

учитывая не только генетические особенности пациента, но и рост, вес, пол, сопутствующую лекарственную терапию, наличие печеночной и почечной недостаточности и другие особенности. Применение данного алгоритма не исключает необходимость контроля МНО и титрование дозы варфарина, но может сократить количество шагов титрования.

Прямые пероральные антикоагулянты

ПОАК представляют собой альтернативу традиционным пероральным АК — антагонистам витамина К. В клинических исследованиях ПОАК демонстрируют эквивалентную антитромботическую эффективность с более предпочтительным профилем безопасности по сравнению с традиционной терапией варфарином. В отличие от варфарина, при применении ПОАК не требуется рутинный коагулологический контроль МНО, отмечается меньшее количество взаимодействий с другими лекарствами и пищевыми продуктами. Более короткий период полувыведения ПОАК, с одной стороны, позволяет быстрее восстановить баланс свертывающей и противосвертывающей системы, сократить срок отмены перед плановыми оперативными вмешательствами. С другой стороны, низкая приверженность регулярному приему АК у многих пациентов и короткий период полувыведения ПОАК могут приводить к быстрой потере антикоагулянтного эффекта и повышению риска тромбозов.

ПОАК принято классифицировать по механизму действия:

- прямые ингибиторы тромбина (фактора свертывания IIa) — дабигатрана этексилат (Дабигатран*);
- ингибиторы фактора свертывания Xa — ривароксабан, апиксабан.

ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТ (ДАБИГАТРАН*)

Механизм действия и фармакологические эффекты

Дабигатрана этексилат (Дабигатран*) — единственный зарегистрированный ПОАК из группы прямых ингибиторов тромбина. Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови. Так как тромбин в процессе коагуляции превращает фибриноген в фибрин, угнетение активности тромбина препятствует образованию тромба. Дабигатрана этексилат (Дабигатран*) оказывает ингибирующее воздействие на свободный тромбин, тромбин, связанный с фибриновым сгустком, и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика

После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в ЖКТ и путем гидролиза, катализируемого эстеразами в печени и плазме крови, превращается в дабигатран.

Абсолютная биодоступность дабигатрана после приема внутрь дабигатрана этексилата составляла приблизительно 6,5%. Максимальная плазменная концентрация (C_{\max}) достигается в течение 0,5 и 2,0 ч после приема препарата.

При пероральном приеме таблеток без гидроксипропилметилцеллюлозной оболочки капсулы биодоступность может возрасти на 75% после однократного приема и на 37% в равновесном состоянии по сравнению с биодоступностью при применении референтной капсульной лекарственной формы. Поэтому следует всегда сохранять целостность капсул из гидроксипропилметилцеллюлозы при клиническом применении для предотвращения случайного повышения биодоступности дабигатрана этексилата.

Наблюдалась низкая (34–35%), независимая от концентрации степень связывания дабигатрана с белками плазмы крови. Объем распределения дабигатрана составляет 60–70 л и превосходит объем общего содержания воды в организме, что указывает на умеренное распределение дабигатрана в тканях.

После внутривенного введения дабигатрана этексилат (Дабигатран*) выводится главным образом почками (85%).

Период полувыведения составляет около 12–14 ч. Период полувыведения удлиняется при нарушении функции почек.

Показания

- Первичная профилактика ВТЭО у взрослых пациентов, перенесших плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или тотальное эндопротезирование коленного сустава.
- Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска.
- Лечение и профилактика рецидивов острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.

Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к дабигатрану этексилату (Дабигатрану*) или к любому из вспомогательных веществ.
- Тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин).
- Активное клинически значимое кровотечение.
- Поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 мес до начала терапии.
- Наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые аномалии.
- Одновременное назначение любых других АК, в том числе НФГ, НМГ (эноксапарина натрия, далтепарина натрия и др.), производных гепарина (фондапаринукса натрия и др.), пероральных АК (варфарина, ривароксабана, апиксабана и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на дабигатрану этексилат (Дабигатран*) или в случае применения НФГ в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий.
- Одновременное назначение мощных ингибиторов Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона.
- Нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость.
- Наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют).

Нежелательные реакции

При применении дабигатрана этексилата (Дабигатрана[®]) часто наблюдаются геморрагические осложнения, в том числе носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения.

Взаимодействия

Дабигатрана этексилат является субстратом эффлюксного белка-переносчика P-гликопротеина. Ожидается, что одновременное назначение ингибиторов P-гликопротеина приводит к повышению концентраций дабигатрана в плазме крови.

Если не указано иное, при одновременном применении дабигатрана этексилата (Дабигатрана[®]) и мощных ингибиторов P-гликопротеина необходимо тщательное клиническое наблюдение (в отношении признаков кровотечения или анемии). При одновременном применении дабигатрана этексилата (Дабигатрана[®]) с некоторыми ингибиторами P-гликопротеина может потребоваться снижение дозы. Совместное применение дабигатрана этексилата (Дабигатрана[®]) с сильными ингибиторами гликопротеина P (кетоконазолом, итраконазолом, циклоспорином, дронедароном) противопоказано.

Большое значение имеют фармакодинамические взаимодействия дабигатрана этексилата (Дабигатрана[®]) с другими антитромботическими препаратами и другими препаратами, повышающими риск кровотечения (НПВС при длительном применении). СИОЗС или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина также повышают риск кровотечений у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат (Дабигатран[®]).

Способ применения и дозы

Дабигатрана этексилат (Дабигатран[®]) выпускается в виде капсул по 150, 110 и 75 мг.

Капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в сутки независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу.

Используются различные режимы дозирования в зависимости от показания и функции почек, которую следует оценивать по КК с использованием формулы Кокрофта–Голта.

Рекомендуемые дозы и продолжительность терапии для профилактики ВТЭО после «больших» ортопедических вмешательств представлены в табл. 3.3.3, режим дозирования для профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и для лечения профилактики ТГВ и/или ТЭЛА — в табл. 3.3.4.

РИВАРОКСАБАН

Механизм действия и фармакологические эффекты

Высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Фармакокинетика

Ривароксабан быстро всасывается; C_{\max} достигается через 2–4 ч после приема таблетки.

В связи со сниженной степенью всасывания при приеме 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%. При приеме ривароксабана 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, что демонстрировало практически полное всасывание и высокую биодоступность. Ривароксабан (в дозе 20 мг, 15 мг) следует принимать во время еды.

Таблица 3.3.3. Рекомендуемые дозы и продолжительность терапии для первичной профилактики венозных тромбозов при ортопедических операциях

Характеристика пациента	Начало лечения в день операции через 1–4 ч после завершения операции	Начало приема поддерживающей дозы в первый день после операции	Продолжительность приема поддерживающей дозы
Пациенты после планового тотального эндопротезирования коленного сустава	1 капсула по 110 мг	220 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 110 мг)	10 дней
Пациенты после планового тотального эндопротезирования тазобедренного сустава			28–35 дней
Рекомендовано снижение дозы			
Пациенты с умеренным нарушением функции почек (КК — 30–50 мл/мин)	1 капсула по 75 мг	150 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 75 мг)	Продолжительность приема в соответствии с выполненным вмешательством (см. выше)
Пациенты, которые временно принимают верапамил, амиодарон, хинидин			
Пациенты в возрасте 75 лет или старше			

Таблица 3.3.4. Рекомендуемые дозы дабигатрана этексилата (Дабигатрана*) для назначения пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий или тромбозом глубоких вен и/или тромбозом легочной артерии

Показание или характеристика пациента	Рекомендуемая доза
Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска	Суточная доза — 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки). В некоторых клинических ситуациях может быть рассмотрено использование сниженной дозы — 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки)
Лечение и профилактика рецидивов острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями	Суточная доза — 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки) после парентерального лечения АК, проводимого в течение как минимум 5 дней. В некоторых клинических ситуациях может быть рассмотрено использование сниженной дозы — 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки)
Рекомендовано снижение дозы	
Пациенты старше 80 лет	Суточная доза — 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки)
Пациенты, получающие верапамил	
Снижение дозы по усмотрению врача	
Пациенты 75–80 лет	Суточная доза — 300 мг или 220 мг — должна выбираться на основе индивидуальной оценки риска тромбозов и кровотечения
Пациенты с умеренным нарушением функции почек (КК — 30–50 мл/мин)	
Пациенты с эзофагитом, гастритом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	
Другие пациенты с повышенным риском кровотечения	

В организме человека большая часть ривароксабана (92–95%) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения — умеренный, кажущийся объем распределения составляет приблизительно 50 л.

При приеме внутрь приблизительно 2/3 назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и через кишечник. Оставшаяся 1/3 дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов.

При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 ч у молодых пациентов и от 11 до 13 ч у пожилых пациентов.

Показания

Для таблеток 2,5 мг

- Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами — клопидогрелом или тиклопидином.
- Профилактика инсульта, ИМ и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или заболеванием периферических артерий в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.

Для таблеток 10 мг

- Профилактика ВТЭО у пациентов, подвергающихся «большим» ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.
- Профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА после как минимум 6 мес лечения ТГВ или ТЭЛА.

Для таблеток 15 и 20 мг

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.
- Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке.
- Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения).
- Повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например: имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга.
- Сопутствующая терапия какими-либо другими АК, например НФГ, НМГ (эноксапарином натрия, далтепарином натрия и др.), производными гепарина (фондапаринуксом натрия и др.), пероральными АК [варфарином, аписабаном, дабигатрана этексилатом (Дабигатраном*) и др.], кроме случаев перехода с/на ривароксабан или при применении НФГ в дозах, необходимых

для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера.

- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены).
- Тяжелая степень нарушения функции почек (КК < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют).
- Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Нежелательные реакции

При применении ривароксабана часто (от $\geq 1/100$ до $1/10$) наблюдаются геморрагические, диспептические побочные эффекты, кожный зуд, повышение активности печеночных трансаминаз.

Взаимодействия

Одновременное применение ривароксабана и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса ривароксабана и таким образом значительно увеличить его системное воздействие. Для ривароксабана характерны фармакодинамические взаимодействия с другими антитромботическими препаратами (АК и антиагрегантами), НПВС, клинически выражающиеся в повышении риска кровотечений.

Способ применения и дозы

Ривароксабан выпускается в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой в 4 дозировках: 2,5; 10; 15; и 20 мг.

Ривароксабан в дозе 2,5 мг следует принимать по одной таблетке 2 раза в день независимо от приема пищи.

Рекомендуемый режим приема для профилактики сосудистых событий и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома — по одной таблетке ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–100 мг или комбинацией ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг с клопидогрелом в дозе 75 мг или тиклопидином.

Лечение ривароксабаном в дозе 2,5 мг следует начинать как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего острого коронарного синдрома (включая процедуры реваскуляризации). Лечение ривароксабаном следует начинать минимум через 24 ч после госпитализации. Прием ривароксабана в дозе 2,5 мг следует начинать тогда, когда парентеральное введение АК обычно прекращается.

Рекомендуемый режим дозирования ривароксабана при профилактике инсульта, ИМ и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактике острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или заболеваниями периферических артерий — по одной таблетке ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–100 мг.

Для профилактики ВТЭО при «больших» ортопедических вмешательствах на нижних конечностях ривароксабан назначается по одной таблетке в дозе 10 мг 1 раз в день. Длительность лечения определяется локализацией вмешательства: 5 нед — после «большой» операции на тазобедренном суставе; 2 нед — после «большой» операции на коленном суставе.

При лечении ТГВ или ТЭЛА ривароксабан применяется в дозе 15 мг 2 раза в день с 1-го по 21-й день лечения включительно, с 22-го дня по 20 мг 1 раз в день.

Через 6 мес после лечения полной дозой (20 мг 1 раз в день) доза ривароксабана может быть снижена до 10 мг 1 раз в день.

Рекомендованная доза ривароксабана для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения составляет 20 мг 1 раз в день. Для пациентов с нарушением функции почек (КК — 30–49 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в день.

АПИКСАБАН

Механизм действия и фармакологические эффекты

Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор фактора свертывания Ха, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента.

Фармакокинетика

Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, C_{\max} достигается в течение 3–4 ч после перорального приема.

Связь апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%, объем распределения приблизительно 21 л.

Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени — изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2. Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основной путь выведения — через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% его общего клиренса.

$T_{1/2}$ — около 12 ч.

Показания

- Профилактика ВТЭО у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.
- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска. Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.
- Лечение ТГВ, ТЭЛА, а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата.
- Активное клинически значимое кровотечение.
- Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений.
- Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни ЖКТ; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов.
- Нарушение функции почек с КК <15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе.
- Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют).

- Беременность (данные о применении препарата отсутствуют).
- Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют).
- Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, когда НФГ назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера или когда НФГ применяется при катетерной абляции фибрилляции предсердий.
- Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Нежелательные реакции

Частые НР: кровотечение, кровоподтек, носовое кровотечение и гематома.

Взаимодействия

Кроме того, апиксабан является субстратом транспортных белков, Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein — BCRP). Не рекомендуется применение апиксабана у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир).

Для апиксабана характерны фармакодинамические взаимодействия с другими антитромботическими препаратами (АК и антиагрегантами), НПВС, клинически выражающиеся в повышении риска кровотечений.

Способ применения и дозы

Апиксабан выпускается в двух дозировках: 2,5 и 5,0 мг в одной таблетке.

Для профилактики ВТЭО у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава апиксабан применяется в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава — от 10 до 14 дней.

Для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий апиксабан применяется по 5 мг 2 раза в сутки. При наличии двух из следующих трех факторов дозу снижают до 2,5 мг 2 раза в день: возраст 80 лет и старше, масса тела ≤ 60 кг или концентрация креатинина в плазме крови $> 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л).

При лечении ТГВ и ТЭЛА апиксабан применяется в повышенной дозе: 10 мг 2 раза в день в течение 1 нед, с 8-го дня — по 5 мг 2 раза в день внутрь. Через 6 мес лечения ТГВ или ТЭЛА стандартной дозой апиксабана с целью профилактики рецидивов ВТЭО апиксабан может быть назначен в дозе 2,5 мг 2 раза в день.

Типичные ошибки применения антикоагулянтов

АК относятся к препаратам высокого риска, при неправильном применении которых наблюдаются серьезные НР и вред здоровью пациентов. В клинической практике достаточно часто наблюдаются следующие ошибки применения АК.

- Назначение АК пациентам без убедительных показаний.
- Применение АК в дозах, не соответствующих инструкции по медицинскому применению.

- Назначение АК для лечения острого ТГВ без указания срока окончания терапии.
- Некорректный мониторинг МНО на амбулаторном этапе у пациентов на варфарине.
- Некорректный подбор дозы («титрование») варфарина по результатам МНО.
- Неправильный срок отмены или возобновления АК в периоперационном периоде.
- Отсутствие коррекции дозы ПОАК, НМГ, фондапаринукса натрия при значимом изменении функции почек.

Для профилактики возникновения ошибок и неблагоприятных последствий для здоровья пациентов в МО может быть принят ряд мер по обеспечению безопасного применения АК, например: применение электронных систем поддержки принятия клинических решений при первичном назначении АК и в периоперационный период, внедрение протоколов идентификации пациентов, алгоритмов коррекции дозы варфарина, использование лабораторных триггеров для своевременной коррекции дозы ПОАК и др. Для внедрения данных мер в МО может быть разработан и принят стандартный операционный протокол безопасного применения АК, включающий обязательные действия медицинских работников при применении АК.

Стандартный операционный протокол безопасного применения антикоагулянтов

Представленный в данном разделе стандартный операционный протокол может быть адаптирован и дополнен под требования и возможности МО. СОП разделен на 3 раздела в соответствии с ролью каждого медицинского работника, от которого зависят безопасность и эффективность антикоагулянтной терапии: требования к врачам, медицинским сестрам и сотрудникам лаборатории.

ТРЕБОВАНИЯ К ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ

До назначения и при поступлении пациентов, уже получающих АК:

- 1) документировать показание к назначению АК в дневниковой записи истории болезни (дневнике) в день назначения;
- 2) документировать в клиническом диагнозе показание для применения АК;
- 3) если пациент уже получает АК, в дневнике указать время последнего приема;
- 4) убедиться в отсутствии противопоказаний, документировать имеющиеся противопоказания в дневнике;
- 5) оценить риск кровотечений и документировать его в дневнике;
- 6) провести необходимый минимум лабораторных исследований:
 - общий клинический анализ крови для оценки исходных показателей уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов;
 - функциональные пробы печени: билирубин (прямой, непрямой), АЛТ, АСТ;
 - коагулограмма для оценки исходного состояния системы гемостаза (обязательные показатели: МНО, АЧТВ);
 - уровень сывороточного креатинина с расчетом КК. Зафиксировать в дневнике полученное расчетное значение КК. Если в истории болезни нет данных о весе пациента и нет возможности его взвесить, то для расчета КК необходимо использовать приблизительный вес пациента (указать), а при невозможности оценки приблизительного веса использовать СКФ, рассчитанную по формуле MDRD.

Во время применения АК

При назначении любого АК:

- 1) выбор АК и режима дозирования проводится в соответствии с имеющимся показанием и индивидуальными особенностями пациента;

2) перед назначением АК необходимо учесть клинически значимые межлекарственные взаимодействия с использованием инструкций по медицинскому применению и/или интерактивных сервисов проверки на межлекарственные взаимодействия списка применяемых лекарств. Выбор способа проверки – на усмотрение лечащего врача;

3) запись в листе назначений должна содержать следующую обязательную информацию об АК: МНН или торговое название, разовую дозу, кратность применения, путь введения. Например: эноксапарин натрия в дозе 60 мг 2 раза в сутки п/к;

4) ежедневно проводить клинический мониторинг состояния пациента с целью выявления:

- изменений, требующих коррекции режима терапии АК (появление факторов, усугубляющих риск тромбоза или кровотечения);
- признаков развития кровотечения (слабость, головокружение, бледность, рвота «кофейной гущей», черный стул, моча цвета «мясных помоев»);

5) при появлении клинических признаков развития кровотечения лечащий врач должен назначить необходимые лабораторные анализы для подтверждения развития кровотечения;

6) в направлении на коагулограмму указывать факт приема пациентом НФГ, НМГ, варфарина, дабигатрана этексилата (Дабигатрана*). Для НФГ, НМГ и дабигатрана этексилата (Дабигатрана*) дополнительно указать время последнего приема.

При назначении ПОАК, НМГ, фондапаринукса натрия:

при значимом изменении уровня креатинина требуется повторный расчет КК с определением необходимости коррекции режима дозирования или смены АК.

При назначении НМГ:

- 1) при применении НМГ контроль тромбоцитов не реже одного раза в 7 дней;
- 2) при применении терапевтических доз НМГ не позднее 48 ч рассмотреть возможность перехода на пероральные АК;
- 3) при применении терапевтических доз НМГ более 5 дней обосновать в дневнике продолжение терапии НМГ.

При назначении варфарина:

- 1) в первый день назначения указать в дневнике терапевтический диапазон МНО;
- 2) указать в листе назначений рекомендуемое время приема варфарина – 17:00–18:00;
- 3) контроль МНО и коррекция дозы варфарина в соответствии с утвержденным протоколом (табл. 1).

При назначении внутривенной инфузии НФГ:

- 1) использовать только одну стандартную концентрацию раствора НФГ – 50 000 МЕ в 50 мл;
- 2) указывать скорость инфузии в МЕ в час, дополнительно можно указать скорость в миллилитрах в час;
- 3) при применении НФГ более 5 дней контроль тромбоцитов каждые 2–3 дня с 4-го по 14-й день или до завершения терапии (в зависимости от того, что наступит раньше);
- 4) мониторинг АЧТВ и коррекция скорости инфузии НФГ согласно утвержденному протоколу;
- 5) контроль АЧТВ:
 - при непрерывной внутривенной инфузии НФГ контроль АЧТВ следует проводить каждые 4 ч с последующим увеличением или снижением скорости инфузии до достижения целевого уровня АЧТВ. В дальнейшем следует определять АЧТВ каждые 6 ч;
 - при применении НФГ для лечения ТЭЛА контроль АЧТВ и коррекцию скорости инфузии следует проводить через 4–6 ч после болюсного введения НФГ,

затем через каждые 3 ч после каждого изменения скорости инфузии. При достижении целевого уровня АЧТВ контроль АЧТВ проводить 1 раз в 24 ч.

При назначении новых ЛС:

1) контролировать лекарственное взаимодействие с АК при назначении любого нового ЛС;

2) по возможности избегать назначения НПВС, значительно повышающих риск кровотечения; для обезболивания целесообразно применять парацетамол или трамадол либо их комбинацию при неэффективности монотерапии;

3) по возможности избегать внутримышечного применения ЛС, так как лечебные дозы АК повышают риск развития гематом в области инъекций;

4) на фоне лечения варфарином контроль МНО проводится при назначении или отмене ЛС, которое может повлиять на фармакокинетику варфарина, а также изменении диетического стола.

При выписке:

1) информировать пациента о необходимости приема АК, имеющихся показаниях для применения АК, режиме дозирования (кратности и разовой дозе), ожидаемой длительности терапии АК, рисках, связанных с несоблюдением рекомендаций по применению АК, симптомах и признаках кровотечений и тромбозов. В случае длительной терапии пероральными АК пациенту объясняют правила хранения и приема АК, действия при пропуске приема АК, взаимодействия АК с пищей, важность соблюдения рекомендаций по контролю лабораторных показателей;

2) в заключительном диагнозе указать нозологию, по поводу которой назначалась терапия АК;

3) в выписном эпикризе указать периодичность контрольных амбулаторных посещений. Периодичность — на усмотрение лечащего врача;

4) в выписном эпикризе в списке рекомендуемой лекарственной терапии на амбулаторный этап для всех АК следует указать: название препарата, предпочтительно в формате «МНН (торговое наименование)»; разовую дозу в весовых или объемных единицах измерения (миллиграммах или миллилитрах); кратность применения; путь введения; длительность применения (если АК назначен на определенный срок, то предпочтительно указать день отмены АК); меры контроля эффективности и безопасности терапии (если требуется);

5) для НМГ, фондапаринукса натрия, ПОАК следует указать периодичность контроля креатинина с расчетом КК. Интервал проверки в месяцах = $\text{КК}/10$ (если $\text{КК} = 40$ мл/мин, то креатинин с расчетом КК следует проверять не реже одного раза в 4 мес).

ТРЕБОВАНИЯ К СРЕДНЕМУ МЕДИЦИНСКОМУ ПЕРСОНАЛУ

На этапе подготовки, введения/выдачи АК пациенту:

1) учет врачебных назначений. Устные назначения врача по применению АК допускаются только в экстренных случаях. При этом медсестра должна документировать в журнале назначений/листе назначения реанимации следующую информацию: время назначения, Ф.И.О. врача, текст назначения;

2) при получении ЛП старшая сестра проверяет АК на соответствие требованию, срок годности, целостность упаковки. Хранить АК следует в определенном месте шкафа, предназначенном для этого класса препаратов;

3) при передаче на пост проводится повторная проверка срока годности и целостность упаковки АК;

4) при заполнении листа назначений медсестра сверяет назначения врача в дневниковой записи или первичном осмотре. Следует проверить Ф.И.О. пациента, дату рождения, название, форму, дозу АК, время и путь введения;

5) для исключения ошибок в идентификации пациента при раздаче пероральных АК, проведении инъекций и инфузий парентеральных АК медсестре следует устно верифицировать пациента: спросить фамилию, имя, отчество, дату рождения и сверить с информацией в журнале назначений;

6) в случае несвоевременного выполнения назначений АК в журнале передачи дежурств отмечать отклонения в режиме терапии;

7) общее количество введенного за предыдущие сутки гепарина регистрировать в журнале работы медицинской сестры на посту или в карте интенсивной терапии при нахождении пациента в отделении реанимации.

При заборе крови на коагулограмму:

1) забор крови на стандартную коагулограмму проводить утром натощак в одно и то же время (8:00–10:00);

2) маркировать пробирки сразу после забора материала, используя не менее двух идентификаторов пациента (Ф.И.О. пациента, номер истории болезни);

3) в направлении на коагулограмму указывать время забора крови; Ф.И.О. врача, направившего на исследование; факт приема варфарина, дабигатрана этексилата (Дабигатрана*) или НФГ; Ф.И.О. пациента и дату рождения (двойная идентификация пациента);

4) при получении сообщения о критических значениях лабораторных тестов зарегистрировать в журнале работы медицинской сестры на посту содержание информации, время ее получения, фамилию врача, которому была передана информация, и время передачи информации.

ТРЕБОВАНИЯ К СОТРУДНИКАМ ЛАБОРАТОРИИ

При получении материала:

1) документировать время получения материала на анализ;

2) проверить наличие двойной идентификации пациента при маркировке пробирок;

3) документировать время получения результатов анализа.

Регистрация материалов и информирование о критических значениях:

1) регистрировать результаты коагулограммы в лабораторной информационной системе не позднее 4 ч от момента забора крови;

2) информировать о критических значениях лабораторных тестов, в том числе:

- МНО $\geq 3,5$;
- снижение тромбоцитов $< 100 \times 10^3$ в 1 мкл или $> 50\%$ от максимального в данную госпитализацию;
- АЧТВ > 80 с;

3) информирование о критических значениях лабораторных тестов должно быть выполнено максимально быстро, не позднее 30 мин с момента получения результатов теста, и включать следующие обязательные элементы:

- сообщить информацию лечащему врачу/дежурному врачу. При невозможности сообщения лечащему врачу сообщить заведующему отделением, при невозможности сообщения заведующему – на пост;
- документировать факт сообщения в журнале, включая время и фамилию принимающего;

4) ответственным за передачу критических результатов лабораторных тестов и ведение журнала является заведующий лабораторией.

ОСОБЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ

Протезированные клапаны сердца

АК выбора у пациентов с механическими протезами клапанов сердца — антагонисты витамина К. Рекомендуемый терапевтический диапазон МНО зависит

от локализации имплантированного механического клапана и наличия дополнительных факторов риска тромбообразования (табл. 3.3.5). ПОАК противопоказаны для применения у пациентов с механическими клапанами сердца, а также при стенозе митрального клапана умеренной и тяжелой степени. Применение ПОАК у пациентов с биологическими протезами клапанов сердца не противопоказано.

Таблица 3.3.5. Рекомендуемый терапевтический диапазон международного нормализованного отношения у пациентов с механическими клапанами сердца

Локализация клапана и другие факторы риска	Терапевтический диапазон МНО
Механический клапан в митральной позиции	2,5–3,5
Механический клапан в аортальной позиции	
• Двустворчатый или современный типа «наклонный диск» (нового поколения) без дополнительных факторов риска	2,0–3,0
• С факторами риска (фибрилляция предсердий, тромбоэмболия в анамнезе, дисфункция левого желудочка)	2,5–3,5
• Старого поколения (шариковый)	2,5–3,5
Механические клапаны в митральной и аортальной позиции	2,5–3,5

Пациенты со сниженной функцией почек

При назначении ПОАК и некоторых парентеральных АК (НМГ, фондапаринукса натрия) необходимо учитывать функцию почек. Для оценки функции почек следует использовать формулу Кокрофта–Голта.

$$\begin{aligned} \text{Для мужчин: } \text{КК} &= (88 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес}) / (72 \times \text{креатинин}), \\ \text{для женщин: } \text{КК} &= (88 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес} \times 0,85) / (72 \times \text{креатинин}), \end{aligned}$$

где КК – расчетный клиренс креатинина (мл/мин); возраст – возраст пациента (годы); вес – вес пациента (кг); креатинин – концентрация сывороточного креатинина в мкмоль/л.

При применении НМГ для лечения ТГВ и ТЭЛА следует учитывать необходимость изменения кратности применения НМГ (с двух раз в сутки до одного раза в сутки) без изменения разовой дозы у пациентов с КК <30 мл/мин.

При определении необходимой дозы АК необходимо учитывать показание, по которому назначается АК и расчетный КК (табл. 3.3.6, 3.3.7).

Таблица 3.3.6. Рекомендуемый режим дозирования прямых оральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий при фибрилляции предсердий в зависимости от расчетного клиренса креатинина

КК	Дабигатрана этексилат (Дабигатран*)	Ривароксабан	Апиксабан
>50 мл/мин	150 мг 2 раза в день	20 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза день***
30–50 мл/мин	150 мг 2 раза в день*	15 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза день***
15–30 мл/мин	Противопоказан	15 мг 1 раз в день**	2,5 мг 2 раза в день
<15 мл/мин	Противопоказан	Противопоказан	Противопоказан

* Для пациентов с высоким риском кровотечения доза дабигатрана этексилата (Дабигатран*) может быть уменьшена до 110 мг 2 раза в день.

** Применять ривароксабан у пациентов с КК 15–30 мл/мин следует с осторожностью (имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у данной группы пациентов).

*** При определении режима дозирования апиксабана следует учитывать возраст, уровень сывороточного креатинина и вес пациента. При наличии двух из следующих трех факторов дозу снижают до 2,5 мг 2 раза в день: возраст 80 лет и старше, масса тела ≤60 кг или концентрация креатинина в плазме крови >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л).

Таблица 3.3.7. Рекомендуемый режим дозирования прямых оральных антикоагулянтов для лечения тромбоза глубоких вен и тромбозэмболии легочной артерии в зависимости от расчетного клиренса креатинина

КК	Дабигатрана этексилат (Дабигатран*)	Ривароксабан	Апиксабан
>50 мл/мин	150 мг 2 раза в день	Первые 3 недели — 15 мг 2 раза в день, затем по 20 мг 1 раз в день	Первые 7 дней лечения — 10 мг 2 раза в день, затем по 5 мг 2 раза в день
30–50 мл/мин	150 мг 2 раза в день *	Первые 3 недели — 15 мг 2 раза в день, затем по 20 мг 1 раз в день **	Первые 7 дней лечения — 10 мг 2 раза в день, затем по 5 мг 2 раза в день
15–30 мл/мин	Противопоказан	Первые 3 недели — 15 мг 2 раза в день, затем по 20 мг 1 раз в день **	Первые 7 дней лечения — 10 мг 2 раза в день, затем по 5 мг 2 раза в день ***
<15 мл/мин	Противопоказан	Противопоказан	Противопоказан

* Для пациентов с высоким риском кровотечения доза дабигатрана этексилата (Дабигатран*) может быть уменьшена до 110 мг 2 раза в день.

** Через 3 нед после лечения повышенной дозой ривароксабана (15 мг 2 раза в день) у пациентов с более высоким риском кровотечения, чем риск рецидивов ТГВ и ТЭЛА, может быть рассмотрено применение сниженной дозы ривароксабана — 15 мг 1 раз в день.

*** Применять с осторожностью.

При значительном нарушении функции почек, в том числе у пациентов на гемодиализе, применяются НФГ и варфарин, однако у пациентов с тяжелой ХБП применение варфарина ассоциировано с кальцификацией сосудов и ухудшением нефропатии. Эффективность и безопасность применения ПОАК при тяжелых нарушениях функции почек недостаточно изучены.

Пациенты с нарушением функции печени

Перед назначением АК следует оценить функцию печени. При сниженной функции печени следует оценить степень тяжести печеночной недостаточности по шкале Чайлда–Пью. При легком нарушении функции печени (класс А по Чайлду–Пью) возможно применение антагонистов витамина К и ПОАК без изменения режима дозирования. При умеренном нарушении функции печени (класс В по Чайлду–Пью) могут применяться с осторожностью варфарин, апиксабан и дабигатрана этексилат (Дабигатран*). При тяжелом нарушении функции печени (класс С по Чайлду–Пью) возможности пероральной антикоагулянтной терапии ограничены варфарином, так как все ПОАК противопоказаны.

ПЕРЕХОД С ОДНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА НА ДРУГОЙ

Необходимость перейти с одного АК на другой может возникнуть по медицинским (ухудшение функции почек или печени, переход на парентеральные АК в периоперационный период, трудности с подбором дозы варфарина по МНО) и социальным причинам, например: невозможность осуществления регулярного контроля МНО на амбулаторном этапе при применении варфарина, недоступность АК в аптечной сети, высокая стоимость ПОАК. Основная задача при осуществлении перехода с одного АК на другой — обеспечить непрерывность антикоагулянтного эффекта, чтобы минимизировать риск тромботических осложнений. В некоторых ситуациях для этого потребуются одновременное применение двух АК (табл. 3.3.8).

Таблица 3.3.8. Переходы между антикоагулянтами

Переход		Алгоритм перехода
С	На	
Антагонисты витамина К	Дабигатрана этексилат (Дабигатран [®]). Апиксабан. Парентеральные АК	Отменить варфарин, при МНО <2,0 назначить ПОАК или парентеральный АК
Антагонисты витамина К	Ривароксабан	При фибрилляции предсердий следует отменить антагонисты витамина К и назначить ривароксабан при МНО ≤3,0. При лечении ТГВ и ТЭЛА следует отменить антагонисты витамина К и назначить ривароксабан при МНО ≤2,5
Ривароксабан. Апиксабан	Антагонисты витамина К	На фоне приема ПОАК начать прием варфарина. Через 48 ч оценить МНО — при МНО <2,0 продолжить применение ПОАК. Отменить ПОАК при МНО ≥2,0
ПОАК	Парентеральные АК	Назначить парентеральные АК в момент следующего запланированного приема ПОАК (при этом очередная доза ПОАК не назначается)
ПОАК	Другой ПОАК	Назначить другой ПОАК вместо очередной дозы принимаемого ПОАК
Дабигатрана этексилат (Дабигатран [®])	Антагонисты витамина К	При КК ≥50 мл/мин начать прием антагонистов витамина К за 3 дня до отмены дабигатрана этексилата (Дабигатран [®]). При КК 30–50 мл/мин антагонисты витамина К принимают за 2 дня до отмены дабигатрана этексилата (Дабигатран [®])
Парентеральные АК	Варфарин	Подбирать дозу варфарина на фоне применения парентеральных АК. При достижении стабильного антикоагулянтного эффекта (МНО в пределах терапевтического диапазона) парентеральные АК отменить

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ

При высоком риске тромбоемболических осложнений и проведении оперативных вмешательств со значимым риском кровотечений может потребоваться временная отмена АК или переход с АК с длительным антикоагулянтным действием (варфарин) на АК с коротким антикоагулянтным действием (НМГ) — так называемая терапия моста.

При плановых оперативных вмешательствах варфарин следует отменять не менее чем за 5 дней до операции и возобновлять прием варфарина через 12–24 ч после операции при условии достижения достаточного гемостаза. У пациентов с очень высоким риском тромбообразования (наличие механических клапанов сердца, 5 и более баллов по шкале CHA2DS2-VASc у пациентов с фибрилляцией предсердия, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака или флелотромбоз давностью менее 3 мес, тромбофилия) после отмены варфарина и снижения МНО ниже терапевтического диапазона следует назначить НМГ в лечебной дозе. При этом подкожные инъекции НМГ перед оперативным вмешательством следует отменять за 24 ч до оперативного вмешательства. После операции с высоким

риском кровотечения возобновление инъекций лечебных доз НМГ возможно через 48–72 ч после операции при условии достижения достаточного гемостаза.

При применении ПОАК «терапия моста» не требуется в связи с относительно коротким антикоагулянтным эффектом по сравнению с варфарином. Оперативные вмешательства и процедуры, не сопровождающиеся значимым риском кровотечений, могут проводиться без прерывания терапии ПОАК. В этом случае целесообразно планировать оперативное вмешательство на время ожидаемой минимальной равновесной концентрации ПОАК в крови (через 12 или 24 ч после приема). Оптимальный срок отмены ПОАК перед оперативным вмешательством зависит от функционального состояния почек и повышения риска кровотечений, связанного с оперативным вмешательством (табл. 3.3.9). После оперативного вмешательства полная доза ПОАК может быть назначена при достижении достаточного гемостаза через 24 ч после операций низкого риска и 48–72 ч после операций высокого риска кровотечений.

Таблица 3.3.9. Рекомендованный срок отмены прямых оральных антикоагулянтов перед оперативным вмешательством в зависимости от функции почек и риска кровотечений, ассоциированного с операцией

КК	Дабигатрана этексилат (Дабигатран®)		Ривароксабан и апиксабан	
	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск
КК >80 мл/мин	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
КК 50–79 мл/мин	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч
КК 30–49мл/мин	≥48 ч	≥96 ч	≥24 ч	≥48 ч
КК 15–29 мл/мин	Противопоказан		≥36 ч	≥48 ч
КК <15 мл/мин	Применение ПОАК противопоказано			

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ



Глава 3.4

Сердечные гликозиды

В.И. Петров, С.В. Недогода

Основные препараты СГ: дигоксин, дигитоксин, десланозид (применяется в США), ланатозид Ц (Целанид[®], изоланид[®]) строфантин. Кроме них, известны другие препараты: убаин (Строфантин Г[®]), β-метилдигоксин, Коргликон[®], лантозид[®] и ацетилдигитоксин (в настоящее время не используется).

Все СГ представляют собой комбинацию агликона (генина) с одной-четырьмя молекулами сахара (гликона). Фармакологическими свойствами обладают в основном агликоны. Агликоны высвобождаются из СГ при гидролизе и представляют собой циклопентанопергидрофенантроновое ядро, к которому присоединено ненасыщенное лактоновое кольцо, а также метильные, гидроксильные и альдегидные группы. От количества и положения свободных гидроксильных групп зависят полярность СГ (водорастворимость или липофильность), связывание с белками в плазме крови, проницаемость через клеточные мембраны, их метаболизм и продолжительность действия. Чем больше свободных гидроксильных групп в молекуле агликона, тем более выражена полярность препарата.

Традиционно СГ подразделяют на три основные группы препаратов.

1. Полярные (гидрофильные) — строфантин-К, Коргликон[®], убаин (Строфантин Г[®]). Они плохо всасываются из ЖКТ, выделяются почками, связывание с белками низкое. При ХПН требуется снижение дозы. Форма введения — только для введения в/в.

2. Неполярные (липофильные) — дигитоксин, ацетилдигитоксин. Хорошо всасываются в кишечнике, быстро связываются с белками (альбуминами). Поступают в печень, экскретируются с желчью и подвергаются реабсорбции из ЖКТ. В плазме находятся в основном в связанном с альбумином состоянии. Эти препараты используются для приема внутрь.

3. Относительно полярные (частично гидрофильные и частично липофильные) — дигоксин, ланатозид Ц, β-метилдигоксин. Из ЖКТ всасываются на 40–80%. Частично экскретируются с мочой в неизменном виде и частично метаболизируются в печени. Эти СГ применяют как в/в, так и для приема внутрь.

Механизм действия (общий). Основным эффектом СГ является положительный инотропный эффект, который заключается в торможении зависимого от АТФазы натрий-калиевого насоса

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания.....	6
Предисловие (В.И. Петров).....	11
Список сокращений и условных обозначений	13
Введение	17
Раздел I. Клиническая фармакология как медицинская специальность.	
Клинические исследования лекарственных средств.....	21
Глава 1.1. Значение профессионального стандарта в работе клинического фармаколога в медицинской организации (А.Т. Бурбелло, В.И. Петров, Д.А. Сычев, А.С. Федоренко, М.Ю. Фролов, М.В. Покладова, К.А. Загородникова, О.В. Решетько).....	23
Глава 1.2. Служба клинической фармакологии в России: принципы и нормативная база функционирования в медицинской организации (В.И. Петров, Г.А. Батищева, М.Ю. Фролов, Н.Ю. Гончарова, Ю.Н. Чернов).....	33
Глава 1.3. Клинические рекомендации как основа оказания медицинской помощи в соответствии с принципами доказательной медицины. Оценка технологий здравоохранения: роль клинического фармаколога (В.И. Петров, В.В. Омеляновский, М.Ю. Ковалева, О.А. Сухоруких, В.К. Федяева).....	44
Глава 1.4. Роль клинического фармаколога в организации и проведении клинических исследований лекарственных препаратов. Биоэтика в практике клинического фармаколога (А.Л. Хохлов, О.В. Решетько, Н.В. Семенова, Н.О. Поздняков, А.В. Заборовский, Н.В. Чудова, Л.Г. Цырман, А.В. Короткова, Д.Ю. Белоусов)	54
Глава 1.5. Исследования реальной клинической практики (А.С. Колбин, Д.Ю. Белоусов)	78
Раздел II. Общие вопросы клинической фармакологии.....	93
Глава 2.1. Клиническая фармакокинетика.....	95
2.1.1. Основные фармакокинетические параметры и их клиническое значение (Г.В. Раменская).....	95
2.1.2. Ферменты биотрансформации и транспортеры как элементы системы детоксикации ксенобиотиков. Понятие о 0, I, II, III фазах детоксикации ксенобиотиков (Д.А. Сычев).....	100
2.1.3. Основные фармакокинетические процессы: всасывание, распределение, метаболизм/биотрансформация, выведение (В.И. Петров, Б.Е. Толкачев).....	104
2.1.4. Изменение фармакокинетики лекарственных средств при заболеваниях печени и почек (К.Г. Гуревич).....	115
2.1.5. Терапевтический лекарственный мониторинг (В.А. Батулин, А.Л. Хохлов, Д.А. Сычев).....	117
Глава 2.2. Фармакодинамика (Н.Н. Ардентова, К.А. Луцевич, О.В. Решетько).....	130
Глава 2.3. Нежелательные реакции. Фармаконадзор. Передозировка лекарственных средств	144
2.3.1. Фармаконадзор (А.Л. Хохлов, А.С. Колбин, С.К. Зырянов, Р.Р. Галеев, К.В. Горелов).....	144

2.3.2. Передозировка лекарственных средств (А.Т. Бурбелло, В.В. Афанасьев, А.С. Федоренко, С.В. Бабак)	160
Глава 2.4. Взаимодействие лекарственных средств. Борьба с полипрагмазией в медицинской организации (Д.А. Сычев, Е.В. Ших, Г.А. Батищева, Г.В. Раменская, К.Г. Гуревич, Ю.Н. Чернов)	178
Глава 2.5. Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины (В.И. Петров, В.Г. Кукес, Д.А. Сычев)	208
Глава 2.6. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у беременных и кормящих (К.А. Загородникова, Е.В. Ших)	219
Глава 2.7. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у детей (А.С. Колбин, С.К. Зырянов, Е.В. Ших)	266
Глава 2.8. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств в пожилом возрасте (О.И. Бутранова, С.К. Зырянов).....	281
Глава 2.9. Фармакоэпидемиология (В.И. Петров, А.Л. Хохлов, А.С. Колбин, Н.О. Поздняков, А.Е. Мирошников, М.Ю. Фролов, О.В. Решетько)	293
Глава 2.10. Фармакоэкономика (А.Л. Хохлов, И.Н. Каграманян, О.В. Решетько, О.В. Жукова, А.В. Заборовский)	317
Глава 2.11. Лекарство и пациент (Н.Б. Сидоренкова).....	354
Глава 2.12. Принципы рационального поиска клинико-фармакологической информации. Информационные технологии в деятельности врача — клинического фармаколога (В.И. Петров, М.Ю. Фролов).....	366
Глава 2.13. Отношения врачей и фармацевтического бизнеса (В.И. Петров, Н.Н. Седова).....	382
Глава 2.14. Регистрация лекарственных средств в Российской Федерации (А.Л. Хохлов, Н.О. Поздняков, А.Е. Мирошников).....	390
Раздел III. Лекарственная безопасность. Клиническая фармакология лекарственных препаратов высокого риска	399
Глава 3.1. Принципы обеспечения лекарственной безопасности в медицинской организации (Е.Б. Клейменова, В.А. Отделёнов, Д.А. Сычев)	401
Глава 3.2. Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств (Р.С. Козлов, С.Н. Козлов)	415
3.2.1. Принципы применения антимикробных препаратов и сдерживания антибиотикорезистентности	415
3.2.2. Антибактериальные средства	422
3.2.3. Антимикобактериальные средства	484
3.2.4. Противогрибковые средства.....	497
3.2.5. Противовирусные средства	507
3.2.6. Антипротозойные средства	545
Глава 3.3. Клиническая фармакология антитромботических лекарственных средств. Антикоагулянты (Д.А. Сычев, В.А. Отделёнов)....	564
Глава 3.4. Сердечные гликозиды (В.И. Петров, С.В. Недогода)	593
Глава 3.5. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сахарном диабете (М.В. Журавлева, О.В. Решетько).....	601
Глава 3.6. Клиническая фармакология обезболивающих и противовоспалительных средств	621

3.6.1. Опиоидные анальгетики (Э.Э. Звартау, М.В. Пчелинцев)	621
3.6.2. Неопиоидные анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства. Принципы фармакотерапии болевых синдромов (О.Б. Еришова, М.В. Ильин, А.Л. Хохлов)	639
3.6.3. Клиническая фармакология глюкокортикоидов (Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших)	646
Глава 3.7. Клиническая фармакология иммуотропных средств	664
3.7.1. Метотрексат (О.В. Решетько, А.И. Левитан)	664
3.7.2. Ингибиторы кальциневрина (О.В. Решетько, А.И. Левитан)	667
3.7.3. Генно-инженерные биологические препараты (Е.В. Ших)	668
Раздел IV. Организация практической деятельности врача — клинического фармаколога	681
Глава 4.1. Организация консультирования врачей-специалистов и пациентов по вопросам выбора и применения лекарственных препаратов (Г.А. Батищева)	683
Глава 4.2. Организация мониторинга противомикробной резистентности в медицинской организации (структурном подразделении) (В.А. Батулин)	693
Глава 4.3. Организация проведения фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа в медицинской организации (структурном подразделении) (О.В. Жукова, А.Л. Хохлов, А.В. Заборовский, Е.И. Самарина)	700
Глава 4.4. Организация лекарственного терапевтического мониторинга и фармакогенетических исследований в медицинских организациях (Д.А. Сычев, В.А. Батулин)	710
Глава 4.5. Роль клинического фармаколога в лекарственном обеспечении медицинской организации. Формулярная система в медицинской организации (И.Н. Сычев)	715
4.5.1. Анализ состояния вопроса	715
4.5.2. Выводы	719
4.5.3. Предложения	719
4.5.4. Индикаторы эффективности мероприятий	719
4.5.5. Ожидаемые результаты	720
Приложение 1. Клиническая фармакология в здравоохранении, образовании и науке	721
Приложение 2. Профессиональный стандарт врача — клинического фармаколога	782
Предметный указатель	802

Глава 2.2

Фармакодинамика

Н.Н. Ардентова, К.А. Луцевич, О.В. Решетько

Фармакодинамика — раздел клинической фармакологии, изучающий изменение состояния определенных функций организма в ответ на воздействие ЛС. Фармакодинамика изучает механизм развития, характер, силу и длительность фармакологических эффектов (желаемых и побочных) и зависит от многих факторов, в частности от свойств лекарственных веществ, их дозировки, времени их назначения, комбинации с другими ЛП, а также от особенностей организма, на который данные вещества воздействуют. Анализ фармакологических эффектов лежит в основе рациональной фармакотерапии, а так как действие ЛС происходит посредством модулирования внутриклеточных процессов, это, в свою очередь, ведет к пониманию механизмов регулирования клеточных функций, что важно для конструирования новых лекарственных веществ. Способность ЛС, вызывая специфические эффекты, модулировать функции организма пациента определяет его место как в классификации ЛС, так и в терапии определенных заболеваний или симптомов. По роли ЛС в лечебном процессе выделяют следующие виды фармакотерапии:

- этиотропная (направлена на причину заболевания, как правило, приводит к излечению, например, химиотерапия);
- патогенетическая (воздействует на механизмы развития болезни, замедляя ее прогрессирование, например, антигипертензивная, антиаллергическая терапия);
- симптоматическая (устраняет отдельный симптом заболевания, например, аналгезия, спазмолитическая терапия);
- заместительная (замещает недостающий гормон или субстрат, например, инсулинотерапия инсулинозависимого сахарного диабета, леводопа при болезни Паркинсона);
- профилактическая (проводится в условиях высокого риска развития патологии с превентивной целью, например, витаминотерапия беременных, антисептики и химиотерапия при контакте с инфекционным больным в определенных условиях).

Эффекты и механизмы действия лекарственных средств

Под влиянием лекарственного вещества в организме, как правило, не возникает новый тип деятельности клеток, лишь изменяется скорость протекания различных естественных процессов. Торможение

или возбуждение физиологических процессов приводит к снижению или усилению соответствующих функций тканей организма. Действуя на мишени, к которым относятся специфические рецепторы, ферменты, мембраны клеток, ЛС модифицируют их функции и приводят к возникновению биохимических и физиологических изменений в организме, выраженных в том или ином фармакологическом эффекте. Вместе с тем некоторые эффекты ЛС не опосредованы рецепторами и вызваны, в частности, физико-химическими свойствами молекулы лекарственного вещества.

Рецепторная теория. Благодаря достигнутому прогрессу в области медико-биологических наук, в частности молекулярной фармакологии, в последние годы созданы реальные предпосылки для понимания первичной фармакологической реакции, то есть процессов, происходящих между молекулами поступившего в организм ЛС и биологическим субстратом. Исследования эффектов и механизмов действия ЛС, сфокусированные на их взаимодействии с молекулами-мишенями, объединенными общим термином — «рецепторы», с запуском каскада реакций, ведущих к фармакологическому эффекту, занимают центральное место в фармакологии. Рецепторная теория получила признание вследствие своей доказательности в эндокринологии, иммунологии и молекулярной биологии для объяснения многих аспектов биологической регуляции, и на сегодня большинство рецепторов ЛС изолировано и детально охарактеризовано, что позволяет понять молекулярную природу их действия.

Молекулярный размер лекарств варьируется от очень маленького (ион лития, молекулярная масса [MW] 7) до очень большого (например, алтеплаза [t-PA], белок с молекулярной массой 59 050). Однако большинство лекарств имеют молекулярную массу от 100 до 1000. Нижний предел этого узкого диапазона, вероятно, определяется требованиями к специфичности действия. Чтобы «подходить» только к одному типу рецепторов, молекула лекарства должна быть уникальной по форме, заряду и другим свойствам, что предотвратит ее связывание с другими рецепторами. Для достижения такого селективного связывания молекула в большинстве случаев должна иметь размер не менее 100 Мг. Верхний предел молекулярной массы определяется прежде всего требованием, чтобы ЛС могли перемещаться внутри тела (например, от места введения к месту действия).

Рецепторная теория имеет важное практическое значение как для разработки ЛС, так и для принятия решений об их использовании в клинической практике. Вместе с тем некоторые ЛС, например слабительные средства осмотического действия, по-видимому, не нуждаются для проявления своего эффекта во взаимодействии с рецепторами.

Взаимодействие с рецептором: антагонисты, агонисты, частичные агонисты. Потенциально любая макромолекулярная структура в организме может выступать в качестве рецептора ЛС. Участок связывания на рецепторном комплексе, с которым взаимодействует лиганд, может быть только небольшой частью молекулы. При этом важны характер взаимодействия ЛС с рецепторами (агонизм или антагонизм) и степень связывания с ними (аффинность или сродство), которая определяет длительность и обратимость фармакологического эффекта. Если ЛС способно взаимодействовать с рецепторным участком, считается, что оно имеет аффинность к этому участку рецептора. Чем сильнее оно взаимодействует, тем выше его аффинность. Количественной мерой аффинитета (прочности связывания вещества с рецептором) является K_d . K_d равна концентрации вещества, при которой 50% рецепторов в данной системе связаны с ним (моль/л). K_d обратно пропорциональна аффинитету.

Способность ЛС в результате взаимодействия с рецептором вызывать реакцию, соответствующую его функциональной значимости, обозначают термином «внутренняя активность».

Препараты, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов, называют агонистами, а вещества, препятствующие действию специфических агонистов, — антагонистами. ЛС, сочетающие свойства агониста и антагониста, обозначают как частичные (парциальные) агонисты. В тех случаях, когда превалирует блокирующий эффект ЛС, применяют термин «антагонист с собственной активностью». Антагонизм может быть конкурентным и неконкурентным. В первом случае лекарственное вещество конкурирует с естественным регулятором (медиатором) за места связывания в специфических рецепторах. Блокада рецептора, вызванная конкурентным антагонистом, может быть устранена большими дозами вещества-агониста (ЛС) или естественного медиатора. В естественных условиях определенные рецепторы ЛС служат рецепторами эндогенных лигандов, являясь физиологическими рецепторами (например, адренергические рецепторы являются физиологическими рецепторами для катехоламинов). Ряд ЛС и многие эндогенные лиганды, такие как, например, гормоны и нейротрансмиттеры, регулируют функцию макромолекул рецептора в качестве агонистов. Причем некоторые агонисты возбуждают единственный тип рецепторов с целью активации всех его биологических функций, в то время как другие в большей степени избирательно активируют одну из функций рецептора. ЛС могут выступать в качестве фармакологических антагонистов, то есть они связываются с рецептором, однако активирования генерации сигнала не происходит. Подавляя базальную («конститутивную») сигнальную активность рецепторов, они тем самым нарушают способность агониста активировать рецептор. Эффект так называемого чистого антагониста на клетку полностью зависит от предотвращения связывания им молекул агониста и блокирования их биологических действий.

Молекулы-мишени и их природа. Рецепторы клеток представляют собой макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям. В большинстве своем это белковые молекулы, которые характеризуются определенным пространственным расположением различных функциональных групп, необходимой специфичностью формы и электрического заряда. Они могут быть также гликопротеинами или нуклеиновыми кислотами, располагаться на клеточной поверхности, в пределах цитоплазмы или внутри ядра. Связывание ЛС с рецепторами высокоспецифичное и может вовлекать взаимодействия трех основных типов: ковалентное, электростатическое и гидрофобное. Ковалентные связи самые сильные и в большинстве случаев необратимы в биологических условиях. Электростатическое связывание гораздо более распространено, чем ковалентное, причем электростатические связи варьируются от относительно сильных связей между постоянно заряженными ионными молекулами до более слабых водородных связей и очень слабых индуцированных дипольных взаимодействий, таких как силы Ван-дер-Ваальса. Электростатические связи слабее ковалентных. Гидрофобные связи обычно довольно слабые и, вероятно, важны во взаимодействиях высоколипофильных лекарств с липидами клеточных мембран и, возможно, во взаимодействии лекарств с внутренними стенками рецепторных «карманов». Специфическая природа конкретной связи ЛС с рецептором имеет меньшее практическое значение, чем тот факт, что лекарства, которые связываются с их рецепторами посредством слабых связей, обычно более селективны, чем лекарства, которые связываются посредством очень сильных связей. Это связано с тем, что слабые связи требуют очень точной подгонки препарата к его рецептору, чтобы произошло взаимодействие. Таким образом, при дизайне высокоселективного лекарства короткого действия для определенного рецептора предпочитают молекулу, образующую более слабые связи, но не высокореактивную молекулу с ковалентным связыванием.

Тип взаимодействия и степень связывания с рецептором (аффинность) могут влиять на продолжительность и обратимость действия ЛС. На взаимодействие и степень связывания с рецептором как ЛС, так и эндогенного лиганда оказывает влияние их химическая структура. Химическая модификация молекулы может изменять фармакологические и фармакокинетические свойства ЛС. Посредством исследований взаимосвязи «структура–активность» могут быть синтезированы аналоги лекарственного вещества с большей избирательностью, желаемым отношением терапевтического к токсическому эффекту, лучше переносимым профилем НР. Форма молекулы ЛС должна быть такой, чтобы позволить связывание с ее рецепторным участком через вышеописанные связи. Оптимально, чтобы форма лекарства дополняла форму рецепторного участка, точно так же, как ключ дополняет замок. Более того, явление хиральности (стереоизомерии) настолько распространено в биологии, что более половины всех полезных лекарств являются хиральными молекулами; то есть они могут существовать в виде энантиомерных пар. Лекарства с двумя асимметричными центрами содержат четыре диастереомера, например эфедрин, симпатомиметический препарат.

В большинстве случаев один из этих энантиомеров намного более эффективен, чем его зеркальный энантиомер, что отражает лучшее соответствие молекуле рецептора. Если представить себе рецепторный сайт как перчатку, в которую должна поместиться молекула лекарства, чтобы вызвать его действие, становится ясно, почему «левоориентированное» лекарство более эффективно связывает левосторонний рецептор, чем его «ориентированный вправо» энантиомер. Более активный энантиомер в одном типе рецепторного сайта может не быть более активным в другом типе рецептора, например типе, который может быть ответственным за какой-либо другой эффект. К примеру, карведилол, лекарство, которое взаимодействует с адренорецепторами, имеет один хиральный центр и, следовательно, два энантиомера. Один из энантиомеров, (S) (–) изомер, является мощным блокаторм β-рецепторов, а изомер (R) (+) в 100 раз слабее. Однако изомеры примерно равны как блокаторы α-рецепторов. Кетамин — анестетик для внутривенного введения. (+) Энантиомер является более сильным анестетиком и менее токсичен, чем (–) энантиомер. К сожалению, препарат до сих пор используется в виде рацемической смеси.

Традиционно связывание ЛС использовалось с целью идентификации или очистки рецептора из экстрактов тканей, что свидетельствует о более позднем открытии рецепторов, чем связывающихся с ними агентов. Однако прогресс в молекулярной биологии и секвенировании генома изменил данный порядок. В настоящее время рецепторы конструируются посредством предсказания структуры по известному лиганду или по аналогии структуры с другими (известными) рецепторами. Такой подход обнаружил для многих известных ЛС большее разнообразие рецепторов, чем прежде ожидалось. Также идентифицирован ряд так называемых орфанных рецепторов, для которых их лиганды в настоящее время неизвестны, представляющих полезные мишени для разработки новых ЛС. Хорошо охарактеризованные рецепторы ЛС являются регуляторными белками, которые опосредуют действия эндогенных химических сигналов, например нейротрансмиттеров, химических медиаторов и гормонов. Этот класс рецепторов опосредует эффекты многих используемых терапевтических агентов. Другие классы белков, идентифицированные в качестве рецепторов ЛС, включают ферменты, которые могут быть ингибированы [например, дигидрофолатредуктаза (ДФР) — рецептор противоопухолевого препарата метотрексата] или, реже, активированы связыванием с ЛС. Также рецепторами служат транспортные белки, например Na^+ , K^+ -АТФаза — мембранный рецептор СГ дигоксина, и структурные белки, например тубулин в качестве

рецептора противовоспалительного агента колхицина. Таким образом, не все ЛС влияют на рецепторы, имеющие эндогенные лиганды: фармакологическое действие может опосредоваться ферментами, небелковыми элементами — липидами, изменением содержания ионов и состава воды, другими процессами.

Сигнальные механизмы. Природные экстраклеточные лиганды, которые взаимодействуют с рецепторами и активируют их, называют первичными мессенджерами. Они могут быть подразделены на гормоны, нейротрансмиттеры, цитокины, лимфокины, факторы роста и т.д. Каждый из этих терминов представляет класс агентов, действующих достаточно специфично. На клеточной поверхности рецепторы состоят из экстраклеточных доменов, связывающих лиганды (ЛС или эндогенные молекулы). Связывание лиганда служит в качестве триггерного сигнала, который может быть распространен в клетку-мишень посредством внутриклеточных регуляторных молекул, известных как вторичные мессенджеры, или эффекторы. Эффектор, синтезирующий молекулы вторичных посредников, и фермент, способный разрушать их, составляют в клетке своеобразную антагонистическую пару. Примером такой пары могут служить аденилатциклаза и фосфодиэстераза. Каталитическая активность фосфодиэстеразы направлена на разрушение циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) — вторичного мессенджера, который синтезируется аденилатциклазой. Эти ферменты обладают противоположными свойствами. При этом молекулярные основы систем передачи и преобразования сигнала (трансдукции) значительно различаются. Запуск трансдукции сигнала в клетке всегда начинается с рецептора и заканчивается модулированием активности конечных мишеней, в качестве которых выступают, например, ферменты или транскрипционные факторы. В ряде случаев это выражается активацией или ингибированием, а в некоторых — изменением активности. Однако промежуточные компоненты сигнальной системы могут быть представлены широким спектром разнообразных функциональных молекул. Количество и тип компонентов каждой конкретной сигнальной системы строго специфичны, причем в некоторых системах могут отсутствовать эффекторы и вторичные мессенджеры. В другом случае в передаче сигнала могут быть задействованы несколько типов эффекторных молекул, а соответственно, и вторичных посредников, действующих последовательно или параллельно. Наиболее короткая сигнальная цепочка наблюдается в том случае, если рецептор является одновременно конечной мишенью. В качестве примера таких молекул можно привести ядерные рецепторы, связывающие стероидные гормоны. Выделяют четыре основных механизма, по которым экстраклеточный лиганд регулирует внутриклеточные процессы. При этом сигнальные пути могут быть настолько переплетены и взаимозависимы, что порой трудно идентифицировать причинно-следственные связи при изучении механизмов трансдукции сигнала. Каскадная система регуляции, включающая последовательную активацию экспрессии генов, кодирующих транскрипционные факторы, дает небольшую задержку во времени, однако является экономичной и способствует усилению сигнала.

Первой, и наиболее сложной, является рецепторная система, связанная с G-белками, которые осуществляют трансдукцию сигнала от мембранных рецепторов к эффекторным ферментам и ионным каналам и регулируются общими механизмами. Открыто более 1000 генов, кодирующих рецепторы, связанные с G-белками. Эти G-белок-сопряженные рецепторы (GPCR) являются мономерными гликопротеинами с относительно сходным аминокислотным составом и очень древним происхождением. Для них характерны семь доменов, имеющих в составе полипептидной цепи гидрофобные аминокислоты. Эти домены образуются петлями внутри мембраны с одним концом, выступающим наружу, а другим — внутрь

цитоплазмы. G-белки присоединяются к внутриклеточному сегменту рецептора внутри 3-й петли между 5-м и 6-м регионами. Когда локализованная в мембране сенсорной клетки семидоменная рецепторная молекула активируется какими-то изменениями во внешней среде, она претерпевает конформационные изменения. Последние детектируются G-белками, связанными с мембраной, которые, в свою очередь, активируют эффекторные молекулы в мембране. Часто это приводит к выделению веществ — вторичных мессенджеров — в цитозоль. Хотя механизм эффекта, возникающего при соединении с агонистом, не до конца ясен, предполагается, что происходит стабилизация рецептора в конформации, позволяющей ему взаимодействовать с тримером G-белков, активируя их и последующие эффекторные события. Каждый из этих белков состоит из трех отдельных субъединиц, обозначаемых α , β и γ в порядке снижения молекулярной массы. Главным посредником влияния G-белков на их эффектор является α -субъединица тримера, связывающая гуанин-нуклеотиды. Основной функцией β - и γ -субъединиц тримера является поддержка взаимодействия α -субъединицы с плазматической мембраной и рецепторами, однако они способны и к прямой регуляции эффектора. Функциональные различия между членами семейства G-белков первично определяются отличиями в α -субъединицах. Номенклатура G-белков изначально строилась в соответствии с их функцией. Так, обозначения G_s и G_i приняты для G-белков, соответственно, стимулирующих и ингибирующих аденилатциклазу. В базальном состоянии три субъединицы G-белков связаны вместе и с гуанозиндифосфатом, присоединенным к α -субъединице. Когда агонист соединяется с рецептором, гуанозиндифосфат отделяется, и освободившееся на α -субъединице место занимает гуанозинтрифосфат, в избытке присутствующим в цитоплазме. Следующий этап цикла функционирования G-белка — дефосфорилирование связанного с α -субъединицей гуанозинтрифосфата, причем фермент, катализирующий эту реакцию, — сама α -субъединица. G-белки обычно регулируют более специализированные сигналы, модулируя продукцию внутриклеточных вторичных мессенджеров. И те и другие способны гидролизовать гуанозинтрифосфат и таким образом выключать сигнал. В качестве вторичных мессенджеров выступают цАМФ, синтезируемый из аденозинтрифосфата (АТФ) встроенными в плазматическую мембрану аденилатциклазными ферментами, ион кальция (Ca^{2+}) или фосфолипидные соединения. После активирования гормонами и нейротрансмиттерами, действующими посредством специфических G_s -сопряженных рецепторов, соответствующий белок G_s стимулирует аденилатциклазу. Имеются многочисленные примеры таких рецепторов, включающие β -адренорецепторы, рецепторы глюкагона, рецепторы гормонов передней доли гипофиза и определенные подтипы допаминовых и серотониновых рецепторов. цАМФ проявляет свой эффект в клетке, в основном активируя цАМФ-зависимые серин/треониновые протеинкиназы (протеинкиназа А). Протеинкиназы А участвуют в регуляторных механизмах, контролирующих не только метаболическую активность клетки, но также экспрессию генов и процессы ремоделирования хроматина. Эти тетрамерные ферменты состоят из двух регуляторных (R) и двух каталитических (C) субъединиц. Ферменты активируются, когда две молекулы цАМФ присоединяются к каждой R-субъединице, освобождая C-субъединицы из тетрамера. Хорошо изучен, например, активируемый цАМФ метаболический путь, составляющий каскад ферментативных активаций, ведущий к распаду гликогена в печени.

Другая система вторичного мессенджера, сопряженная как с G-белками (Gq), так и с рецепторами, связанными с тирозинкиназой, вовлекает гормональную стимуляцию фосфолипазы C — мембранного фермента, субстратом которого являются инозитолфосфолипиды. Активированная липаза быстро превращает

фосфатидилинозитолбифосфат (PIP_2) в инозитолтрифосфат (IP_3) и диацилглицерол (DAG), представляющие вторичные мессенджеры. IP_3 — небольшая водорастворимая молекула, способная быстро диффундировать в цитоплазму и присоединяться к IP_3 -зависимым кальциевым каналам в гладком ЭПР, освобождая запасы кальция в цитозоль. Большинство эффектов кальция в клетке являются результатом активации группы протеинкиназ, известных как Ca^{2+} -кальмодулинзависимые протеинкиназы. Эти киназы фосфорилируют сериновые и треониновые остатки различных белков. Таким образом, вновь физиологический ответ на активацию фосфолипидного вторичного мессенджера в каждой клетке зависит именно от экспрессирующихся в ней белков, являющихся мишенью Ca^{2+} -кальмодулинкиназ. Что касается DAG, то эта липидная молекула остается в плазматической мембране, где совместно с фосфатидилсерином активирует некоторые члены семейства серин-треониновых киназ, известных как протеинкиназа С. Будучи активированными, эти киназы фосфорилируют специфические для клетки группы субстратных белков, которые включают многие ионные каналы, рецепторы и другие киназы, что в результате увеличивает генную транскрипцию. Наконец, в дополнение к описанным ферментам совсем недавно было показано, что G-белки также модулируют и активность потенциал-контролируемых ионных каналов (табл. 2.2.1).

Таблица 2.2.1. G-белки и активируемые ими сигнальные пути

Вид G-белка	В составе рецепторов для следующих БАВ	Эффектор/сигнальный путь
Gs	β -Адренергические амины, гистамин, серотонин, глюкагон и др.	\uparrow Аденилатциклаза $\rightarrow \uparrow$ цАМФ
Gi1, Gi2, Gi3	α_2 -Адренергические амины	\downarrow Аденилатциклаза $\rightarrow \downarrow$ цАМФ. Открытие K^+ -каналов кардиомиоцитов $\rightarrow \downarrow$ ЧСС
Gq	Ацетилхолин (мускариновые), опиоиды, серотонин и др.	\uparrow Фосфолипаза C $\rightarrow \uparrow IP_3, DAG, iCa^{++}$
Go	Нейротрансмиттеры головного мозга (не вполне идентифицированы)	Не вполне установлены

Вторым типом рецепторной системы являются рецепторы, связанные с тирозинкиназой и гуанилатциклазой. Тирозинкиназные рецепторы играют ведущую роль в процессах роста, развития и дифференцировки клеток. Их лиганды — факторы роста (англ. growth factors — GF) — иногда называют митогенами. Они стимулируют рост клетки и ее прохождение через митоз. Факторы роста представляют собой полипептиды, состоящие из 50–100 аминокислот. Каждый тип факторов роста связывается с экстраклеточным доменом его собственного специфического рецептора и, наоборот, не связывается с рецепторами для других факторов роста. Этот экстраклеточный домен рецептора может рассматриваться как карман, в который соответствующий фактор роста «вставляется» как ключ в замок. Тирозинкиназный рецептор состоит из четырех основных доменов. Экстраклеточный домен участвует в связывании лиганда и получении внешнего сигнала. Связывание агониста вызывает конформационные изменения, которые активируют цитоплазматический тирозинкиназный домен (290 аминокислот). Этот домен определяет биологический ответ и передает сигнал внутрь клетки. Трансмембранный домен однократно пронизывает мембрану и соединяет вне- и внутриклеточные домены. Таким образом, тирозинкиназные рецепторы состоят из трансмембранных рецепторов, в которых внутриклеточная часть обладает

ферментативной активностью, аллостерически регулируемой лигандным связыванием на внешнем по отношению к мембране участке рецептора. Связывание лиганда экстраклеточным доменом этих рецепторов приводит к активации протеинкиназного внутриклеточного домена, что выражается в фосфорилировании аминокислотных остатков тирозина в различных регуляторных белках.

Третий тип — более простая система рецептора, это регулируемый лигандом трансмембранный ионный канал. Его открытое состояние определяется прямым связыванием лиганда с экстраклеточным участком каналаобразующих белков. Фармакологическая регуляция ионных каналов служит в качестве одного из подходов в контроле ряда функций организма, включая сердечную (верапамил, блокатор Ca^{2+} -канала), почечную (фуросемид, антагонист ко-транспортера $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$) и неврологическую (бензодиазепины, аллостерические модуляторы Cl^- -каналов). Модификация активности ионного канала терапевтическими агентами вызвана непосредственным взаимодействием с самим каналом или мишенями его сигнальной трансдукции. Лиганд-контролируемые ионные каналы могут регулироваться ионами Ca^{2+} , цАМФ, липидными медиаторами и механизмами сигнальной трансдукции фосфорилирования тирозина. Примером фармакологического модулирования ионного канала являются активированные γ -аминомасляной кислотой (ГАМК) нейрональные Cl^- -каналы, когда производные бензодиазепина усиливают эффекты ГАМК, изменяя конформацию рецептора — ионного канала.

Последний, *четвертый тип рецепторов* характерен для липидорастворимых лигандов. В этом случае проникший через мембрану лиганд (гормон щитовидной железы, стероидные гормоны, витамин D, ретиноиды) связывается с внутриклеточным рецептором, далее этот комплекс присоединяется к специфическому участку дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в ядре и регулирует транскрипцию специфических генов.

Клетка обладает способностью отвечать на эндогенные регуляторные молекулы или экзогенно добавленные лекарственные вещества в широком диапазоне концентраций. При этом для поддержания гомеостаза остаются доступными защитные механизмы для предотвращения как повышенной, так и пониженной стимуляции клеток-мишеней. Клеточное регулирование может осуществляться на различных уровнях пути трансдукции сигнала, провоцируя изменения как на уровне рецепторов, так и в эффекторных молекулах. Следует отметить, что в физиологических условиях экспрессия рецепторов находится под контролем гомеостаза посредством механизмов интернализации, повторного цикла и синтеза *de novo*. Вместе с тем возможны снижение регулирования (англ. down-regulation) рецепторов и потеря клетками-мишенями чувствительности к действию ЛС (десенситизация). Причиной может стать продолжительное воздействие на рецепторы ЛС, нарушающее гомеостатическое равновесие и приводящее к эндоцитозу лиганд-связывающих рецепторов в результате отделения рецепторов от клеточной поверхности и, возможно, их ускоренной деградации или инактивации. Клетки-мишени становятся нечувствительными, и эффект от последующего воздействия той же самой концентрации препарата уменьшается. Следовательно, требуется повышенная концентрация ЛС, чтобы вызвать эффект такой же величины, как и первоначальный. Некоторым рецепторам, особенно потенциал-зависимым каналам, требуется определенное время после стимуляции (период отдыха), прежде чем они снова будут способны активироваться. Во время этой фазы восстановления они считаются «невосприимчивыми», или «рефрактерными».

Что касается повышенной чувствительности (гиперсенситизации, гиперреактивности, сверхчувствительности) рецептора к агонистам, она проявляется в том

случае, когда клетки-мишени подвергаются долгосрочному воздействию антагонистов с последующим резким прекращением назначения ЛС (феномен отдачи, или рикошета).

Вариативность фармакологического ответа: ожидаемый фармакологический ответ, гиперреактивность, тахифилаксия, идиосинкразия

В клинической практике среди индивидов наблюдается значительная вариативность в ответе на прием ЛС. Возраст, вес, индекс массы тела, пол и гормональный статус (беременность, менструальный цикл или использование пероральных контрацептивов), раса, этничность, почечная и печеночная функции, генетический полиморфизм, патологическое состояние, сопутствующая терапия, курение и питание — все эти факторы могут вносить вклад в вариативность фармакологического ответа. Отмечается также различие ответа на прием одного и того же ЛС в течение курса фармакотерапии. Вместе с тем считается, что как меж-, так и внутрииндивидуальная вариативность фармакологического ответа главным образом зависит от индивидуальных различий в лекарственном метаболизме и фармакокинетике.

Пациент представляет собой индивида, *гипореактивного или гиперреактивного* к препарату: интенсивность эффекта данной дозы препарата уменьшается или увеличивается по сравнению с эффектом, наблюдаемым у большинства индивидов. Уже до приема первой дозы ЛС врач должен учитывать факторы, которые могут помочь предсказать направленность и степень возможных вариаций в реагировании, включая предрасположенность определенного ЛС вызывать привыкание в виде толерантности или тахифилаксии. Так, при применении некоторых ЛС (гипотензивных, анальгетиков, слабительных средств и т.д.) их эффективность может снижаться как следствие продолжающегося назначения ЛС, вызывая состояние *относительной или абсолютной толерантности*. Если при относительной (фармакокинетической) толерантности дозу препарата необходимо увеличить, то при абсолютной (фармакодинамической) толерантности повышение дозы не приводит к усилению эффекта, поэтому требуется замена препарата другим, с иным механизмом действия. Особым видом привыкания является *тахифилаксия* — снижение эффективности ЛС (наркотических, психотропных, слабительных средств, барбитуратов) после повторного введения, которое быстро развивается (от нескольких минут до одних суток). Примером тахифилаксии может быть снижение гипертензивного действия эфедрина, когда после первого введения препарата повышается АД, а после повторных двух-трех инъекций с интервалом 20–30 мин сосудосуживающий эффект значительно снижается. К повышенным реакциям относится *идиосинкразия*, то есть повышенная, генетически обусловленная реакция организма при введении ЛС в малых дозах, связанная с недостаточной активностью некоторых ферментов. Так, с наследственной недостаточностью холинэстеразы сыворотки крови связано удлинение действия суксаметония до 2–3 ч.

Таким образом, при введении ЛС возможны следующие реакции: ожидаемая фармакологическая реакция, гиперреактивность (повышенная чувствительность организма к вводимому ЛС), гипореактивность (исходно низкая чувствительность), идиосинкразия (индивидуальная исходно повышенная чувствительность к данному ЛС или необычные реакции на ЛС). При повторном применении ЛС действие их также может усиливаться или снижаться (толерантность, тахифилаксия). Так, усиление эффекта регулярно принимаемого препарата, как правило, связано с накоплением лекарственного вещества в организме (материальная кумуляция) или суммацией эффектов (функциональная кумуляция). Материальная

кумуляция особенно характерна для длительно действующих препаратов, которые медленно выводятся из организма, например СГ. Функциональная кумуляция свойственна главным образом сильнодействующим психотропным веществам. Эти вещества выводятся из организма довольно быстро, но вызванные ими функциональные изменения остаются длительно.

При совместном применении лекарственных веществ фармакодинамика также может изменяться. Одновременно назначенные два препарата могут усиливать (синергизм) или ослаблять (антагонизм) действие друг друга. *Синергизм* представляет собой однонаправленное взаимодействие двух или более ЛС. Разновидностями синергизма могут быть суммирование (аддитивный эффект), когда при одновременном применении препаратов их эффект равен сумме эффектов компонентов комбинации (например, введение ненаркотических анальгетиков), или потенцирование, когда эффект комбинации превышает сумму эффектов отдельных препаратов (например, нейролептик хлорпромазин потенцирует действие препаратов для наркоза, что позволяет снизить их дозы). Кроме того, различают синергизм прямой, когда препараты действуют схоже [гипогликемическое действие инсулина усиливают синтетические гипогликемические средства, производные сульфаниламочевинны (ПСМ)]. Непрямой, или косвенный, синергизм проявляется, когда препараты имеют разную точку приложения (бронхолитики из группы β_2 -адреномиметиков и м-холиноблокаторов). Полный синергизм определяет сумму всех эффектов в комбинации (ингаляционные и неингаляционные средства для наркоза), неполный синергизм представляет сумму одного эффекта (например, в случае применения хлорпромазина и снотворных средств усиливается только снотворный эффект). *Антагонизм* также может быть прямым и косвенным.

Взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

Исследование взаимосвязи между концентрацией ЛС и его фармакологическим эффектом является одной из краеугольных концепций клинической фармакологии. Действие ЛС (скорость развития фармакологического эффекта, его выраженность, продолжительность и даже характер) зависит от дозы (D). Чем больше доза лекарственного вещества, тем выше его концентрация в месте действия и больше эффект, вплоть до проявления максимального. В общем, взаимосвязь между концентрацией ЛС и его фармакологическим эффектом менее вариабельна, чем между дозой и концентрацией. Вместе с тем высокие концентрации препарата (или дозы) не должны вызывать эффект больше, чем максимальный. Таким образом, начало действия ЛС связано с временем, необходимым для достижения минимальной эффективной концентрации в плазме или на мишени после приема препарата. При достижении наибольшей концентрации в плазме развивается максимальный эффект, который связан с еще одним параметром — продолжительностью действия препарата, то есть временем, в течение которого наблюдается фармакологический эффект. Все три параметра действия препарата (начало, максимум, продолжительность) можно представить в виде кривой «время–эффект». Понимать соотношения этой кривой при назначении препарата крайне важно. Если его концентрация в плазме меньше порогового уровня или минимальной эффективной концентрации, то принятая доза недостаточна; слишком большой уровень — выше минимальной токсической концентрации — может вызвать отравление.

Все фармакологические эффекты можно условно разделить на две категории. К первой относятся градуальные (непрерывные, интегральные) эффекты. Это такие эффекты ЛС, которые могут быть измерены количественно (например, снижение АД под действием гипотензивных ЛС). Они описываются градуальной

кривой «доза–эффект», на основе которой можно оценить: а) индивидуальную чувствительность к ЛС; б) активность ЛС и в) максимальную эффективность ЛС. Таким образом, градуальные кривые «доза–эффект», полученные для ряда ЛС, позволяют сравнить их эффективность и мощность (активность). Ко второй категории относятся квантовые эффекты ЛС, которые являются дискретной величиной, качественным признаком, то есть описываются всего лишь несколькими вариантами состояний (например, головная боль после приема анальгетика или есть, или нет). Они описываются квантовой кривой «доза–эффект», где отмечают зависимость проявления эффекта в популяции от величины принимаемой дозы ЛС. График зависимости «доза–эффект» при этом имеет куполообразный вид и идентичен Гауссовой кривой нормального распределения. На основе квантовой кривой можно: а) оценить популяционную чувствительность ЛС; б) отметить наличие эффекта при данной дозе и в) выбрать среднюю терапевтическую дозу.

Взаимосвязь между дозой препарата или его концентрацией и фармакологическим ответом часто может быть описана с использованием модели, основанной на законе взаимодействия масс. В 1910 г. была описана связь между концентрациями кислорода и гемоглобина с использованием функции, получившей известность как «уравнение Hill» и преобразованной в так называемую сигмоидальную E_{\max} -модель, где E_{\max} представляет максимальный эффект. Гиперболическая взаимосвязь между концентрацией препарата и фармакологическим эффектом, описанная с использованием E_{\max} -модели, позволяет объяснить, почему повышение концентрации препарата обычно приводит к непропорциональному фармакологическому ответу. При увеличении дозы лекарственного вещества его действие повышается и через определенное время достигает максимальной (постоянной) величины (E_{\max}). Поэтому при арифметической шкале доз зависимость «доза–эффект» имеет гиперболический характер (градуальная зависимость). При логарифмической шкале доз эта зависимость выражается S-образной кривой (рис. 2.2.1).

Это облегчает сравнение мощности (активности) и эффективности среди ЛС с одинаковым механизмом действия. По величине дозы, вызывающей эффект определенной величины, судят об активности вещества. Кроме активности, лекарственные вещества сравнивают по эффективности (величина максимального эффекта, E_{\max}), определяемой на графике высотой его логарифмической кривой «доза–эффект». Чем выше кривая, тем больше E_{\max} и эффективность. Если эффективность ЛС измеряется величиной его максимального эффекта, E_{\max} , то мощность

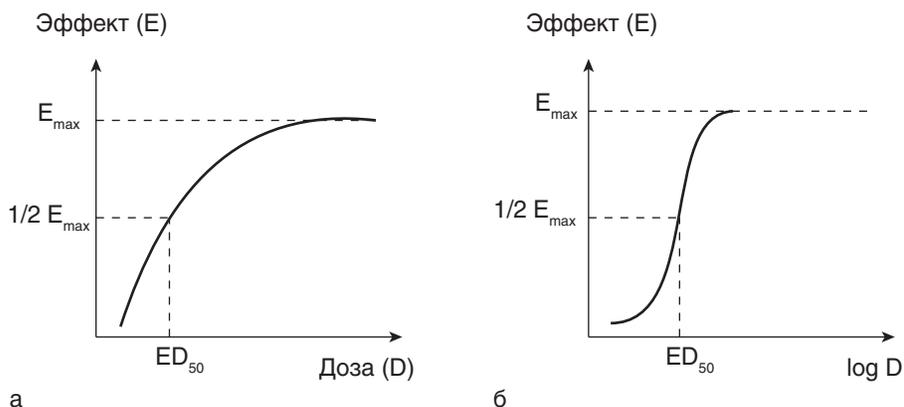


Рис. 2.2.1. Зависимость: а — градуальная; б — полулогарифмическая. ED_{50} — доза, вызывающая полумаксимальный эффект; E_{\max} — величина максимального эффекта

(активность) представляет относительный параметр, сравнивающий разные дозы (молярные дозы) различных ЛС, необходимые для выражения одинакового эффекта. С клинической точки зрения мощность заключается в избирательности препарата (например, триазолам предпочтительнее для лечения бессонницы, чем диазепам). Обычно для этих целей на графике зависимости «доза–эффект» определяют дозу, которая вызывает 50% (полумаксимальный) эффект, и обозначают ее как ED_{50} . Такие дозы лекарственных веществ используют для сравнения их активности. Чем меньше величина ED_{50} , тем выше активность вещества (рис. 2.2.2).

На графике присутствие конкурентного антагониста сдвигает логарифмическую кривую «доза–эффект» вправо, и этот сдвиг параллелен. Чтобы вызвать один и тот же эффект, требуется бóльшая концентрация агониста, чем в отсутствие конкурентного антагониста. При этом одинаковая величина E_{max} может быть достигнута даже в присутствии антагониста, если добавлено достаточное количество агониста (рис. 2.2.3). В присутствии неконкурентного антагониста сдвиг логарифмической кривой «доза–эффект» наблюдается вправо и непараллельно, в результате приводя к пониженной величине E_{max} . Вместе с тем действие антагониста не может быть преодолено даже в присутствии большого количества агониста (рис. 2.2.4).

Таким образом, интенсивность эффекта применяемого ЛС находится в прямой зависимости от его концентрации в месте действия. Развитие компьютеризированных методов фармакокинетического анализа сделало возможным анализ концентрации вещества с использованием более сложных моделей абсорбции, распределения и элиминации. Один из количественных подходов основывается на статистической теории моментов, однако такие непространственные фармакокинетические модели имеют ограничения, когда исследуются временные соотношения концентрации препарата и фармакологического эффекта. Важным достижением

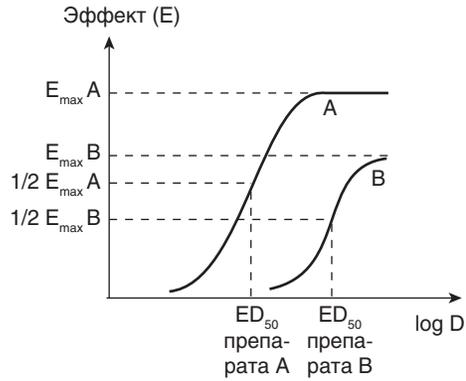


Рис. 2.2.2. Логарифмические кривые «доза–эффект» для двух препаратов, A и B. E_{max} — величина максимального эффекта; ED_{50} — доза, вызывающая полумаксимальный эффект

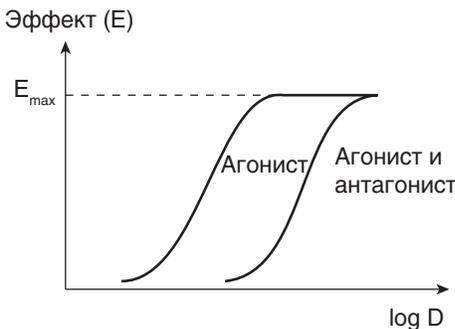


Рис. 2.2.3. Сдвиг логарифмической кривой «доза–эффект» при назначении агониста в присутствии конкурентного антагониста

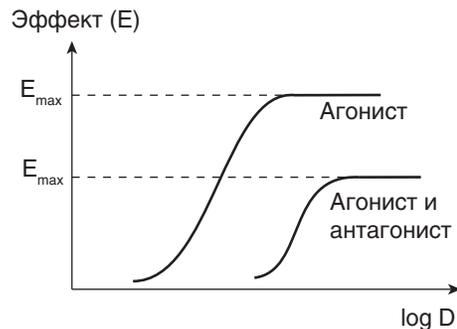


Рис. 2.2.4. Сдвиг логарифмической кривой «доза–эффект» и понижение максимального эффекта (E_{max}) агониста в присутствии неконкурентного антагониста

количественных методов стало создание подходов, объединяющих фармакокинетические и фармакодинамические модели, что позволяет лучше понимать и прогнозировать развитие фармакологического ответа во времени. Предложенные модели отражают взаимосвязь между концентрацией препарата в плазме и фармакологическим ответом. Для объяснения отсроченного фармакологического ответа создана модель, соединяющая фармакокинетическую модель с фармакодинамической через биофазную среду, отражающую концентрацию препарата непосредственно в точке приложения его действия. В дальнейшем для объяснения этапов преобразования или других причин задержки фармакологического эффекта была разработана модель использования транзитных сред. Следовательно, современный подход к изучению фармакокинетики и фармакодинамики — это использование математически обоснованных фармакокинетических и фармакодинамических моделей, сфокусированных на механизмах действия ЛС с контролем их концентрации в месте фармакологического эффекта и оценивающих процесс преобразования сигнала, продуцирующего эффект препарата или ответ на него.

Понятие о терапевтическом диапазоне

Каждое ЛС принято использовать в определенном диапазоне доз или концентраций, которые называют терапевтическими, а действие в дозах и концентрациях, которые превышают терапевтические, обозначают как токсическое. Выделяют следующие терапевтические дозы: минимальные действующие, средние терапевтические и высшие терапевтические дозы. Минимальные действующие дозы (пороговые) вызывают минимальный терапевтический эффект. Обычно они в 2–3 раза меньше средней терапевтической дозы. Средние терапевтические дозы оказывают у большинства пациентов необходимое фармакотерапевтическое действие. Рассчитывают дозу лекарственного вещества: на один прием — разовую дозу и дозу, которую пациент должен принять за сутки, — суточную дозу. Поскольку индивидуальная чувствительность пациентов и тяжесть заболеваний могут варьировать, средние терапевтические дозы обычно выражают в виде предела доз. При необходимости быстрого создания терапевтической концентрации препарата в организме лечение начинают с назначения ударной дозы, превышающей среднюю терапевтическую дозу. После достижения определенного терапевтического эффекта переходят на поддерживающие дозы. При длительном применении лекарственного вещества указывается его доза на курс лечения (курсовая доза).

Высшие терапевтические дозы назначают в тех случаях, когда применение средних доз не вызывает необходимого действия. Это предельные дозы, выше которых находится область токсических доз (вещество может вызвать токсические эффекты). К назначению ЛС в высших терапевтических дозах нужно относиться с большой осторожностью, поскольку это связано с риском возникновения серьезных побочных эффектов. Дозы, оказывающие токсическое действие на организм, называются токсическими. Дозы, вызывающие смертельный исход, называются летальными. Опасность передозировки зависит от двух показателей, которые определяют в экспериментах на животных: терапевтического индекса и широты терапевтического действия (терапевтической широты, терапевтического коридора, терапевтического окна). Терапевтический индекс представляет собой отношение минимальной дозы, которая токсична для 50% популяции (TD_{50} , или медианная токсическая доза), к минимальной дозе, эффективной для 50% популяции (ED_{50} , или медианная эффективная доза). Ширина терапевтического действия — интервал между минимальной действующей концентрацией препарата и минимальной концентрацией, когда препарат начинает оказывать токсическое действие. Чем больше ширина терапевтического действия, тем безопаснее применение ЛС.

Терапевтический лекарственный мониторинг (показания, клиническое значение, интерпретация результатов)

В клинической практике оптимизация фармакотерапии является одной из основных проблем. С целью поддержания оптимальной концентрации лекарственного вещества в месте действия используется ТЛМ, в научную разработку которого основной вклад сделан клинической фармакологией. Измерение концентрации ЛС в крови или плазме часто позволяет лучше понять природу индивидуального лекарственного воздействия, то, каким образом связаны между собой ожидаемый эффект при данной дозе и рекомендованные целевые колебания концентрации препарата в плазме, при которых наблюдается оптимальный терапевтический эффект или возрастающий риск НЛР. Особенно это касается препаратов, имеющих узкое терапевтическое окно, и препаратов, для которых существуют значительные межиндивидуальные различия в ФК (антиконвульсанты, антиаритмики, некоторые антибиотики). Однако следует учитывать: хотя ТЛМ основан на допущении, что концентрация препарата в плазме отражает его концентрацию в месте действия, это не всегда может иметь место, как, например, в случае некоторых психотропных ЛС или антибактериальных препаратов, используемых для лечения локальных инфекций.

Таким образом, ТЛМ рекомендуется проводить в следующих ситуациях:

- при значительной межиндивидуальной вариации фармакокинетических параметров препарата, приводящей к существенным различиям в конкретных значениях стационарных концентраций в крови пациента;
- при нелинейной кинетике препарата, когда нет прямой зависимости между дозой препарата и его концентрацией в крови в пределах терапевтической широты (например, в случае применения фенитоина);
- при очень узком терапевтическом окне препарата;
- при специфическом контингенте пациентов (беременные и кормящие женщины, лица пожилого возраста, грудные дети и т.д.);
- при нарушениях функции почек, печени или ЖКТ, влияющих на фармакокинетические параметры;
- при политерапии, когда трудно исключить взаимовлияние нескольких препаратов;
- при сомнении в регулярности приема препарата пациентом.

Клиническим фармакологам необходимо понимать основные принципы аналитических методов, используемых для определения концентраций лекарственных веществ в биологических жидкостях, основанные на различных физико-химических свойствах исследуемых материалов. Так как ТЛМ способствует клиническому пониманию влияния генетических полиморфизмов в биотрансформации ЛС, в экспериментальных исследованиях, касающихся ТЛМ или фармакогенетики, клинический фармаколог должен уметь правильно сформулировать проблему и дизайн исследования, быть ответственным за клиническую часть исследования и перенос результатов в клиническую практику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

