2. Петров В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной практике: мастер-класс: учебник / В. И. Петров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 880 с.: ил.

### **Электронные базы данных:**

3. Стандарты медицинской помощи:

<http://www.rspor.ru/index.php?mod1=standarts3&mod2=db1>.

4. Протоколы ведения больных: <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=protocols3&mod2=db1>.

5. Государственный реестр лекарственных средств: <http://www.drugreg.ru/Bases/WebReestrQuery.asp>.

6. Российская энциклопедия лекарств (РЛС): <http://www.rlsnet.ru>.

7. Сайт «Формулярная система России»: <http://www.formular.ru>.

8. Администрация по продуктам и лекарствам США (FDA): <http://www.fda.gov>.

**Электронные учебные издания:**

9. Consilium medicum: <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium>.

10. Вестник доказательной медицины: <http://www.evidence-update.ru/>.

**Дополнительная литература**

Литература для углубленного изучения, подготовки рефератов:

11. Клиническая фармакология: национальное руководство (серия «Национальные руководства») / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепехина, В. И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 976 с.

12. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, Н. Н. Яхно и др. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2015. — 36 с.

13. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XI—XV (ежегодно). — М.: 2010—2015. — 1000 с.

14. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Ю. Д. Игнатова, В. Г. Кукеса, В. И. Мазурова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2010. — 256 с.

---

### 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИРЕЗОРБТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

**ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ:** овладеть навыками клинико-фармакологических технологий эффективного и безопасного применения глюкокортикостероидов, антирезорбтивных препаратов, препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub>.

#### **ЗАДАЧИ ЗАНЯТИЯ:**

1. Изучить классификацию, формы выпуска ГКС.
2. Изучить клиническую фармакологию ГКС.
3. Изучить рациональную профилактику и лечение НЛР при применении ГКС, особенности глюкокортикостероидного остеопороза.
4. Изучить классификацию антирезорбтивных препаратов.
5. Изучить клиническую фармакологию антирезорбтивных препаратов.
6. Изучить классификацию препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub>.
7. Изучить клиническую фармакологию препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub>.
8. Научиться выбору конкретного лекарственного средства для лечения воспалительного и прочих синдромов, требующих приема ГКС, учитывая факторы риска нежелательных явлений, тяжесть заболевания, сопутствующую патологию, возраст пациента, беременность, лактацию.
9. Изучение лекарственных взаимодействий между ГКС, антирезорбтивными препаратами, препаратами кальция, витамином D<sub>3</sub> с рядом других лекарственных средств.

#### **СТУДЕНТ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ:**

1. Рациональный выбор конкретных ГКС при лечении заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов различного возраста.
2. Методы оценки клинической эффективности и безопасности применения ГКС при лечении заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов различного возраста.
3. Перечень эффективных лекарственных препаратов и их комбинации для коррекции нежелательных лекарственных реакций на фоне приема ГКС, антирезорбтивных препаратов.
4. Клинико-фармакологическую характеристику и рациональный выбор конкретных ГКС, антирезорбтивных препаратов.
5. Методы оценки клинической эффективности и безопасности применения ГКС, антирезорбтивных препаратов.



### **СТУДЕНТ ДОЛЖЕН УМЕТЬ:**

1. Рационально подобрать терапию для коррекции нежелательных лекарственных реакций на фоне приема ГКС, антирезорбтивных препаратов.
2. Рационально подобрать ГКС, антирезорбтивные препараты.
3. Выявлять, классифицировать, регистрировать НЛР при назначении ГКС, антирезорбтивных препаратов и предлагать способы их профилактики и коррекции.
4. Проводить диагностику и лечение передозировки лекарственными средствами.
5. Выбирать эффективные, безопасные ГКС, антирезорбтивные препараты при лечении пациентов различного возраста, беременных и лактирующих женщин.
6. Рационально подобрать ГКС при лечении заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов различного возраста.
7. Выбирать эффективные, безопасные ГКС при лечении заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов различного возраста, беременных и лактирующих женщин.
8. Подобрать адекватную терапию для коррекции нежелательных лекарственных реакций на фоне применения ГКС, антирезорбтивных препаратов.

### **ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАНЯТИЯ — 4 (ак. ч.).**

#### **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ:**

1. Классификация и клиническая фармакология антирезорбтивных препаратов.
2. Классификация и клиническая фармакология препаратов кальция, витамина D<sub>3</sub>.
3. Рациональная фармакотерапия остеопороза с учетом особенностей пациентов (тяжесть заболевания, возраст, беременность, лактация).
4. Классификация и клиническая фармакология ГКС.
5. Профилактика и лечение нежелательных лекарственных реакций (НЛР), возникших на фоне приема ГКС.
6. Особенности профилактики и лечения глюкокортикостероидного остеопороза.
7. Рациональная фармакотерапия воспалительного и других синдромов, требующих приема ГКС с учетом особенностей пациентов (тяжесть заболевания, возраст, беременность, лактация).

---

8. Рациональные комбинации ГКС, антирезорбтивных препаратов, препаратов кальция, витамина D<sub>3</sub> с другими препаратами, используемыми для лечения сопутствующей патологии.

### **СПРАВОЧНЫЙ МАТЕРИАЛ**

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются стероидными гормонами, которые вырабатываются в коре надпочечников.

Контроль за продукцией ГКС осуществляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Основным органом в регуляции синтеза ГКС является гипоталамус, который реагирует на уровень гидрокортизона в плазме крови и стресс. При низком уровне ГКС крови или стрессовом воздействии (травма, инфекция, физическое напряжение и др.) гипоталамус вырабатывает кортикотропин-релизинг-фактор, который стимулирует выброс адренкортикотропного гормона (АКТГ) из гипофиза. Под действием АКТГ в надпочечниках синтезируются ГКС и минералкортикоиды. При избытке ГКС в крови гипоталамус прекращает продуцировать кортикотропин-релизинг-фактор. Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система функционирует по механизму отрицательной обратной связи. Важными факторами, стимулирующими освобождение адренкортикотропного гормона (АКТГ) и ГКС, являются провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6), в свою очередь ГКС подавляют синтез этих цитокинов. Максимальная секреция гидрокортизона происходит в ранние утренние часы (6–8 часов) с резким снижением в вечерние и ночные часы.

В зависимости от биологического периода полувыведения ГКС можно подразделить на короткого действия (8–12 часов): гидрокортизон, кортизон; средней продолжительности действия (18–36 часов): преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон; длительного действия (36–54 часа): дексаметазон, бетаметазон.

ГКС также отличаются по выраженности глюкокортикоидных и минералкортикоидных свойств и по способности угнетать ось «гипоталамус — гипофиз — надпочечник» (смотри таблицу 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика ГК в эквивалентных дозах

ГКС и дозы	Глюкокортикоидная активность	Минералкортикоидная активность	Способность угнетать ось ГГН
Гидрокортизон (20 мг)	0,8	1	1
Преднизолон (5 мг)	4	0,8	4
Триамцинолон (4 мг)	5	0,5	5
Метилпреднизолон (4 мг)	5	0,5	5
Дексаметазон (0,75 мг)	30	0	40–50
Бетаметазон (0,6 мг)	25	0	Нет данных

### Гидрокортизон

Природный ГКС, по глюкокортикоидной активности в 5 раз слабее преднизолона, по минералокортикоидной несколько превосходит его. При применении высока вероятность развития отеков, задержки натрия и потери калия. Не рекомендуется применять для фармакодинамической терапии, особенно у больных с отеками, гипертензией, сердечной недостаточностью. Применяется, главным образом, для заместительной терапии при первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности. При острой надпочечниковой недостаточности и других неотложных состояниях препаратом выбора является гидрокортизона гемисукцинат.

Формы выпуска:

- гидрокортизона гемисукцинат, сухое вещество или раствор в ампулах и флаконах по 100 и 500 мг (солу-кортеф);
- гидрокортизона ацетат, суспензия в ампулах и флаконах по 25 мг/мл.

### Преднизолон

Синтетический ГКС, наиболее часто используется в клинической практике для фармакодинамической терапии, рассматривается как стандартный препарат. По глюкокортикоидной активности в 5 раз сильнее гидрокортизона, а по минералокортикоидной активности уступает ему. Относится к ГКС со средней продолжительностью действия.

Формы выпуска:

- таблетки по 5, 10, 20 и 50 мг (ано-преднизон, декортин Н, теднисол);
- преднизолона фосфат, ампулы по 1 мл, 30 мг/мл;
- преднизолона гемисукцинат, порошок в ампулах по 10, 25, 50 и 250 мг (солю-декортин);

---

— преднизолона ацетат, суспензия в ампулах по 10, 20, 25 и 50 мг (преднигексол).

### **Метилпреднизолон**

По сравнению с преднизолоном обладает несколько большей (на 20%) глюкокортикоидной активностью, минимальным минералокортикоидным действием, реже вызывает нежелательные реакции (особенно изменения психики, аппетита, язвочерогенное действие). Имеет более высокую стоимость, чем преднизолон. Так же, как и преднизолон, используется в основном для фармакодинамической терапии. Предпочтителен у больных с психическими нарушениями, ожирением, язвенной болезнью, а также при проведении пульс-терапии.

Формы выпуска:

- таблетки по 4 и 16 мг (медрол, метипред, урбазон, преднол);
- метилпреднизолона сукцинат, сухое вещество в ампулах и флаконах по 8, 20, 40, 125, 250, 500 мг, 1,0 и 2,0 г (метипред, преднол-Л, солумедрол);
- метилпреднизолона ацетат, суспензия во флаконах по 40 мг (депомедрол, метипред).

### **Триамцинолон**

Является фторированным ГКС. Обладает более сильным (на 20%) и длительным глюкокортикоидным действием, чем преднизолон. Не имеет минералокортикоидной активности. Чаще вызывает нежелательные реакции, особенно со стороны мышечной ткани («триамцинолоновая» миопатия) и кожи (стрии, кровоизлияния, гирсутизм).

Формы выпуска:

- таблетки по 2, 4 и 8 мг (берликорт, делфикорт, кенакорт, полькортолон);
- триамцинолона ацетонид, суспензия в ампулах по 40 мг/мл (кеналог, трикорт);
- триамцинолона гексацетонид, суспензия в ампулах по 20 мг/мл (ледерспан).

### **Дексаметазон**

Является фторированным препаратом. Один из наиболее мощных ГКС: в 7 раз сильнее преднизолона по глюкокортикоидной активности. Не обладает минералокортикоидным действием. Вызывает сильное угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, выраженные нарушения углеводного, жирового, кальциевого обмена, психостимулирующее действие, поэтому не рекомендуется назначать его на длительный срок. Пре-

парат имеет некоторые особые показания к применению: бактериальный менингит; отек мозга; в офтальмологии (кератит, увеит и другие); профилактика и лечение тошноты и рвоты при химиотерапии; лечение тяжелого абстинентного синдрома при алкоголизме; профилактика синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей (дексаметазон стимулирует синтез сурфактанта в альвеолах легких); лейкоз (замена преднизолона на дексаметазон при остром лимфобластном лейкозе значительно снижает частоту поражения центральной нервной системы).

Формы выпуска:

- таблетки по 0,5 и 1,5 мг (даксин, дексазон, кортидекс);
- дексаметазона фосфат, ампулы по 1 и 2 мл, 4 мг/мл (даксин, дексабене, дексазон, сондекс).

### **Бетаметазон**

Фторированный ГКС, по силе и длительности действия близкий к дексаметазону. Глюкокортикоидная активность в 6 раз выше, чем у преднизолона. Не имеет минералокортикоидных свойств. Несколько слабее, чем дексаметазон, влияет на углеводный обмен. Наиболее известен препарат бетаметазона фосфат/дипропионат, предназначенный для внутримышечного, внутрисуставного и периартикулярного введения. Он состоит из двух эфиров, один из которых — фосфат — быстро всасывается из места введения и дает быстрый (в течение 30 минут) эффект, а другой — дипропионат — всасывается медленно, но обеспечивает пролонгированное действие — до 4-х недель и более. Представляет собой мелкокристаллическую суспензию, которую нельзя вводить внутривенно. Водорастворимый бетаметазона фосфат вводится внутривенно и субконъюнктивально.

Формы выпуска:

- таблетки по 0,5 мг (целестон);
- бетаметазона фосфат, ампулы по 1 мл, 3 мг/мл (целестон);
- бетаметазона ацетат, ампулы по 1 мл и флаконы по 5 мл, 3 мг/мл (целестон хронодозе);
- ампулы по 1 мл суспензии, содержащей 7 мг бетаметазона: 2 мг в виде фосфата и 5 мг в виде дипропионата (дипроспан, флостерон).

### **Основные эффекты ГКС**

1. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие:

- стабилизация сосудистой проницаемости;
- усиление экспрессии липокортина-1;
- ингибция функции нейтрофилов (образование супероксидных ра-

---

дикалов O<sub>2</sub> — хемотаксис, адгезия, апоптоз, фагоцитоз, метаболизм арахидоновой кислоты);

- снижение миграции в зону воспаления;
- супрессия ЦОГ-2;
- подавление синтеза цитокинов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6 и др.);
- подавление экспрессии Fc-рецепторов на мембране моноцитов;
- увеличение экспрессии Fc-рецепторов на мембране фагоцитов;
- снижение синтеза ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ ;
- подавление функции Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток;
- подавление синтеза иммуноглобулинов (в высоких дозах).

2. Влияние на водно-электролитный обмен:

- замедление выделения из организма натрия и воды за счет увеличения реабсорбции в дистальном отделе почечных канальцев;
- усиление выведения калия.

Минералкортикоидные эффекты в большей степени присущи природным ГКС (кортизону и гидрокортизону), в меньшей — полусинтетическим (преднизолону, метилпреднизолону). У фторированных препаратов — триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона — минералкортикоидная активность отсутствует.

3. Влияние на углеводный обмен:

- стимуляция глюконеогенеза в печени;
- уменьшение проницаемости мембран для глюкозы;
- гипергликемия, глюкозурия вплоть до развития стероидного диабета.

4. Влияние на белковый обмен:

- угнетение синтеза белка;
- усиление процессов катаболизма, особенно в коже; в мышечной и костной тканях это проявляется похуданием, мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, стриями, кровоизлияниями, замедлением заживления ран.

5. Влияние на жировой обмен:

- перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу, т.к. в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса — липогенез.

6. Влияние на обмен кальция:

- угнетение всасывания кальция в кишечнике;
- выход кальция из костной ткани;
- усиление его почечной экскреции, что может приводить к развитию гипокальциемии, гиперкальциурии и остеопорозу.

7. Влияние на сердечно-сосудистую систему:

— ГКС повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам;

— усиливают прессорное действие ангиотензина II;

— уменьшают проницаемость капилляров;

— поддерживают нормальный тонус артериол;

— сократимость миокарда.

Недостаточность коры надпочечников характеризуется низким сердечным выбросом, расширением артериол, слабой реакцией на адреналин. В сочетании с гиповолемией, вызванной дефицитом минералкортикоидов, эти изменения могут вести к сосудистому коллапсу.

8. Влияние на кроветворение:

— ГКС вызывают лимфоцитопению, моноцитопению и эозинофилопению;

— стимулируют образование эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.

Максимум изменений в крови отмечается через 4—6 часов, восстановление исходного состояния — через 24 часа. После завершения длительного курса глюкокортикоидной терапии изменения картины крови сохраняются на протяжении 1—4 недель.

9. Влияние на эндокринную систему:

— отмечается угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обусловленное механизмом отрицательной обратной связи; наиболее выражено при длительном применении ГКС и/или использовании препаратов, обладающих продолжительным действием;

— ГКС вызывают снижение выработки половых гормонов, которое является результатом прямого ингибирования их синтеза и уменьшения продукции лютеинизирующего гормона гипофиза.

## Лекарственные взаимодействия ГКС

Лекарственные средства	Результат взаимодействия	Рекомендации
Барбитураты + ГКС	Снижение эффекта ГКС	Контроль ответа на терапию ГКС
Диуретики + ГКС	Гипокалиемия	Контроль уровня калия в крови, при необходимости – препараты калия
НПВП+ГКС	Повышение риска НПВП-гастропатии	Наблюдение за побочными эффектами НПВП
Салицилаты + ГКС (увеличивается не связанная с белками фракция ГКС)	Повышение активности ГКС	Коррекция дозы ГКС
Эритромицин + ГКС (замедляется метаболизм ГКС в печени)	Повышение активности ГКС	Коррекция дозы ГКС
Фенобарбитал (индуктор микросомальных ферментов печени) + ГКС	Ослабление эффекта ГКС	Может потребоваться повышение дозы ГКС
Рифампицин + ГКС (повышение метаболизма ГКС)	Ослабление эффекта ГКС	Может потребоваться повышение дозы ГКС
Антикоагулянты + ГКС;	Ослабление действия антикоагулянтов	Коррекция дозы антикоагулянтов
Гипотензивные ЛС + ГКС	Ослабление действия гипотензивных ЛС	Коррекция дозы гипотензивных ЛС
Антидиабетические ЛС + ГКС	Ослабление действия антидиабетических ЛС	Коррекция дозы антидиабетических ЛС
Теofilлин + ГКС	Усиление действия теofilлина	Коррекция дозы теofilлина
Симпатомиметики + ГКС	Усиление действия симпатомиметиков	Коррекция дозы симпатомиметиков
Иммуносупрессанты + ГКС	Усиление действия иммуносупрессантов	Коррекция дозы иммуносупрессантов

### Побочные действия глюкокортикостероидов

#### 1. Эндокринно-метаболические:

- ожирение, лунообразное лицо, отложение жира над ключицами и в области задней поверхности шеи;
- угри, гирсутизм или вирилизация;
- импотенция, нарушение менструального цикла;



- гипергликемия;
- задержка натрия, потеря калия;
- гиперлипидемия.
- 2. Скелетно-мышечные:
  - системный остеопороз;
  - асептический некроз;
  - миопатия.
- 3. Желудочно-кишечные:
  - язва желудка и кишечника;
  - панкреатит.
- 4. Сердечно-сосудистые:
  - АГ;
  - дистрофия миокарда;
  - атеросклероз.
- 5. Нервно-психические:
  - нарушение настроения;
  - психоз.
- 6. Кожные:
  - эритема лица;
  - истончение и легкая ранимость кожи;
  - стрии;
  - замедленное заживление ран.
- 7. Глазные:
  - катаракта;
  - глаукома.
- 8. Иммунологические:
  - учащение и утяжеление инфекций.

**Остеопороз** — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и как следствие — переломами при минимальной травме.

Минимальная травма — падение с высоты собственного роста на ту же поверхность или еще меньшая травма.

**Первичный остеопороз** — это остеопороз, который развивается как самостоятельное заболевание.

**Вторичный остеопороз** — это остеопороз, который развивается вследствие серьезной сопутствующей соматической патологии (в том числе эндокринных заболеваний) или приема лекарственных средств.

---

**Тяжелый остеопороз** — это остеопороз с уже имеющимся в анамнезе низкотравматическим переломом: тела позвонка(ов), переломом бедра или множественными переломами независимо от степени снижения минеральной плотности кости (МПК) по данным денситометрии. Переломы фаланг пальцев, костей черепа, независимо от характера травмы, не относятся к переломам вследствие остеопороза.

**Остеопоротические** переломы могут возникнуть при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании и вообще без видимого травматического вмешательства.

### **Этиология**

Остеопороз является полиэтиологическим заболеванием, развитие которого зависит от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, эндокринологического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов, старения человека и индивидуальной продолжительности жизни. Набор массы костной ткани происходит в детском и подростковом возрасте, достигая максимума к 20—30 годам. После достижения пика до 35—40 лет костная масса остается практически неизменной, после чего начинает постепенно уменьшаться. У женщин темпы снижения МПК значительно выше, чем у мужчин, что обусловлено дефицитом эстрогенов в период пери- и постменопаузы.

Факторы риска ОП и переломов:

- предшествующие переломы;
- возраст старше 65 лет;
- низкая МПК;
- женский пол;
- индекс массы тела  $<20 \text{ кг/м}^2$  и/или вес менее 57 кг;
- склонность к падениям;
- наследственность (семейный анамнез остеопороза, в частности, перелома шейки бедра);
- системный прием ГК более трех месяцев;
- гипогонадизм у мужчин и женщин;
- курение;
- недостаточное потребление кальция;
- дефицит витамина D;
- злоупотребление алкоголем;
- сахарный диабет 2 типа;
- ревматоидный артрит;

- целиакия;
- низкая физическая активность;
- длительная иммобилизация;
- белая (европеоидная) раса;
- период времени до 5 лет с момента предыдущего перелома;
- снижение клиренса креатинина и/или клубочковой фильтрации.

#### Классификация

##### 1. Первичный остеопороз:

- постменопаузальный (I тип);
- сенильный (II тип);
- ювенильный;
- идиопатический.

##### 2. Вторичный:

- заболевания эндокринной системы (гиперпаратиреоз, гипогонадизм, гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность, инсулинозависимый СД, тиреотоксикоз, эндогенный гиперкортицизм);
- ревматические заболевания (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, системная красная волчанка);
- заболевания органов пищеварения (мальабсорбция, состояние после резекции желудка, хронические заболевания печени);
- заболевания почек (почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони, хроническая почечная недостаточность);
- заболевания крови (лейкозы, лимфомы, миеломная болезнь, системный мастоцитоз, талассемия);
- другие заболевания и состояния (алкоголизм, длительная иммобилизация, нарушения питания, нервная анорексия, овариэктомия, трансплантация органов, хронические обструктивные заболевания легких);
- генетические нарушения: гомоцистеинурия и лизинурия, несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса (несовершенный десмогенез);
- прием лекарственных препаратов (ГКС, агонисты гонадотропин-рилизинг- гормона, алюминийсодержащие антациды, антиконвульсанты, иммунодепрессанты, гормоны щитовидной железы).

#### Критерии диагноза ВОЗ:

- норма — минеральная плотность костной ткани (МПК) снижена не более чем на 1 стандартное отклонение от значения пиковой костной массы,

---

Т-критерий от +2,5 до -0,9 стандартных отклонений (СО) от пиковой костной массы;

- остеопения — показатели Т-критерия от -1,0 до -2,4 СО;
- остеопороз — показатели Т-критерия ниже -2,5 СО;
- тяжелый остеопороз — показатели Т-критерия ниже -2,5 СО с наличием в анамнезе одного и более переломов.

Физикальное обследование пациента включает:

- Измерение роста и массы тела пациента с расчетом индекса массы тела. При снижении роста на 2 см и более за 1—3 года или на 4 см и более за жизнь необходимо заподозрить компрессионный(ые) перелом(ы) тела позвонка.

- Наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи»), уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев являются физикальными признаками компрессионных переломов тел позвонков.

- При измерении роста следует обратить внимание на невозможность полностью распрямиться, появление расстояния от стены до затылка, что является симптомом компрессионных переломов тел позвонков.

- Характерная кифотическая деформация грудной клетки, относительное увеличение живота в объеме («выпячивание» передней брюшной стенки), относительное удлинение конечностей и укорочение грудной клетки являются симптомами множественных компрессионных деформаций тел позвонков.

Инструментальные методы обследования:

1. Рентгенография позвоночника в боковой проекции для диагностики перелома позвонков.

2. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — «золотой стандарт» измерения МПК, оценивают количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (г/см<sup>2</sup>).

Денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости — стандартные методы.

Решение о начале лечения остеопороза может быть принято также на основе подсчета FRAX: 10-летнего абсолютного риска (вероятности) перелома проксимального отдела бедра либо основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья, позвоночника и шейки плеча). Оценку FRAX обенно рекомендуется прово-

дять людям, у которых проведение денситометрии невозможно (недоступность оборудования), и в случаях, когда при денситометрии была выявлена остеопения.

Цели лечения: снижение частоты возникновения переломов, уменьшение болей, расширение двигательной активности, улучшение качества жизни у пациентов, перенесших переломы.

Немедикаментозные методы:

— ходьба и физические упражнения (упражнения с нагрузкой весом тела, силовые упражнения и тренировка равновесия); прыжки и бег противопоказаны;

— коррекция питания (продукты, богатые кальцием);

— отказ от курения и злоупотребления алкоголем;

— при высоком риске падений — мероприятия, направленные на снижение риска падений.

Снижение риска падений:

— лечение сопутствующих заболеваний;

— коррекция зрения;

— коррекция принимаемых медикаментов;

— оценка и изменение домашней обстановки (сделать ее более безопасной);

— обучение правильному стереотипу движений;

— пользование тростью;

— устойчивая обувь на низком каблучке;

— физические упражнения на координацию и тренировку равновесия.

### **Кальций и витамин D**

Препараты кальция и витамина D — обязательные компоненты любой схемы лечения остеопороза. Суточное поступление кальция (с учетом продуктов питания) должно быть 1000—1500 мг. Суточное потребление витамина D — 800—2000 МЕ.

У людей старше 65 лет при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин. вместо нативного витамина D рекомендуется использовать активные метаболиты или аналоги витамина D.

**Кальций-Д<sub>3</sub> Никомед Форте:** кальция карбонат, эквивалентный элементарному кальцию 500 мг, колекальциферол 400 МЕ.

**Кальций-Д<sub>3</sub> Никомед:** кальция карбонат, эквивалентный элементарному кальцию 500 мг, колекальциферол 200 МЕ.

---

**Кальцимин адванс:** кальция карбонат, эквивалентный элементарному кальцию 500 мг, колекальциферол 200 МЕ.

**Натекаль Д<sub>3</sub>:** кальция карбонат, эквивалентный элементарному кальцию 500 мг, колекальциферол 400 МЕ.

### **Препараты витамина D**

Нативный витамин D:

- колекальциферол (витамин D<sub>3</sub>): Вигантол, Аквадетрим;
- эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>).

Активные метаболиты витамина D:

- кальцитриол;
- альфакальцидол.

### **Медикаментозное лечение:**

- 1) антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, деносумаб), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласт;
- 2) анаболические (терипаратид), которые преимущественно усиливают костеобразование.

Клиническая эффективность медикаментозной терапии остеопороза оценивается по снижению количества переломов и косвенно по ряду суррогатных критериев, таких как, изменение МПК или маркеров костного ремоделирования.

### **Бисфосфонаты (БФ)**

#### **Механизм действия**

БФ представляют собой аналоги неорганических пирофосфатов, в которых атом кислорода заменен на атом углерода, что делает молекулу более стабильной. Химическая связь P-C-P не разлагается энзиматически, вследствие чего в организме человека не образуется промежуточных метаболитов, молекула выводится неизменной почками, поэтому важно учитывать скорость клубочковой фильтрации. При костной резорбции остеокласт захватывает БФ, наиболее вероятно, вместе с кальцием и костным матриксом. Нитроген-содержащий БФ связывается с ферментом фарнезилпирофосфатсинтазой, что блокирует синтез фарнезилдифосфата, необходимого для образования гераннил-геранил-дифосфата. Вследствие этого останавливается модификация сигнальных белков, важных для нормальной функции остеокласта. Таким образом, ухудшается работа остеокласта,

уменьшается резорбтивная поверхность, что в дальнейшем может приводить к апоптозу.

**БФ рекомендованы** для предупреждения низкотравматических переломов и повышения МПК у пациентов с постменопаузальным остеопорозом (алендронат, ризедронад, ибандронат, золендронат), остеопорозом у мужчин (алендронат, ризедронат, золендронат), глюкокортикоидным остеопорозом (ГКО) (алендронат, ризедронат, золендронат) (см. табл.).

Препараты первой линии	Алендронат (фосамакс, фосаванс, осталон, теванат, фороза)
	Ибандронат (бонвива)
	Золендроновая кислота (акласта)
	Ризендронат (ризендрос)

### Безопасность лечения БФ

Нежелательные явления со стороны желудочного тракта (трудности при глотании, эзофагит и гастрит) встречаются при применении пероральных препаратов из группы БФ, внутривенные БФ не оказывают влияния на желудочно-кишечный тракт. Все БФ выводятся в неизменном виде почками и противопоказаны пациентам с СКФ ниже 30–35 мл/мин. Для выявления пациентов группы риска необходимо контролировать уровень креатинина крови до начала лечения. Для внутривенных БФ характерна гриппоподобная реакция (возможно развитие реакции и при приеме таблетированных препаратов, но реже) в ответ на введение препарата. Данные симптомы, как правило, исчезают спустя 3 дня после введения БФ. Прием нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофена, парацетамола) облегчает симптомы гриппоподобной реакции.

На фоне длительного применения БФ для лечения остеопороза были зарегистрированы случаи остеонекроза челюсти. Данное осложнение более распространено при лечении онкологических заболеваний, при введении высоких доз БФ. Риск развития остеонекроза челюсти при лечении остеопороза увеличивается, если продолжительность терапии БФ составляет более пяти лет. К редким осложнениям при длительном лечении БФ (более пяти лет) относятся низкотравматические атипичные переломы бедренной кости. Часто таким переломам предшествует боль в области бедра и паха, которая может быть двусторонней. При подозрении на атипичный перелом бедра необходимо выполнить рентгенографическое исследование обеих бедренных костей, при необходимости — МРТ. В некоторых случаях при атипичном пе-

---

переломе бедренной кости требуется хирургическое вмешательство, но чаще придерживаются консервативной тактики. При возникновении таких переломов необходимо прекратить лечение БФ.

### **Противопоказания и ограничения БФ**

— Гипокальциемия, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 35 мл/мин.), нарушения минерального обмена (остеомалация, гипофосфатазия, гипофосфатемия и т.д.), беременность, лактация, дети и подростки до 18 лет.

### **Для пероральных БФ:**

— стриктуры или ахалазии пищевода и другие состояния, затрудняющие проходимость пищевода;

— неспособность больного находиться в вертикальном положении (сидеть или стоять) в течение 30 минут;

— с осторожностью следует применять при заболеваниях желудочно-кишечного тракта в фазе обострения (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки).

### **Моноклональное антитело к лиганду рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL) — деносуаб**

Деносуаб — человеческое антитело к RANKL. Препарат вмешивается в механизм привлечения активного остеокласта, действуя по аналогии с остеопротегерином, который в естественных условиях, блокируя RANKL, препятствует его взаимодействию с рецептором ядерного фактора каппа-бета (RANK) и, таким образом, уменьшает привлечение зрелых остеокластов.

В отличие от других антирезорбтивных препаратов — БФ — деносуаб уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток. Кроме того, будучи биологическим препаратом деносуаб не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения.

Деносуаб 60 мг 1 раз в 6 месяцев **рекомендован** для предупреждения низкотравматических переломов и повышения МПК у женщин с постменопаузальным остеопорозом, у мужчин с остеопорозом, а также для предупреждения потери костной массы и переломов при отсутствии костных метастазов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию.

### **Безопасность применения деносуаба**

Статистически значимо чаще у больных, получавших деносуаб, наблюдалась экзема, метеоризм, воспаление подкожной жировой клетчатки (в



том числе рожистое воспаление), развитие гипокальциемии, поэтому важно компенсировать дефицит витамина D до начала лечения и обеспечить достаточное поступление кальция.

Остеонекроз нижней челюсти на фоне терапии деносумабом развивается крайне редко и встречается при лечении пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями с метастатическим поражением скелета (при более высоких дозах препарата). Атипичные переломы бедра редко ассоциированы с применением деносумаба.

**Противопоказания и ограничения терапии деносумабом:**

гипокальциемия;

повышенная чувствительность к препарату;

беременность или кормление грудью.

**Мониторирование эффективности лечения:**

— оценка эффективности проводимого патогенетического лечения остеопороза проводится с помощью аксиальной DXA денситометрии через 1—3 года от начала терапии, но не чаще, чем раз в год;

— лечение эффективно, если МПК увеличилась или осталась на прежнем уровне;

— продолжающаяся потеря костной массы по денситометрии или новый перелом кости могут свидетельствовать о плохой приверженности пациента рекомендованному лечению;

— маркеры костной резорбции.

Стероидный остеопороз:

— пациенты любого возраста и пола, длительно (более 3 месяцев) принимающие системные глюкокортикоиды (ГК), относятся к группе высокого риска остеопороза и переломов;

— риск переломов резко увеличивается после начала терапии системными глюкокортикоидами и также резко снижается после ее прекращения, однако остается выше популяционного. Скорость снижения МПК максимальна в первые месяцы приема системных глюкокортикоидов;

— по безопасности глюкокортикоиды, применяемые местно (в ингаляциях, внутрисуставно, на кожу), значительно превышают системные глюкокортикоиды;

— для предупреждения потери МПК необходимо использование минимальных эффективных терапевтических доз ГК;

— пациентам, принимающим ГК, рекомендуется сбалансированная диета с достаточным потреблением кальция, адекватная физическая нагрузка, исключение курения и алкоголя. Необходима оценка риска падений и соб-

---

людение рекомендаций по профилактике падений;

— комбинация кальция и витамина D должна назначаться всем больным, начавшим прием системных глюкокортикоидов. Доза витамина D для взрослых составляет не менее 800 МЕ/сут., а элементарного кальция — 1000 мг/сут., включая питание;

— для оценки вероятности перелома у пациента, принимающего системные ГК, помимо денситометрии рекомендуется использовать способ FRAX;

— у пациентов, принимающих системные ГК, основанием для диагностики остеопороза и назначения лечения остеопороза являются:

- наличие в анамнезе низкоэнергетического перелома;
- возраст 70 лет и старше;
- T-критерий  $\leq -1,5$  CO (у мужчин 50 лет и старше и у женщин в постменопаузе) или Z-критерий  $\leq -2,0$  CO (у детей, женщин в пременопаузе и мужчин моложе 50 лет);

- для лечения стероидного остеопороза используются азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризедронат и золедроновая кислота) и терипаратид.

### **Профилактика остеопороза**

(проводится в группах риска):

— с целью профилактики остеопороза рекомендуются адекватный прием кальция с пищей, достаточное поступление витамина D, активный образ жизни, физические упражнения и отказ от вредных привычек;

— людям с риском или доказанным дефицитом витамина D должны назначаться добавки витамина D 800 МЕ в сутки. При недостаточном потреблении кальция с пищей необходимы также добавки кальция. Продолжительность приема кальция и витамина D зависит от того, сохраняется ли риск либо дефицит;

— женщинам моложе 60 лет в постменопаузе с целью профилактики остеопороза дополнительно к вышеперечисленному может назначаться заместительная гормональная терапия женскими половыми гормонами (МГТ) независимо от наличия климактерических симптомов при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений. Вопрос о назначении и длительности ЗГТ решается гинекологом индивидуально для каждой пациентки с учетом противопоказаний и возможного риска осложнений;

— с целью профилактики постменопаузального остеопороза у пациентов с остеопенией может применяться золедроновая кислота; □

— с целью профилактики стероидного остеопороза всем пациентам, принимающим ГК, рекомендуется сбалансированная диета с достаточным потреблением кальция, адекватная физическая нагрузка, исключение курения и алкоголя и назначение препаратов кальция и витамина D.

**Рекомендуемые суточные нормы потребления кальция  
у лиц различного пола и возраста  
(включая продукты питания и добавки кальция)**

<b>Группа</b>	<b>Рекомендуемая норма кальция, мг</b>
4 – 8 лет	800
9 – 18 лет	1300
19 – 50 лет	
Мужчины	1000
Женщины в пременопаузе	1000
Старше 50 лет Мужчины	1500
Женщины в постменопаузе	1500

**Содержание кальция в различных продуктах питания,  
мг на 100 г продукта**

<b>Продукт питания</b>	<b>Кальций (мг)</b>	<b>Продукт питания</b>	<b>Кальций (мг)</b>
Молоко пастеризованное (1,5%, 2,5%, 3,2%)	120	Капуста	46
		Капуста белокочанная	48
Сметана 20% жирности	86	Петрушка (зелень)	245
Кефир жирный	120	Салат листовой	77
Кефир нежирный	126	Свекла	37
Творог жирный	150	Кунжут	1474
Творог 5% жирности	164	Миндаль	273
Йогурт (1,5, 6%)	124	Семена подсолнечника	367
Молоко сгущенное с сахаром	124	Халва тахинная	824
Сыр голландский, сыр российский	304	Молочный шоколад	199
Сыр костромской	1000	Смородина черная	36
Сыр пошехонский	900	Малина	40
Брынза из коровьего молока	1050	Апельсин	34
Плавленый сыр	530	Крупа овсяная	64

Мороженое пломбир	760	Крупа гречневая	70
Шпроты в масле (консервы)	159	Рис	40
Лещ в томатном соусе (консервы)	300	Фасоль	150
Судак в томатном соусе (консервы)	424	Хлеб пшеничный	37
Горбуша в томатном соусе (консервы)	507	Хлеб ржаной	44
Рыба свежая — сельдь атлантическая	340	Абрикосы сушеные	166
Рыба свежая — лещ	60	Изюм	80
Рыба свежая — минтай	25	Яйцо	55

Для того чтобы рассчитать суточное потребление кальция с пищей, можно использовать следующую формулу:

Суточное потребление = кальций молочных продуктов (мг) + 350 мг кальция (мг).

### СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА

Пациентка, 64 года, по поводу ревматоидного артрита получает метотрексат 10 мг, в/м 1 раз в неделю, фолиевую кислоту 5 мг в неделю, метипред 4 мг ежедневно — в течение 3-х лет. В течение последнего месяца отметила появление ноющих болей в грудном отделе позвоночника. Из анамнеза: менопауза с 49 лет, перелом луча справа в 57 лет. При осмотре: снижение роста на 4 см, усилен грудной кифоз.

#### Вопросы:

1. Назовите побочный эффект, развившийся у данной пациентки и препарат — виновник данного осложнения. Ответ обоснуйте.
2. Предложите рациональную профилактику и лечение данного осложнения.

#### ОТВЕТ:

1. Остеопороз на фоне приема ГКС (метипред).
2. При длительном приеме ГКС (более 3-х месяцев) для профилактики ГКС остеопороза с целью профилактики данного осложнения используются препараты кальция и витамина Д<sub>3</sub>.

При развитии ГКС-остеопороза используются антирезорбтивные препараты (препараты выбора — бисфосфонаты) с препаратами кальция и витамина Д<sub>3</sub>.

## ТЕСТЫ

1. СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЬНЫЕ, ПОЛУЧАЮЩИЕ ГКС, НУЖДАЮТСЯ В УВЕЛИЧЕНИИ ИХ ДОЗЫ:

- a) при наличии тяжелой сердечно-сосудистой патологии;
- b) в случаях анамнестических указаний на аллергические реакции на местные анестетики в анамнезе;
- c) в случаях, когда эти пациенты испытывают сильный страх перед стоматологическими процедурами;
- d) при наличии сахарного диабета, по поводу которого пациент получает инсулин;
- e) при выраженном остеопорозе.

2. МАКСИМАЛЬНАЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ:

- a) дексаметазона;
- b) гидрокортизона;
- c) кортизона;
- d) преднизолона;
- e) триамцинолона.

3. ТАБЛЕТИРОВАННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ ПРИНИМАЮТСЯ ПО СЛЕДУЮЩЕЙ СХЕМЕ:

- a)  $2/3$  дозы утром +  $1/3$  после обеда;
- b)  $1/3$  дозы утром +  $2/3$  после обеда;
- c) три раза в день в равных дозах;
- d) в полной суточной дозе однократно на ночь;
- e)  $2/3$  дозы после обеда +  $1/3$  дозы вечером.

4. РАННИМ ПОБОЧНЫМ ЭФФЕКТОМ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ЯВЛЯЕТСЯ:

- a) развитие катаракты;
- b) стероидная язва;
- c) остеопороз;
- d) кушингоидный синдром;
- e) стероидный сахарный диабет.

5. ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ (ГКС) НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ:

- a) повышение уровня АД;
- b) снижение уровня АД;
- c) увеличение плотности и чувствительности адренорецепторов в сердце и сосудах;

---

д) снижение плотности и чувствительности адренорецепторов в сердце и сосудах;

е) усиление прессорного действия ангиотензина II.

6. ПРОФИЛАКТИКА ВТОРИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

а) прием препаратов лишь в утренние часы;

б) использование альтернирующей терапии;

в) прием препарата в вечернее время суток;

г) постепенное снижение дозы при отмене препарата;

д) применение фторированных глюкокортикоидов.

7. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГКС В СТОМАТОЛОГИИ:

а) тяжелая аллергическая реакция;

б) афтозный стоматит;

в) герпетическое поражение слизистой оболочки полости рта;

г) артрит височно-нижнечелюстного сустава;

д) десквамативный гингивит.

8. РЕЖИМЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ ГКС ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЭТИ ЛС:

а) в день стоматологического вмешательства удваивается используемая утренняя доза;

б) за день до, в день, и в течение 2-х дней после вмешательства удваивается используемая доза;

в) препараты назначаются три раза в день, когда проводится стоматологическая манипуляция;

г) за три дня до исследования доза ГКС удваивается;

д) используется альтернирующая терапия в течение недели до и после процедуры.

9. ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН:

а) задерживают в организме ионы натрия и воды;

б) повышают экскрецию почками ионов кальция;

в) уменьшают содержание ионов кальция в костной ткани;

г) уменьшают всасывание ионов кальция с пищей;

д) все верно.

10. НЕОБРАТИМЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГКС:

а) задержка роста;

- b) артериальная гипертензия;
- c) гипергликемия;
- d) остеопороз;
- e) катаракта.

## ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ТЕМЫ

### Основная литература

Учебники:

1. Клиническая фармакология: учебник / В. Г. Кукес и др.; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. — 5-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1024 с.: ил.

2. Петров В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной практике: мастер-класс: учебник / В. И. Петров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 880 с.: ил.

Электронные базы данных:

3. Стандарты медицинской помощи:

<http://www.rspor.ru/index.php?mod1=standarts3&mod2=db1>.

4. Протоколы ведения больных:

<http://www.rspor.ru/index.php?mod1=protocols3&mod2=db1>.

5. Государственный реестр лекарственных средств: <http://www.drugreg.ru/Bases/WebReestrQuery.asp>.

6. Российская энциклопедия лекарств (РЛС): <http://www.rlsnet.ru>.

7. Сайт «Формулярная система России»: <http://www.formular.ru>.

8. Администрация по продуктам и лекарствам США (FDA): <http://www.fda.gov>.

Электронные учебные издания:

9. Consilium medicum: <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium>.

10. Вестник доказательной медицины: <http://www.evidence-update.ru/>.

### Дополнительная литература

Литература для углубленного изучения, подготовки рефератов:

11. Клиническая фармакология: национальное руководство (серия «Национальные руководства») / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепехина, В. И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 976 с.

12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XI—XV (ежегодно). — М.: 2010—2015. — 1000 с.

---

13. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. / под ред. проф. О. М. Лесняк. — Изд. 2-е, доп. — Ярославль: ИПК «Литера», 2016. — 24 с.

14. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Носоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 720 с.



#### **4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ГЕМОСТАЗ: АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ (ДЕЗАГРЕГАНОВ, АНТИКОАГУЛЯНТОВ), КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ**

**ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ:** овладеть навыками клинико-фармакологических технологий эффективного и безопасного применения лекарственных средств, влияющих на гемостаз в стоматологической практике.

##### **ЗАДАЧИ ЗАНЯТИЯ:**

1. Повторить механизмы и методы диагностики свертывания крови.
2. Изучить классификацию антитромботических препаратов.
3. Изучить клиническую фармакологию, показания для использования антитромботических препаратов (антиагрегантов, антикоагулянтов) в стоматологической практике.
4. Научиться безопасному проведению различных стоматологических процедур у больных, принимающих антикоагулянты (варфарин).
5. Изучить классификацию кровоостанавливающих препаратов.
6. Изучить клиническую фармакологию кровоостанавливающих препаратов.
7. Изучить рациональную профилактику и неотложную помощь при кровотечениях во время проведения стоматологических процедур.
8. Изучить принципы выбора и определение режима дозирования антитромботических и кровоостанавливающих препаратов в зависимости от состояния свертывающей, антисвертывающей, фибринолитической систем больного.
9. Научиться особенностям лечения антитромботическими и кровоостанавливающими препаратами при заболеваниях печени, почек, ЖКТ, органов кроветворения, сердечно-сосудистой системы, применению в различные сроки беременности, у лактирующих женщин и пожилых лиц.
10. Изучить возможные взаимодействия при комбинированном назначении антитромботических, кровоостанавливающих препаратов с препаратами других групп.
11. Изучить основные методы лабораторного контроля, диагностику, коррекцию и профилактику НЛР при применении антикоагулянтов.

---

### **СТУДЕНТ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ:**

1. Клинико-фармакологическую характеристику и рациональный выбор конкретных антитромботических и кровоостанавливающих препаратов.
2. Методы оценки клинической эффективности и безопасности применения антитромботических и кровоостанавливающих препаратов.
3. Рациональный выбор конкретных антитромботических и кровоостанавливающих препаратов при лечении заболеваний слизистой оболочки рта у пациентов различного возраста.
4. Методы оценки клинической эффективности и безопасности антиромботических и кровоостанавливающих препаратов при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта у пациентов различного возраста.
5. Перечень эффективных лекарственных препаратов и их комбинации для коррекции НЛР на фоне применения антиромботических и кровоостанавливающих препаратов.

### **СТУДЕНТ ДОЛЖЕН УМЕТЬ:**

1. Рационально подобрать антиромботические и кровоостанавливающие препараты.
2. Выявлять, классифицировать, регистрировать НЛР при назначении антиромботических и кровоостанавливающих препаратов и предлагать способы их профилактики и коррекции.
3. Проводить диагностику и лечение передозировки лекарственными средствами.
4. Выбирать эффективные, безопасные антиромботические и кровоостанавливающие препараты при лечении пациентов различного возраста, беременных и лактирующих женщин.
5. Рационально подобрать антиромботические и кровоостанавливающие препараты при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта у пациентов различного возраста, беременных и лактирующих женщин.
6. Рационально подобрать терапию для коррекции нежелательных лекарственных реакций на фоне приема антиромботических и кровоостанавливающих препаратов.

### **ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАНЯТИЯ — 4 (ак. ч.).**

### **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ:**

1. Классификации препаратов, влияющих на гемостаз.

2. Клиническая фармакология, показания для использования антиромботических препаратов в стоматологической практике.

3. Безопасное проведение различных стоматологических процедур у больных, принимающих антикоагулянты.

4. Клиническая фармакология, показания для использования кровоостанавливающих препаратов в стоматологической практике.

5. Профилактика и лечение НЛР, возникших на фоне приема антиромботических, кровоостанавливающих препаратов в стоматологической практике.

6. Рациональные комбинации препаратов, влияющих на гемостаз, с другими препаратами, используемыми для лечения сопутствующей патологии.

7. Рациональная фармакотерапия препаратами, влияющими на гемостаз, учитывая особенности пациентов (тяжесть заболевания, сопутствующая патология, возраст, беременность, лактация).

## **СПАВОЧНЫЙ МАТЕРИАЛ КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ГЕМОСТАЗ**

1. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты).

2. Средства, влияющие на свертывание крови.

2.1. Понижающие свертывание крови (антикоагулянты).

2.2. Повышающие свертывание крови (гемостатики).

3. Средства, влияющие на фибринолиз.

3.1. Фибринолитические (тромболитические средства).

3.2. Антифибринолитические средства (ингибиторы фибринолиза).

**Антиагреганты** — ЛС, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов.

Справочный материал

## **КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ СРЕДСТВ (АНТИАГРЕГАНТЫ)**

Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты:

1) ингибиторы ЦОГ: ацетилсалициловая кислота (АСК) в низких дозах (75–150 мг/сутки);

2) блокаторы тромбоксана: пикотамид, ридогрел, вапипрост.

Препараты, увеличивающие содержание цАМФ в тромбоцитах:

1) ингибиторы ФДЭ тромбоцитов: дипиридамол;

2) стимуляторы аденилатциклазы: илопрост.

---

Блокаторы АДФ-рецепторов (тиенопиридины):

1) тиклопидин, клопидогрель, тикагрелор.

Антагонисты IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов:

1) абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан [1; 11].

## **АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА**

**Механизм действия:** ингибирует ЦОГ в тканях и тромбоцитах, что вызывает блокаду образования тромбксана  $A_2$ , одного из главных индукторов агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. ЦОГ имеет две изоформы (ЦОГ<sub>1</sub> и ЦОГ<sub>2</sub>), АСК блокирует обе изоформы, однако ее активность в отношении ЦОГ<sub>1</sub> в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ<sub>2</sub> в моноцитах и других клетках воспаления. Для осуществления противовоспалительного (ЦОГ<sub>2</sub>-зависимого) эффекта требуются значительно большие дозы АСК, нежели для ингибирования функции тромбоцитов. Это связано, с одной стороны, с меньшей чувствительностью ЦОГ<sub>2</sub> к АСК, а с другой — с более коротким действием аспирина на ЦОГ<sub>2</sub> в лейкоцитах, вследствие возможности ресинтеза ЦОГ<sub>2</sub> в период жизни лейкоцитов в кровотоке.

Блокада ЦОГ тромбоцитов носит необратимый характер и сохраняется в течение всей жизни пластинок (в течение 7–10 дней), что обуславливает значительную продолжительность эффекта и после вывода лекарств из организма. В дозах свыше 300 мг/сут. АСК тормозит продукцию эндотелием антиагреганта и вазодилататора простаглицина, что служит одним из дополнительных оснований для использования ее низших доз (75–150 мг/сут.) в качестве антитромбоцитарного средства. Дозы АСК до 75 мг вероятны менее эффективны, а дозы от 150 мг/сут. повышают угрозу кровотечений.

Действие АСК начинается уже через 5 минут после приема внутрь и достигает максимума через 30–60 минут, оставаясь стабильным на протяжении следующих 24 ч. Для восстановления функционального состояния тромбоцитов нужно не менее 72 ч. после однократного приема малых доз АСК.

### **Показания:**

— первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, СД, дислипидемия, АГ, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда;

— стабильная и нестабильная стенокардия;

— профилактика инсульта, преходящих нарушений мозгового кровообращения;

— профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий);

— профилактика тромбоза глубоких вен и ТЭЛА (например, при длительной иммобилизации после операций).

**Противопоказания:**

— повышенная чувствительность к АСК;

— аспириновая астма;

— эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения);

— кровотечения;

— геморрагический диатез;

— беременность (I и III триместр), лактация;

— возраст до 18 лет;

— почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин.);

— печеночная недостаточность.

**Побочные эффекты:**

— ЖКТ: тошнота, изжога, рвота, боли в животе, язвы желудка и ДПК, кровотечения, повышение АСТ, АЛТ;

— кровотечения (носовые, кровоточивость десен, синяки, из мочеполовых путей, кровоизлияние в мозг);

— аллергические реакции;

— ЦНС: головокружение, снижение слуха, головная боль, шум в ушах;

— острая почечная недостаточность.

**Лекарственные взаимодействия**

При одновременном применении АСК **усиливает действие перечисленных ниже ЛС**. При необходимости одновременного назначения АСК с перечисленными средствами следует рассмотреть вопрос о необходимости уменьшения дозы указанных препаратов:

— **метотрексат** — за счет снижения почечного клиренса и вытеснения его из связи с белками; сочетание АСК с метотрексатом сопровождается повышенной частотой развития побочных эффектов со стороны органов кроветворения;

— **гепарин и непрямые антикоагулянты** — за счет нарушения функции тромбоцитов и вытеснения непрямых антикоагулянтов из связи с белками; при одновременном применении с антикоагулянтами, тромболитическими и антиагрегантными средствами отмечается увеличение риска кровотечений в результате синергизма основных терапевтических

---

эффектов применяемых препаратов и усиление повреждающего действия на слизистую оболочку ЖКТ;

— **дигоксин** — снижение его почечной экскреции на фоне приема АСК может привести к передозировке;

— **гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин** — за счет гипогликемических свойств самой АСК в высоких дозах и вытеснения производных сульфонилмочевины из связи с белками плазмы крови; это необходимо иметь в виду при назначении АСК пациентам с СД;

— **НПВС** (повышение риска ulcerогенного эффекта и кровотечения из ЖКТ в результате синергизма действия);

— **этанол** — повышенный риск повреждения слизистой оболочки ЖКТ и удлинение времени кровотечения в результате взаимного усиления эффектов АСК и этанола.

Одновременное назначение АСК в высоких дозах **может ослаблять действие перечисленных ниже ЛС**. При необходимости одновременного назначения АСК с перечисленными препаратами следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции дозы перечисленных ниже средств:

— **любые диуретики** (при совместном применении с АСК в высоких дозах отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в результате снижения синтеза ПГ в почках);

— **ингибиторы АПФ** — отмечается дозозависимое снижение СКФ в результате ингибирования ПГ, обладающих сосудорасширяющим действием, и, соответственно, ослабление гипотензивного действия;

— при одновременном применении с **ибупрофеном** отмечается антагонизм в отношении необратимого угнетения тромбоцитов, обусловленного действием АСК, что приводит к снижению кардиопротективных эффектов АСК. Поэтому не рекомендуется сочетание АСК с ибупрофеном у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний;

— при одновременном применении с **системными ГКС** (за исключением гидрокортизона) отмечается усиление элиминации салицилатов и, соответственно, ослабление их действия;

— следует учитывать, что у предрасположенных пациентов ацетилсалициловая кислота (даже в небольших дозах) уменьшает выведение мочевой кислоты из организма и может стать причиной развития острого приступа подагры.

АСК принимается внутрь один раз в сутки в дозе 75–150 мг в сутки. Нагрузочная доза при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда — 162–325 мг (таблетки разжевать).

**Торговые названия:** оригинальный препарат — Аспирин Кардио (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой) в дозе 100 мг; Тромбо Асс (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой) в дозе 50, 100 мг; Кардиомагнил (АСК+гидроксид магния) в дозе 75, 150 мг [1; 5].

### ТИЕНОПИРИДИНЫ (блокаторы АДФ P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-рецепторов)

**Механизм действия:** ингибируют агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом, вызывая изменения в рецепторе АДФ тромбоцитов, который получил название P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>.

Сравнительная характеристика блокаторов рецепторов АДФ

Препарат	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор
Класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Триазаолопиридин
Обратимость блокады P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> - рецепторов	Необратимое	Необратимое	Обратимое
Активация	Пролекарство	Пролекарство	Лекарство
Появление эффекта	2—4 часа	30 мин.	30 мин.
Продолжительность действия	3—10 дней	5—10 дней	3—4 дня
Отмена перед операцией	7 дней	5 дней	7 дней

Клопидогрель (плавикс), таблетки по 75 мг и 300 мг. Режим дозирования: 75 мг один раз в сутки, нагрузочная доза при ОКС — 300—600 мг.

Прасугрел (эффиент), таблетки по 5 мг. Режим дозирования — 10 мг один раз в сутки, нагрузочная доза — 60 мг.

Тикагрелор (брилинта), таблетки по 90 мг. Режим дозирования — 90 мг 2 раза в день, нагрузочная доза — 180 мг.

Кангрелор — внутривенный ингибитор P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-рецепторов, обладающий быстрым началом действия, показан для снижения перипроцедурных тромбоцитарных событий у пациентов, не получивших нагрузочную дозу других пероральных ингибиторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> и кому не планируется введение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

### Показания:

1. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, ишемический инсульт, сердечно-сосудистой смерти) у больных с недавно перенесен-

---

ными ИМ, ишемическими инсультами, а также у больных с установленным диагнозом поражения периферических артерий.

2. Лечение ОКС без элевации сегмента ST в сочетании с аспирином, независимо от того, получают ли они только медикаментозную терапию либо им проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧККВ) (со стентированием или без него) или АКШ.

3. Лечение ОКС с элевацией сегмента ST в сочетании с аспирином, независимо от того, получают ли они только лекарственную терапию, или им проводится реперфузионное лечение (ЧККВ или тромболитис).

4. Предупреждение позднего тромбоза стента после стентирования (особенно с использованием покрытых стентов) в сочетании с аспирином.

5. Резистентность к аспирину (хотя нет исследований, где оценивалось бы влияние на прогноз); непереносимость аспирина.

**Противопоказания:**

- активное кровотечение;
- гиперчувствительность;
- геморрагический диатез;
- нейтропения, тромбоцитопения;
- тромбоцитопеническая пурпура в анамнезе;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- возраст до 18 лет;
- беременность.

**Лекарственные взаимодействия:**

1. Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, использование ЛС, ингибирующих этот изофермент, может привести к снижению содержания активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности. Рекомендуется избегать одновременного применения клопидогрела с ЛС, ингибирующими CYP2C19 (омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, вориконазол, флуконазол, ципрофлоксацин, карбамазепин, хлорамфеникол). Если ингибиторы протонного насоса должны применяться совместно с клопидогрелом, следует выбирать ЛС с наименьшим влиянием на изофермент CYP2C19, например пантопразол и лансопразол.

2. Противопоказано совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром) [1; 5].



## ИНГИБИТОРЫ ФДЭ ТРОМБОЦИТОВ

**Дипиридамо́л:** оказывает влияние как на первичную, так и на вторичную агрегацию тромбоцитов. Тормозит их адгезию, потенцирует антиагрегационный эффект простаглицлина. В механизме действия существенное значение имеет ингибирование фосфодиэстеразы и повышение содержания цАМФ в тромбоцитах, что приводит к торможению их агрегации. Кроме этого, стимулируется высвобождение простаглицлина эндотелиальными клетками, угнетается образование тромбоксана А<sub>2</sub>. Оказывает вазодилатирующее действие на коронарные сосуды путем ингибирования аденозиндезаминазы (это свойство используется для проведения фармакологических проб), тормозится обратный захват аденозина эритроцитами и повышается его концентрация в крови. Аденозин стимулирует аденилатциклазу и, в свою очередь, увеличивает содержание цАМФ в тромбоцитах. Наряду с этим он влияет на гладкую мускулатуру сосудов и препятствует высвобождению катехоламинов.

Препарат снижает сопротивление коронарных артерий на уровне мелких ветвей и артериол, увеличивает число коллатералей и коллатеральный кровоток, повышает концентрацию аденозина и синтез аденозинтрифосфата (АТФ) в миокарде, улучшает его сократимость, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), тормозит агрегацию тромбоцитов (улучшает микроциркуляцию, предупреждает артериальный тромбоз), нормализует венозный отток, уменьшает сопротивление мозговых сосудов, корректирует плацентарный кровоток; при угрозе преэклампсии предупреждает дистрофические изменения в плаценте, устраняет гипоксию тканей плода, способствует накоплению в них гликогена; предоставляет модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона, повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям.

### **Показания:**

- профилактика артериальных и венозных тромбозов, в т.ч. после операции протезирования клапанов сердца; профилактика окклюзии стентов и аортокоронарных шунтов (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);
- лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- хронические облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей;
- первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты;

- 
- профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности;
  - проведение дипиридамомл-таллиевой—201 перфузионной сцинтиграфии с физической нагрузкой, дипиридамомоловой стресс-эхокардиографии;
  - нарушения микроциркуляции любого генеза.

**Противопоказания:**

- гиперчувствительность;
- декомпенсация ХСН;
- инфаркт миокарда, ОКС;
- тяжелая АГ, аритмии;
- заболевания с повышенным риском кровотечений;
- печеночная недостаточность.

Дипиридамомл (курантил), таблетки по 25 мг, 75 мг, внутрь 2—3 раза в сутки (максимальная суточная доза 600 мг) [1; 5].

**БЛОКАТОРЫ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ IIb/III a РЕЦЕПТОРОВ**

IIb/IIIa-рецепторы (альфа IIb бета 3-интегрины) расположены на поверхности кровяных пластинок. В результате активации тромбоцитов конфигурация этих рецепторов меняется и повышает их способность к фиксации фибриногена и других адгезивных белков. Связывание молекул фибриногена с IIb/IIIa рецепторами различных тромбоцитов приводит к их агрегации.

Абциксимаб (торговое название — РеоПро) (Fab-фрагмент химерных человеческо/мышинных моноклональных антител 7E3), тирофибан и эптифибатид (торговое название — Интегрилин) (синтетический циклический гептапептид).

Препараты вводятся внутривенно.

**Показания:**

- тромбофилические состояния, в т.ч. острый инфаркт миокарда с зубцом Q в течение 12 ч. после его начала, постинфарктная стенокардия, нестабильная стенокардия;
- состояние после ангиопластики коронарных артерий или атероэктомии для предотвращения острых кардиальных ишемических осложнений у пациентов с высоким риском реокклюзии оперированного сосуда.

**Противопоказания:**

- гиперчувствительность;
- внутреннее кровотечение, кровотечение из ЖКТ в анамнезе;
- нарушение мозгового кровообращения, в т.ч. в анамнезе (в пределах 2-х лет или при наличии значительных резидуальных неврологических проявлений);

- геморрагические диатезы;
- прием пероральных антикоагулянтов в течение предшествующих 7 дней;
- тромбоцитопения  $<100000$ /мкл;
- обширная хирургическая операция или тяжелая травма (в т.ч. в предшествующие 1,5 мес.);
- внутрисерепное новообразование;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- беременность, грудное вскармливание, детский возраст.

#### **Побочные действия**

Кровотечения в месте прокола артерии, внутренние кровотечения (в ЖКТ, мочеполовых путях, ретроперитонеальных участках, внутрисерепные), брадикардия, АВ-блокада, гипотензия, тошнота, рвота, гипестезия, спутанность сознания, плевральный выпот, пневмония, боль, нарушения зрения, периферические отеки, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока).

#### **Лекарственные взаимодействия**

Эффект усиливают антикоагулянты, тромболитики и антитромбоцитарные препараты. Совместное применение с другими моноклональными антителами увеличивает риск развития аллергических реакций [1; 5; 12].

**АНТИКОАГУЛЯНТЫ** — ЛС, препятствующие тромбообразованию путем воздействия на плазменные факторы свертывания крови.

**Прямого действия** — взаимодействуют непосредственно с факторами свертывания крови, эффективны *in vivo* и *in vitro* (гепарин, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс, бивалирудин, новые оральные антикоагулянты).

**Непрямого действия (антагонисты витамина К)** — длительного действия, действуют только *in vivo*, после латентного периода (варфарин).

**Нефракционированный гепарин (НФГ)** представляет собой гликозаминогликан, состоящий из нескольких цепей сульфатированных мукополисахаридов различной длины и молекулярной массы. Молекулярная масса отдельных фракций коммерческих препаратов гепарина колеблется в широких пределах — от 3000 до 40 000 Д, составляя в среднем около 15 000 дальтон.

Гепарин вырабатывается в основном тучными клетками (мастоцитами), расположенными во всех тканях организма: наибольшая его концен-

---

трация имеется в легких, кишечнике и печени. Для клинического применения гепарин получают из слизистой оболочки свињи и легких крупного рогатого скота (быка).

В связи с тем, что коммерческие препараты обычного гепарина различаются по происхождению, степени очистки и содержанию воды, дозы их должны выражаться не в миллиграммах, а в международных единицах (ЕД).

#### **Фармакодинамика гепарина:**

**1. Антикоагулянтное действие** гепарина заключается в торможении активности тромбина, который катализирует превращение фибриногена в фибрин и некоторые другие реакции в системе гемостаза. Антитромбиновая активность гепарина зависит от наличия антитромбина III. Антитромбин III является альфа2-глобулином с молекулярной массой 65 000 Д, синтезируется в печени и в избыточном количестве имеется в плазме крови. При связывании гепарина с антитромбином III в молекуле последнего происходят конформационные изменения, которые позволяют ему быстрее соединиться с активным центром тромбина и других сериновых протеаз (факторы IXa, Xa, XIa и XIIa свертывания, калликреин и плазмин). Таким образом, гепарин тормозит тромбообразование, способствуя инактивации тромбина его физиологическим ингибитором антитромбином III. Так, показано, что в присутствии гепарина инактивация тромбина антитромбином III ускоряется примерно в 1000 раз. Среди ферментов свертывающей системы крови наиболее чувствительными к инактивации комплексом гепарин — антитромбин III являются тромбин (т.е. фактор IIa) и фактор Xa.

**2. Гиполипидемическое действие** связано со способностью гепарина активировать липопротеидлипазу — фермент, который гидролизует триглицериды, входящие в состав хиломикрон и липопротеидов очень низкой плотности.

**3. Торможение пролиферации и миграции эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки.** Подавляя пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, гепарин потенциально может замедлять прогрессирование атеросклеротических поражений, т.е. при длительном применении оказывать антиатерогенное действие.

**4. Гепарин также обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов, удлинняя время кровотечения.**

#### **Фармакокинетика гепарина:**

— антикоагулянтное действие при однократном в/в введении развивается через несколько минут и продолжается до 4—5 часов;

- с белками плазмы крови связывается до 95% гепарина;
- не покидает сосудистое русло из-за сильной связи с белками плазмы крови;
- не проникает через плаценту;
- метаболизируется в печени с участием гепариназы;
- выделяется с мочой, преимущественно в виде неактивных метаболитов; период полувыведения колеблется в пределах от 23 мин. до 5 часов;
- интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы, с чем связана изменчивость антикоагулянтного действия;
- биодоступность выше при внутривенном введении.

### **ОСНОВНЫЕ НЕДОСТАТКИ НФГ**

1. Необходимость индивидуального подбора дозы под контролем АЧТВ и связанные с этим практические сложности.
2. Необходимость длительного (несколько суток) внутривенного введения.
3. «Реактивация» гиперкоагуляции после прекращения инфузии.
4. Возможность развития иммунной тромбоцитопении с парадоксальным повышением опасности тромбозов.

При возникновении серьезного кровотечения во время лечения гепарином в качестве его антидота используют протамина сульфат. Протамина сульфат в дозе 1 мг может нейтрализовать эффект 100 ЕД гепарина. Обычно протамина сульфат вводится внутривенно медленно в дозе не более 50 мг. Следует помнить, что протамина сульфат может вызывать анафилактическую реакцию, а его избыток — антикоагулянтный эффект. В случаях выраженной анафилактической реакции на протамина сульфат рекомендуется внутривенное введение адреналина в сочетании с глюкокортикоидами. У больных с аллергией к протамина сульфату в качестве антидота гепарина можно использовать метиленовый синий или толуидиновый синий.

Понимание механизма антикоагулянтного действия гепарина имеет важное практическое значение. Резистентность к гепарину наблюдается у больных со сниженным уровнем антитромбина III. Дефицит антитромбина III может быть наследственным и приобретенным. Основными причинами приобретенного дефицита антитромбина III являются терапия высокими дозами гепарина, гепатит, цирроз печени, нефротический синдром, беременность, прием пероральных противозачаточных средств, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острый тромбоз глубоких вен, острое воспаление и др.

---

Внутривенная инфузия нитроглицерина в высоких дозах также может вызвать развитие резистентности к гепарину, что следует учитывать при лечении, например, нестабильной стенокардии.

**Показания:**

- нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда;
- тромбоэмболические осложнения при инфаркте миокарда, операциях на сердце и кровеносных сосудах;
- тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз мозговых сосудов, тромбофлебит;
- ДВС-синдром, профилактика и терапия микротромбообразования и нарушения микроциркуляции;
- тромбоз глубоких вен, тромбоз почечных вен;
- гемолитико-уремический синдром;
- фибрилляция предсердий;
- митральный порок сердца (профилактика тромбообразования);
- бактериальный эндокардит;
- гломерулонефрит, волчаночный нефрит;
- профилактика свертывания крови при проведении экстракорпоральных методов (экстракорпоральное кровообращение при операции на сердце, гемосорбция, гемодиализ, перитонеальный диализ), форсированного диуреза;
- промывание венозных катетеров [1; 2; 5; 9].

**НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ**

Средняя молекулярная масса — 4000—8000 дальтон.

Механизм действия отличается от действия НФГ тем, что эти препараты обладают в большей степени активностью в отношении фактора Ха, но не в отношении тромбина. Получают путем химической или ферментативной деполимеризации нефракционированных гепаринов:

- надропарин (фраксипарин);
- эноксапарин (клексан);
- дальтепарин (фрагмин).

**ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА НМГ:**

- более предсказуемый терапевтический эффект;
- возможность расчета дозы с учетом массы тела больного;
- нет необходимости контроля за АЧТВ или мониторинга других показателей свертываемости;
- более высокая биодоступность при подкожном введении (примерно

90% против 30% для НФГ), что обеспечивает возможность подкожного введения и длительного применения (до нескольких месяцев);

— большая «равномерность» терапевтического эффекта;

— отсутствие негативного влияния на профиль липидов крови и остеообласты, что особенно важно при длительной терапии;

— НМГ в значительно меньшей степени, чем обычный гепарин, связываются с плазменными белками (например, с богатым гистидином гликопротеидом, фактором 4 тромбоцитов и т.д.), которые способны нейтрализовать их антитромботическую активность;

— низкая частота развития тромбоцитопении.

**Показания:**

— профилактика венозных тромбозов и эмболии при хирургических вмешательствах, длительном постельном режиме;

— лечение тромбоза глубоких вен;

— ТЭЛА;

— профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа;

— лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с АСК;

— лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему ЧКВВ [1; 5; 9].

**ФОНДАПАРИНУКС (торговое название — Арикстра):**

— синтетический пентасахарид;

— связывается с антитромбином III и многократно усиливает его способность связывать активированный X фактор свертывания;

— в отличие от гепарина не действует на другие ферменты, участвующие в коагуляции;

— высокая биодоступность (100% при подкожном введении);

— период полувыведения — 17–21 час;

— вводится однократно;

— не описано случаев иммунной тромбоцитопении;

— обладает большей безопасностью.

**Показания:**

— профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных после больших ортопедических операций на нижних конечностях (эн-

---

допротезирование суставов, перелом костей тазобедренного сустава), после операций на брюшной полости (при наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений);

— тромбоз глубоких вен, тромбоз поверхностных вен нижних конечностей;

— ТЭЛА;

— нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST;

— инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получающих тромболитическую терапию, или пациентов, первоначально не получавших реперфузионную терапию [1; 5; 11].

**Бивалирудин (ангиокс)** — прямой ингибитор тромбина для внутривенного введения. Показания: у взрослых больных при проведении чрескожного транслюминального коронарного вмешательства (ЧТКВ), в т.ч. при выполнении первичного ЧТКВ у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST на ЭКГ; у взрослых больных нестабильной стенокардией или ОИМ без повышения сегмента ST, которым показано срочное или раннее ЧТКВ [1].

### **НОВЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ (НОАК):**

— дабигатран;

— ривароксабан;

— апиксабан.

#### **1. Дабигатрана этексилат:**

— является сильным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина;

— оказывает ингибирующее воздействие на свободный тромбин, тромбин, связанный с фибриновым сгустком, и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов;

— антитромботическая и антикоагулянтная активность;

— удлиняет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);

— отсутствие необходимости титрования дозы;

— не требуют рутинных лабораторных анализов, в том числе контроля МНО;

— низкое лекарственное взаимодействие.

#### **Показания:**

— профилактика венозных тромбозов после ортопедических операций;



- фибрилляция предсердий;
- профилактика и лечение ТЭЛА и тромбоза глубоких вен голени.

**Противопоказания:**

- клиренс креатинина менее 30 мл/мин.;
- геморрагические нарушения, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза;
- активное кровотечение;
- нарушения функции печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- поражение внутренних органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение предыдущих 6 месяцев;
- возраст менее 18 лет;
- наличие протезированного клапана сердца;
- одновременное назначение любых других антикоагулянтов.

**Побочные эффекты:**

- кровотечения;
- анемия, тромбоцитопения;
- нарушение функции печени, повышение активности трансаминаз, гипербилирубинемия.

**Лекарственные взаимодействия:**

1. Дабигатран не метаболизируется микросомальными ферментами печени и не является ни индуктором, ни ингибитором активности изоферментов цитохрома P450. Поэтому предполагается, что у дабигатрана отсутствует клинически значимое фармакокинетическое лекарственное взаимодействие с препаратами, метаболизм которых осуществляется изоферментами цитохрома P450.

2. Взаимодействие ингибиторами/индукторами P-гликопротеина. Субстратом для транспортной молекулы P-гликопротеина является дабигатрана этексилат. Одновременное применение ингибиторов P-гликопротеина (амиодарона, верапамила, хинидина, кетоконазола для системного применения, дронедарона, тикагрелора и кларитромицина) приводит к увеличению концентрации дабигатрана в плазме крови.

3. Одновременное применение с ингибиторами P-гликопротеина, такими как кетоконазол для системного применения, циклоsporин, итраконазол, такролимус и дронедарон, противопоказано. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с ингибиторами P-гликопротеина (например, амиодароном, хинидином, верапамилем и тикагрелором).

---

**Торговое название — Прадакса**, капсулы по 75, 110, 150 мг для приема внутрь.

**Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у больных после ортопедических операций:** 220 мг 1 раз/сут. (2 капс. по 110 мг).

У пациентов с умеренным нарушением функции почек в связи с риском кровотечений: 150 мг 1 раз/сут.

**Профилактика инсульта, системной тромбоэмболии и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий:** 300 мг (по 150 мг 2 раза/сут.). Терапию необходимо продолжать пожизненно.

**Лечение острого тромбоза глубоких вен и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:** 300 мг (150 мг 2 раза/сут.) после парентерального лечения антикоагулянтом, проводящегося в течение, как минимум, 5 дней. Терапию следует продолжать до 6 месяцев, при рецидивирующих тромбозах терапия может продолжаться пожизненно

**Пациенты старше 80 лет** с фибрилляцией предсердий — по 110 мг 2 раза/сут.

**2. Ривароксабан, апиксабан** — высокоселективные прямые ингибиторы фактора Ха:

- высокая биодоступность при приеме внутрь;
- пища не влияет на абсорбцию препаратов;
- отсутствие необходимости титрования дозы;
- не требуют рутинных лабораторных анализов, в том числе контроля МНО;

— низкий риск гепато- и нефротоксичности;

— низкое лекарственное взаимодействие.

**Показания для назначения ривароксабана:**

— профилактика венозных тромбозов после ортопедических операций;

— профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;

— профилактика и лечение ТЭЛА и тромбоза глубоких вен голени;

— профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с АСК или с АСК и тиенопиридинами (клопидогрелом или тиклопидином).

**Противопоказания:**

- клиренс креатинина менее 15 мл/мин.;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы;
- активное кровотечение;
- нарушения функции печени, протекающие с коагулопатией;
- поражение внутренних органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение предыдущих 6 месяцев;
- возраст менее 18 лет;
- наличие протезированного клапана сердца;
- одновременное назначение любых других антикоагулянтов.

**Побочные эффекты:**

- кровотечения;
- анемия, тромбоцитопения;
- нарушение функции печени;
- тахикардия, слабость, периферические отеки.

**Применение при нарушениях функции почек**

С осторожностью следует применять ривароксабан при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30—49 мл/мин.), получающих сопутствующую терапию препаратами, которые способны вызывать повышение концентрации ривароксабана в плазме крови, а также у пациентов с КК  $\leq 15$ —30 мл/мин. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени концентрация ривароксабана в плазме крови может быть существенно повышена, что может привести к повышенному риску кровотечения.

**Лекарственные взаимодействия:**

— сопутствующее лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (кетоконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир), так как они являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и могут повышать концентрацию ривароксабана в 2,6 раза; кларитромицин и эритромицин также ингибируют изофермент CYP3A4 и могут повышать концентрацию ривароксабана;

— сочетанное применение с индукторами CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин или препаратами зверобоя) может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме крови.

**Ривароксабан (ксарелто)**, таблетки по 2,5, 10, 15, 20 мг.

**Пациентам с фибрилляцией предсердий** — 20 мг один раз в день.

---

**Для пациентов с нарушением функции почек** (клиренс креатинина 49—30 мл/мин.) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день. Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 20 мг.

**Рекомендованная начальная доза при лечении острого ТГВ или ТЭЛА** составляет 15 мг 2 раза в день в течение первых 3-х недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Продолжительность лечения: терапия ксарелто® должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск возможных осложнений.

**Профилактика венозных тромбозов при больших ортопедических операциях** — 10 мг 1 раз в сутки, продолжительность лечения — 5 недель после операции на тазобедренном суставе, 2 недели — на коленном суставе.

**После ОКС** — 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 12 месяцев.

**Апиксабан (эликвис)**, таблетки по 2,5, 5 мг.

**После эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов** — 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 32—38 дней и 10—14 дней соответственно.

**Фибрилляция предсердий** — 5 мг 2 раза в сутки; дозировку снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух и более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в крови >133 мкмоль/л.

**Лечение тромбоза глубоких вен и ТЭЛА** — 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки, для профилактики — по 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев [1; 5; 11; 12].

#### **НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ — антагонисты витамина К:**

- варфарин (Дания), 2,5 мг;
- синкумар (Венгрия), 2,0 мг;
- фенилин (Украина), 30,0 мг;
- варфарекс (Латвия), 3,0 и 5,0 мг.

Осуществляют свой антикоагулянтный эффект путем угнетения действия витамина К. В результате печень начинает синтезировать измененные факторы свертывания крови, которые не способны участвовать в процессе гемокоагуляции. Эти витамин-К-зависимые факторы свертывания крови (II, VII, IX, X) составляют протромбиновый комплекс.

### **Варфарин:**

- очень высокая биодоступность;
- быстро всасывается из ЖКТ и достигает максимальной концентрации в крови уже через 90 минут;
- циркулирующий в крови варфарин связан с протеинами (альбумин) и имеет период полувыведения от 36 до 42 часов;
- аккумулируется и метаболизируется в печени;
- начало противосвертывающего действия наблюдается через 36–72 ч. от начала приема препарата с развитием максимального эффекта на 5–7-й день от начала применения;
- после прекращения приема препарата восстановление активности витамин-К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4–5 дней;
- очень выражена индивидуальная вариабельность реакции на препарат среди пациентов.

На это влияют различные заболевания, лекарственные препараты, диета и т.д.:

- имеется генетическая резистентность к действию препарата (в этом случае, чтобы достигнуть антикоагулянтного эффекта, требуется увеличить дозу в 5–20 раз по сравнению со средней);
- мониторинг МНО (рекомендуется поддерживать интервал 2,0–3,0);
- много лекарственных взаимодействий.

### **Показания:**

- острый венозный тромбоз и ТЭЛА (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза;
- при электрической конверсии фибрилляции предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов сосудов;
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после ИМ и при мерцании предсердий.

### **Противопоказания:**

- беременность;
- тяжелые заболевания почек и печени;

- тромбоцитопения;
- угроза кровотечения;
- неадекватное психическое состояние пациента.

**Побочные эффекты:**

- кровотечения;
- некроз кожи — тромбоз венул и капилляров подкожно-жировой клетчатки, развивается на 3—8 день от начала лечения.

**Лекарственные взаимодействия  
Вещества, снижающие эффект варфарина [5]**

Название	Возможный механизм
<b>Сердечно-сосудистые ЛС</b>	
Колестирамин	Снижение всасывания варфарина и влияние на энтерогепатическую циркуляцию
Бозентан	Индукция преобразования варфарина в СУР2С9/СУР3А4 в печени
<b>Желудочно-кишечные ЛС</b>	
Апрепитант	Индукция преобразования варфарина в СУР2С9
Месалазин	Возможность снижения антикоагулянтного эффекта варфарина
Сукральфат	Вероятность уменьшения абсорбции варфарина
<b>Дерматологические препараты</b>	
Гризефульвин	Снижение антикоагулянтного эффекта кумаринов
Ретиноиды	Возможность снижения активности варфарина
<b>Противоинфекционные средства</b>	
Диклосациллин	Усиление метаболизма варфарина
Рифампицин	Усиление метаболизма варфарина. Необходимо избегать совместного применения данных препаратов
Противовирусные средства (невирапин, ритонавир)	Усиление метаболизма варфарина, опосредованного СУР2С9
Нафциллин	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
<b>Средства от мышечных, суставных и костных болей</b>	
Феназон	Индукция метаболизма ферментов, снижение концентрации варфарина в плазме. Может потребоваться увеличение дозировки варфарина
Рофекоксиб	Механизм взаимодействия неизвестен
<b>Средства, воздействующие на ЦНС</b>	
Барбитураты (например, фенобарбитал)	Усиление метаболизма варфарина
Противоэпилептические средства (карбамазепин, вальпроевая кислота, примидон)	Усиление метаболизма варфарина

Антидепрессанты (тразодон, миансерин)	В четырех случаях клинического использования было установлено, что взаимодействие тразодона и варфарина вызывало снижение ПВ и МНО, но механизм данного взаимодействия неизвестен. Механизм взаимодействия варфарина и миансерина также неизвестен
Глутетимид	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина вследствие усиления его метаболизма
Хлордiazепоксид	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
<b>Цитостатики</b>	
Аминоглутетимид	Усиление метаболизма варфарина
Азатиоприн	Снижение всасывания варфарина и повышение метаболизма варфарина
Меркаптопурин	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
Митоган	Возможно снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
<b>Иммунодепрессанты</b>	
Циклоспорин	Варфарин повышает уровень циклоспорина или усиливает его эффект, оказывая влияние на метаболизм циклоспорина
<b>Гиполипидемические средства</b>	
Колестирамин	Может снижать антикоагулянтный эффект варфарина вследствие уменьшения его абсорбции
<b>Диуретики</b>	
Спиронолактон, хлорталидон	Прием диуретиков в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свертываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов
<b>Средства народной медицины</b>	
Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)	Усиливает метаболизм варфарина, осуществляемый CYP3A4 и CYP1A2 (метаболизм R-варфарина), а также осуществляемый CYP2C9 (метаболизм S-варфарина). Влияние индукции ферментов может сохраняться в течение 2 нед. после окончания применения зверобоя продырявленного. В том случае, если пациент принимает препараты зверобоя продырявленного, следует измерить МНО и прекратить прием. Мониторинг МНО должен быть тщательным, т.к. его уровень может повыситься при отмене зверобоя продырявленного. После этого можно назначать варфарин
Женьшень (Panax ginseng)	Вероятна индукция преобразования варфарина в печени. Необходимо избегать совместного применения данных препаратов

<b>Продукты питания</b>	
Продукты питания, содержащие витамин К. Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах (например, зелень амаранта, кочанная капуста, авокадо, брокколи, брюссельская капуста, масло канола, лист шайо, лук, кориандр (кинза), огуречная кожура, цикорий, плоды киви, салат-латук, мята, зеленая горчица, оливковое масло, петрушка, горох, фисташки, красные морские водоросли, весенний лук, соевые бобы, листья чая (но не чай-напиток), зелень репы, кресс-салат, шпинат), поэтому при лечении варфарином следует с осторожностью принимать в пищу данные продукты	Ослабляют действие варфарина
<b>Витамины</b>	
Витамин С	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
Витамин К	Варфарин блокирует синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания

### **Вещества, усиливающие эффект варфарина [5]**

<b>Название</b>	<b>Возможный механизм</b>
<b>Препараты, влияющие на кровь и органы кроветворения</b>	
Абциксимаб, тирофибан, эптифибатид, клопидогрел, гепарин	Дополнительное воздействие на систему свертывания крови
<b>Препараты, влияющие на ЖКТ и обмен веществ</b>	
Циметидин	Выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома Р450 (циметидин можно заменить ранитидином или фамотидином), приводящее к снижению метаболизма варфарина
Глибенкламид	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Омепразол	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
<b>Препараты, воздействующие на ССС</b>	
Амиодарон	Снижение метаболизма варфарина после одной недели совместного приема. Данный эффект может сохраняться в течение 1–3 мес. после отмены амиодарона



Этакриновая кислота	Может усиливать эффект варфарина вследствие вытеснения варфарина из белковых связей
Гиполипидемические средства (флувастатин, симвастатин, розувастатин, гемфиброзил, безафибрат, клофибрат, ловастатин, фенофибрат)	Конкуренция за метаболизм, опосредованный CYP2C9 и CYP3A4
Пропафенон	Снижение метаболизма варфарина
Хинидин	Снижение синтеза факторов свертывания крови
Диазоксид	Может замещать варфарин, билирубин или другую высокосвязанную с белком субстанцию из белковых связей
Дигоксин	Усиление антикоагулянтного эффекта
Пропранолол	Усиление антикоагулянтного эффекта
Тиклопидин	Увеличение риска кровотечения. Необходимо мониторировать уровень МНО
Дипиридамо́л	Повышение уровня варфарина или дипиридамола вследствие потенцирования эффектов. Повышение риска кровотечений (геморрагий)
<b>Дерматологические средства</b>	
Миконазол (в т.ч. в форме геля для полости рта)	Снижение собственного клиренса варфарина и повышение свободной фракции варфарина в плазме; снижение метаболизма варфарина, опосредованного цитохромами P450
<b>Мочеполовая система и половые гормоны</b>	
Стероидные гормоны — анаболические и/или андрогенные (даназол, тестостерон)	Снижение метаболизма варфарина и/или прямое действие на системы коагуляции и фибринолиза
<b>Гормоны для системного применения</b>	
Средства, действующие на щитовидную железу	Усиление метаболизма витамин-К-зависимых факторов свертывания
Глюкагон	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
<b>Противоподагрические средства</b>	
Аллопуринол	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Сульфинпиразон	Усиление антикоагулянтного эффекта вследствие снижения его метаболизма и ослабления связей с белками
<b>Противоинфекционные средства</b>	
Пенициллины в больших дозах (клоксациллин, амоксициллин)	Возможность повышения вероятности кровотечения, включая кровотечения из десен, носа, появление нетипичных кровоподтеков или темный стул

Тетрациклины	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина
Сульфаниламиды (сульфаметизол, сульфафуразол, сульфафеназол)	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина
Хинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, грепафлоксацин, налиндиксовая кислота)	Снижение метаболизма варфарина
Макролиды (азитромицин, klarитромицин, эритромицин, рокситромицин)	Снижение метаболизма варфарина
Противогрибковые средства (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, метронидазол)	Снижение метаболизма варфарина
Хлорамфеникол	Снижение метаболизма варфарина, выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома P450
Цефалоспорины (цефамандол, цефалексин, цефменоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим)	Усиление эффекта варфарина вследствие подавления синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания крови и других механизмов
Сульфаметоксазол + триметоприм	Снижение метаболизма варфарина и вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками
<b>Антигельминтные средства</b>	
Левамизол	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
<b>Противокашлевые средства центрального действия</b>	
Кодеин	Комбинация кодеина и парацетамола усиливает активность варфарина
<b>Средства от мышечных, суставных и костных болей</b>	
Ацетилсалициловая кислота	Вытеснение варфарина из альбуминов плазмы, ограничение метаболизма варфарина
НПВС — включая азапропазон, индометацин, оксифенбутазон, пироксикам, сулиндак, толметин, фепразон, целекоксиб (за исключением ингибиторов ЦОГ-2)	Конкуренция за метаболизм, осуществляемый ферментами цитохрома P450CYP2C9
Лефлуномид	Ограничение метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9
Парацетамол (ацетаминофен) (особенно после 1—2 непостоянных приемов)	Ограничение метаболизма варфарина или влияние на образование факторов свертывания (данный эффект не проявляется при приеме менее 2 г парацетамола в день)

Фенилбутазон	Снижение метаболизма варфарина, вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками. Данную комбинацию следует избегать
Наркотические анальгетики (декспропроксифен)	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
<b>Препараты, воздействующие на ЦНС</b>	
Противоэпилептические средства (фосфенитоин, фенитоин)	Вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками, повышение метаболизма варфарина
Трамадол	Конкуренция за метаболизм, опосредованный цитохромом P450 3A4
Антидепрессанты: СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин)	Ограничение метаболизма варфарина. Полагают, что СИОЗС ограничивают изофермент цитохрома P450 CYP2C9. Он является ферментом, который метаболизирует наиболее сильнодействующий изомер S-варфарин. Кроме того, и СИОЗС, и варфарин прочно связываются с альбумином. При наличии обоих увеличивается возможность вытеснения одного из соединений из альбумина
Хлоралгидрат	Механизм взаимодействия неизвестен
<b>Цитостатики</b>	
Фторурацил	Снижение синтеза ферментов цитохрома P450 CYP2C9, метаболизирующих варфарин
Капецитабин	Снижение изоферментов CYP2C9
Иматиниб	Конкурентное подавление изофермента CYP3A4 и подавление метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9 и CYP2D6
Ифосфамид	Подавление CYP3A4
Тамоксифен	Тамоксифен, ингибитор CYP2C9, может повышать концентрацию варфарина в сыворотке вследствие снижения его метаболизма
Метотрексат	Усиление эффекта варфарина вследствие снижения синтеза прокоагулянтных факторов в печени
Тегафур	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Трастузумаб	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Флутамид	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Циклофосфамид	Вероятность изменения антикоагулянтного эффекта варфарина, т.к. циклофосфамид является противоопухолевым средством
<b>Цитотоксические препараты</b>	
Этопозид	Возможно усиление антикоагулянтного эффекта кумаринов

<b>Иммуномодуляторы</b>	
Альфа- и бета-интерферон	Увеличение антикоагулянтного эффекта и повышение концентрации варфарина в сыворотке вызывает необходимость снижения дозировки варфарина
<b>Препараты для лечения зависимости</b>	
Дисульфирам	Снижение метаболизма варфарина
<b>Диуретики</b>	
Метолазон	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Тиениловая кислота	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
<b>Препараты для лечения бронхиальной астмы</b>	
Зафирлукаст	Повышение уровня или усиление эффекта зафирлукаста на фоне приема варфарина вследствие изменения метаболизма зафирлукаста
<b>Сахаропонижающие средства</b>	
Троглитазон	Снижение уровня или ослабление эффекта варфарина вследствие изменения метаболизма варфарина
<b>Вакцины</b>	
Противогриппозная вакцина	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина
<b>Противомалярийные средства</b>	
Прогуанил	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина по данным отдельных сообщений
<b>Продукты питания</b>	
Клюква	Клюква снижает метаболизм варфарина, опосредованный CYP2C9
Тонизирующие напитки, содержащие хинин	Употребление большого количества тонизирующих напитков, содержащих хинин, может повлечь за собой необходимость снижения дозировки варфарина. Данное взаимодействие может быть объяснено снижением синтеза в печени прокоагулянтных факторов хинином
Гинкго (Ginkgo biloba), чеснок (Allium sativum), дягиль лекарственный (Angelica sinensis), папайя (Carica papaya), шалфей (Salvia miltiorrhiza)	Потенцирование антикоагулянтного/ антитромбоцитарного эффекта может увеличить риск кровотечений

**Вещества, снижающие или усиливающие эффект варфарина [5]**

Название	Возможный механизм
<b>Препараты, воздействующие на ССС</b>	
Дизопирамид	Может ослабить или усилить антикоагулянтный эффект варфарина
<b>БАД</b>	
Коэнзим Q10	Коэнзим Q10 может усиливать или подавлять эффект варфарина из-за сходства химической структуры коэнзима Q10 и витамина К
<b>Прочие вещества</b>	
Алкоголь (этанол)	Ингибирование или индукция метаболизма варфарина

**Подготовка пациента, принимающего варфарин, к плановым оперативным вмешательствам**

1. Определить МНО за неделю до назначенной операции.
2. Прекратить прием варфарина за 1–5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики п/к вводят низкомолекулярный гепарин. Длительность паузы в приеме варфарина зависит от МНО. Прием варфарина прекращают:
  - за 5 дней до операции, если МНО >4;
  - за 3 дня до операции, если МНО от 3 до 4;
  - за 2 дня до операции, если МНО от 2 до 3.
3. Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5–1 мг витамина К<sub>1</sub> перорально или в/в, если МНО >1,8.
4. Принять во внимание необходимость инфузии НФГ или профилактического введения НМГ в день операции.
5. Продолжить п/к введение НМГ в течение 5–7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина.
6. Продолжить прием варфарина с обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших операций и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание, после крупных операций.

**Подготовка пациента, принимающего варфарин, к экстренным оперативным вмешательствам****До операции:**

1. Отменить варфарин.
2. Контроль МНО.
3. Витамин К (викасол) в дозе 10 мг путем медленной в/в инфузии.
4. Переливание концентратов факторов протромбинового комплекса,

или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. При необходимости — повторное введение витамина К каждые 12 часов.

5. Аминокaproновая кислота 5% — 200 мл внутривенно.

#### **После операции:**

1. Если нет кровотечения, назначаются НМГ или НМГ в сочетании с варфарином.

2. При продолжающемся кровотечении — гемостатическая терапия, тромбоцитарная масса (2—3 дозы), антифибринолитики (эпсилон-аминокaproновая кислота 200—600 мл, гордокс 500—3 млн. ед.), контроль МНО [1; 5].

### **Отмена дезагрегантов и антикоагулянтов перед плановыми оперативными вмешательствами**

Препарат	Срок отмены
Ацетилсалициловая кислота	5—7 суток
Клопидогрел	5—7 суток
Тикагрелор	5—7 суток
НМГ	1—2 суток
Гепарин	Можно не отменять
Ривароксабан	2 суток
Дабигатран	2—4 суток
Варфарин	1—5 дней: за 5 дней, если МНО > 4,0; за 3 дня, если МНО от 3,0 до 4,0; за 2 дня, если МНО от 2,0 до 3,0

### **СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ**

#### Классификация гемостатиков:

1. **Местного действия:** тромбин, пленка фибринная, губка гемостатическая, губка гемостатическая коллагеновая, гемостатическая марля, свечи антисептические биологические, адреномиметики, перекись водорода, вяжущие средства (ацетат свинца, алюминиевые квасцы, нитрат серебра), тахокомб.

**Тромбин** — фермент, полученный из донорской крови. Это естественный компонент свертывающей системы крови. В виде порошка применяется только местно, так как при в/в и в/м введении вызывает системный тромбоз. Применяют при кровотечении из мелких сосудов и паренхиматозных орга-

нов. Иногда назначают внутрь при желудочных кровотечениях. При этом нейтрализуют антацидными препаратами желудочный сок за 10 минут до приема препарата.

**Пленка фибринная** — фибрин получают из фибриногена плазмы крови человека. Пленка фибринная оказывает гемостатическое действие, стимулирует процесс регенерации тканей и ускоряет заживление ран. В организме пленка рассасывается.

**Гемостатическая губка** представляет собой вспененный, специально обработанный желатин, получаемый из свиных кож. Гемостатическое действие основано на повреждении тромбоцитов на поверхности остова желатина, что активирует процесс свертывания. Препарат вызывает также тампонирующий эффект. Распадается и рассасывается в организме приблизительно за 4 недели. Кусочек губки помещается на место кровотечения и прижимается.

**Губка гемостатическая коллагеновая.** Готовят из коллагена, фурацилина и борной кислоты. Сухая пористая масса в виде пластин 5\*5, 10\*10 см. В ране полностью рассасывается. Оказывает гемостатическое, антисептическое действие, стимулирует регенерацию тканей.

**Гемостатическая марля** — хирургическая марля, обработанная окисью азота. Усиливает свертывание крови вследствие реакции между гемоглобином и целлюлозной кислотой. В контакте с кровью становится липкой и клееподобной и т.о. создает механическую блокаду, которая стимулирует образование сгустка.

**Свечи антисептические биологические** — сухая смесь бычьей плазмы, тромбопластина, левомицетина, новокаина. Применение — геморроидальные кровотечения.

**Перекись водорода (3%).** Очищает рану и усиливает переход фибриногена в фибрин.

Обладает бактерицидным действием.

**Адреномиметики** — адреналин, эфедрин. Вызывают сужение сосудов. Применяются местно, с тампонадой.

**Вяжущие средства** — соли металлов — образуют альбуминатную пленку, которая, сокращаясь, вызывает местное сужение сосудов, снижает их проницаемость.

**Тахокомб** состоит из конского коллагена, человеческого фибриногена, бычьего тромбина, бычьего апротинина. Это покрытая фибриногеном коллагеновая пластина, готовая к немедленному употреблению. При контакте препарата с кровоточащей поверхностью или жидкостями организма

---

высвобождаются факторы свертывания крови. Тромбин превращает фибриноген в нити фибрина, липкий и эластичный сгусток. Апротинин ингибирует фибринолиз и стабилизирует сгусток фибрина до того момента, пока его не заменит соединительная ткань. Коллаген стимулирует агрегацию т/ц. Применение: паренхиматозные кровотечения, для остановки кровотечения в ЛОР-практике, в гинекологии, урологии, сосудистой хирургии [1; 5; 8; 9; 11; 12].

**2. Системного действия:** фибриноген, витамин К и его синтетический аналог — викасол, препараты кальция (кальция хлорид), медицинский желатин, андроксон, протамина сульфат, антигемофильные факторы (октави, октанайн).

**Фибриноген** — стерильная фракция плазмы человека. Механизм действия: под влиянием тромбина переходит в фибрин. Вводят в/в при гипо- и афибриногенемии, при кровотечении в хирургии, онкологии, гинекологии. Назначается одновременно с ингибиторами фибринолиза.

**Кальция хлорид.** Естественный фактор свертывания крови. Обеспечивает также нормальную плотность капилляров и тонус сосудов. Эффективен при гипокальциемии, при переливании цитратной крови, при капилляротоксикозах и капилляропатиях. Вводят только внутривенно, осторожно, медленно.

**Витамин К** — антигеморрагический витамин, викасол (менадиона натрия бисульфит) является синтетическим аналогом витамина К. Принимает участие в синтезе протромбина и проконвертина в печени, активирует коагулянтное звено гемостаза, особенно при дефиците синтеза факторов свертывания. Показания: кровоточивость, геморрагические диатезы, специфический антагонист при кровотечениях, связанных с приемом или отравлением непрямых антикоагулянтов. Формы выпуска: раствор для в/м введения (10 мг/1 мл) и таблетки по 15 мг. Взрослым при приеме внутрь — 15—60 мг/сут., в/м — 15—30 мг/сут. Эффект проявляется через 12—18 ч. после в/м введения. Назначают длительно до 2-х месяцев. При гемофилии назначают препараты человеческих факторов свертывания IX — октанайн и VIII — октави, дозу устанавливают индивидуально.

**Этамзилат (дицинон)** — стимулирует образование тромбоцитов и их выход из костного мозга. Активирует образование тканевого тромбопластина (фактор III) в месте повреждения мелких сосудов, способствует адгезии и агрегации тромбоцитов, уменьшает кровоточивость. Обладая антигялуронидазной активностью и стабилизируя аскорбиновую кислоту, препятствует расщеплению и способствует образованию в сосудистой



стенке мукополисахаридов с большой молекулярной массой, повышает резистентность капилляров, уменьшает их хрупкость, нормализует проницаемость при патологических процессах. Уменьшает выход жидкости и диapedез форменных элементов крови из сосудистого русла, улучшает микроциркуляцию [1; 5].

**Протамина сульфат** — специфический антагонист гепарина, 1 мг которого нейтрализует 80—120 ЕД гепарина в крови. Образующийся при в/в введении комплекс протамин-гепарин может разрушаться с высвобождением гепарина. После в/в введения действие наступает мгновенно и продолжается в течение 2 ч. [1; 5].

**Идаруцизумаб (праксбайнд)** — антидот дабигатрана этексилата (прадакса). Это рекомбинантное моноклональное антитело, связывающее Fab (fragment antigen binding) фрагментом дабигатран. Fab-фрагмент этого антитела непосредственно соединяется с дабигатраном и обладает очень высоким сродством, которое в 350 раз выше, чем при связи с тромбином. Идаруцизумаб связывается только с молекулами дабигатрана, нейтрализуя их антикоагулянтный эффект без влияния на каскад свертываемости. В исследованиях этот препарат в течение 4 часов полностью восстанавливает функцию свертывания у 89% участников. Используется при необходимости быстрой отмены антикоагулирующего действия этого препарата перед проведением неотложных процедур или в случае угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения.

Необходимая доза 5 г идаруцизумаба вводится внутривенно в виде двух болюсов по 50 мл, каждый из которых содержит 2,5 г идаруцизумаба, с перерывом не более 15 минут. Доза 5 г идаруцизумаба немедленно нейтрализует антикоагулянтное действие дабигатрана у всех пациентов.

**Андексанет альфа** — антидот ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, аписабан, фондапаринукс, НМГ). Представляет собой рекомбинантную молекулу человеческого Ха-фактора, в которой в активном центре аминокислота серин заменена на аланин для инактивации каталитической активности. Также из молекулы удален домен, необходимый для встраивания молекулы в мембрану (для предотвращения ее встраивания в протромбиназный комплекс). Также блокирует способность непрямых ингибиторов Ха-фактора (фондапаринукса и НМГ) связываться с антитромбином III, тем самым нивелируя их антикоагулянтный эффект. Основные замены: 1) в положении 419 в ка-Андексанет связывает ингибиторы Ха-фактора с той же аффинностью, что и нативный Ха-фактор. Вводится внутривенно [7; 10].

---

## Ингибиторы фибринолиза

**1. Аминокапроновая кислота** — ингибирует активаторы профибринолизина и тормозит его превращение в фибринолизин. Тормозит активирующее действие стрептокиназы, урокиназы и тканевых киназ на фибринолиз. Нейтрализует эффекты калликреина, трипсина и гиалуронидазы, уменьшает проницаемость капилляров. Стимулирует образование тромбоцитов, сенсibiliзирует тромбоцитарные рецепторы к тромбину, тромбоксану  $A_2$  и другим эндогенным агрегантам. Оказывает системный гемостатический эффект при кровотечениях, обусловленных повышенной фибринолитической активностью плазмы. Обладает противоаллергической активностью, улучшает антиоксидационную функцию печени. **Показания:** кровотечения (гиперфибринолиз, гипо- и афибриногенемия); кровотечения при хирургических вмешательствах на органах, богатых активаторами фибринолиза (легкие, щитовидная железа, желудок, шейка матки, предстательная железа); заболевания внутренних органов с геморрагическим синдромом; преждевременная отслойка плаценты, осложненный аборт; для предупреждения вторичной гипофибриногенемии при массивных переливаниях консервированной крови.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, гиперкоагуляционные состояния со склонностью к тромбообразованию и эмболии, хроническая почечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, ДВС-синдром, беременность.

**Побочные действия:** рабдомиолиз, миоглобинурия, острая почечная недостаточность, субэндокардиальное кровоизлияние, тошнота, диарея, судороги, снижение АД, ортостатическая гипотензия, головная боль, головокружение, шум в ушах, заложенность носа, кожные высыпания.

**Пути введения:** в/в капельно, внутрь, местно.

**2. Транексамовая кислота (транексам)** — противовоспалительное, противоаллергическое, антифибринолитическое действие.

Конкурентно ингибирует активатор пламиногена, в более высоких концентрациях — связывает плазмин. Удлиняет тромбиновое время. Тормозит образование кининов и других пептидов, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях. Антифибринолитическая концентрация в различных тканях сохраняется в течение 17 ч., в плазме — до 7—8 ч.

**Показания:** кровотечения, обусловленные повышением общего и местного фибринолиза (лечение и профилактика): гемофилия, геморрагические осложнения фибринолитической терапии, тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, лейкоз, кровотечение во время операции

и в послеоперационном периоде, маточное при родах, легочное, носовое, желудочно-кишечное, мено- и метроррагии, макрогематурия, обусловленная кровотечением из нижних отделов мочевыводящей системы; афтозный стоматит, ангина, ларингофарингит, наследственный ангионевротический отек, экзема, аллергический дерматит, крапивница, лекарственная и токсическая сыпь.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, субарахноидальное кровоизлияние, почечная недостаточность, тромбофилические состояния (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболический синдром, инфаркт миокарда), нарушение цветового зрения.

**Побочные действия:** диспептические явления (анорексия, тошнота, рвота, диарея), головокружение, слабость, сонливость, тахикардия, боль в грудной клетке, гипотензия (при быстром в/в введении), нарушение цветового зрения, кожные аллергические реакции.

**Взаимодействие:** несовместима с урокиназой, норадреналином битартратом, дезоксиэпинефрином гидрохлоридом, метармином битартратом, дипиридамолом, диазепамом. В растворе транексамовая кислота реагирует (нельзя смешивать) с антибиотиками (бензилпенициллин, тетрациклины), белками крови.

**3. Апротинин (гордокс, контрикал)** — ЛС, получаемое из органов (легкие и др.) крупного рогатого скота.

Апротинин является ингибитором протеолитических ферментов широкого спектра действия, обладающим антифибринолитическими свойствами. Образует обратимые стехиометрические комплексы — ингибиторы ферментов, — апротинин подавляет активность плазменного и тканевого калликреина, трипсина, плазмина и др., снижая фибринолитическую активность крови, т.о. оказывая гемостатическое действие при коагулопатиях. Апротинин модулирует системную воспалительную реакцию, возникающую при операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения. Системная воспалительная реакция ведет к взаимосвязанной активации систем гемостаза, фибринолиза, активации клеточного и гуморального ответа. Апротинин, ингибируя многочисленные медиаторы (калликреин, плазмин, трипсин и др.), ослабляет воспалительную реакцию, уменьшает фибринолиз и образование тромбина.

Апротинин ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов и поддерживает гомеостаз гликопротеинов. Апротинин уменьшает потерю гликопротеинов Ib, IIb, IIIa тромбоцитами и препятствует экспрессии провоспалительных адгезивных гликопротеинов гранулоцитами.

---

**Показания:**

— профилактика интраоперационной кровопотери и уменьшение объема гемотрансфузии при проведении АКШ с использованием аппарата искусственного кровообращения у взрослых пациентов;

— панкреатит, панкреонекроз;

— кровотечение на фоне гиперфибринолиза — посттравматическое, послеоперационное (особенно при операциях на предстательной железе, легких), до, после и во время родов (в т.ч. при эмболии околоплодными водами); полименорея;

— ангионевротический отек;

— шок (токсический, травматический, ожоговый, геморрагический);

— обширные и глубокие травматические повреждения тканей;

— коагулопатии;

— профилактика послеоперационных легочных эмболий и кровотечений; жировой эмболии при политравмах, особенно при переломах нижних конечностей и костей черепа;

— профилактика послеоперационного паротита.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, ДВС-синдром; беременность (I и III триместры); период грудного вскармливания; возраст до 18 лет.

**Побочные действия:** аллергические реакции, ишемия миокарда, тромбозы, психозы.

Форма выпуска — раствор для в/в введения [1; 4; 5; 6].

**СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 1**

В стоматологическую клинику обратился пациент 68 лет для удаления «зуба мудрости».

В анамнезе: клапанная болезнь сердца; протез аортального клапана; постоянная форма фибрилляции предсердий; ХСН II Аст, II ф. кл. СД 2 типа. Пациент получает следующую терапию: эналаприл — 20 мг 2 раза в день, бисопролол — 10 мг 1 раз в день, симvastатин — 40 мг в сутки, тромбо-асс — 100 мг 1 раз в день, торасемид — 5 мг 1 раз в день, варфарин — 5 мг в сутки. Последний результат МНО — 3,0 (7 дней назад).

**Вопросы:**

1. Назовите препарат, на фоне приема которого есть риск развития кровотечений, в т.ч. при проведении стоматологических процедур.

2. Как проводить контроль безопасности лечения данным препаратом?

3. Предложите рациональную тактику ведения данного пациента врачом-стоматологом.

**ОТВЕТ:**

1. Варфарин.
2. Контроль МНО.

3. Учитывая сопутствующую патологию и высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО), пациенту необходимо выполнить экстракцию зуба в условиях стационара.

За 3 дня до экстракции зуба прекратить прием варфарина и для профилактики тромбоэмболических осложнений подключить к лечению низкомолекулярный гепарин (НМГ) клексан — 40 мг 1 раз в день подкожно. Последняя инъекция НМГ — за 12 часов до процедуры.

Продолжить п/к введение НМГ в течение 5–7 дней после экстракции зуба с сопутствующим восстановленным приемом варфарина в дозе 5 мг в сутки. Контроль МНО должен быть начат через 2–3 дня после начала приема варфарина. По достижении целевого МНО — отменить НМГ.

**СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 2**

Пациент, 50 лет. 1 день назад выполнена экстракция зуба, лунка постоянно кровит, в связи с чем обратился к стоматологу.

В анамнезе: постоянная форма фибрилляции предсердий, ГБ, ИБС, стенокардия II ф. кл. Принимает варфарин в дозе 6,25 мг в сутки.

Перед обращением в стоматологическую клинику выполнил измерение МНО — 3,5.

**Вопросы:**

1. Назовите препарат — виновник данного осложнения.
2. Как проводить контроль эффективности лечения данным препаратом?
3. Предложите рациональную тактику ведения данного пациента врачом-стоматологом.

**ОТВЕТ:**

1. Варфарин.
2. Оценка МНО.

3. Гемостаза в данном случае можно достичь средствами локального действия (тугой тампонадой стерильной марлей, применением гемостатической губки, ушиванием раны, обработкой 4,8% раствором транексамовой кислоты или 25% раствором эpsilon-аминокапроновой кислоты).

---

Введение викасола 30 мг внутримышечно. Консультация кардиолога и контроль МНО в экстренном порядке для коррекции дозы варфарина.

### **СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 3**

Пациент, 44 года. Поступил в неотложном порядке в отделение челюстно-лицевой хирургии с флегмоной нижней челюсти. Пациенту планируется неотложное оперативное вмешательство.

В анамнезе: клапанная болезнь сердца ревматического генеза, протез митрального клапана. Постоянно принимает варфарин в дозе 7,5 мг в сутки.

#### **Вопросы:**

1. Определите, к какой фармакологической группе относится препарат варфарин, назовите механизм действия препарата.
2. Назовите показания для назначения варфарина у данного пациента.
3. Перечислите побочные эффекты, характерные для данного препарата.
4. Назовите тактику ведения пациента при проведении неотложного оперативного вмешательства.

#### **ОТВЕТ:**

1. Варфарин — непрямой антикоагулянт, блокирует в печени синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижает их концентрацию в плазме и замедляет процесс свертывания крови.
2. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца.
3. Кровотечения, рвота, тошнота, диарея, васкулит, некроз кожи, алопеция, сыпь, зуд, повышение уровня печеночных ферментов, желтуха, холестериновая эмболия.
4. Тактика ведения пациента.

#### **До операции:**

1. Необходимо отменить варфарин.
2. Провести контроль МНО.
3. Витамин К (викасол) в дозе 2,5—5 мг путем медленной в/в инфузии. При необходимости — повторное введение каждые 12 часов.
4. Переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы.

### **После операции:**

1. При отсутствии кровотечения: пациентам с умеренным риском послеоперационного кровотечения назначаются НМГ через 12 часов после операции, пациентам с высоким риском послеоперационного кровотечения — через 24—48 часов после операции. Терапия варфарином может быть возобновлена у большинства пациентов через 12—24 ч. после операции при условии, что нет никаких признаков продолжающегося кровотечения и достигнут адекватный гемостаз. Контроль МНО должен быть начат после двух — трех суток приема варфарина. Применение НМГ должно быть продолжено после операции до тех пор, пока МНО на фоне приема варфарина не будет зафиксировано в терапевтическом диапазоне в течение, по крайней мере, двух дней подряд.

2. При продолжающемся кровотечении — гемостатическая терапия, тромбоцитарная масса (2—3 дозы), антифибринолитики (эпсилон-аминокапроновая кислота — 200—600 мл, гордокс — 500—3 млн. ед.), контроль МНО.

### **ТЕСТЫ**

1. ЭФФЕКТИВНЫЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, КОТОРЫЙ НЕОБРАТИМО ИНГИБИРУЕТ ЦОГ-1:

- а) целекоксиб;
- б) тикагрелор;
- с) ацетилсалициловая кислота;
- д) дабигатрана этексилат;
- е) ацетаминофен.

2. К ОБРАТИМЫМ ИНГИБИТОРАМ P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> РЕЦЕПТОРОВ ОТНОСЯТСЯ:

- а) тикагрелор;
- б) тиклопидин;
- с) кангрелор;
- д) клопидогрел;
- е) прасугрел.

3. ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ:

- а) фондапаринукс натрия;
- б) ацетилсалициловая кислота;
- с) пентоксифиллин;
- д) клопидогрел;
- е) варфарин.

---

4. БЛОКАДА ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБОКСАНА А<sub>2</sub> ПОД ДЕЙСТВИЕМ АСПИРИНА СОХРАНЯЕТСЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ:

- a) 3—5 дней;
- b) 5—10 дней;
- c) 3—14 дней;
- d) 7—10 дней;
- e) 3—7 дней.

5. МИНИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНАЯ ДОЗА АСПИРИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ:

- a) 50 мг;
- b) 75 мг;
- c) 100 мг;
- d) 160 мг;
- e) 300 мг.

6. ДЛЯ БЫСТРОГО И ПОЛНОГО ИНГИБИРОВАНИЯ ТРОМБОКСАН А<sub>2</sub>-ЗАВИСИМОЙ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВУЮ КИСЛОТУ НАЗНАЧАЮТ В ДОЗЕ:

- a) 150—300 мг;
- b) 100—300 мг;
- c) 160—325 мг;
- d) 150—500 мг;
- e) 160—350 мг.

7. ТЕСТ, ПОЗВОЛЯЮЩИЙ ОБЪЕКТИВНО КОНТРОЛИРОВАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ НЕПРЯМЫМИ (ОРАЛЬНЫМИ) АНТИКОАГУЛЯНТАМИ:

- a) контроль уровня тромбоцитов;
- b) МНО;
- c) АЧТВ;
- d) коагулограмма;
- e) ПТИ.

8. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ВАРФАРИНА:

- a) употребление этанола;
- b) беременность;
- c) сахарный диабет;
- d) МНО менее 1,5;
- e) активное значимое кровотечение.

9. ДЛЯ БОЛЬШИНСТВА КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ДИАПАЗОН МНО СОСТАВЛЯЕТ:



- а) от 2 до 3;
- б) от 2 до 3,5;
- в) от 1,5 до 3;
- г) от 2 до 4;
- е) от 1,8 до 4.

10. НАИБОЛЕЕ БЕЗОПАСНЫМ АНТИКОАГУЛЯНТОМ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ЯВЛЯЕТСЯ:

- а) гепарин;
- б) эноксапарин натрия;
- в) варфарин;
- г) дабигатрана этексилат;
- е) апиксабан.

11. ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫМ ПРЯМЫМ ИНГИБИТОРОМ Ха-ФАКТОРА ЯВЛЯЕТСЯ:

- а) дабигатрана этексилат;
- б) ривароксабан;
- в) бивалирудин;
- г) надропарин кальция;
- е) апиксабан.

## ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ТЕМЫ

### Основная литература

Учебники:

1. Клиническая фармакология: учебник / В. Г. Кукуес и др.; под ред. В. Г. Кукуеса, Д. А. Сычева. – 5-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1024 с.: ил.

Электронные базы данных:

2. Стандарты медицинской помощи: <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=standarts3&mod2=db1>.

3. Протоколы ведения больных: <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=protocols3&mod2=db1>.

4. Государственный реестр лекарственных средств: <http://www.drugreg.ru/Bases/WebReestrQuery.asp>.

5. Российская энциклопедия лекарств (РЛС): <http://www.rlsnet.ru>.

6. Сайт «Формулярная система России». <http://www.formular.ru>.

7. Администрация по продуктам и лекарствам США (FDA): <http://www.fda.gov>.

---

Электронные учебные издания:

8. Consilium medicum: <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium>.

9. Вестник доказательной медицины: <http://www.evidence-update.ru/>.

10. Специализированный медицинский журнал «Атеротромбоз». — 2016. — № 1. — С. 81—94.

Дополнительная литература:

Литература для углубленного изучения, подготовки рефератов:

12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XI—XV (ежегодно). — М.: 2010—2015. — 1000 с.

## 6. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АГ</b>	артериальная гипертензия
<b>ГКС</b>	глюкокортикостероиды
<b>ЖНВЛС</b>	жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства
<b>ЛП</b>	лекарственный препарат
<b>МНН</b>	международное непатентованное название
<b>НЛР</b>	нежелательные лекарственные реакции
<b>НПВП</b>	нестероидный противовоспалительный препарат
<b>ЦОГ</b>	циклооксигеназа



*Учебное издание*

*Составители:*

Надежда Владимировна Изможерова

Анна Андреевна Курындина

Наталья Владимировна Тагильцева

Елена Игоревна Гаврилова

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебное пособие

Часть 1

ISBN 978-5-89895-856-5

*Редактор Е. Бортникова*

*Корректор Л. Моисеева*

*Дизайн, верстка И. Дзигунова*

Издательство УГМУ

г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, каб. 310

Тел.: (343) 214-85-65

E-mail: [pressa@usma.ru](mailto:pressa@usma.ru)

Подписано в печать 18.12.2018. Формат 60×84/16  
Бумага офсетная. Печать цифровая. Усл. печ. л. 6,3  
Тираж 100 экз. Заказ № 186

Отпечатано в типографии «Юника»

620014, г. Екатеринбург, ул. Московская, 29

Тел.: +7 (343) 371-16-12