

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ**

«Особенности действия и применения лекарственных средств у детей»

учебное пособие по фармакологии для студентов педиатрического факультета

Курск 2008

УДК: 615.2: 616 – 056.2 (075)

ББК: 52.82: 57. 3я7

Печатается по решению Центрального методического совета Курского государственного медицинского университета (2008 г.)

Учебное пособие по фармакологии «Особенности действия и применения лекарственных средств у детей» для студентов педиатрического факультета.- Курск: ГОУ ВПО КГМУ, 2008.- 537с. Автор: Литвинов С.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии.

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве пособия для студентов, обучающихся по специальности 060103 педиатрия

Рецензенты:

заведующий кафедрой педиатрии Курского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор В.А. Афанасьев;

заведующий кафедрой фармакологии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор Д.Г. Узбекова.

В учебном пособии приведены сведения о влиянии возрастных особенностей детского организма на дозирование и фармакологическую активность лекарственных средств. Представлены особенности применения и действия у детей основных лекарственных препаратов некоторых фармакологических групп, важных для педиатрической практики

Каждый раздел включает аспекты действия и применения лекарств у детей, в т.ч., современных препаратов, классификацию фармакологической группы, сравнительные аспекты фармакокинетики, фармакодинамики, взаимодействия, осложнения. В последней главе рассмотрены некоторые вопросы эмбриотоксичности и особенности применения лекарственных веществ в периоды беременности и лактации.

Материалы пособия содержат 42 рисунка (схемы), 63 таблицы, а также список литературы необходимой как для изучения и подготовки к практическим занятиям, так и выполнения самостоятельной работы.

В Приложениях приводятся сведения о готовых лекарственных формах для детей (pro infantibus) и словарь важнейших фармакологических, фармацевтических и клинических терминов.

Пособие рассчитано на студентов педиатрических факультетов медицинских вузов, а также может быть полезным студентам других специальностей, изучающих возрастные аспекты фармакологии.

ISBN:

© С. А. Литвинов, КГМУ, 2008.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Основные сокращения	6
Глава 1. Влияние возрастных особенностей детского организма на дозирование и фармакологическую активность лекарственных средств.	
1.1. Особенности фармакокинетики	9
1.2. Особенности фармакодинамики	24
1.3. Дозирование лекарственных средств у детей	30
1.4. Возрастные особенности детского организма	31
Глава 2. Холинергические средства.	
2.1. Средства, влияющие на М-холинорецепторы	49
2.2. Средства, влияющие на Н-холинорецепторы	55
2.3. Антихолинэстеразные средства	60
Глава 3. Адренергические средства и антиадренергические средства.	
3.1. Адреномиметики	69
3.2. Адреноблокаторы и симпатолитики	73
Глава 4. Средства местной и общей анестезии.	
4.1. Местные анестетики	84
4.2. Средства для ингаляционного наркоза	90
4.3. Средства для внутривенного наркоза	96
Глава 5. Снотворные, противосудорожные средства. Нейролептики. Транквилизаторы.	
5.1. Средства, применяемые при нарушениях сна	106
5.2. Противосудорожные средства	111
5.3. Нейролептики	120
5.4. Транквилизаторы	123
5.5. Седативные средства	126
Глава 6. Наркотические анальгетики	139
Глава 7. Средства, стимулирующие функцию ЦНС	
7.1. Психостимуляторы	155
7.2. Ноотропы	157
7.3. Аналептики	158
7.4. Адаптогены	159
Глава 8. Ненаркотические анальгетики. НПВС	166
Глава 9. Противоаллергические и антигистаминные средства	
9.1. Противоаллергические средства	195
9.2. Иммуностимуляторы	199
9.3. Антигистаминные средства	202
Глава 10. Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	
10.1. Сердечные гликозиды	210
10.2. Противоаритмические средства	223
10.3. Антигипертензивные средства	227
Глава 11. Мочегонные средства	245
Глава 12. Средства, влияющие на функцию органов дыхания	
12.1. Противокашлевые средства	265

12.2. Отхаркивающие средства	269
12.3. Бронхолитические средства	277
12.4. Средства терапии бронхиальной астмы	280
Глава 13. Средства, влияющие на функцию органов пищеварения	
13.1. Средства, повышающие моторику ЖКТ	289
13.2. Противоязвенные препараты	296
13.3. Средства, влияющие на функцию печени и поджелудочной железы	309
Глава 14. Средства, влияющие на процессы свертывания крови	
14.1. Средства, понижающие свертываемость крови	320
14.2. Средства, повышающие свертываемость крови	328
Глава 15. Антибиотики	
15.1. Бета-лактамы антибиотики	340
15.2. Макролиды	352
15.3. Аминогликозиды	356
15.4. Антибиотики широкого спектра действия	358
Глава 16. Синтетические противомикробные средства	
16.1. Сульфаниламидные препараты	375
16.2. Хинолоны. Фторхинолоны	380
16.3. Нитрофураны	383
16.4. Нитроимидазолы	384
Глава 17. Противотуберкулезные, противогрибковые, противовирусные средства.	
17.1. Противотуберкулезные препараты	396
17.2. Противогрибковые препараты	402
17.3. Противовирусные средства	405
Глава 18. Гормональные препараты	
18.1. Гормоны белковой и полипептидной природы	418
18.2. Производные аминокислот	426
18.3. Препараты стероидных гормонов	430
Глава 19. Витамины и их лекарственные аналоги	
19.1. Жирорастворимые витамины и их лекарственные аналоги	450
19.2. Водорастворимые витамины и их лекарственные аналоги	456
Глава 20. Средства, стимулирующие кроветворение	479
Глава 21. Применение, нежелательное действие лекарственных средств при беременности и в период грудного кормления детей.....	459
<i>Приложение 1. Лекарственные формы препаратов для детей (pro infantibus).....</i>	<i>508</i>
<i>Приложение 2. Терминологический словарь</i>	<i>527</i>
<i>Список литературы</i>	<i>537</i>

ПРЕДИСЛОВИЕ

Современные требования по усилению профессиональной врачебной деятельности и ответственности диктует необходимость формирования у детского врача знаний и навыков в решении сложных и трудных вопросов лекарственной терапии в его повседневной практике.

Если анатомо-физиологическим особенностям ребенка всегда уделяется внимание при изучении патогенеза заболеваний и их клинических проявлений в различные периоды детства, то особенности детского организма с фармакологических позиций учитываются не в полной мере, либо игнорируются. Именно для детей характерным является замедленный метаболизм лекарственных средств многих фармакологических групп. Ситуация усугубляется при назначении ребенку одновременно нескольких лекарственных средств, что к сожалению, является в реальной жизни правилом, а не исключением.

Многие вопросы фармакологии у детей мало изучены, поэтому эффективность и безопасность фармакотерапии в детском возрасте определяется наличием у педиатра профессиональной эрудиции, чрезвычайной внимательности, а также глубоких знаний фармакологии используемых лекарственных препаратов, с одной стороны, и возрастных особенностей организма ребенка, с другой. Врач-педиатр, принимая во внимание возрастные особенности ребенка, по существу упускает из вида направленность и характер обменных процессов, в том числе тех, знание которых так необходимо при назначении лекарственных средств больному ребенку.

Вместе с тем педиатр хорошо должен знать не только назначение (применение) лекарственных средств, но и четко уметь проводить мероприятия, направленные на увеличение лечебной эффективности препарата, уменьшение возможных отрицательных явлений при его применении, а также учитывать возможные взаимодействия, как в плане усиления терапевтического действия, так и вероятного усиления побочных эффектов.

Настоящее учебное пособие включает данные о взаимосвязи возрастных особенностях детского организма с действием и применением лекарственных средств некоторых фармакологических групп, имеющих практическую направленность в педиатрической фармакотерапии (обезболивающие и противовоспалительные, антигистаминные и противоаллергические, иммуностимулирующие, антибактериальные, антигельминтные, противовирусные, противокашлевые и муколитические средства и др.).

Особую практическую значимость для врача-педиатра в современных условиях приобретают знания вопросов эмбриотоксичности и особенностей применения лекарственных веществ в период беременности и грудного вскармливания.

В Приложениях приводятся сведения о готовых лекарственных формах для детей (*pro infantibus*) и терминологический словарь.

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ:

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АК	– антагонисты кальция
АМФ	– аденозинмонофосфат
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
АХЭ	– ацетилхолинэстераза
БАВ	– биологические активные вещества
В/в	– внутривенно
В/м	– внутримышечно
ВДП	– верхние дыхательные пути
ВП	– витаминные препараты
Г/Х	– гидрохлорид
ГАМК	– γ - аминокислотная кислота
ГКС	– глюкокортикостероиды
ГОб	– гематоофтальмический барьер
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДВСК	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ЖВП	– желчевыводящие пути
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗППП	– заболевания, передающиеся половым путем
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЗСД	– инсулинозависимый сахарный диабет
ИНЗСД	– инсулинонезависимый сахарный диабет
ЛВ	– лекарственные вещества
ЛК	– липоевая кислота
ЛС	– лекарственные средства
МА	– местные анестетики
МАК	– минимальная альвеолярная (выдыхаемая) концентрация анестетика
МАО	– моноаминоксидаза
МВП	– мочевыводящие пути
МОК	– минутный объем крови
MRSA	– метициллин-резистивные стафилококки
НАД	– никотинамиддинуклеотид
НАДФ	– никотинамиддинуклеотидфосфат
НДП	– нижние дыхательные пути
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
П/к	– подкожно
ПАБК	– парааминобензойная кислота
ПАСК	– парааминсалициловая кислота
ПВК	– пировиноградная кислота
ПСС	– парасимпатическая система
ПТД	– полная терапевтическая доза
РД	– разовая доза
Рg	– простагландины
PRSA	– пенициллин - резистивные стафилококки
СПВС	– стероидные противовоспалительные средства
СГ	– сердечные гликозиды
СД	– суточная доза
СТГ	– соматотропный гормон

СФ – сульфаниламиды
SH – сульфгидрильные группы
ТГФ – тетрагидрофолиевая кислота
ТО – теплоотдача
ТП – теплопродукция
ФАД – флавинадениндинуклеотид
ФДЭ – фосфодиэстераза
ФМН – флавиномононуклеотид
ФК – фолиевая кислота
ФМП – феноксиметилпенициллин
ФОС – фосфорорганические соединения
ц АМФ – циклический аденозинмонофосфат
ц ГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС – центральная нервная система
ЦС – цефалоспорины

1. Влияние возрастных особенностей детского организма на дозирование и фармакологическую активность лекарственных средств

В настоящее время выделяют следующие виды фармакотерапии:

1. **Профилактическая** – применение лекарственных средств с целью предупреждения определенных заболеваний. С этой целью используют дезинфицирующие, антисептические средства, вакцины и т.д.

2. **Этиотропная** (казуальная) терапия направлена на устранение причины заболевания (антибиотики, противопротозойные). Подавление жизнедеятельности или уничтожение чужеродных микроорганизмов и паразитов (*например, пенициллин оказывает бактерицидный эффект путем блокирования синтеза бактериальной стенки*).

3. **Симптоматическая** терапия – устранение нежелательных симптомов, например, боли, что оказывает существенное влияние на течение основного патологического процесса (в связи с этим симптоматическая терапия играет роль **патогенетической**).

4. **Заместительная** терапия используется при дефиците естественных биогенных веществ. Так, при недостаточности желез внутренней секреции вводят соответствующие гормональные препараты (*инсулин при сахарном диабете*).

Применение современных высокоэффективных лекарственных средств в педиатрии требует углубленного изучения клинической фармакологии в целом и ее разделов: **фармакодинамики, фармакокинетики** и взаимодействия лекарственных средств.

Обязательно нужно учитывать возрастные особенности больного ребенка, проводить специальный расчет дозировки лекарства, оценивать возможность возникновения побочного действия препаратов и других факторов, имеющих решающее значение для эффективности и безопасности проводимого лечения.

В жизни ребенка выделяют несколько периодов, во время которых фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств существенно отличаются. Как известно, принято выделять несколько периодов детства:

- антенатальный;
- интранатальный (*период родов*);
- неонатальный (*до 4 недель*);
- грудной (*до 1 года*);
- период раннего детства (*от 1 года до 3 лет включительно*);
- период собственно детства (*до 10 лет*);
- подростковый (*до 18 лет*).

Педиатрам хорошо известны такие особенности детского организма, как снижение связывающей способности белков, увеличенный объем распределения, снижение доли жировой и мышечной массы, что существенно

изменяет фармакокинетику и фармакодинамику большинства средств. В связи с этим начальные дозировки и интервалы между повторными введениями у детей часто значительно отличаются от таковых у взрослых пациентов.

1.1. Особенности фармакокинетики у детей

При введении ребенку лекарственного препарата осуществляются процессы его всасывания, распределения, связывания, метаболизма и выделения.

Всасывание лекарственных веществ - это процесс поступления препарата из места введения в кровь. Характер и интенсивность всасывания препарата при приеме внутрь зависит как от фармацевтических факторов (лекарственная форма, растворимости и др.), так и анатомо-физиологических факторов ЖКТ.

Лекарственная форма играет существенную роль в обеспечении лечебного эффекта препарата. Особенно очевидна роль лекарственной формы при выборе и назначении лекарств детям.

Нужны такие формы, в которых имелась бы не только дозировка, предназначенная для конкретной возрастной группы, но и максимально учитывали бы психофизиологические особенности детского организма (*формы с улучшенным вкусом, приятным запахом, красивым внешним оформлением и т. д.*). И такие специальные лекарственные формы для детей – *pro infantibus (for children)* в настоящее время созданы (например, диазолин, парацетамол, декарис, називин, мальтофер и др).

Среди условий, влияющих на силу, скорость и характер развития эффекта лекарственных веществ у детей, важное место занимают *пути их введения*.

Прием лекарств через рот (**per os**) в детской практике для большой группы препаратов является основным. При достаточно обоснованном выборе лекарственной формы он дает вполне удовлетворительные результаты. Основные преимущества – удобство, доступность, естественность введения препарата в организм, не требуется соблюдения стерильности. Начало эффекта ч/з 20-40 мин.

ЛВ всасывается и попадает в систему воротной вены печени, где уже при первом прохождении подвергается биотрансформации (метаболизму).

*Доля дозы лекарства от введенного внутрь, которая поступает по полой вене в системный кровоток в активной форме, соответствует понятию **биоусвояемость** (биодоступность) лекарства.*

Фармацевтические факторы, влияющие на всасывание препаратов в ЖКТ:

1. **лекарственная форма и агрегатное состояние** (*время дезинтеграции и растворения таблетки, наличие примесей в составе таблетки или оболочки*). Лекарственные вещества в дисперсной форме или эмульгированные, всасываются лучше.

2. **химико-физическое строение ЛВ.** Миорелаксанты - препараты,

содержащие четырехвалентный атом азота N, (тубокурарин, дитилин и др.) совершенно не проникают через липидный слой клеток, а поэтому их необходимо вводить только внутривенно.

Таким образом, зная физико-химические свойства лекарственного средства и характеристику процессов его проникновения через различные тканевые барьеры, можно предсказать, как тот или иной препарат будет всасываться в кровь, распределяться в органах и тканях, выводиться из организма.

Скорость и степень всасывания лекарств зависят и от того, является ли вещество преимущественно водорастворимым (ионизированным, диссоциированным) или жирорастворимым (неионизированным), т.е. является ли лекарство слабой кислотой или слабым основанием.

pH среды определяет степень ионизации молекул слабых кислот и слабых оснований. Поэтому, изменяя pH среды можно ускорить, например всасывание или выделение лекарственного вещества.

Физиологические факторы, влияющие на всасывание лекарств в ЖКТ:

1. уровень кислотности (pH) в просвете желудка и кишечника;
2. уровень содержания желчных кислот (*соли желчных кислот замедляют всасывание нистатина, полимиксина, ванкомицина, при образовании нерастворимых комплексов*);

3. инактивация ферментами белковых или полипептидных веществ (*кортикотропин, вазопрессин, инсулин и др.*), а также некоторых гормональных препаратов (*прогестерон, тестостерон, альдостерон*). Значительно более высокая активность β -глюкуронидазы 12-перстной кишки у детей первых месяцев жизни и особенно новорожденных обеспечивает деконъюгацию некоторых антибактериальных препаратов, выводимых с желчью, что в свою очередь вызывает их последующую реабсорбцию в кровь и увеличение концентрации;

4. время опорожнения желудка и время прохождения пищи через кишечник (*моторика, перистальтика*);

5. соотношение протяженности кишечника (площадь поверхности слизистой) и массы тела. Оно существенно больше у детей, чем у взрослых. У детей первых месяцев жизни и новорожденных возможности для абсорбции препаратов значительно выше, чему также способствуют замедленная эвакуация содержимого кишечника, нерегулярная перистальтика;

6. заболевания ЖКТ (*колиты, инфекции, дисбактериоз*);

7. интенсивность кровотока в кишечнике;

8. присутствие в ЖКТ других субстанций (*препараты, ионы, компоненты пищи, ее объем и состав, интервал времени между едой и приемом лекарств*):

- молоко, соли железа, ионы Ca, Mg, Fe (яблоки), а также высокое содержание жира в пище нарушают всасывание тетрациклинов, ампициллина и амоксициллина, изониазида, но повышают всасывание гризеофуль-

вина;

- прием различных соков приводит к сдвигу рН в кислую сторону, что приводит к распаду кислотонеустойчивых лекарств (эритромицин).

Однако при всей простоте пероральный путь введения лекарств не лишен весьма существенных недостатков, наличие которых особенно важно учитывать в детской фармакотерапии:

- трудность, иногда невозможность применения этого способа в педиатрии;
- влияние вкуса, запаха, цвета лекарств;
- неэффективность назначения многих препаратов (большинство антибиотиков, ферменты, гормоны и т. д.);
- зависимость скорости всасывания от различных анатомо-физиологических факторов детского организма (*секреция, кислотность, моторика, влияние пищеварительных ферментов, состояние флоры кишечника, особенности питания и пищи и др.*);
- многие лекарственные вещества вызывают у детей тошноту и рвоту.

В педиатрической практике наиболее широко используются **жидкие лекарственные формы**, которые составляют около 70% в общем количестве лекарств в педиатрии.

Из них более 50% приходится на лекарства для внутреннего применения. Большой популярностью пользуются пероральные жидкие формы – растворы, микстуры, капли, настои, отвары, эмульсии, суспензии.

Это основано на безболезненности их применения, точности дозирования, равномерности и скорости всасывания и выделения из организма ребенка. Но в жидких формах наиболее отчетливо проявляются вкус и запах, в связи с чем, для детей требуется подбор специальных растворов, вспомогательных и корригирующих веществ.

Корригирующие вещества должны придавать лекарству приятный вкус, запах и красивый внешний вид, а также хорошо смешиваться с базисным лекарством (химически совместимы) и не снижать его активности, стабильности и устойчивости. Существуют маскирующие составы, содержащие лимонный, вишневый, абрикосовый, банановый, черносмородиновый и другие сиропы. Для устранения интенсивно-горького вкуса применяют мед и медовый сироп. Синтетические сладкие вещества и эссенции в педиатрической практике в настоящее время не применяются.

Следует учитывать, что на фоне сиропов может снижаться активность лекарственных веществ, замедляться всасывание и выведение их из организма. Это особенно надо учитывать при необходимости создания в организме высоких концентраций таких средств, как антибиотики, сульфаниламиды и др.

Из твердых лекарственных форм в педиатрии чаще используют порошки для внутреннего и наружного применения. Детям до двух лет обычно не назначают таблетки, имеющие низкую биодоступность и детям

труднее их проглатывать. Детям старшего возраста широко назначают таблетки и другие твердые лекарственные формы – гранулы, капсулы и микрокапсулы, особенно с кишечнорастворимым покрытием.

Гранулированные лекарственные формы, предназначенные для детей первых лет жизни и младшего дошкольного возраста особо удобны в употреблении.

Преимуществами *инъекционного пути* введения лекарственных веществ являются быстрота наступления терапевтического эффекта, отсутствие на пути всасывания и метаболизма препаратов достаточно эффективных ферментных систем, инактивирующих лекарственные вещества, возможность регулировать содержание препарата в кровяном русле и т. д.

Характер и интенсивность всасывания препарата при парентеральном введении прежде всего зависит как от состояния гемодинамики и тканевого метаболизма.

Однако инъекционный путь введения имеет серьезные недостатки, особенно остро проявляющиеся в детской практике: наличие боли, возможность внесения инфекции, повреждение нервно-сосудистых образований и др.

Всасывание при внутрикожном и подкожном введении у новорожденных и грудных детей значительно выше, чем у старших детей. Как известно, всасывание через кожу обратно пропорционально толщине зернистого слоя и прямо пропорционально гидрофильности кожи.

Поскольку у новорожденных детей зернистый слой тоньше, чем у взрослых, через кожу новорожденных легко проникают многие химические вещества, которые могут вызвать тяжелое отравление.

При внутривенном введении лекарственное вещество сразу и полностью попадает в кровоток.

В некоторых случаях (при невозможности введения препарата внутрь или парентерально) прибегают к ректальному введению лекарственных средств.

Ректальный путь введения лекарственных веществ характеризуется быстротой всасывания препаратов в прямой кишке, простотой назначения, возможностью применения лекарственных веществ, разрушаемых пищеварительными соками, поступлением большей части адсорбированного препарата через ректальные вены сразу в систему общего кровотока и др.

Этот путь введения лекарств позволяет добиться такой же скорости всасывания веществ, как при пероральном введении, не раздражая пищеварительный тракт. При ректальном применении лекарств нежелательные явления, возникающие при оральном способе у детей (тошнота и рвота) не наблюдаются.

В педиатрии достаточно широко распространены ректальные желатиновые капсулы в форме удлиненной капли, например ректокапсулы, содержащие антибиотики, анальгетики, антипиретики, транквилизаторы, седативные и другие средства.

Часто у детей используют **ректальные суппозитории и ректальные мази** (в специальных тубах). В последние годы в России и за рубежом номенклатура суппозиториев увеличилась. В суппозиториях как лекарственной форме сконцентрированы все преимущества, присущие ректальному способу введения лекарств: *быстрота всасывания, удобство назначения, возможность щадящего воздействия на местный и общий патологический процесс*. В суппозиториях можно совмещать лекарственные вещества с самыми разнообразными фармакологическими и физико-химическими свойствами.

Детские суппозитории спазмолитического действия применяются в основном для лечения распространенных в раннем возрасте спастических заболеваний, в особенности дыхательных путей, сопровождающихся сильным кашлем, удушьем и ухудшением общего состояния, при гипертермии.

Ректальные мази применяются в детской практике как с целью локального, так и резорбтивного действия. Весьма широко назначаются они для облегчения дефекации у детей, обычно выпускаются в тубах с накопечниками.

Клизма как лекарственная форма существует и используется в детской практике достаточно давно. Широко пользовались водно-мыльными, водно-глицериновыми и масляными очистительными, питательными и лечебными клизмами. В настоящее время в виде детских клизм прописывают рентгеноконтрастные вещества, спазмолитические, противосудорожные средства, анестетики, гормональные препараты.

Несмотря на высокую эффективность клизм в различных областях педиатрии, существенными недостатками данной лекарственной формы являются необходимость определенной аппаратуры, подготовительного момента и экстремальный характер рецептуры.

В последние годы за рубежом в детской медицинской практике большое распространение получили лекарственные микроклизмы заводского изготовления в виде пластмассовых баллончиков, емкостью 2-3 мл – так называемые **ректиоли**. Они рассчитаны на разовое использование и имеют несомненное преимущество перед клизмами. Сохраняя высокие резорбционные свойства, ректиоли имеют высокую точность дозирования лекарственных веществ, просты в применении. В виде ректиолей в настоящее время широко назначают спазмолитические, жаропонижающие средства, гормоны и др.

Описано применение в детской практике *слабительных ректиолей*, в которых в качестве действующих веществ используют растворы препаратов, специфически действующих на рецепторы слизистой оболочки кишечника.

В педиатрической практике **мягкие лекарственные формы** применяются реже, чем твердые и жидкие. Из мягких форм в педиатрии чаще применяют мази и линименты, реже – пасты.

Среди мягких лекарственных форм для наружного применения в педиатрии большое место занимают **мази**, а также трансдермальные системы – **пластыри**.

Структура и физиология детской кожи существенно отличаются от кожи взрослых. Поэтому необходим четко обоснованный подход к составлению прописей мазевых основ и мазей для детей.

Для кожи новорожденных, в качестве мазевой основы, вместо вазелина и ланолина предложены основы, обладающие меньшим раздражающим действием и содержащим полиэтиленгликоли 3000 и 4000, спирт цетиловый, моноолеат, полиоксиэтилированный сорбитан (твин - 80) и др.

Такие мазевые основы обладают удовлетворительными структурно-механическими свойствами, обеспечивающими легкость их нанесения на кожу, гомогенность и устойчивость в процессе хранения. Введение в состав указанных основ 10 % поливинилбутилового эфира позволяет получить выраженное лечебное действие при так называемом пеленочном дерматите и пиодермиях у новорожденных.

Трансдермальный способ введения лекарств у детей (назначение лекарств через неповрежденную кожу для получения резорбтивного эффекта) используется только в крайних случаях из-за практической непроницаемости кожи в отношении большинства лекарственных веществ.

Увеличить биодоступность активных компонентов мази через неповрежденную кожу возможно в случае применения в составе мази поверхностно-активных веществ, солюбилизаторов, а также применение паровых компрессов.

Трансдермальный путь введения практически используется для локального воздействия на патологический процесс. К недостаткам данного пути введения лекарственных средств можно отнести трудность регулирования дозировкой, раздражающее действие и др., поэтому этот способ введения лекарств в детской практике применяется редко. Кроме того возможны случаи отравления детей грудного возраста лекарственными веществами, наносимыми на кожу, в частности борной кислотой.

Распределение. После абсорбции лекарственные вещества попадают, как правило, в кровь, а затем разносятся в разные органы и ткани.

В зависимости от характера распределения лекарственного вещества оно будет распределяться в крови, тканях и органах равномерно или неравномерно, что определяется следующими факторами:

1. объем внеклеточной жидкости;
2. растворимостью ЛВ в воде или липидах;
3. степенью связывания с белками плазмы крови;
4. интенсивностью регионарного кровотока;

5. сродством препарата к тем или иным тканям (*например, йод накапливается в тканях щитовидной железы, а тетрациклины избирательно накапливаются в костной ткани, в частности, зубах. Зубы, особенно у детей, могут приобрести желтую окраску*).

Первая фаза распределения зависит от кровотока, например поступление ЛВ в органы с хорошим кровоснабжением (сердце, печень, мышцы). Вторая фаза зависит от связывания с белками. Основные связывающие белки: 1) альбумины, образующие комплекс с лекарственными средствами

– кислотами; 2) α_1 - кислый гликопротеин, образующий комплекс с лекарственными средствами – основаниями.

Большинство лекарственных средств первоначально распределяется во внеклеточной жидкости.

Объем экстрацеллюлярной жидкости и концентрация белка в плазме крови зависят от возраста и степени морфофункциональной зрелости.

К особенностям распределения как водорастворимых, так и жирорастворимых лекарственных средств относится преобладание внеклеточной жидкости в организме ребенка.

Так, аминогликозиды, атропин и некоторые другие лекарственные препараты, распределяющиеся в основном в жидкой среде организма, детям назначают в большей дозе на кг массы тела, чем взрослым.

Общий объем жидкости у недоношенных новорожденных составляет 85% , 70% - у доношенных новорожденных, В течение первых трех месяцев жизни объем внеклеточной жидкости снижается почти в 1,5 раза. В последующем снижение объема внеклеточной жидкости происходит более медленно. У детей старше одного года объем составляет 60% и 50% - у взрослых лиц.

Чем меньше объем жидкости в организме, тем выше конечная концентрация водорастворимых препаратов в плазме. Причем, чем младше ребенок или чем он менее морфофункционально зрелый, тем больше экстрацеллюлярной жидкости содержат ткани его организма.

Поэтому у детей замедляется время достижения пиковой концентрации в крови, т.е. позднее возникает терапевтический эффект.

У детей с увеличением возраста, доза водорастворимых препаратов для поддержания равнозначных терапевтических концентраций в плазме уменьшается.

Растворимость лекарственных веществ в липидах определяет способность его проникать через биологические барьеры – стенку капилляров, клеточные мембраны, являющиеся основными структурами различных гистогематических барьеров (гематоэнцефалический и плацентарный барьеры). Например, средства для наркоза легко проникают через ГЭБ, а также могут образовывать жировые депо).

Связывание лекарственного вещества белками плазмы и печени обуславливает снижение его концентрации в месте действия, влияет на распределение препарата и может изменять выраженность и продолжительность фармакологического эффекта.

Лекарственная субстанция, находящаяся в комплексе с белком, лишена своей специфической активности. Некоторые эндогенные вещества могут вытеснять лекарственные субстанции из комплекса с белками плазмы и наоборот. Так, сульфаниламиды или салицилаты вытесняют билирубин из комплекса с альбумином. В результате за счет вытеснения билирубина, повышается его количество в крови, что может привести, например, к развитию желтухи у новорожденных. В то же время сам билирубин может вытеснять лекарственный препарат из комплекса с альбумином, вызы-

вая повышение фармакологической активности лекарственного средства и объема его распределения.

Способность к связыванию и степень связывания антибиотика с белками плазмы, также оказывает существенное влияние на транспорт антибиотика к тканям организма, в первую очередь к очагу или очагам воспаления.

Для детей раннего возраста, особенно для новорожденных и недоношенных детей характерный низкий уровень альбумина в плазме крови.

Это будет снижать эффективность антибиотиков. Например, низкая антибактериальная активность цефтриаксона у новорожденных детей, страдающих гнойным менингитом, у детей с гипотрофией, а также у детей с тяжелыми диареями.

К антибиотикам, антибактериальная активность которых практически не зависит от уровня белков плазмы, относятся такие цефалоспорины, как цефазолин (кефзол, цефамезин), цефамандол (кефадол), цефотаксим (клафоран), цефуросим, цефтазидим (фортум).

Связывающая способность альбуминов плазмы у новорожденных и детей первого года жизни ниже, чем у взрослых, что может обусловить более сильное действие некоторых препаратов. Кроме того, это также может явиться причиной возникновения побочных реакций при концентрации препарата в плазме, безопасной для взрослых.

Некоторые цефалоспориновые антибиотики, в частности *цефтриаксон* (роцефин, лонгацеф), в обычных терапевтических дозах способны связывать свободные рецепторы альбумина, тем самым задерживая связывание и выведение билирубина из тканей.

Это также вызывает развитие желтухи, а в периоде новорожденности может стать причиной развития ядерной энцефалопатии. Подобным же действием обладает *цефоперазон* (цефобид) в высоких концентрациях. Этому дополнительно способствуют низкий уровень альбумина, низкая активность глюкуронилтрансферазы печени, более высокая проницаемость ГЭБ по отношению к билирубину и более высокий уровень лизиса эритроцитов (в результате которого и образуются повышенные количества непрямого билирубина).

На распределение лекарственных средств влияют и другие факторы. Для детей характерна повышенная проницаемость капилляров и гематоэнцефалического барьера.

Биотрансформация (метаболизм) лекарственных веществ осуществляется преимущественно в печени, но происходит также в надпочечниках, почках, кишечнике, коже.

Для детей характерным является замедленный метаболизм лекарственных средств, обусловленный медленными темпами созревания ферментных систем печени, которые созревают постепенно в процессе развития ребенка. По этим причинам у новорожденных метаболизм лекарственных средств замедлен вдвое.

Биотрансформация (рис.1.) включает ряд процессов: окисление, восстановление, гидролиз, конъюгацию, преобразование лекарственных субстанций в фармакологически неактивные или активные формы, образование водорастворимых соединений, способных к элиминации.



Рис. 1. Фазы биотрансформации

У новорожденных скорость окислительных реакций с участием микросомальных ферментных систем (цитохрома Р450- оксидазы, НАДФ-цитохром-С-редуктазы, глутатионтрансферазы, глюкуронилтрансферазы и др.) снижена вдвое, поэтому биотрансформация лекарственных веществ, в основе которой лежат эти реакции, замедляется.

Активность глюкуронилтрансферазы, алкогольдегидрогеназы, эстеразы у новорожденных снижена, поэтому выведение препаратов, в биотрансформации которых участвуют перечисленные ферменты, у новорожденного замедляется, а $T_{1/2}$ выведения увеличивается.

Из-за невысокой скорости биотрансформации лекарственных веществ увеличивается их выведение в неизменном виде.

Необходимо также учитывать состояние желез внутренней секреции, играющих немаловажную роль в метаболизме лекарственных средств. Например, при гипофункции щитовидной железы в значительной степени изменяется превращение лекарств.

Метаболические расстройства, легко возникающие у детей раннего возраста при тяжелых инфекциях – гипоксия, ацидоз, накопление шлаков, способствуют кумуляции лекарственных препаратов.

Особенности биотрансформации и применение лекарств при наследственных ферментопатиях у детей.

Человеческая популяция генетически неоднородна, и поэтому не все дети одинаково реагируют на одно и то же лекарственное средство. От генетических факторов зависит метаболизм лекарственных средств.

Фармакогенетика изучает влияние на действие препаратов генетических факторов или наследственности. Относится к числу неизученных аспектов детской фармакотерапии, хотя именно генетическими факторами обусловлены процессы метаболизма, рецепции, иммунного ответа и др., что во многом определяет переносимость лекарственных средств, их безопасность и эффективность.

При многих наследственных заболеваниях токсичность лекарственных средств резко возрастает.

Это в первую очередь касается болезней, в т.ч. и у детей, при которых имеется наследственная недостаточность таких ферментов, как N-ацетилтрансфераза, глюкуронилтрансфераза, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа, глутатион-редуктаза, метгемоглобин-редуктаза, бутирилхолинэстераза, каталаза и др.

Недостаточная активность **N-ацетилтрансферазы** замедляет биотрансформацию *изониазида*, *СФ-амидов* и др. В отношении этого процесса метаболизма пациенты делятся на так называемых «медленных» и «быстрых» ацетиляторов. У первых, концентрация препаратов в организме снижается более постепенно, чем у людей с быстрой инактивацией. Во-вторых – доза лекарственного средства у них дает более высокую концентрацию в крови, а потому у них может быть больше побочных эффектов. Например, у медленных ацетиляторов изониазид вызывает периферическую нейропатию в 20%, а у быстрых ацетиляторов – только в 3% случаев.

Среди европейской популяции медленных ацетиляторов, по данным некоторых авторов отмечается от 60-70%, а быстрых – до 30-40%.

У новорожденных детей частым проявлением отрицательного действия лекарств является желтуха. В большинстве случаев она возникает вследствие недостаточности фермента **глюкуронилтрансферазы**.

Этот фермент играет важную роль в обмене билирубина в печени. Он обеспечивает присоединение к билирубину 2 молекул глюкуроновой кислоты и образование метаболитов билирубина (глюкурониды). В отличие от самого пигмента, глюкурониды легко удаляются из печени в желчь, затем в кишечник. Уменьшение уровня билирубина в крови внешне проявляется в снижении интенсивности желтухи. Кроме того, устраняется угроза отложения билирубина в ткань мозга с развитием смертельной ядерной, желтухи.

Различают временную и постоянную (наследственную) недостаточность активности глюкуроилтрансферазы.

Временная недостаточность часто встречается у новорожденных детей. Нередко она сопровождается гемолитической болезнью новорожденных. Даже затянувшаяся физиологическая желтуха младенцев является

следствием временной недостаточности активности глюкозурилтрансферазы.

У детей более старшего возраста и у взрослых временная недостаточность этого фермента иногда встречается после перенесенных заболеваний печени, особенно эпидемического гепатита.

У детей наследственная недостаточность глюкозурил-ТФ проявляется в виде негемолитической гипербилирубинемии с ядерной желтухой (синдром Криглера-Наджара).

Это очень тяжелое заболевание. Наиболее важными проявлениями его являются резкая желтуха и неврологические симптомы. Желтушное окрашивание кожи появляется уже в первые сутки после рождения. Интенсивность ее нарастает. На фоне усиливающейся желтухи, обычно через несколько недель или месяцев после рождения, появляются симптомы поражения головного мозга: судороги, повышение тонуса скелетной мускулатуры, потеря аппетита, психические расстройства. Больные дети отстают в развитии. Они редко доживают до 2-3, максимум 5 лет.

При этих видах желтух многие лекарственные препараты применять нельзя, потому, что они провоцируют появление скрытой желтухи или усиливают имеющуюся. К таким средствам относятся: левомецетин, СФ-амиды, ПАСК, хлоралгидрат, барбитураты, морфин, кодеин, фенацетин, парацетамол, викасол, никотиновая кислота и многие другие.

Недопустимо назначение новорожденным детям с желтухой, а также кормящим женщинам стероидных гормонов (*эстриола, кортизона, и др.*).

Особая осторожность требуется и при назначении больным детям лекарственных средств, обладающих свойством конкурировать за связь с альбумином. Такими свойствами обладают: *индометацин, сульфадиметоксин, бициллин-1, целанид; в меньшей мере – салицилаты, натрия бензоат, кофеин-бензоат натрия, лобелин, строфантин, дифенин и др.*

Назначать эти средства новорожденным детям недопустимо.

Следует категорически избегать назначения левомецетина новорожденным детям, особенно с гемолитической болезнью.

Антибиотик, хотя и не вытесняет билирубин из связи с белком, может вызвать значительную интоксикацию. Она проявляется затруднением дыхания, рвотой, вздутием живота, поносом, синюшностью кожи и слизистых оболочек.

У детей, причиной возникновения желтухи может быть временная или наследственная недостаточность активности **глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) или глутатион-редуктазы**. Часто встречается у детей 2-4 лет.

Функция Г-6-ФДГ тесно связана с функцией других ферментов и факторов эритроцитов, при нормальной активности которых, во-первых, не происходит преждевременная гибель эритроцитов (*недостаточный синтез глутатиона*), во-вторых, весьма энергично осуществляется восстановление метгемоглобина в гемоглобин.

Наследственная недостаточность активности Г6ФДГ обычно протекает бессимптомно. Однако в случае лечения больных по поводу различных заболеваний лекарственными *средствами окислительного действия* возникает угроза для жизни.

У больных детей одновременно разрушается огромное количество эритроцитов, возникает так называемый **острый гемолитический криз**, который обычно начинается на 2-3-й день лечения.

Появляются сильные головные боли, боли в животе, пояснице и в других частях тела, общая слабость, резкая одышка, повышается температура тела, неукротимая рвота, коллапс и даже кома с анурией и уремией (почечная недостаточность). Кожа окрашивается в оливково-желтый цвет. Моча приобретает цвет черного пива из-за наличия в ней гемоглобина и продуктов его распада.

Многие лекарственные препараты (*примахин, сульфаниламиды, левомицетин, нитрофураны и др.*) вызывают гемолитический криз и тяжелую анемию и при наследственной недостаточности активности фермента **глутатион-редуктазы эритроцитов**.

У новорожденных детей иногда встречается временная недостаточность этого фермента (*по-видимому, в связи с дефицитом витамина B₆*). В этом случае лечение лекарствами с окислительными свойствами чрезвычайно опасно.

При недостаточности активности Г6ФД, кроме гемолиза и желтухи, лекарственные средства с окислительными свойствами усиливают продукцию метгемоглобина, вследствие чего содержание его в крови возрастает и возникает метгемоглобинемия. У больных детей, как и у взрослых, наблюдается постоянная синюшность кожных покровов, а также губ и ногтевого ложа.

При охлаждении организма и при дефиците витамина С эти проявления усиливаются. В крови содержание метгемоглобина достигает 10-40% и более. Кровь приобретает необычно темный цвет и не алеет при контакте с кислородом.

Наследственной метгемоглобинемия выявляется у детей обычно в первые 3 мес. жизни (цианоз кожи и слизистых, задержка физического и психического развития, энцефалопатия и др.)

Выключение значительной части (30% МНб вместо 1 %) гемоглобина из сферы транспорта кислорода отрицательно сказывается на обмене веществ, функции регуляторных и исполнительных систем. Многие дети умирают уже в первые дни после рождения.

Больные с наследственной метгемоглобинемией (перемежающейся печеночной порфирии) очень чувствительны к так называемым метгемоглобинообразующим веществам (*бертолетовая соль, хлорноватистокислые соли, мышьяковистый водород, пирогаллол и др.*).

Такое же действие характерно для некоторых лекарственных средств, вызывающих обострение печеночной порфирии у детей. Существует опасность применения: *барбитуратов, амидопирина, СФ-амидов*

амидопирина, фенацетина, гризофульвина, стероидных гормонов, противосудорожных препаратов, средств для наркоза, алкоголя и др.

После их приема появляются резкие приступы кишечных колик, понос, гипертермия, психические нарушения, паралич конечностей и дыхательных мышц, развивается острая недостаточность печени, коматозное состояние.

Профилактика этого осложнения состоит в полном исключении лекарственных средств, вызывающих обострение перемежающейся порфирии.

У детей в возрасте до 5 лет (чаще у мальчиков) встречается наследственный периодический **гиперкалиемический паралич**. Приступы этого заболевания появляются днем. Внезапно появляется слабость в нижних конечностях. Движения становятся затруднительными. Больной ребенок не может поднять головы, кашлять, глубоко дышать. Причиной этого является прогрессирующее увеличение содержания калия в крови. Приступы провоцирует применение *калия хлорида*, а также *средств для наркоза*.

Гемофилия характеризуется повышенной кровоточивостью при различных травмах. Отмечаются также кровоизлияния в суставы (особенно коленные, голеностопные и локтевые).

Болезнь Вилибранда клинически сходна с гемофилией. Первые признаки этого заболевания чаще всего возникают у детей в возрасте 9-12 месяцев, реже - в возрасте 2-3 лет. Появляются кровоизлияния в слизистые и оболочки полости носа и рта, очень часто обильные кровотечения из носа, реже из десен и миндалин. У девочек возникают массивные маточные кровотечения.

При этих заболеваниях прием **ацетилсалициловой кислоты** может привести к массивному кровотечению.

Тяжелейшим осложнением лекарственной терапии является **злокачественная гипертермия**.

У детей и подростков предрасположение к злокачественной гипертермии встречается чаще, чем у взрослых.

Под влиянием таких лекарственных средств, как *фторотан, метоксифлуран, эфир для наркоза, циклопропан*, а также инъекции *дитилина*, стремительно развивается синдром злокачественной гипертермии, ведущим проявлением которого является стремительное повышение температуры тела (обычно до 43°C и более), вместо расслабления скелетной мускулатуры тонус ее резко усиливается, тело больного становится скованным. Учащается ритм сердечных сокращений. Появляются аритмии, одышка, нарастает цианоз.

У новорожденных детей нередко встречается пониженная чувствительность к дитилину и другим эфирам холина, что обусловлено недостаточностью активности фермента сывороточной **бутирилхолинэстеразы (псевдохолинэстераза)**. Наступает расслабление скелетных мышц и остановка дыхания.

Редко (1/2500 человек) встречается и наследственная недостаточность этого фермента, которая является причиной продолжительной миорелаксации на введение дитилина (с 3-7 минут до 1-2 и более часов).

Возможны случаи длительного отсутствия дыхания (апноэ) у детей, родившихся у женщин, которым при родах с лечебной целью вводили дитилин. Чтобы предупредить такое осложнение, необходимо определять активность сывороточной бутирилхолинэстеразы у будущих родителей.

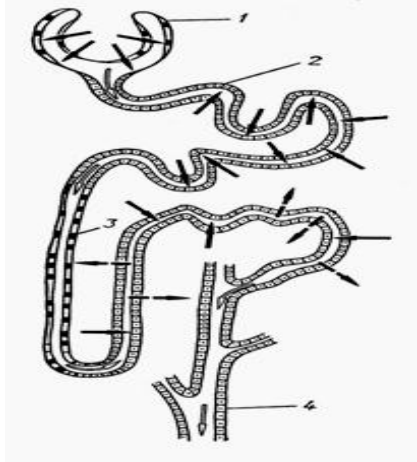
Встречается и временная незрелость фермента **каталазы крови**. Биологическая роль ее заключается в разложении перекисей, образующихся в процессе обмена веществ. В случае недостаточности активности каталазы в носу и ротовой полости появляются воспалительные очаги, развивается сепсис.

На фоне применения таких антисептиков как *перекись водорода*, *спирты* и др. отмечаются поражения ротовой полости (изъязвления, атрофия десен, альвеолярная гангрена и др.). Кровь окрашивается в темно-коричневый цвет. Исчезает пеногасящее свойство H_2O_2 (не происходит выделение кислорода). У таких больных детей применение *перекиси водорода* для обработки гнойно-воспалительных ран и очагов поражения теряет смысл.

Кроме того, необходимо отметить, что у детей с недостаточной активностью каталазы токсическое действие алкоголя на ЦНС, печень и другие органы возрастает. Это обусловлено замедлением скорости метаболизма этилового спирта, его кумуляцией.

Интересно, что лица, страдающие акаталаземией устойчивы к действию метилового спирта (в норме каталаза превращает спирт в формальдегид).

Элиминация (выделение) лекарственных веществ осуществляется через почки с мочой (основной путь), а также через печень с желчью, а у кормящих женщин - с грудным молоком (в низкой концентрации).



• **Схема нефрона**

1. **капсула клубочка**
(клубочковая фильтрация)
2. **проксимальный отдел почечного канальца**
(канальцевая секреция)
3. **дистальный отдел почечного канальца**
(канальцевая секреция и реабсорбция)
4. **собирательная трубочка**

Элиминация замедлена у новорожденных в 2-5 раз по сравнению со взрослыми, что приводит к ограничению выведения лекарств и их метаболитов с мочой. Поскольку функция почек у них снижена, то выведение с мочой происходит менее интенсивно, чем у взрослых.

Низкая величина почечной клубочковой фильтрации у детей, ограничивает процессы выведения лекарств и их метаболитов с мочой. Например, большинство цефалоспоринов экскретируются преимущественно путем клубочковой фильтрации. У новорожденных детей величина клубочковой фильтрации составляет 1/20 - 1/30 величины взрослого человека.

К году величина клубочковой фильтрации достигает приблизительно 70-80% величины взрослого человека, и только в 2-3-летнем возрасте она соответствует величине взрослого. Заболевания, сопровождающиеся гемодинамическими нарушениями, снижающими величину клубочковой фильтрации, способствуют еще более длительной экскреции препаратов, что может сопровождаться токсическим эффектом. Отсюда необходим постоянный контроль почечных функций ребенка (суточный диурез) и соответствующая коррекция доз.

Функция канальцев почек у новорожденных также снижена т.к. канальцевый аппарат созревает позднее клубочкового, только к 5-7 годам, а по некоторым параметрам даже и позже. Эти особенности функции почек приводят к удлинению $T_{1/2}$.

Надо отметить, что внутриутробная патология может существенно сказываться на функциональном состоянии почек новорожденного. Например, у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, наблюдается отчетливая функциональная недостаточность почек, обусловленная незрелостью и более поздним становлением функции почечных канальцев.

Такие лекарственные средства, как аминогликозиды, цефалоспорины, пенициллин, дигоксин, фуросемид выводятся из организма путем канальцевой секреции. Поэтому применять их следует у новорожденных особенно осторожно, тем более при наличии нарушения функции почек.

В возрасте 4-6 недель выделение достигает уровня взрослых, а на втором году жизни вдвое превышает элиминацию у взрослых лиц. У подростков, в позднем пубертатном периоде, темп выделения замедляется и вновь достигает уровня, характерного для взрослых в позднем пубертатном периоде. Интенсивность элиминации зависит также от характера болезни и типа лекарственной субстанции.

При врожденной инфекции часто отмечается нефрит и возникает риск развития нефротоксического эффекта, особенно от применения аминогликозидов, цефалоспоринов и др.

pH среды определяет степень ионизации молекул слабых кислот и слабых оснований. Поэтому, изменяя pH среды можно ускорить выделение лекарственного вещества, что важно при отравлениях.

Так, при кислых значениях pH мочи увеличивается экскреция таких лекарственных средств как кодеин, морфин, рифампицин, хинидин, хлорохин, аминогликозиды и др.

При щелочном характере pH мочи, увеличивается экскреция барбитуратов, салицилатов, сульфаниламидов, фенилбутазона, пенициллинов, тетрациклинов и др.

1.2. Особенности фармакодинамики у детей

Учитывая особенности метаболизма лекарственных средств у новорожденных и детей (см. раздел 1.1.), часто не удается достичь того терапевтического эффекта на лекарственный препарат, который характерен для взрослых.

Например, у детей при бронхиальной астме отмечена меньшая эффективность (β -адреномиметических средств, а некоторые антагонисты кальция, которые широко и с хорошим эффектом применяются при пароксизмальной тахикардии, у новорожденных детей могут вызывать тяжелые побочные реакции в виде шока, артериальной гипотонии, асистолии.

ЛС может оказывать как первичный, так и вторичный физиологические эффекты. Первичный эффект желателен. Вторичный эффект может быть желательным или нежелательным. *Например: димедрол – антигистаминное средство. Первичный его эффект заключается во влиянии на аллергические симптомы, а вторичный – в угнетении ЦНС и как следствие – появлении сонливости. Вторичный эффект нежелателен при вождении автомобиля, но благоприятен, например, при аллергическом кожном зуде, мешающем процессу засыпания.*

Механизмы действия лекарственных веществ в организме

Подавляющее большинство ЛС оказывает лечебное действие путем торможения или возбуждения клеточных процессов, что приводит к снижению или усилению соответствующих функций тканей и систем организма.

Основными механизмами действия ЛС являются:

I. Взаимодействие с рецепторами

К возрастным особенностям относится медленное созревание рецепторных систем у детей первых трех лет жизни. Это может явиться причиной снижения активности некоторых препаратов по сравнению с их активностью у взрослых.

Рецепторы – активные макромолекулярные структуры (занимают около 3 % поверхности клетки), избирательно чувствительные к определенным химическим веществам - медиаторам или веществам, выполняющими медиаторную функцию.

Медиаторы - вещества, которые высвобождаются из нервных окончаний, диффундируют в синаптическую щель и специфически связываются с рецепторами. Активация рецепторов ведет к изменению их конформации, что в свою очередь приводит к постсинаптической реакции и клеточному ответу.

Взаимодействие химических веществ с рецептором приводит к возникновению биохимических и физиологических изменений в цепочке: клетка - ткань (орган) - системы организма, которые выражаются в том или ином клиническом эффекте.

Медиаторы и лекарственные вещества, прямо активирующие рецепторы или повышающие их функциональную активность называют **агонистами**.

Лекарственные вещества, связывающиеся с рецепторами и препятствующие действию специфических агонистов называются **антагонистами**.

Большинство рецепторов, имеющих белковую структуру, находятся на мембранах клеток. Молекула, соединяющаяся с рецептором, называется лигандом. Согласно Lehne (1998 г.), функцию рецептора могут выполнять:

1. *Мембранные ферменты*. Их связывающий центр находится на поверхности клеточной мембраны. Эффект развивается в результате активации ферментов внутри клетки (*например, инсулиновые рецепторы, связанные с тирозинкиназой*).

2. *Ионные каналы*. Связываясь с этим типом рецепторов, лекарство приводит к открытию мембранных каналов, по которым осуществляется поток ионов в клетку и из нее. Речь идет, прежде всего, об ионах натрия и кальция.

3. *Рецепторные системы, спаренные с G-белком*. Они состоят из трех компонентов: собственно рецептор, G-белок, который связывается с гуанозин-трифосфатом (ГТФ) и эффектор (исполнитель), который является ферментом либо ионным каналом. Рецепторы, связанные с G-белками, состоят из белковых молекул, семикратно прошивающих биологические мембраны. Биологический эффект при активации этих рецепторов осуществляется при участии «вторичных мессенджеров» (ионы кальция, Ц-АМФ, G-белки).

4. *Факторы транскрипции*. Это ядерные рецепторы регулирующие процесс транскрипции ДНК и синтез белка. Они находятся на молекуле ДНК в ядре клетки, а не на поверхности клеточной мембраны. Активация факторов транскрипции отсрочена, в отличие от других типов рецепторов, у которых активация осуществляется быстро. К этой группе относятся рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов.

Если лекарственное вещество действует подобно медиатору (ацетилхолину, норадреналину и др.), - такое вещество называется **миметик**. Отсюда названия – холиномиметик, адреномиметик и др.

Лекарственное вещество, препятствующее взаимодействию медиатора с рецептором, называется **блокатором** (холиноблокатор, адреноблокатор, гистаминоблокатор и т. д.).

Разнообразные рецепторы разделяют по чувствительности к естественным медиаторам и их антагонистам.

Например, чувствительные к ацетилхолину рецепторы называют *холинэргическими*, чувствительные к адреналину - *адренэргическими*.

По чувствительности к мускарину и никотину холинэргические рецепторы подразделяются на мускариночувствительные (**М-холинорецепторы**) и никотиночувствительные (**Н-холинорецепторы**).

Выделяют также H_1 и H_2 -гастаминовые, дофаминовые, серотониновые, опиоидные, ГАМК-рецепторы и др. рецепторы.

II. Влияние на активность ферментов *(ложные субстраты и ингибиторы ферментов).*

Некоторые лекарственные средства повышают или угнетают активность специфических ферментов. Например:

- *прозерин и физостигмин снижают активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, и дают эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической нервной системы;*

- *ингибиторы MAO (ипразид, ниламид), препятствующие разрушению адреналина (НА), усиливают активность симпатической нервной системы;*

- *фенобарбитал и зиксорин, повышая активность глюкуронилтрансферазы печени, снижают уровень билирубина в крови;*

- *ингибирование ЦОГ – реализуется противовоспалительное действие НПВС.*

III. Физико-химическое действие на мембраны клеток

Неспецифическое действие, при котором деятельность клеток (например, нервной и мышечной систем) зависит от потоков ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал. Некоторые лекарственные средства изменяют транспорт ионов *(местные анестетики, осмодиуретики, антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для наркоза и др.)*.

III. Блокаторы транспортных систем

прямое химическое (цитотоксическое) взаимодействие

ЛС могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток, что лежит в основе применения многих антидотов при отравлениях химическими веществами *(ЭДТА прочно связывает ионы свинца, кальция)* или внутриклеточными структурами, нарушая жизнедеятельность клетки *(антибиотики, цитостатики)*.

По характеру воздействия на организм различают следующие виды действия лекарственных веществ:

Местное – ограничивается действием на кожу и слизистые. Истинно местное действие наблюдается крайне редко, в силу того, что вещества могут частично всасываться и оказывать общее действие (местные анестетики), либо оказывать рефлекторное действие.

Резорбтивное – развивается после всасывания ЛВ (резорбция - всасывание), поступления в общий кровоток и ткани. Резорбтивное действие зависит от путей введения ЛВ и его способности проникать через биологические барьеры.

Рефлекторное – ЛВ действует на путях рефлекса, т.е. оно влияет на экстеро - или интерорецепторы и эффект проявляется изменением состояния либо соответствующих нервных центров, либо исполнительных органов.

Так, использование горчичников при *патологии органов дыхания* улучшает их *трофику рефлекторно (эфирное горчичное масло стимулирует экстерорецепторы кожи)*. Цититон (дыхательный аналептик) оказывает возбуждающее действие на хеморецепторы каротидного клубочка и, рефлекторно стимулируя центр дыхания, увеличивает объем и частоту дыхания.

Использование нашатырного спирта при обмороке (аммиак), рефлекторно улучшает мозговое кровообращение.

По типу воздействия на организм различают:

Главное действие (основное) – эффект, на котором врач строит свои расчеты при лечении данного больного (*анальгетики - для обезболивающего эффекта, гипотензивные - для снижения АД и т. п.*)

Побочное действие – физиологические эффекты, которые не являются желательными или отрицательными. Например, атропин - расслабляет гладкую мускулатуру внутренних органов и кроме того вызывает сухость во рту, тахикардию; анальгетик морфин - угнетает дыхание; противовоспалительные средства (салицилаты) обладают ulcerогенным действием и провоцируют бронхоспазм; антибиотик стрептомицин вызывает ототоксический и нефротоксический эффект и т.д.

Побочными эффектами обладают любые лекарственные средства. Их возникновение возможно даже при правильном режиме дозирования. Более характерны побочные эффекты для неселективных препаратов.

Степень выраженности побочных эффектов варьирует от слабозаметных до тяжелых, жизнеугрожающих состояний (*например, анафилактический шок, остановка дыхания и др.*).

Токсическое действие (отравления). Токсические эффекты (токсичность) – это те эффекты, которые развиваются в результате превышения терапевтического интервала вследствие передозировки или кумуляции (накопления) препарата. В настоящее время известно около 500 лекарств (в т.ч., применяемых у детей) вызывающих поражение печени, почек и других органов и систем.

У новорожденных и маленьких детей процессы метаболизма отличаются от таковых у взрослых, поэтому высок риск передозировки лекарственных средств. *Например, монооксигеназная система у них настолько слаба, что период полувыведения эуфиллина 100 часов, а у взрослого всего 6 часов.*

Опасно назначение длительно действующих сульфаниламидов у маленьких детей и ограничено применение цефтриаксона у новорожденных, т.к. они повышают уровень свободного билирубина в крови.

Жаропонижающие препараты - еще одна область повышенного риска нежелательных побочных эффектов в педиатрии. Аспирин нельзя назначать детям с вирусной инфекцией или с подозрением на нее в связи с возможным развитием синдрома Рея (гепато-энцефалопатии).

Амидопирин и Анальгин (метамизол), могут вызвать угнетение кроветворения, поэтому их применение либо ограничено, либо запрещено во многих странах мира.

Синдром отмены. Проявляется возникновением обострения процесса или заболевания после резкого прекращения лечения (*при внезапной отмене иммунодепрессантов при аутоиммунном гепатите; резкая отмена ГКС, резерпина, клофелина, нитратов и др.*).

Виды действия при повторных введениях ЛС:

Привыкание (устойчивость, толерантность, резистентность) – состояние, когда при повторном введении лекарства уменьшается или извращается реакция.

Пристрастие – характеризуется непреодолимым желанием к регулярному приему лекарства. Пристрастие, как правило, возникает к лекарственным препаратам, которые вызывают эйфорию (пристрастие характеризуется *психической, физической зависимостью и абстиненцией*).

Тахифилаксия - быстрая форма привыкания, возникающая при частом повторном введении лекарства, приводящая к исчезновению эффекта препарата (иногда уже после первого введения вещества). Так, введение эфедрина внутривенно повторно с интервалом в 10-20 минут вызывает меньший подъем АД, чем при первой инъекции. Аналогичная ситуация прослеживается при закапывании растворов эфедрина и др. сосудосуживающих капель в нос. Тахифилаксия характерна для наркотических, психотропных, слабительных средств, барбитуратов.

Кумуляция (накопление). Она бывает материальной и функциональной.

Лекарственная аллергия - возникает чаще на 7 - 12 день от начала приема препарата, при повторном курсе терапии. Лекарственная аллергия протекает по типу реакций, в ответ на поступление в организм аллергенов, которые могут быть и лекарственные препараты. Иногда аллергия возникает и после первого введения лекарственного вещества в организм. Это значит, что человек имел раньше пищевой или воздушный контакт с введенным веществом или близким к нему химическим соединением. *Например, у не переносящего сульфаниламиды, при первом же введении новокаина или, анестезина может возникнуть аллергическая реакция.*

Одним из наиболее тяжелых аллергических осложнений являются лекарственный **анафилактический шок** (*например, после применения пенициллина*). Обычно он развивается через несколько минут (реже через несколько часов) после введения препарата (*наступает удушье, боль за грудиной, потеря сознания, резкое падение АД и может закончиться летально*). При лекарственной аллергии не существует зависимости между дозой и эффектом.

Дисбактериоз - нарушение естественного состава микрофлоры кожи и слизистых оболочек в результате гибели подавляющего количества пред-

ставителей микрофлоры под влиянием нерационального применения антибиотиков широкого спектра и других препаратов. Наиболее часто встречаются дисбактериозы в виде кишечного кандидамикоза, а также стоматита, молочницы. *Профилактика: применение эубиотиков (бактисуптил, линекс, хилак и др.) и нистатина.*

Отрицательные виды действия ЛП во время беременности

Тератогенное действие приводит к рождению детей с различными аномалиями (уродствами). Характерно при применении антибиотиков, витаминов. А, Д, К, цитостатиков и для других лекарств, применяемых в больших дозах и длительно. Структурные и функциональные дефекты развития плода возникают, как правило, в первые три месяца внутриутробного развития (см. также главу 21).

Примерно у 2-4 % новорожденных отмечаются явные или скрытые врожденные уродства, а около 78% из них, обусловлено приемом лекарства во время беременности. Проблема возможного образования уродств у плода от лекарства возникла при применении талидомида (ФРГ). У многих женщин, применявших этот препарат, родились дети с лапообразными конечностями, с отсутствием конечностей или с другими уродствами.

Эмбриотоксическое действие. Развивается в первые 2 недели от начала оплодотворения. Является следствием токсического общеплазматического действия в начале, на оплодотворенную клетку, а затем на эмбрион. В результате этого нарушается развитие эмбриона, процессы его имплантации (1- 2 недели) и плацентации (3- 6 недель), в результате чего беременность или не развивается или заканчивается самопроизвольным абортom. В более поздние сроки влияние на плод носит название **фетотоксического действия**.

Мутагенное действие (генетическое) – действие лекарственных веществ на генетический аппарат половых клеток, как женских, так и мужских. Мутагенные эффекты стойко закрепляются в биологическом отношении и могут передаваться по наследству. *Мутагенные эффекты могут вызывать противоопухолевые средства и некоторые вещества, которые вступают в связь с ДНК, являющейся молекулярной основой генов.*

Бластомогенное (канцерогенное) действие веществ, в том числе и лекарственных, заключается в способности вызвать развитие злокачественных опухолей. Однако, учитывая, что лекарственные вещества применяются сравнительно непродолжительное время, это свойство проявляется довольно редко. *Некоторые лекарственные вещества способны стимулировать рост уже существующих опухолей (анаболические препараты).*

Идиосинкразия – повышенная чувствительность к ЛВ. Зависит от генетически обусловленного дефицита ферментов в организме, влияющих на фармакокинетику ЛС. (см. раздел 1.1.).

1.3. Дозирование лекарственных средств

Установление адекватной дозы препарата - ключевой вопрос лекарственной терапии в педиатрии. Правильная дозировка определяет эффективность и безопасность лечения.

Педиатрам рекомендуется назначать лекарственные препараты детям в дозах, установленных на основе клинических испытаний больных детей.

Если в ходе лечения возникает необходимость в назначении препаратов, разрешенных для применения в педиатрии, но не имеющих указания на специальные детские дозировки, то педиатрическую дозу рассчитывают, учитывая *возраст, массу тела* или *площадь поверхности тела* ребенка.

1. По массе тела:

$$\text{Детская доза} = \frac{\text{доза взрослого} \times \text{масса тела ребенка (кг)}}{70}$$

2. По весу - количество препарата на 1 кг массы тела в мг/кг и др. (например, разовая доза 2 мг/кг. Ребенку с весом 10кг на 1 прием нужно 20 мг).

3. По возрасту:

$$\text{Детская доза} = \frac{\text{доза взрослого} \times \text{возраст ребенка (год)}}{\text{возраст ребенка в годах} + 12}$$

4. Расчет детской дозы для седативных и наркотических средств:

$$\text{Детская доза} = \frac{B(4 \times A) + 20}{100}$$

(где, B – доза для взрослого; A – возраст ребенка в годах)

5. Расчет детской дозы по площади поверхности тела:

$$\text{Детская доза} = (\text{площадь тела}_{\text{кв. м}} : 1,73) \times \text{дозу взрослого}$$

Возраст	Идеальный вес P – (кг)	Площадь поверхности тела S – (м ²)
новорожденный	3,2	0,23
1 месяц	4,0	0,26
3 месяц	5,5	0,32
6 месяц	7,5	0,40
1 год	10,0	0,47
3 года	14,0	0,62
5 лет	18,0	0,73
7 лет	23,0	0,88
12 лет	37,0	1,25

При расчете по площади поверхности тела доза для ребенка рассчитывается двумя способами:

- площадь поверхности тела для конкретного возраста (*определяется по таблице*) делится на площадь поверхности тела взрослого (1,73 м²) и умножается на дозу взрослого;

- или **площадь поверхности тела**_{кв. м} = Вес^{0,425} x Рост^{0,725} x 0,007184

Возможен приблизительный расчет дозировок для детей (*например, в фитотерапии*) относительно взрослой дозы.

Возраст ребенка	Высшая доза препарата для ребенка по отношению к дозе взрослого
До года	1/24 – 1/12
1	1/12
2	1/8
4	1/6
6	1/4
7	1/3
14	1/2
18	3/4- 1,0

Для детей часто прописывают лекарства в виде свечей, сиропов, гранул или порошка для приготовления суспензии.

Примеры расчетов:

- если доза (например, 40мг действующего вещества) дается в 100,0 готового раствора. Тогда эту дозу надо разделить на 20; получится доза вещества в чайной ложке раствора (40 мг/20 = 2мг в чайной ложке, т.е. в 5 мл.).

- расчет количества действующего вещества в чайной ложке, если указана его доза во всем объеме раствора. Нужно дозу вещества во всем объеме разделить на весь объем жидкости (доза в 1 мл), умножить на 5 (доза в чайной ложке). Например, указано, что во флаконе 160мл, содержится 80мг действующего вещества и прописано, что принимать нужно по 1 чайной ложке 2 раза в день: $80 \text{ мг} : 160 \text{ мл} = 0,5 \text{ мг в } 1 \text{ мл}; 0,5 \text{ мг} \times 5 \text{ мл} = 2,5 \text{ мг в } 1 \text{ ч.л.}$

Кроме того, при определении дозы лекарственного средства для ребенка необходимо учитывать, что выраженность терапевтического эффекта одного и того же препарата зависит от путей его введения (*особенно в тех случаях, когда больному ребенку препарат вводят в течение суток разными путями*).

Если принять дозу препарата, вводимого внутрь (per os), за условную единицу, то при ректальном применении этого препарата его доза составит 2/3, при подкожном 1/3-1/2 и при в/в 1/5-1/3 от дозы, принимаемой через рот.

1.4. Возрастные особенности детского организма

Анатомо-физиологические особенности кожи у детей. По своим морфологическим и функциональным особенностям она отличается значительным своеобразием, особенно у детей раннего возраста.

Для детской кожи особенно характерно хорошее кровенаполнение, связанное с густой сетью широких капилляров.

Потовые железы у новорожденных сформированы, но в течение первых 3-4 мес. жизни обнаруживается их некоторая функциональная недостаточность, что связано с несовершенством центра терморегуляции.

Подкожная жировая клетчатка у детей раннего возраста составляет около 12% массы тела, у взрослых этот показатель более 8%.

Важно отметить, что состав подкожного жирового слоя у грудных детей близок по составу к жирам женского молока, поэтому они всасываются, минуя переваривание, в желудочно-кишечном тракте ребенка.

Функции кожи у детей:

1. *Защитная* (главная функция). У детей эта функция выражена слабо, о чем свидетельствуют легкая ранимость кожи, частая инфицированность из-за недостаточной кератинизации рогового слоя и его тонкости, незрелости местного иммунитета и обильного кровоснабжения.

2. *Дыхательная функция* кожи у детей раннего возраста имеет большее значение, чем у взрослых.

3. *Участие в образовании ферментов, витаминов, биологически активных веществ.*

4. *Выделительная и терморегулирующая.* Становятся возможными лишь к 3-4 месяцу при созревании нервных центров. До этого возраста плохая регуляция температуры тела связана с большой относительной поверхностью тела, хорошо развитой сетью сосудов, из-за чего новорожденный ребенок, особенно недоношенный, может легко перегреться или переохладиться при недостаточном уходе.

5. *Резорбционная.* У детей раннего возраста повышена (тонкость рогового слоя, богатое кровоснабжение), в связи, с чем следует осторожно применять лекарственные средства в мазях, кремах, пастах, так как накопление их может вызвать неблагоприятный эффект.

В норме кожа у ребенка имеет умеренную влажность. При заболеваниях могут наблюдаться сухость кожи, повышенная влажность и усиленная потливость (гипергидроз), которая может наблюдаться:

1. при системных заболеваниях с повышением уровня метаболизма (тиреотоксикоз, лихорадка, феохромоцитома);

2. при нарушении функции гипоталамуса (диэнцефальный синдром);

3. при возбуждении вегетативной нервной системы;

4. при действии гормонов на периферические ткани.

Лекарственные (химические) вещества, вызывающие гипергидроз: ацетилсалициловая кислота, средства, вызывающие рвоту, инсулин, промедол, препараты опия (в период отмены), холиномиметики (пилокарпин и др.), антихолинэстеразные средства (физостигмин и др.), при отравлениях ФОС и ядовитыми грибами и др.

Анатомо-физиологические особенности желудочно-кишечного тракта у детей. Формирование органов пищеварения начинается с 3-4-й недели эмбрионального периода. В процессе внутриутробного развития нарастает число эндокринных клеток, повышается содержание в них регу-

ляторных пептидов (гастрина, секретина, гастрального ингибирующего пептида, вазоактивного интестинального пептида, энтероглюкагона, соматостатина, нейротензина и др.).

Одновременно повышается реактивность ЖКТ и других систем по отношению к регуляторным пептидам.

У новорожденных и детей первых месяцев жизни *полость рта* относительно мала, язык большой, хорошо развиты мышцы рта и щек, в толще щек имеются жировые тельца (комочки Биша). Эти особенности обеспечивают полноценное сосание груди. Слизистая оболочка полости рта нежная, суховатая, богата кровеносными сосудами и легкоранима.

Слюнные железы развиты слабо, продуцируют мало слюны (в большей степени функционируют подчелюстная, подъязычная железы у детей грудного возраста, у детей после года и взрослых - околоушная).

Активно функционировать слюнные железы начинают к 3-4-му месяцу жизни, но даже в возрасте 1 года объем слюны (150 мл) составляет 1/10 от количества ее у взрослого человека. В раннем возрасте в слюне низкое содержание лизоцима, секреторного иммуноглобулина А, что обуславливает ее низкую бактерицидность и необходимость соблюдения правильного ухода за полостью рта.

Секреторный аппарат желудка у детей 1-го года жизни развит недостаточно, в слизистой оболочке желудка у них меньше желез, чем у взрослых, и функциональные способности их низкие. Состав желудочного сока у детей такой же, как у взрослых (соляная кислота, молочная кислота, пепсин, сычужный фермент, липаза), но кислотность и ферментативная активность более низкие, что определяет низкую барьерную функцию желудка (рН желудочного сока детей 4-5, у взрослых 1,5-2,0). В связи с этим белки недостаточно расщепляются в желудке пепсином, они расщепляются в основном катепсинами и гастриксином, которые вырабатываются слизистой оболочкой желудка.

Кишечник. Моторика желудка у детей первых месяцев жизни замедлена, перистальтика вялая. Другой особенностью кишечника у детей является лучшее развитие циркулярной мускулатуры, чем продольной, что предрасполагает к спазмам кишечника и кишечной колике.

Секреторный аппарат кишечника к моменту рождения ребенка в целом сформирован, в кишечном соке находятся те же ферменты, что и у взрослых (энтерокиназа, щелочная фосфатаза, липаза, эрипсин, амилаза, мальтаза, лактаза, нуклеаза и др.), но активность их низкая. РН сока двенадцатиперстной кишки у детей раннего возраста слабокислый или нейтральный.

Особенности строения кишечной стенки и большая ее площадь определяют у детей раннего возраста более высокую, чем у взрослых, всасывательную способность и вместе с тем недостаточную барьерную функцию из-за высокой проницаемости слизистой оболочки, в т.ч. для лекарственных средств.

Флора ЖКТ: в полости рта у грудного ребенка можно обнаружить стафилококки, стрептококки, пневмококки, кишечную палочку и некоторые другие бактерии.

Кишечник ребенка первые часы жизни почти свободен от бактерий. В кишечнике отсутствуют *Lactobacillus acidophilus*, но в дальнейшем происходит колонизация и быстрый их рост. *Bifidumbacterium* первыми обнаруживаются у новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, попадая в стерильный кишечник с грудным молоком, позднее другие бактерии начинают заселять кишечник новорожденного. Помимо бифидобактерий кишечная флора новорожденного представлена стафилококками (60-70%), эшерихиями (50%), грибами рода кандиды (40-45%), гемолитическими энтерококками (5-7%) и энтеробактериями (15-20%), протеом (10%) и др.

Микробная флора кишечника может претерпевать значительные изменения в первые дни и даже недели жизни.

Период становления кишечного биоценоза. Первые 2-3 суток жизни характеризуются низкой микробной контаминацией желудочно-кишечного тракта.

На 3-5-е сутки жизни степень микробной контаминации возрастает, причем преобладают аэробные грамотрицательные микроорганизмы, которые могут быть представлены 6-12 и более видами.

На 3-7-е сутки наблюдается размножение бифидо- и лактобактерий, сдерживающих размножение грамотрицательной и грамположительной условно патогенной микрофлоры. Становление нормального биоценоза за счет постепенного нарастания нормальной микрофлоры в кишечнике и постепенного же вытеснения транзиторных условно патогенных видов микроорганизмов наиболее интенсивно происходит в периоде новорожденности, но в целом занимает не менее 3-4 месяцев.

Нормальная микрофлора, заселяющая кишечник ребенка, имеет большое значение для регулирования оптимального уровня метаболических процессов, протекающих в организме, а также для создания резистентности кишечника к условно-патогенным микроорганизмам.

Бактерии кишечника способствуют процессам ферментативного переваривания пищи. При естественном вскармливании преобладают бифидобактерии, молочнокислые палочки, в меньшем количестве - кишечная палочка. Такие бактерии как *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidumbacterium infantis*, *Streptococcus faecium*. и др. создают в кишечнике, кислую среду, которая является неблагоприятной для развития патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Печень у детей относительно большая, у новорожденных она составляет около 4% массы тела (у взрослых - 2% массы тела). У детей раннего возраста желчеобразование менее интенсивное, чем у детей старшего возраста. Желчь детей бедна желчными кислотами, холестерином, лецитином, солями и щелочью, но богата водой, муцином, пигментами и мочевиной, а

также больше содержит таурохолевой (является антисептиком), чем гликохолевой кислоты.

Анатомо-физиологические особенности почек и органов мочеиспускания у детей. Почки у детей раннего возраста относительно больше, чем у взрослых (1/100 массы тела, у взрослых - 1/200). Они являются важнейшим органом поддержания равновесия и относительного постоянства внутренней среды организма (гомеостаза). Достигается это фильтрацией в клубочках воды и остаточных продуктов азотистого обмена, электролитов, активным транспортом ряда веществ в канальцах.

Кроме того, почки выполняют важную внутрисекреторную функцию, вырабатывая эритропоэтин, ренин, урокиназу и местные тканевые гормоны (простагландины, кинины), а также осуществляют преобразование витамина D в его активную форму. У новорожденного ребенка морфологическое и функциональное созревание почек еще не закончено. Почки новорожденного характеризуются слабой клубочковой фильтрацией, выведением натрия и концентрационной способностью. Эти показатели постепенно к 12 мес. достигают показателей, характерных для взрослого возраста. Вследствие этого новорожденный не может переносить большие водные нагрузки и эффективно выводить электролиты.

Внеклеточная жидкость составляет 40% веса тела у новорожденных по сравнению с 20% у взрослых. Эта разница исчезает к 2 годам.

Дифференцировка эпителия канальцев, петли Генле и собирательных трубок у детей раннего возраста еще не завершена. Юкстагломерулярный аппарат еще не сформирован. Величина клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина у детей составляет 30-50 мл/мин, достигая к году показателей взрослых (80-120 мл/мин). Морфологическое созревание почки в целом заканчивается к школьному возрасту (к 3-6 годам).

Для выведения равного количества шлаков детям первого года жизни, следовательно, требуется больше воды, чем взрослым (снижена способность к осмотическому концентрированию мочи).

У детей раннего возраста эффективность почек в регуляции кислотно-щелочного состояния ниже, чем у взрослых. Почка ребенка выделяет в два раза меньше кислотных радикалов, чем почка взрослого, что предрасполагает к более быстрому развитию ацидоза.

Анатомо-физиологические особенности сердечно – сосудистой системы у детей. У новорожденных особенно интенсивно снабжается кровью головной мозг и печень, относительно слабее - скелетные мышцы и почки (табл. 1). С возрастом увеличивается кровоток через скелетные мышцы и почки, а доля минутного объема крови, протекающей через сосуды мозга, уменьшается.

Одним из главных различий между взрослыми и детьми является потребление кислорода, которое у детей превышает 6 мл/кг/мин, что вдвое больше, чем у взрослых.

Имеют значение и другие возрастные особенности сердечно сосудистой системы, которые обеспечивают подобное потребление кислорода (табл. 2).

Таблица 1

Минутный объем крови различных органов у новорожденных и взрослых.

органы	новорожденный (%)	взрослый (%)
головной мозг	39	15
печень	23	30
скелетные мышцы	10	20
почки	12	25

Таблица 2

Основные параметры сердечно сосудистой системы у детей и взрослых

Показатели	новорожденные	до 1 года	1 год	5 лет	взрослые
Потребление кислорода (мг/кг/мин)	6	5	5	4	3
Систолическое АД (мм рт. ст)	65	90	95	95	120
ЧСС	130	120	120	90	70
ОЦК (мл/кг)	85	80	80	75	70
Гемоглобин (г/дл)	17	11	12	13	14

Сердечный индекс (отношение сердечного выброса к площади поверхности тела) у новорожденных и детей увеличен на 30-60% для обеспечения высокого потребления кислорода. Фетальный гемоглобин, который присутствует в эритроцитах до трёх месяцев после рождения, не способен доставлять кислород к тканям столь же эффективно, как нормальный гемоглобин, что приводит к ухудшению отдачи кислорода. Тем не менее, у новорожденных выше концентрация гемоглобина (17 г/дл) и объём циркулирующей крови, что вместе с увеличенным сердечным выбросом компенсирует сниженное высвобождение кислорода от гемоглобина к тканям. Замещение фетального гемоглобина на взрослый начинается на 2-3 месяце жизни (период физиологической анемии), когда концентрация гемоглобина может упасть до 11 г/дл.

Миокард новорожденных богат митохондриями, ядрами и выражен эндоплазматический ретикулум, что делает миокард жестким и малоподвижным. Подобные обстоятельства нарушают наполнение левого желудочка и ограничивают его способность увеличивать сердечный выброс за счёт возрастания ударного объёма (механизм Франка-Старлинга). В силу этого ударный объём у них фиксирован, и единственным путём увеличения сердечного выброса является увеличение частоты сердечных сокращений.

Относительно большая масса сердца, относительно более широкие отверстия сердца и просветы сосудов являются факторами, облегчающими циркуляцию крови у детей. Анатомическое закрытие овального отверстия

происходит между 3 и 12 месяцами. Однако резервные же возможности сердца в раннем возрасте ограничены из-за большей ригидности сердечной мышцы и короткой диастолы, высокой частоты сердечных сокращений.

Симпатическая нервная система недоразвита, что предрасполагает к развитию брадикардии. Артериальное давление увеличивается с возрастом.

Таким образом, для детей раннего возраста характерны малый систолический объем крови и высокая частота сердцебиений, а минутный объем крови на единицу массы тела относительно велик. Относительно большее количество крови и особенности энергетического обмена у детей заставляют сердце выполнять работу, относительно большую, чем работа сердца взрослого человека.

Анатомо-физиологические особенности органов дыхания у детей. У детей имеются важные особенности строения дыхательных путей. Голова относительно большая с выдающимся затылком, короткая шея и большой язык, что создает повышенную склонность к обструкции дыхательных путей. Органы дыхания у детей имеют относительно меньшие размеры и отличаются незаконченностью анатомо-гистологического развития.

Нос. Новорожденные в основном дышат через нос, хотя ноздри у них узкие и легко обтурируются.

Слизистая оболочка носа нежная, относительно сухая, богата кровеносными сосудами. Вследствие узости носовых ходов и обильного кровоснабжения их слизистой оболочки даже незначительное воспаление вызывает у маленьких детей затруднение дыхания через нос. Дыхание же через рот у детей первого полугодия жизни невозможно, так как большой язык оттесняет надгортанник кзади. Особенно узким у детей раннего возраста является выход из носа - хоаны, что часто является причиной длительного нарушения у них носового дыхания.

Миндалины являются как бы фильтром для микробов, но при частых воспалительных процессах в них может формироваться очаг хронической инфекции, вызывающий общую интоксикацию и сенсibilизацию организма.

Евстахиевы трубы у детей раннего возраста широкие, и при горизонтальном положении ребенка патологический процесс из носоглотки легко распространяется на среднее ухо, вызывая развитие среднего отита.

Легкие у новорожденных весят около 50 г, к 6 мес. масса их удваивается, к году утраивается, к 12 годам увеличивается в 10 раз, к 20 годам - в 20 раз.

У новорожденных легочная ткань менее воздушна, с обильным развитием кровеносных сосудов и соединительной ткани в перегородках ацинусов и недостаточным количеством эластической ткани. Последнее обстоятельство объясняет относительно легкое возникновение эмфиземы при различных легочных заболеваниях. Количество крови, протекающее через

легкие в единицу времени, у детей больше, чем у взрослых, что создает у них наиболее благоприятные условия для газообмена.

Минутная вентиляция в альвеолах увеличивается при нарастании потребности в кислороде. Сама потребность в кислороде у детей значительно выше, чем у взрослых. Так, у детей 1-го года жизни потребность в кислороде на 1 кг массы тела составляет около 8 мл/мин, у взрослых - 4,5 мл/мин.

Продукция углекислоты у новорожденных также увеличена, но нормальный уровень её легко поддерживается увеличением альвеолярной вентиляции.

Дыхательный объём при расчете в мл/кг одинаков для взрослых и детей, поэтому увеличение альвеолярной вентиляции достигается увеличением частоты дыхания. Все эти факторы приводят к уменьшению резервных возможностей легких, поэтому даже у хорошо оксигенированного ребёнка при обструкции верхних дыхательных путей цианоз развивается за несколько секунд.

Недоношенные дети обладают повышенным риском возникновения апноэ, например, после общей анестезии и требуют более тщательного послеоперационного наблюдения в течение 24 часов.

У новорожденных довольно мягкая грудная клетка по сравнению с детьми и взрослыми. Это приводит к втяжению межреберных промежутков и грудины при обструкции дыхательных путей. Диафрагма обеспечивает большую часть вентиляции и всё, что приводит к ограничению её подвижности.

Таким образом, анатомические и функциональные особенности системы органов дыхания у детей создают предпосылки к более легкому нарушению дыхания, чем у взрослых, что важно учитывать при назначении лекарственных средств, обладающих депрессивным действием на функциональное состояние органов дыхания.

Анатомо-физиологические особенности крови и органов кроветворения у детей. Для всей кроветворной системы ребенка характерна крайняя функциональная неустойчивость (лабильность), легкая ранимость самыми незначительными экзогенными факторами, в т.ч. лекарственными (химическими) веществами.

Уменьшение количества гемоглобина, эритроцитов, появление незрелых элементов эритропоэза, лейкоцитоза с образованием молодых клеток наблюдаются у детей значительно чаще и развиваются быстрее, чем у взрослых.

Эритроциты, образующиеся внутриутробно, обладают укороченной продолжительностью жизни (12 дней) по сравнению с таковой у детей старшего возраста (100-120 дней) и более склонны к гемолизу.

Тромбоциты принимают непосредственное участие в процессе гемостаза. Активность тромбоцитарных факторов свертывания крови у новорожденных и детей грудного возраста понижена. Продолжительность кро-

вотечения не изменена, время свертывания крови может быть удлинено, особенно у детей с выраженной желтухой (свыше 6-10 мин).

Особенности терморегуляции у детей. Повышение температуры тела является самой частой причиной и симптомом заболеваний, с которыми обращаются родители с детьми к педиатру или в службу скорой помощи.

В случае продолжительной гипертермии у ребенка может развиваться тепловой удар: покраснение кожи, падение артериального давления, отсутствие потоотделения, признаки нарушения функций ЦНС – нарушение ориентации, бред, судороги.

Температурный режим. С первых дней жизни ребенка температура тела в подмышечных областях устанавливается в пределах $36^{\circ}\text{-}37^{\circ}\text{C}$ ($36,6^{\circ} + 0,4$).

Ректальная температура обычно выше аксиллярной на $0,6\text{-}1,1^{\circ}\text{C}$, а оральная при обычных условиях, ниже ректальной температуры на $0,3^{\circ}\text{-}0,5^{\circ}\text{C}$.

Большинство практических врачей воспринимают повышение температуры у ребенка как симптом, требующий немедленного устранения, особенно если речь идет о детях раннего возраста, хотя только выяснение причинной обусловленности подъема температуры создает объективную основу для определения адекватных и эффективных методов коррекции этого симптома и лечения самого заболевания.

Теплопродукция (ТП). Накопление тепла в организме способствует повышению температуры тела. Однако, в соответствии с физическими законами теплоотдачи, если температура любого тела, в том числе тела человека, становится выше температуры окружающей среды, то тепло с поверхности тела начинает рассеиваться в эту среду, что способствует понижению температуры тела. Существенный вклад в образование тепла вносит характерная для детей высокая зависимость от внешней среды, и поэтому тепло теряется очень быстро. У детей младше 3 месяцев не сформировался механизм мышечной дрожи, тем не менее, у них имеются другие пути продукции тепла. Только у детей тепло вырабатывается коричневым (бурым) жиром (располагается вокруг лопаток, в средостении и вокруг надпочечников и почек).

Суммарная теплопродукция в организме состоит из первичной теплоты, выделяющейся в ходе постоянно протекающих во всех органах и тканях реакций обмена веществ, и вторичной теплоты, образующейся при расходовании энергии макроэргических соединений на выполнение мышечной работы и других функций.

Большая группа веществ эндогенного происхождения (интерлейкины, фактор некроза опухолей, интерферон) или бактериального происхождения (липополисахариды) способны вызывать повышение температуры тела. Эндопирогены продуцируются лейкоцитами крови, тканевыми макрофагами, купферовскими клетками печени в ответ на появление в орга-

низме эндотоксинов, бактериальных пирогенов и других стимулирующих факторов.

Уровень теплопродукции устанавливается и контролируется эффекторными нейронами заднего отдела гипоталамуса через соматические и симпатические нервные волокна, а также рядом гормонов и биологически активных веществ (норадреналин, адреналин, тироксин, трийодтиронин и др.).

Эндопирогены сами по себе, а также стимулируя образование активных метаболитов арахидоновой кислоты - простагландинов групп E и F, вместе с которыми проникают через ГЭБ и оказывают ингибирующее влияние на возбудимость теплочувствительных нейронов гипоталамуса.

ТП в организме ребенка зависит от величины основного обмена, принимаемой пищи, мышечной активности и изменения интенсивности метаболизма, связанного с изменением температуры внешней среды (*факкультативный термогенез*).

Наибольшее количество тепла образуется в органах и тканях организма ребенка – печени, почках, мозге, работающих мышцах при тоническом напряжении и сокращении – *сократительный термогенез*. Он является важным механизмом повышения ТП у новорожденного, у которого уже с первых часов жизни наблюдается повышение мышечного тонуса и двигательной активности, резко возрастающих при холодном воздействии на кожу. Роль сократительного термогенеза в повышении теплопродукции возрастает по мере увеличения возраста ребенка и уменьшения массы бурой жировой ткани.

Теплоотдача (ТО). Различаются следующие механизмы отдачи тепла организмом в окружающую среду:

1. излучение (способ отдачи тепла поверхностью тела в окружающую среду в виде электромагнитных волн инфракрасного диапазона);
2. теплопроводение;
3. конвекция;
4. испарение влаги (прекращается в воде или при 100% -ой влажности).

Таким образом, первыми тремя способами теплоотдача может осуществляться только при условии, когда температура поверхности тела выше, чем температура среды существования.

Новорожденные и дети имеют большое соотношение поверхности тела к его массе, что обуславливает большую поверхность испарения, особенно в области головы.

Кожа новорожденных и детей раннего возраста хорошо обеспечена кровеносными сосудами, и вследствие интенсивного притока нагретой крови к поверхности тела из внутренних органов температура кожных покровов у детей выше, чем у взрослых.

Характер суточных колебаний (циркадный ритм) температуры тела, у разных детей варьирует. Он более выражен, чем у взрослых. Наиболее низкая температура тела отмечается около 3 ч ночи, а самая высокая - с 17 до 18 ч.

Знание нормальных суточных изменений температуры помогает врачу-педиатру избежать неправильной трактовки причин умеренного физиологического повышения вечерней температуры и восприятия ее как проявления гипертермии или лихорадки.

Наряду с повышением температуры воздуха потери тепла можно уменьшить оборачиванием головы и конечностей ребенка шерстяной тканью, помещением его на матрас с подогревом, согреванием и увлажнением дыхательной смеси, согреванием внутривенно вводимых растворов. Введение атропина и ингаляция эфиром способствуют и усиливают перегревание ребенка.

Таким образом, знание и оценка анатомо-физиологических особенностей, влияющих на основные параметры фармакокинетики, фармакодинамики и применения лекарственных средств у детей разных возрастов, имеет важное значение в проведении качественной и безопасной фармакотерапии (табл. 3).

Таблица 3

Возрастные значения некоторых физиологических факторов для оценки действия и применения лекарств

Физиологическая система	Особенности разных возрастов	Клиническое значение
Различные среды организма	Новорожденные: 1. относительно мало жировой клетчатки и мышц; довольно много воды; 2. повышенный объем распределения для водорастворимых лекарств	<ul style="list-style-type: none"> повышенная длительность действия некоторых водорастворимых лекарств; увеличение интервала между дозами
Связывание с белками плазмы	Новорожденные: пониженные концентрации альбумина и альфа1-кислого гликопротеина	Повышенная концентрация в несвязанной форме тех препаратов, для которых характерна высокая степень связывания с белками, - <i>повышена вероятность передозировки и токсических эффектов</i>
Системы печеночных ферментов, метаболизирующих лекарства	Новорожденные и грудные дети: <ul style="list-style-type: none"> незрелость печеночных ферментов - подтипов цитохрома P-450 и глюкоронил-трансфераз. У детей 2-6 лет - повышенная масса печени 	Новорожденные и грудные дети: <ul style="list-style-type: none"> уменьшенный метаболический клиренс (необходим сниженный темп инфузий и повышенные интервалы между дозами).
Почечная фильтрация и экскреция лекарств и их метаболитов	Новорожденные и грудные дети: пониженная скорость гломерулярной фильтрации	Новорожденные и грудные дети: накопление лекарств или метаболитов

	рулярной фильтрации	активных метаболитов, выводимых почками (необходим сниженный темп инфузий и повышенные интервалы между дозами).
Скорость метаболизма, потребление кислорода и функция дыхания	<p>Новорожденные и грудные дети:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. повышенное потребление кислорода; 2. повышенное отношение потребления кислорода к функциональной остаточной емкости; 3. мало волокон диафрагмы 2-го типа (устойчивых к усталости); 4. уменьшенный калибр дыхательных путей; 5. повышено сопротивление дыханию; 6. снижен контроль за мышцами глотки и языка; 7. уменьшена ригидность гортани и верхних отделов трахеи; 8. сниженное вентиляционное реагирование на кислород и СО₂; 9. функциональная остаточная емкость близка к объему закрытия альвеол. 	<p>Новорожденные и грудные дети:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. задержки дыхания и апноэ быстрее приводят к гипоксемии; 2. быстрее наступает и быстрее прекращается эффект ингаляционных средств наркоза; 3. повышен риск ателектаза и дыхательной недостаточности, если болезнь или операция налагают дополнительную нагрузку на систему дыхания; 4. повышен риск гиповентиляции, т.к. совместно проявляются слабость вентиляционных рефлексов и слабость реакций на опиоиды и седативные препараты.

Тестовые задания по теме «Общая фармакология»

1. Укажите правильные ответы. Фармакокинетика – это раздел фармакологии, изучающий:

1. особенности всасывания и выведения лекарственных веществ;
2. осложнения лекарственной терапии;
3. биотрансформацию веществ в организме;
4. распределение веществ в организме;
5. механизмы действия лекарственных веществ;
6. влияние лекарств на плод.

2. Укажите правильные ответы. Запрещено внутривенное введение:

1. масляных растворов
2. больших объемов жидкости
3. нерастворимых соединений
4. осмотически активных соединений
5. микрокристаллических взвесей
6. препаратов центрального действия

3. Укажите правильный ответ. Система цитохром Р⁴⁵⁰ печени:

1. обеспечивает процесс ацетилирования в микросомах
2. стимулирует реакцию восстановления лекарственных веществ
3. активирует эстеразы, обеспечивающие процессы гидролиза
4. участвует в процессах окисления веществ микросомальными ферментами

4. Укажите правильные ответы. Понятие «фармакокинетика» включает:

1. абсорбцию лекарственных веществ;
2. эффекты действия вещества;
3. биотрансформацию вещества;
4. распределение вещества;
5. механизм действия вещества
6. экскрецию вещества.

5. Укажите правильные ответы. Путем пассивной диффузии лучше всасываются:

1. вещества, растворимые в липидах
2. гидрофильные вещества
3. полярные соединения
4. вещества в неионизированном состоянии

6. Укажите правильные ответы. Индукция микросомальных ферментов печени может

1. потребовать уменьшения дозы лекарственных средств
2. потребовать увеличения дозы некоторых веществ
3. способствовать удалению чужеродных веществ из организма
4. препятствовать удалению чужеродных веществ из организма
5. укоротить действие препарата

7. Задача: Если $T_{1/2}$ вещества составляет 8 часов, сколько времени потребуется для элиминации из организма 75% этого вещества?

8. Укажите правильный ответ. Наиболее быстрому удалению лекарственного средства почками способствует:

1. вещество слабо фильтруется и слабо реабсорбируется
2. вещество хорошо фильтруется и хорошо реабсорбируется
3. вещество хорошо фильтруется и секретруется канальцами, но не реабсорбируется
4. вещество хорошо фильтруется, хорошо реабсорбируется и секретруется канальцами

9. Укажите правильные ответы. Период полуэлиминации ($T_{1/2}$) – это:

1. абсорбция из места введения 50% дозы вещества
2. связывание с белками крови 50% вещества, введенного в кровь
3. время снижения содержания вещества в плазме на 50 % от введенной дозы
4. время экскреции почками 50% введенного вещества
5. термин, имеющий отношение к фармакокинетике лекарственного вещества
6. термин, имеющий отношение к фармакодинамике лекарственного вещества

10. Задача: Что такое $T_{1/2}$ (период полужизни) лекарственного вещества?. Как будет изменяться данный показатель у новорожденных и детей.?

11. Укажите правильные ответы. Через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

легко проникают следующие соединения:

1. липофильные
2. неионизированные
3. гидрофильные
4. содержащие в молекуле четвертичный атом азота.

12. Задача. Какова роль генетических факторов в метаболизме лекарственных веществ? Приведите примеры.

13. Укажите правильный ответ. Физиологический фактор не влияющий на всасывание лекарств из желудочно-кишечного тракта:

1. пол
2. возраст
3. степень измельченности лекарств
4. состояние слизистой ЖКТ
5. состояние кровообращения

14. Заполните схему! Пути введения лекарств в порядке убывания скорости появления их эффекта: $1[?] > 2[?] > 3[?] > 4[?] > 5[?]$

1. подкожно
2. внутривенно
3. энтерально
4. внутримышечно
5. сублингвально

15. Укажите правильные ответы. Кумуляции лекарственного вещества в организме, способствует:

1. ослабление реабсорбции в почках;
2. усиление секреции в почечных канальцах;
3. снижение клубочковой фильтрации;
4. ослабление биотрансформации в печени;
5. активация микросомальных ферментов печени.

16. Укажите правильные ответы. К видам отрицательного действия лекарственных средств на организм относятся:

1. аллергические реакции
2. идиосинкразия
3. эмбриотоксическое действие
4. антагонизм
5. синергизм
6. тератогенное действие

17. Укажите правильные ответы. Привыкание к лекарственному средству может быть следствием:

1. индукции микросомальных ферментов печени
2. подавления активности цитохрома P⁴⁵⁰;
3. повышения чувствительности рецепторов
4. повышения метаболизма данного лекарственного средства;
5. снижения метаболизма данного лекарственного средства.

18. Укажите правильный ответ. Вещества, похожие по строению и занимающие одни и те же рецепторы, но противоположные по действию, называются:

1. метаболитами;
2. конъюгатами;
3. синергистами;
4. конкурентными антагонистами.

19. Укажите правильные ответы. Термин «тахифилаксия» означает:

1. выраженную лекарственную зависимость;
2. быстрое привыкание к препарату;
3. врожденная непереносимость препарата;
4. быстрый, выраженный эффект препарата;
5. быстрое ослабление эффекта при повторном введении препарата;
6. повышенная чувствительность к препаратам определенной группы.

20. Укажите правильные ответы. Действие вещества, развивающееся после его поступления в системный кровоток, называется:

1. рефлекторным; 2. местным; 3. этиотропным; 4. резорбтивным; 5. общим.

21. Укажите правильный ответ. К понятию «полипрагмазия» имеет отношение следующее явление:

1. сенсбилизация;
2. толерантность (привыкание)
3. абстиненция;
4. идиосинкразия;
5. необоснованное назначение большого количества препаратов.

22. Укажите правильный ответ. Возникновение обострения процесса или заболевания после резкого прекращения приема лекарства определяется как:

1. идиосинкразия
2. синдром «абстиненции»
3. синдром «отмены»
4. лекарственная зависимость
5. тахифилаксия
6. толерантность

23. Действие, характеризующее способность вещества вызывать нарушение развития или гибель плода, называется _____ (впишите по-русски недостающее слово)

24. Вещество, связывающиеся с эндогенным рецептором и стимулирующее его, называется _____ (впишите по-русски недостающее слово)

25. Укажите правильные ответы. Основным содержанием фармакодинамики является:

1. биологические эффекты лекарственных веществ
2. механизмы действия лекарственных веществ
3. распределение лекарственных веществ в организме
4. изучение метаболизма лекарственных веществ
5. изучение особенностей путей введения лекарственных веществ

26. Укажите правильные ответы. Несовместимость лекарственных средств может быть:

1. психологической

2. эмоциональной
3. физиологической
4. фармацевтической
5. фармакологической

27. Укажите правильные ответы. Побочное действие лекарственного средства - это:

1. любое прямое действие
2. нежелательное действие в процессе лечения
3. любое рефлекторное действие
4. антагонистическое действие
5. мутагенное действие
6. аллергенное действие

28. Вещество, препятствующее взаимодействию агониста с рецептором и снижающее активность рецептора, называется _____ (*впишите по-русски недостающее слово*)

29. Укажите правильный ответ. Факторы не влияющие на кумуляцию лекарств:

1. детский возраст
2. замедление биотрансформации
3. замедление экскреции
4. привыкание
5. сердечная недостаточность
6. хорошая связь с белками плазмы крови

30. Укажите правильные ответы. Тератогенное действие – это:

5. токсическое действие на нервную систему больного
6. отрицательное действие на эмбрион и плод с нарушением органогенеза
7. токсическое действие на кроветворение
8. привыкание к препарату при повторном введении
9. отрицательное действие в момент рождения ребенка
10. вид побочного действия

31. Найдите ошибки. Антагонизм лекарственных средств может быть:

1. прямой
2. косвенный
3. односторонний
4. двусторонний
5. суммированный
6. потенцированный
7. конкурентный.

32. Укажите правильные ответы. Понятие «фармакодинамика» включает:

1. биотрансформацию вещества;
2. взаимодействие с рецепторами;
3. механизм действия вещества
4. фармакологические эффекты вещества
5. период полужизни ($T_{1/2}$) вещества

33. Укажите правильные ответы. К энтеральным путям введения относятся:

1. введение через рот
2. через зонд в желудок
3. введение через прямую кишку
4. субарахноидальный путь
5. введение в плевральную полость
6. сублингвальное применение

34. Укажите правильный ответ. Основным механизмом всасывания лекарственных средств в ЖКТ, является:

1. активный транспорт
2. облегченная диффузия
3. пассивная диффузия
4. пиноцитоз

35. Укажите правильные ответы. К видам отрицательного действия лекарственных средств на организм относятся:

1. аллергические реакции
2. идиосинкразия
3. эмбриотоксическое действие
4. антагонизм
5. синергизм
6. тератогенное действие

36. Укажите правильные ответы. «Фармакокинетика» изучает:

1. абсорбцию лекарственных веществ;
2. эффекты действия вещества;
3. биотрансформацию вещества;
4. распределение вещества;
5. механизм действия вещества
6. экскрецию вещества.

37. Действие вещества при его применении в период беременности, приводящее к нарушению развития тканей и органов плода (врожденным уродствам), называется _____ (впишите по-русски недостающее слово)

38. Укажите правильный ответ. Физиологический фактор, не влияющий на всасывание лекарств из желудочно-кишечного тракта:

1. пол
2. возраст
3. степень измельченности лекарств
4. состояние слизистой ЖКТ
5. состояние кровообращения

39. Укажите правильный ответ. Факторы, не влияющие на кумуляцию лекарств:

1. детский возраст
2. замедление биотрансформации
3. замедление экскреции
4. привыкание
5. сердечная недостаточность
6. прочная связь с белками плазмы крови

40. Для ускорения экскреции «лекарства – основания» необходимо уменьшить его реабсорбцию, что достигается путем _____ мочи (впишите по-русски недостающее слово)

41. Установите соответствие:

Вид реакции систем организма Изменение функции организма на лекарство

- | | |
|------------------|--|
| 1. тонизирование | А) снижение функции ниже нормы |
| 2. возбуждение | Б) прекращение функции |
| 3. успокоение | В) повышение функции выше нормы |
| 4. угнетение | Г) повышение сниженной функции до нормы |
| 5. паралич | Д) приведение повышенной функции к норме |

ЭТАЛОНЫ «Общая фармакология»

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1, 3, 4	22	3
2	1, 3, 5	23	эмбриотоксичность
3	4	24	агонистом
4	1, 3, 4, 6	25	1, 2
5	1, 4	26	4, 5
6	2, 5	27	2, 5, 6
7	По условиям, за 8 ч элиминирует 50% вещества. За следующие 8 ч. элиминирует 50 % оставшегося его количества и концентрация в плазме составит 25 % от исходного. Т.о., 75 % вещества элиминирует за 2 периода полужизни, т.е за 16 ч.	28	антагонистом
8	3	29	4
9	3, 5	30	2, 6
10	$T_{1/2}$ - время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме на 50%. У детей почки и печень функционирует не в полной мере, поэтому клиренс веществ проходит медленнее. Опасность кумуляции!	31	5, 6
11	1, 2	32	2, 3, 4
12	Характер и скорость метаболизма зависит от экспрессии генов, кодирующих ферменты и их кофакторы (энзимопатии). <i>Пример:</i> ацетилирование в зависимости от экспрессии и активности ацетилаз («быстрые» и «медленные» ацетиляторы), что необходимо учитывать при назначении СФ-амидов, изониазида и др. <i>Пример:</i> недостаточность псевдохолинэстеразы, определяющей клиренс АЦ-холина.	33	1, 2, 3, 6
13	1	34	3
14	1[2] > 2[5] > 3[4] > 4[1] > 5[3]	35	1, 2, 3, 6
15	3, 4	36	1, 3, 4, 6
16	1, 2, 3, 6	37	тератогенность
17	1, 4	38	1
18	4	39	4
19	2, 5	40	закисления
20	4, 5	41	1-Г; 2-В; 3-Д; 4-А 5-Б
21	5		

2. Холинергические средства

Локализация М – холинорецепторов (рис. 3):

1. окончания постганглионарных волокон парасимпатических нервов (M_1 – желудок, M_2 – сердце, M_3 – гладкая мускулатура и железы);
2. синапсы в ЦНС;
3. окончания симпатических нервов иннервирующих потовые железы.

Локализация Н – холинорецепторов (рис. 3):

1. преганглионарные окончания парасимпатической и симпатической системы (ганглии)
2. нервно-мышечный синапс
3. клетки мозгового слоя надпочечников
4. сино-каротидная зона (клубочек)
5. синапсы в ЦНС

Эффекты, наблюдаемые при раздражении холинергических нервов
(возбуждение ПСС)

Сердце (отрицательное хроно – ино – батмо - и дромотропное действие), остановка сердца

Сокращение гладких мышц: повышение моторики и тонуса бронхов, желудка, кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, мочевого пузыря, круговой мышцы радужки (сужение = миоз)

Расслабление сфинктеров желудка, кишечника и мочевого пузыря

Повышение секреции желез бронхов, желудка, кишечника, слюнных, слезных, носоглоточных

Кровеносные сосуды: расширение сосудов скелетных мышц, слюнных желез, пещеристых тел.

2.1. Средства, влияющие на М-холинорецепторы

В педиатрии используют все группы средств, влияющих на процессы холинергического возбуждения, однако в связи с тем, что у новорожденных и подростков токсичность холиномиметических средств достаточно высокая, в целом их применение ограничено.

М-холиномиметики (рис. 2). В педиатрической практике их применяют так же, как у взрослых. Выраженных особенностей фармакокинети-

ки и фармакодинамики препаратов при применении их в педиатрии не отмечено.

Пилокарпина гидрохлорид. В офтальмологии применяется как средство сужающее зрачок (для понижения внутриглазного давления), а также при тромбозе центральной вены сетчатки, острой непроходимости артерии, атрофии зрительного нерва. Обычно применяют 1 и 2% водный раствор пилокарпина 2-4 раза в день. Для удлинения эффекта, перед сном назначают пилокарпин в виде 1-2% мази или в виде глазных пленок.



Рис. 2. Классификация холинергических средств

Ацеклидин (глаукостат, глаунорм). Активное холиномиметическое средство, преимущественно оказывающее влияние на м-холинорецепторы. Особенность препарата - сильное миотическое действие, что используется в офтальмологии для понижения внутриглазного давления при глаукоме (3% и 5% глазная мазь). Применяют и для устранения послеоперационной атонии ЖКТ и мочевого пузыря (п/к по 1-2 мл 0,2% раствора).

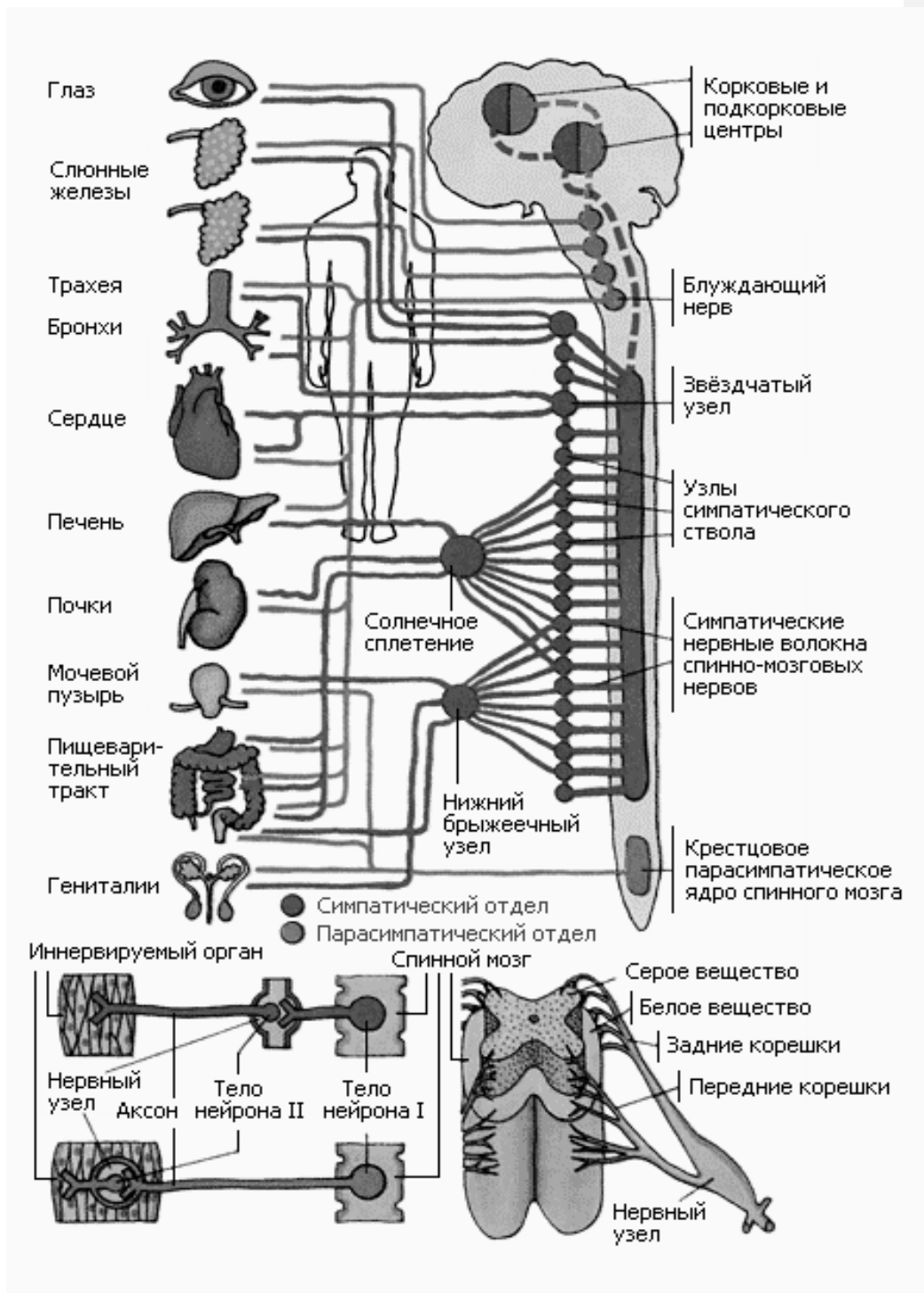


Рис. 3. Структура вегетативной нервной системы

М-холиноблокаторы (рис. 2). Отмечается различный характер и выраженность некоторых эффектов М-холиноблокаторов у детей (табл. 4).

Дети первых месяцев жизни очень чувствительны к атропину, особенно у детей с гипотрофией, экссудативным диатезом и рахитом.

Тормозное влияние атропина на кишечник у детей первых 3 – 6 месяцев жизни выражено слабо. Являясь третичным амином, атропин легко проникают во все ткани детского организма, включая ЦНС, вызывает угнетение дыхания, а не стимулирует его, как у взрослых.

АТРОПИНА сульфат

Как алкалоид содержится в растениях:

1. красавка (*Atropa belladonna*)
2. белена (*Hyoscyamus niger*)
3. дурман (*Datura stramonium*)



Таблица 4

Фармакодинамика и применение атропина

Орган / Ткань	Эффект	Применение
Глаз	Расслабление <i>m. constrictor pupillae</i> (мидриаз)	• Для оперативных и диагностических целей
	Паралич аккомодации (циклоплегия)	• Иммобилизация глаза (<i>травмы, воспаления и пр.</i>)
ЖКТ	Снижение перистальтики и секреции	• Язвенная б-нь желудка и 12-перстной кишки • Гиперацидный гастрит
Гладкая мускулатура бронхов	Расширение бронхов и снижение секреции	• Бронхоспазм (<i>бронхиальная астма и др.</i>) • Премедикация
Мочевой пузырь	Расслабление тела и констрикция сфинктеров	• Атонии

Железы	Снижение секреции слюнных, потовых, бронхиальных и других желез	<ul style="list-style-type: none"> • Стоматология (<i>снижение слюноотделения</i>) • Премедикация
Сердечная мышца	Блокирование вагуса. Увеличение ЧСС. Повышение AV-передачи.	<ul style="list-style-type: none"> • Брадиаритмии (<i>отравления сердечными гликозидами и пр.</i>). • Премедикация
Мозг	Блокирование М-ХР в ЦНС	<ul style="list-style-type: none"> • Болезнь Паркинсона (<i>лучше скополамин</i>)
Общие парасимпатические эффекты	Снижение мускариновых эффектов	<ul style="list-style-type: none"> • Отравления мускарином и АХЭ средствами

При передозировке атропина у детей из-за уменьшения потоотделения возникает выраженная гипертермия, так как процессы терморегуляции у них еще несовершенны. Даже при введении терапевтических доз атропина у детей часто наблюдается перегревание, особенно у лихорадящих детей, что может вызывать судороги, чему способствует высокая температура воздуха в помещении. Атропин должен осторожно применяться у детей с эпилепсией, так как имеются случаи судорог после внутривенного его введения. Необходимо также учитывать, что атропин выделяется с молоком матери и может быть причиной интоксикации ребенка.

Симптоматика отравления атропином

<i>Низкие дозы (легкая степень)</i>	<i>Высокие дозы (тяжелая степень)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • задержка мочи • атония кишечника • циклоплегия (<i>паралич аккомодации</i>) • мидриаз • выраженная тахикардия • сухость слизистых • вследствие снижения потоотделения кожные покровы сухие, горячие (<i>гипертермия тела</i>), красные (<i>резкая гиперемия лица</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • фотофобия • тошнота • рвота • гипертензия • галлюцинации • судороги • паралич дыхания

- *LD для взрослых при приеме внутрь начинается с 100 мг;*
- *для детей - с 2 мг;*
- *при парентеральном введении атропин еще более токсичен*

Метацин – синтетический, активный М-холиноблокатор (*табл. - 0,002; в ампулах 0, 1% - 1 мл*). Четвертичное, аммониевое соединение, плохо проникает через ГЭБ. Это означает, что все его эффекты обусловлены периферическим М-холиноблокирующим действием. От атропина отличается более выраженным бронхолитическим действием, отсутствием влияния на ЦНС. Сильнее, чем атропин, подавляет секрецию слюнных и бронхиальных желез. Используют при бронхиальной астме, язвенной болезни, для купирования почечной и печеночной колики, для премедикации в анесте-

зиологии. По спазмолитическому эффекту превосходит атропин, меньше вызывает тахикардию

Скополамина гидробромид (амп. 1 мл - 0, 05%; глазные капли 0, 25%). Содержится в растении мандрагоре. Отличия от атропина:

1. в терапевтических дозах угнетает ЦНС, обладает седативным действием и вызывает сон;

2. угнетающе действует на экстрапирамидную систему (*противосудорожное д-е для коррекции паркинсонизма*);

3. ослабляет вестибулярные расстройства – головокружение, потеря равновесия, используется как противорвотное при морской и воздушной болезнях (таблетки "Аэрон" представляют собой сочетание скополамина и гиосциамин).

Платифиллин гидротартрат (таб. по 0, 005; ампулы по 1 мл - 0, 2%; глазные капли - 1-2% раствор). Оказывает умеренное ганглиоблокирующее действие, а также прямой миотропный (*папавериноподобный*) спазмолитический эффект, а также угнетает сосудодвигательный центр.

У детей применяют при спазмах ЖКТ, желчных протоков, желчного пузыря, мочеточников, при повышенном тоне мозговых и коронарных сосудов, а также для купирования бронхиальной астмы. Подкожное введение раствора 0,2% концентрации ($pH = 3,6$) болезненно.

В глазной практике препарат используют для расширения зрачка (*действует менее продолжительно, чем атропин и не влияет на аккомодацию*).



Ипратропия бромид (атровент) - конкурентный антагонист ацетилхолина. Блокирует мускариновые рецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева и подавляет рефлекторную бронхоконстрикцию.

Показания и дозирование:

- базисная терапия хронического обструктивного бронхита, в т.ч. при эмфиземе легких;
- бронхиальная астма (*при противопоказаниях к применению β -адреномиметиков и метилксантинов или их непереносимости, а также для потенцирования их эффекта*);

- дозированный аэрозоль назначают по 2 дозы 3-4 раза/сут;
- раствор для ингаляций взрослым и подросткам старше 14 лет назначают по 0.4-2 мл (8-40 капель) 3-4 раза/сут через небулайзер;
- детям в возрасте до 6 лет - по 0.4-1 мл (8-20 капель) 3-4 раза/сут.



2.2. Средства, влияющие на Н-холинорецепторы

Н-холиномиметические средства (*цититон, лобелин*). Редко применяются в детской практике.

В сравнении с взрослыми, у детей младшего возраста чувствительность дыхательного центра к Н-холиномиметикам ниже, а широта терапевтического действия низкая, а проницаемость ГЭБ для третичных препаратов высокая.

В результате может легко возникнуть десенситизация Н-холинорецепторов дыхательного центра и его паралич. Поэтому Н-холиномиметики у новорожденных, находящихся в состоянии асфиксии, применять не рекомендуется. В старшем возрасте иногда применяются (только однократно) при рефлекторной остановке дыхания (отравлениях СО), механической асфиксии (утопление).

Н-холиномиметики, подобно никотину, могут вслед за возбуждением вызвать торможение, что приводит к остановке дыхания и судорогам. Чем меньше возраст ребенка, тем больше вероятность возникновения таких осложнений.

Курение в подростковом возрасте способствует раннему развитию атеросклероза, артериальной гипертензии, ИБС, язвенной болезни желудка, нарушениям функции ЦНС (в частности, ухудшению памяти) и эндокринной системы (уменьшению продукции соматотропина, гонадотропина и др.).

Курение во время беременности нарушает развитие и функцию плаценты, что приводит к абортam, выкидышам, рождению недоношенных детей, большей перинатальной смертности.

Никотин выводится с молоком матери, что может вызвать у ребенка тяжелую интоксикацию и даже остановку дыхания.

Ганглиоблокаторы. Особенности структуры и функции ганглиев в раннем возрасте объясняются онтогенетическими различиями. Так величина латентного периода возникновения потенциала действия при электрическом раздражении симпатических ганглиев в несколько раз больше, чем у взрослых. Отмечается низкая возбудимость симпатических волокон и ганглионарных нейронов при низкой скорости проведения возбуждения по симпатическим волокнам.

С возрастом формируется специфический холинорецептор, появляется избирательная чувствительность ганглионарных рецепторов к ацетилхолину и к действию ганглиоблокаторам.

Классификация

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ. Блокируют Н - холинорецепторы, препятствуя деполяризующему действию ацетилхолина

- **Третичные амины**
(хорошо всасываются в ЖКТ и проникают через ГЭБ)

1. Пахикарпина гидройодид
2. Пирилен

- **Четвертичные амины**

(плохо всасываются в ЖКТ и не проникают через ГЭБ)

1. Бензогексоний (табл. по 0, 1 и 0, 25; амп. по 1 мл - 2, 5%)
2. Пентамин (амп. 1 и 2 мл - 5%).
3. Гигроний

Бензогексоний и пентамин применяют в акушерской практике – при нефропатии, преэклампсии и эклампсии. Препараты через плаценту не проникают и осложнений у плода и новорожденного не вызывают.

Гексоний, гигроний стимулируют сокращения матки.

Следует очень осторожно относиться к использованию ганглиоблокаторов у детей с врожденными пороками сердца, если увеличено содержание эритроцитов. Замедление кровотока может вызвать тромбоз сосудов мозга.

Применяться ганглиоблокаторы должны при строгом соблюдении дозирования (табл. 5).

Таблица 5

Дозы ганглиоблокаторов в детском возрасте (Маркова И.В)

Возраст	Дозировка в мг/кг	
	Пентамин	Гексоний
0-1 мес.	2-5	1-3
1 мес. - 1 год	2-4	1-2
1-3 года	1,5-2	0,5-1,0
3 – 7 лет	1,0-1,5	0,5-1,0
7 -14 лет	0,5-1,0	0,5-1,0

Показания для использования ганглиоблокаторов у детей те же что и у взрослых (табл. 6): гипертонический криз, отек мозга, левожелудочковая недостаточность с отеком легких, проведение управляемой гипотонии.

Дети до 3 лет менее чувствительны к ганглиоблокаторам, поэтому трудно получить истинное снижение артериального давления, а при расширенных сосудах можно получить даже увеличение кровопотери.

Таблица 6

Фармакодинамика и применение ганглиоблокаторов

Эффекты	Применение
<ul style="list-style-type: none"> • снижается артериальное и венозное давление, что ведет к улучшению кровообращения в соответствующих областях, регионах, тканях • расширяются периферические сосуды (<i>артериальные и венозные</i>), кровь депонируется на периферии и снижается ее приток к правому сердцу, разгружается малый круг кровообращения и уменьшается гидростатическое давление в сосудах легких и мозга («некровавое кровопускание») 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Спазм периферических сосудов (<i>облитерирующий эндартериит</i>) 2. Гипертонический криз (особенно, с левожелудочковой недостаточностью) 3. Острый отек легких, мозга 4. Управляемая гипотония. <i>Необходимо при выполнении операций на сердце, на крупных сосудах, на щитовидной железе, при операциях на молочной железе и др. С этой целью используют ганглиоблокаторы кратковременного действия (арфонад, гизроний), эффект которых длится 10-15 минут.</i>
<ol style="list-style-type: none"> 3. угнетается секреция слюнных желез, желез желудка 4. торможение моторики пищеварительного тракта 	<ol style="list-style-type: none"> 5. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки

Побочные эффекты

1. Развитие ортостатического коллапса (*при принятии вертикального положения у больного резко снижается АД - обморок, коллапс*). Для предупреждения развития этого состояния после приема ганглиоблокаторов рекомендуется 2 часа находиться в постели.

2. Запор (обстипация).

3. Задержка мочи.

4. Быстро развивается толерантность.

Меры помощи: ингаляция кислорода, перевод на искусственное дыхание, введение аналептиков и АХЭ средств (прозерин – антагонист ганглиоблокаторов), борьба с падением АД (адреномиметики и лучше эфедрин).

Миорелаксанты. *Миорелаксанты угнетают нервно-мышечную передачу на уровне постсинаптической мембраны, взаимодействуя с холинорецепторами концевых пластинок. Нервно-мышечный блок, вызываемый миорелаксантами, имеет не одинаковый генез. На этом основана классификация курареподобных средств.*

Особенности действия и применения миорелаксантов у детей

Холинорецептор на ранних стадиях развития характеризуется поливалентной чувствительностью. У новорожденных мембранный потенциал меньше, чем у взрос-

лых и поэтому, больше синаптическая задержка. У детей частота потенциалов и выделяемых квантов ацетилхолина тоже меньше, как и количество самого медиатора в квантах.

Эти физиологические особенности лежат в основе иных реакций на миорелаксанты растущего организма по сравнению с взрослым организмом.

Кроме того, у детей иная, чем у взрослых, последовательность развития релаксации. У них вначале выключаются дыхательные мышцы, в том числе и диафрагма. Глубина релаксации дыхательных мышц больше, но менее длительная.

Классифицируют миорелаксанты по механизму и длительности действия.

по МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

I. Антидеполяризующие – «конкурентные» (блокируют Н-холинорецепторы и препятствуют деполяризующему действию ацетилхолина)

- 1.Тубокурарина хлорид
- 2.Пипекурония бромид
- 3.Панкурония бромид
- 4.Мелликтин

II. Деполяризующие средства

(возбуждают Н-холинорецепторы и вызывают стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны, оказывая тем самым стойкий миопаралитический эффект)

- **Дитилин** (суксаметония хлорид)

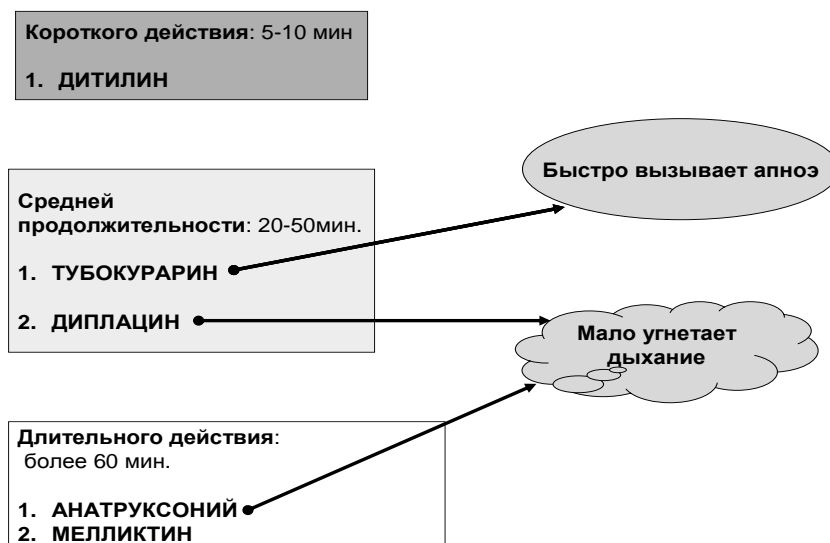
III. Средства смешанного типа –

1. Диоксоний

Антидеполяризующие миорелаксанты (тубокурарин). Дети первых месяцев и лет жизни высокочувствительны к антидеполяризующим миорелаксантам, однако эффект их у детей исчезает быстрее, чем у взрослых. Часто возникающий во время наркоза и операций ацидоз и гипоксия углубляют эффект тубокурарина у детей. При этом антагонистическое действие прозерина менее эффективно. Учитывая повышенную чувствительность маленьких детей к антидеполяризующим миорелаксантам, рекомендуется использовать тубокурарин у детей в меньших дозах/кг массы, чем у взрослых. Абсолютно противопоказано применение антидеполяризующих миорелаксантов у детей с миастенией и опасно применение у детей с аллергическими заболеваниями (*активирует высвобождение гиста-*

мина из тучных клеток). Обязательно предварительное введение димедрола или дипразина.

По длительности действия:



Деполяризующие миорелаксанты (*дитилин*), наоборот, требуют введения более высоких доз на 1 кг массы тела у детей раннего возраста в связи с высокой активностью бутирилхолинэстеразы, поэтому отмечается относительная устойчивость к дитилину.

В случае ферментопатии, холинэстераза не инактивирует дитилин, и эффект его длится 1,5-2 ч. и более (опасность внезапной остановки дыхания). Для прекращения его действия необходимо переливание донорской крови здорового человека.

В детской практике миорелаксанты с продолжительным действием применяют для расслабления скелетных мышц во время проведения операций на органах брюшной и грудной полостей.

Препараты короткого действия (*дитилин*) применяют при интубации трахеи, бронхоскопии, вправлений вывихов и репозиции костных отломков.

Так, новорожденным и детям для интубации трахеи требуется 2 мг/кг **сукцинилхолина** по сравнению с 1 мг/кг у взрослых (табл. 7). Если сукцинилхолин противопоказан, то один из новейших недеполяризующих миорелаксантов - **рокурониум** - обеспечивает быструю интубацию.

Для декураризации применяется комбинация прозерина (неостигмин) в дозе 0.05 мг/кг и атропина 0.02 мг/кг. Применение миорелаксантов возможно только при наличии ИВЛ.

Таблица 7

Миорелаксанты, применяемые в анестезии у детей.

Препарат	Доза
Сукцинилхолин	1-2 мг/кг
Тубокурарин	0,5 мг/кг
Панкуроний	0,1 мг/кг
Векуроний	0,1 мг/кг

Миорелаксанты могут вызывать нестабильность артериального давления. Оно может снижаться (*тубокурарин, анатруксоний*) или повышаться (*дитилин*).

Дитилин в процессе деполяризации способствует выходу ионов калия из скелетных мышц (характерны мышечные боли). Содержание его в плазме крови увеличивается (гиперкалиемия), что может вызвать аритмии сердца. Дитилин повышает внутриглазное давление.

2.3. Антихолинэстеразные средства (*непрямые холиномиметики*).

Выраженных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препаратов этой группы при использовании их в педиатрии не отмечается и применяются в педиатрии по тем же показаниям, что и у взрослых.

В тоже время необходимо отметить низкую токсичность антихолинэстеразных препаратов, что объясняется, во-первых, низким содержанием ацетилхолина в синапсах и не значительным освобождением медиатора в синаптическую щель и, во-вторых – высокой активностью холинэстеразы.

Физостигмина салицилат. Применяется главным образом в глазной практике для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления при глаукоме (*0.25-1% р-ра 1-6 раз в день*) вызывает более сильное снижение внутриглазного давления, чем пилокарпин, но он относительно часто вызывает болевые ощущения в глазу из-за сильного сокращения радужной оболочки. При кератитах (воспалении роговицы) применяют 0,2-0,25% мазь.

Иногда применяют в клинике нервных болезней при нервно-мышечных заболеваниях, а также при парезе кишечника

Прозерин (*таблетки по 0.015; ампулы по 1 мл 0.05%*). Являясь четвертичным аммониевым основанием, плохо проникает через ГЭБ и не оказывает центрального действия

Показания к применению: миастения (мышечная слабость); двигательные нарушения после травмы мозга; параличи; восстановительный период после перенесенного менингита, полиомиелита, энцефалита; атрофия зрительного нерва; профилактика и лечение атоний ЖКТ, мочевого пузыря; слабость родовой деятельности (редко); как антагонист недеполяризующих миорелаксантов.

Галантамина гидробромид – ампулы по 1 мл 0.25, 0.5 и 1% р-ра

Показания к применению:

1. миастения (мышечная слабость),
2. чувствительные и двигательные нарушения, вызванные невритами,
3. остаточные явления после полиомиелита: психогенная и спинная импотенция;
4. как антидот миорелаксантов (рис. 4)

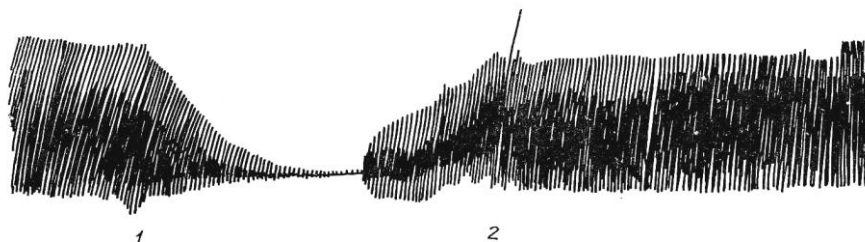


Рис. 4. Нервно-мышечный блок (1), вызванный тубокурарином (200 мкг/кг), и снятие его (2), галантамином (3 мг/кг).

Побочные эффекты АХЭ средств:

1. усиление тонуса кишечника (диарея);
2. брадикардия;
3. бронхоспазм (особенно у лиц, склонных к этому);
4. повышение тонуса матки (опасность выкидыша).

Специфическими антидотами при отравлениях ФОС являются **реактиваторы холинэстеразы**

Дипироксим (амп. 15% - 1мл). Вводится подкожно или в/в (в комплексе с атропином) в зависимости от тяжести состояния по 1-3 мл 15% раствора, в особо тяжелых случаях до 7-10 мл.

Изонитрозин (амп. 40% - 3 мл). Вводят обычно в/м по 3 мл 40% раствора. При тяжелых отравлениях, сопровождающихся коматозным состоянием, вводят в/в 3 мл 40% р-ра. Затем повторно через каждые 30-40 минут до прекращения мышечных фибрилляций и прояснения сознания. Общая доза - до 8-10 мл.

Тестовые задания по теме «Холинергические средства»

1. Указать М – холиномиметики:

- 1). Атропин; 2) Пилокарпин; 3) Ацеклидин; 4) Платифиллин

2. Укажите ошибку. Локализация М-холинорецепторов:

1. постганглионарные окончания парасимпатической нервной системы;
2. постганглионарные окончания симпатической нервной системы (потовые железы, сосуды нижних конечностей, матка);
3. лимбико-ретикулярная зона;

4. гипоталамус;
5. нервно-мышечные синапсы.

3. Найдите ошибку. Н - холинорецепторы находятся в следующих образованиях:

1. клетки эффекторных органов в области окончаний холинергических волокон

2. нейроны симпатических ганглиев
3. нейроны парасимпатических ганглиев
4. нейроны ЦНС
5. синокаротидные клубочки
6. хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников
7. концевые пластинки скелетных мышц (нервно-мышечный синапс)

4. Найдите правильные ответы. Обратимо блокируют ацетилхолинэстеразу:

1. празозин
2. галантамин
3. прозерин
4. фентоламин
5. армин

5. Найдите правильные ответы. Необратимо блокируют ацетилхолинэстеразу:

1. галантамин
2. армин
3. фентоламин
4. прозерин
5. изонитрозин

6. Укажите правильный ответ. Облегчают нервно-мышечную передачу:

1. М-холиномиметики
2. М-холиноблокаторы
3. антихолинэстеразные средства
4. курареподобные средства
5. реактиваторы ацетилхолинэстеразы

7. Укажите правильный ответ. ПРОЗЕРИН:

1. прямо стимулирует М – холинорецепторы
2. прямо стимулирует Н – холинорецепторы
3. прямо стимулирует адренорецепторы
4. угнетает ацетилхолинэстеразу

8. Укажите ошибки. Прозерин вызывает:

1. сокращение мочевого пузыря
2. сужение зрачка
3. спазм бронхов
4. тахикардия
5. усиление перистальтики
6. стимуляция вегетативных ганглиев

9. Установите соответствие:

Группы

Препараты

- | | |
|--|----------------|
| А) антихолинэстеразные обратимого действия | 1. прозерин |
| Б) антихолинэстеразные необратимого действия | 2. армин |
| | 3. галантамин |
| | 4. физостигмин |

10. Укажите правильные ответы. Пилокарпин снижает внутриглазное давление, так как:

1. суживает зрачки
2. вызывает мидриаз
3. вызывает спазм аккомодации
4. уменьшает продукцию внутриглазной жидкости
5. облегчает отток внутриглазной жидкости

11. Укажите правильный ответ. Прозерин применяется при атонии кишечника, так как препарат:

1. обладает миотропным спазматическим действием
2. облегчает проведение возбуждения в ЦНС
3. облегчает проведение возбуждения в симпатических ганглиях
4. облегчает проведение возбуждения в парасимпатических ганглиях
5. способствует возбуждению М-холинорецепторов мышц кишечника

12. Укажите правильные ответы. При миастении у детей применяют:

1. пилокарпин
2. прозерин
3. галантамин
4. армин
5. атропин

13. Укажите правильные ответы. Прозерин используют:

1. для лечения миастении
2. для облегчения репозиции костных отломков
3. при интубации трахеи
4. при атонии кишечника
5. для стимуляции дыхания при асфиксии новорожденных
6. при артериальной гипертензии

14. Укажите соответствие.

- | Группа | препарат |
|---------------------------------------|----------------------------|
| А) обратимые ингибиторы холинэстеразы | 1. пилокарпина гидрохлорид |
| Б) М-холиномиметики | 2. физостигмина салицилат |
| В) М+Н-холиномиметики | 3. карбахолин |
| | 4. ацеклидин |
| | 5. прозерин |

15. Впишите по-русски недостающие слова (название фармакологической группы)

Изонитрозин и Дипироксим относятся к группе _____

16. Укажите правильный ответ. Армин относится к группе:

1. М-холиномиметиков;
2. реактиваторов холинэстеразы;
3. антихолинэстеразных средств обратимого действия;

4. антихолинэстеразных средств «необратимого» действия;
5. М и Н – холиномиметиков.

17. Укажите правильные ответы. При отравлениях антихолинэстеражными средствами «необратимого» действия (ФОС) применяют препараты следующих групп:

1. М-холиноблокаторы
2. α -адреноблокаторы
3. миорелаксанты
4. ганглиоблокаторы
5. реактиваторы холинэстеразы

18. Укажите соответствие:

Препарат	Группа
1. платифиллин	А) М ₁ - селективный холиноблокатор
2. метацин	Б) М ₃ -холиноблокатор для ингаляционного применения
3. пирензепин	В) М-холиноблокатор, оказывающий прямое спазмолитическое действие
4. ипратропиум бромид (атровент)	Г) М-холиноблокатор периферического действия

19. Укажите соответствие:

Группа	препарат
А) блокаторы М-холинорецепторов	1. «Аэрон»
Б) блокаторы дофаминовых Д ₂ - рецепторов	2. диэтилперазин
	3. метоклопрамид

20. Вставьте недостающие слова.

Атровент является аналогом (1) _____, по химической структуре имеет сходство с основным препаратом группы (2) _____, и в отличие от последнего является _____ амином (3) и применяется _____ (4).

1. ипратропиума, платифиллина, метацина;
2. метацином, атропином, скополамином;
3. четвертичным, третичным, бисчетвертичным;
4. внутрь, ректально, ингаляционно.

21. Найдите ошибку. При лечении глаукомы применяют:

1. атропин
2. армин
3. пилокарпин
4. прозерин
5. ацеклидин

22. Укажите правильные ответы. Цитизин (цититон) применяют:

1. при глаукоме
2. при атонии кишечника
3. для стимуляции дыхания при асфиксии новорожденных
4. для облегчения отвыкания от курения

23. Укажите правильные ответы. Галантамин применяют:

1. для исследования глазного дна
2. при атонии мочевого пузыря
3. для управляемой гипотензии

4. при парезах и параличах после полиомиелита
5. при бронхиальной астме

24. Укажите соответствие:

Группа	препарат
А) антихолинэстеразные препараты обратимого действия	1. пилокарпина гидрохлорид 2. физостигмина салицилат
Б) М-холиномиметики	3. карбахолин
В) М+Н-холиномиметики	4. ацеклидин 5. прозерин

25. Выбрать соответствующую цифру и заполнить таблицу. Охарактеризуйте прозерин по критериям:

Фармакологическая группа	Источник получения	Химическое строение

Фармакологическая группа

- 1) антихолинэстеразный препарат обратимого действия;
- 2) антихолинэстеразный препарат «необратимого» действия;
- 3) М-холиномиметик;
- 4) реактиватор холинэстеразы.

Источник получения

- 5) синтетический препарат;
- 6) подснежник Воронова;
- 7) «калабарские» бобы.

Химическое строение

- 8) фосфорорганическое соединение;
- 9) четвертичный амин;
- 10) третичный амин.

26. Выбрать соответствующую цифру и заполнить таблицу. Охарактеризуйте пилокарпина гидрохлорид по критериям:

Фармакологическая группа	Источник получения	Химическое строение

Фармакологическая группа

- 1) антихолинэстеразный препарат;
- 2) М-холиномиметик;
- 3) Н-холиномиметик;

Источник получения

- 4) растение Стефания гладкая;
- 5) растение *Pilocarpus Jaborandi*.

Химическое строение

- 6) фосфорорганическое соединение;
- 7) алкалоид - четвертичный амин;
- 8) алкалоид - третичный амин.

27. Составьте фармакологическую характеристику атропина.

АТРОПИИ-это:

1. Ганглиоблокатор
2. Н – холиномиметик
3. М – холиномиметик
4. М – холиноблокатор

5. снижающий тонус гладкой мускулатуры и применяющийся при спазмах гладкой мускулатуры
6. снижающий тонус бронхов и применяющийся при бронхиальной астме.

28. Задача. При поступлении в клинику у ребенка отмечались следующие симптомы: *бледность и влажность кожных покровов, миоз, саливация, брадикардия, бронхоспазм, снижение артериального давления, диарея.*

Указанные симптомы свидетельствуют об отравлении алкалоидом _____ (впишите по-русски недостающее слово).

29. Укажите правильный ответ. В качестве антидота при отравлении мускарином используется:

1. адреналин
2. пилокарпина гидрохлорид
3. атропина сульфат
4. прозерин
5. анаприлин

30. Составьте фармакологическую характеристику прозерина.

ПРОЗЕРИН – это:

1. адреномиметик
2. миорелаксант
3. антихолинэстеразный препарат
4. суживает периферические сосуды и применяется при коллапсе
5. повышает тонус поперечнополосатой мускулатуры и применяется при миастении
6. расслабляет поперечно - полосатую мускулатуру и применяется для интубации трахеи.

31. Задача. При поступлении в клинику у ребенка отмечены симптомы: речевое и двигательное возбуждение, резко выражена одышка, мидриаз, фотофобия, сухость слизистых и кожи, тахикардия, повышение артериального давления, гипертермия.

А. Указанные симптомы свидетельствуют об отравлении:

1. прозерин
2. атропином
3. мускарином
4. фентоламином
5. адреналином

Б. Для уменьшения всасывания этого яда в ЖКТ используется _____ (впишите по-русски недостающее слово)

32. Заполните последовательно схему механизма паралича аккомодации при действии М – холиноблокаторов **1[?] + 2[?] + 3[?]**

1. усиление натяжения цинновой связки
2. расслабление цилиарной мышцы
3. уменьшение кривизны хрусталика

33. Заполните схему последовательности расслабления мышц при действии миорелаксантов **1[?] + 2[?] + 3[?] + 4[?] + 5[?]**

1. межреберные мышцы
2. мышцы шеи и лица
3. мышца диафрагмы

4. мышцы туловища
5. мышцы конечностей

34. Укажите антихолинэстеразный препарат необратимого действия:

1. Атропин; 2. Прозерин; 3. Пилокарпин; 4. Галантамин; 5. Армин

35. Установите соответствие:

Группы	Препараты
А) М-холиномиметики	1. ацеклидин
	2. пилокарпин
Б) Антихолинэстеразные	3. армин
	4. прозерин
	5. физостигмин
	6. галантамин

36. Препараты терапии глаукомы:

1. Галантамин; 2. Атропин; 3. Армин; 4. Прозерин; 5. Ацеклидин

37. Укажите ошибки. Показания к применению Прозерина:

1. миастения и вялые параличи
2. атония ЖКТ и мочевого пузыря
3. глаукома
4. осмотр глазного дна
5. спазмы гладкой мускулатуры
6. передозировка кураре антидеполяризующего действия.

38. Установите соответствие:

Группы	Препараты
А) М-холиномиметики	1. прозерин
Б) антихолинэстеразный препарат необратимого действия	2. пилокарпин
В) антихолинэстеразный препарат обратимого действия	3. армин
	4. ацеклидин
	5. галантамин
	6. физостигмин

39. Задача. В реанимацию доставлен ребенок в коматозном состоянии симптомами: диарея, затрудненное дыхание, многократная рвота, брадикардия, гипотония. Установлено, что случайно выпил жидкость, приготовленную родителями для борьбы с насекомыми.

1. Чем произошло отравление?
2. Антидоты, снимающие эту симптоматику.

40. Установите соответствие:

Препараты	Дозы, концентрации
А) пилокарпин	1. 1-3 %
Б) прозерин	2. 0,05-0,5 %
В) армин	3. 0,01 %

41. Отличие галантамина от прозерина:

1. лучше проникает через ГЭБ
2. не проникает через ГЭБ
3. не применяется для лечения глаукомы

4. применяется у детей для терапии ДЦП.

42. Задача. В реанимацию поступил ребенок в коматозном состоянии. Симптомы: миоз, саливация, диарея, гипотония, брадикардия (пульс 50 уд/ мин), затрудненное дыхание, обильное потоотделение. Установлено, что в пищу употреблял собранные грибы.

1. Чем произошло отравление?
2. Антагонист и меры помощи.

ЭТАЛОНЫ

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	2, 3	22	3, 4
2	5	23	2, 4
3	1	24	A _{2,5} ; B _{1,4} ; B ₃
4	2, 3	25	фармакологическая группа (1); источник получения (5); хим. строение (9)
5	2, 5	26	фармакологическая группа (2); источник получения (5); хим. строение (8)
6	3	27	4, 5, 6
7	5	28	мускарином
8	4, 6	29	3
9	A _{1,3,4} ; B ₂	30	3, 5
10	1, 5	31	A – атропином; Б – танин
11	5	32	1[2] + 2[1] + 3[3]
12	2, 3	33	1[2] + 2[5] + 3[4] + 4[3] + 5[1]
13	1, 4	34	5
14	A _{2,5} ; B _{1,4} ; B ₃	35	A _{1,2} ; B _{3,4,5,6}
15	реактиваторы холинэстеразы	36	3, 4, 5
16	4	37	5, 6
17	1, 5	38	A _{2,4} ; B ₃ ; B _{1,5,6}
18	1-в; 2. г; ;3.а; 4-б	39	1.отравление инсектицидами группы ФОС 2. антидоты – дипироксим, изонитрозин, атропин
19	A ₁ ; B _{2,3}	40	A ₁ ; B ₂ ; B ₄
20	1.ипратропиума, 2. атропином 3. четвертичным 4. ингаляционным	41	1, 3, 4
21	1	42	1. отравление мускарином (грибной яд мухомора). 2. Атропин. Промывание ЖКТ, форсированный диурез, гемодиализ, крово- и плазмозамещающие жидкости

3. Адренергические и антиадренергические средства

Адреномиметики в педиатрической практике используются по тем же показаниям, что и у взрослых, однако действие их у детей различных возрастных групп имеет свои особенности и как правило, для получения равного эффекта требуются большие дозировки, чем у взрослых. Объясняется это тем, что в адренергических синапсов небольшие запасы медиатора в

связи с менее интенсивным его синтезом и несовершенными механизмами депонирования, хотя и при достаточно развитых рецепторах в сердце и сосудах.

Классификация



Часто применяют β -адреномиметики для устранения спазма бронхиальной мускулатуры при астматических состояниях и α - адреномиметики для повышения тонуса сосудов. Использование их должно быть ограничено из-за нарушения почечного кровотока и гипертензии малого круга кровообращения, что крайне нежелательно у детей младших возрастных групп. У детей 6-8 лет процессы синтеза и депонирования медиаторов уже достаточно выражены.

3.1. Адреномиметики

Норадреналин и мезатон используются у детей, как и у взрослых, при острой сосудистой недостаточности (гипотензии) в случае неэффективности других средств, в т.ч. глюкокортикоидов. Вводят препараты следует внутривенно капельно в растворе глюкозы.

Адреналин. Часто в детской практике используют его β -эффекты.

При остановке сердца вводят в полость сердца после обязательного введения атропина, предотвращающего развитие аритмий.

При устранении бронхоспазма следует помнить, что при частых и тяжелых приступах бронхиальной астмы создается большая кислородная задолженность, снижающая чувствительность β -рецепторов или даже извращающая реакцию, особенно у детей младшего возраста (вместо расслабления возможен бронхоспазм).

Другое показание – гипогликемия новорожденных, в частности, при диабете у рожениц. Гипергликемический эффект адреналина представляет особую опасность для детей-аллергиков, у которых он особенно сильно выражен.

α - эффект адреналина представляет ценность при сужении сосудов слизистой оболочки дыхательных путей, уменьшая отечность. Рекомендуется применять не чаще 3 раз в день. Этот эффект особенно желателен у детей раннего возраста, у которых слизистая оболочка отличается значительной гидрофильностью. Однако, выраженный *α - эффект* адреналина может привести к резкому сужению сосудов легких, что нарушает газообмен, повышает гидростатическое давление и способствует развитию отека легких.

Нафтизин, галазолин, тизин. Желательно применять у детей старшего возраста при ринитах и синуситах.

У детей раннего возраста на слизистой оболочке вызывает слабый местный эффект. Короткие и мало извитые носовые ходы, через которые раствор легко затекает в ротовую полость и легко всасывается и часто приводит к резорбтивному действию – нарушению гемодинамики. Кроме того, из-за нежности слизистых оболочек, частое закапывание может вызвать сухость слизистых и даже атрофию носовой перегородки.





Изадрин, орципреналин и особенно *сальбутамол* часто используют у детей для купирования приступов бронхиальной астмы.

β_2 - адреномиметики у детей до 1,5 лет менее эффективны, чем у детей старшего возраста.



Рекомендуется вводить ингаляционно для уменьшения опасности влияния на сердце (*развитие аритмий и ишемии миокарда*). Изадрин нельзя вдыхать более 3 раз в день.

У детей младших возрастных групп, изадрин в меньшей степени увеличивает силу сокращений миокарда, меньше истощает его энергетические ресурсы, но вызывает более тяжелые нарушения ритма (*повышенная чувствительность волокон Пуркинье*).

Детям нельзя позволять самим применять ингаляции из-за опасности передозировки.

Дофамин. Применяют у детей в шоковом состоянии для усиления сердечных сокращений без увеличения их частоты и для нормализации кровообращения в почках, печени и миокарде.

Апоморфин (дофаминомиметик) используется у детей старше трех лет в качестве рвотного средства при интоксикациях. У детей младшего возраста может вызвать угнетение дыхания.

Эфедрин гидрохлорид. Алкалоид эфедрин содержится в листьях растения *Efedra*. Адреномиметик непрямого действия, способствует освобождению медиатора норадреналина и оказывает более слабое стимулирующее влияние непосредственно на адренорецепторы. По фармакологическим эффектам аналогичен адреналину, однако эффекты развиваются медленнее и продолжаются более длительно (например, на АД в 7-10 раз).

Хорошо всасывается при приеме внутрь и проникает в ЦНС, возбуждает ее, а у детей в возрасте 1-7 лет напротив, может вызывать вялость, сонливость. При повторном введении эфедрина через 10-30 минут от первого введения отмечается снижение степени ответа (явление тахифилаксии).

Показания к применению:

1. артериальная гипотония, в т.ч хроническая; для существенного повышения артериального давления детям до 7 лет требуются большие дозы;
2. для профилактики приступов бронхиальной астмы;
3. риниты (*местно*). Требуется осторожности закапывание растворов эфедрина в носовые ходы.
4. нарколепсия (*особое психическое состояние с повышенной сонливостью и апатией*); введение эфедрина направлено на стимуляцию ЦНС;
5. отравления снотворными и наркотическими средствами.

Осложнения у старших детей совпадают с таковыми у взрослых – артериальная гипертензия, тахикардия, бессонница, тремор, повышенная возбудимость.

Взаимодействия адреномиметиков

1. Не рекомендуется комбинировать адреномиметики **со средствами для наркоза** (циклопропан, фторотан) – *возможно развитие опасных для жизни нарушений сердечного ритма.*

2. Не рациональна комбинация адреномиметиков с **нейролептиками** (аминазин, тизерцин, галоперидол, дроперидол и др.) – *прессорное действие норадреналина и мезатона слабо выражено, а адреналин и эфедрин могут даже усилить гипотензию.*

3. Нежелательна комбинация адреномиметиков и **трициклических антидепрессантов** (амитриптилин, имипрамин и др.) – *усиливают побочные эффекты адреномиметиков (тахикардия, нарушение сердечного ритма, резкий подъем АД).* В/в введение мезатона на фоне лечения трициклическими антидепрессантами может усилить прессорный эффект мезатона в 2-3 раза.

4. Совместное применение адреномиметиков и **антидепрессантов - ингибиторов MAO** опасно, даже если адреномиметики используют в виде глазных капель или капель в нос. *При их совместном применении возмож-*

ны резкий подъем АД, гипертермия, судороги, летальный исход. Интервал между приемом препаратов не менее 2-х недель.

5. **Фенамин** усиливает прессорный эффект норадреналина.

6. α -адреномиметические эффекты адреномиметиков усиливают **противопаркинсонические средства - производные леводопы.**

7. При комбинированном применении адреномиметиков и **М-холиномиметиков** отмечается взаимный антагонизм.

8. Не рационально сочетанное применение адреномиметиков и **ганглиоблокаторов** – эффекты адреномиметиков усиливаются ввиду повышения чувствительности адренорецепторов.

9.

10. **Не желательная комбинация адреномиметических средств между собой** – возможны нарушения ритма сердца, резкая гипертензия и даже летальный исход.

3.2. Адреноблокаторы и симпатолитики

Фентоламин – α -адреноблокатор. Может использоваться у детей при недержании мочи (*повышается тонус мускулатуры мочевого пузыря*).

Эффективен иногда у детей с недержанием мочи – под его влиянием повышается тонус мускулатуры мочевого пузыря. Необходимо помнить о возможности фентоламина увеличивать частоту и силу сердечных сокращений.

Селективный α_1 – адреноблокатор **празозин** используют у детей в качестве гипотензивного средства.

β -адреноблокаторы, главным образом **анаприлин** (пропранолол), используют в педиатрии при сердечно-сосудистой патологии (*лечение тахикардий, в т.ч., обусловленных тиреотоксикозом, при гипертонической болезни*).

Применяют и с целью уменьшения влияния симпатической системы на сердце у детей с врожденными пороками (*не заращение межжелудочковой перегородки*), что приводит к уменьшению силы сокращения миокарда и как следствие, к уменьшению попадания венозной крови из правого желудочка в левый.

У детей β -адреноблокаторы способны снижать артериальное давление (*уменьшается секреция ренина*), особенно при тяжелой почечной недостаточности (хронический гломерулонефрит), трансплантации почек.

В связи со значительными индивидуальными колебаниями концентрации препаратов в плазме крови, использование β -адреноблокаторов требует тщательного наблюдения за состоянием ребенка. Так например, у новорожденных детей $T_{1/2}$ анаприлина в два раза больше чем у взрослых, и во столько же больше продолжительность эффекта.

По возможности следует ограничить использование анаприлина у детей из-за его более сильного влияния на деятельность сердца (*AV- блокады, ослабление сократительной активности миокарда*) и артериальное дав-

ление (*велика вероятность коллапса*). Кроме того среди побочных эффектов часто отмечается бронхоспазм и гипогликемия.

Соответственно, анаприлин противопоказан у детей с сердечной недостаточностью, гипотонией, атриовентрикулярным блоком и бронхиальной астмой.

Указанные осложнения реже наблюдаются при применении препаратов с собственной симпатомиметической активностью (*пиндолол, окспренолол, алпренолол*), а применение кардиоселективных β_1 – адреноблокаторов – *метопролола, атенолола, талинолола* – существенно снижает вероятность бронхоспазма.

Важно отметить, что β – адреноблокаторы на ранних сроках беременности обладают тератогенными свойствами, а на поздних ее сроках, снижают чувствительность матки и ослабляют родовую деятельность.

В случае применения беременными женщинами β – адреноблокаторов незадолго до родов, у новорожденных через час после рождения могут наблюдаться брадикардия и гипогликемия.

Симпатолитики используют у детей старших возрастных групп для лечения гипертоний.

Новорожденные и дети младшего возраста высокочувствительны к токсическому действию **резерпина**.

У подростков, резерпин может вызвать развитие психической депрессии, а более маленьких детей, наоборот, может иметь место повышение возбудимости ребенка.

Применение резерпина в конце беременности и в период кормления детей опасно, т.к. он проникает через плаценту и выделяется с молоком.

У детей в течение нескольких дней может отсутствовать сосательный рефлекс, возникать набухание слизистой оболочки носа, нарушение носового дыхания (новорожденные не умеют дышать ртом!).

Октадин проникает через ГЭБ. Поэтому его желательно не использовать у детей младших возрастных групп, у которых кроме того чаще, чем у взрослых, возникает ортостатический коллапс.

Леводопа (L-ДОФА) - предшественник дофамина используется при гиперкинезах. Положительные результаты отмечаются при лечении умственно отстающих детей. В последнее время этот препарат стали использовать с диагностической целью при задержке роста у детей – он увеличивает содержание соматотропного гормона в плазме.

L-дофа оказывает неблагоприятное влияние на половое созревание: при введении в раннем возрасте замедляется половое созревание, при введении в более поздние сроки (но до полового созревания) ускоряет этот процесс.

Большой осторожности требует использование L -ДОФА у детей с бронхиальной астмой и астматическим бронхитом.

Тестовые задания по теме
«Адренергические и антиадренергические средства»

1. Укажите соответствие:

Группа	Препарат
1. α_1 -адреноблокаторы	А) празозин
2. β_1 - адреноблокатор	Б) лабетолол
3. $\beta_1+\alpha_1$ -адреноблокаторы	В) талинолол
	Г) проксодолол
	Д) доксазозин

2. Укажите неправильные ответы. К симпатолитикам относятся:

1. октадин
2. надолол
3. резерпин
4. орнид
5. эфедрина гидрохлорид

3. Укажите соответствие:

Группа	Препарат
1. симпатолитики	А) октадин
2. $\beta_1+\beta_2$ – адреноблокаторы	Б) надолол
3. симпатомиметики	В) резерпин
	Г) орнид
	Д) эфедрин

4. Впишите недостающее слово (название препарата по-русски)

Единственным адреномиметиком природного (растительного) происхождения является _____.

5. Укажите правильный ответ. Норадrenalина гидротартрат относится к группе:

1. α -адреномиметиков
2. $\alpha+\beta_1$ -адреномиметиков
3. $\beta_1+\beta_2$ -адреномиметиков
4. $\alpha_{1,2}+\beta_{1,2}$ -адреномиметиков.

6. Укажите правильный ответ . Сальбутамол относится к группе:

1. $\alpha_1+\beta_{1,2}$ -адреномиметиков
2. Симпатолитиков
3. β -адреноблокаторов
4. селективных β_2 -адреномиметиков

7. Укажите правильные ответы. Артериальное давление снижают:

1. мезатон
2. дитилин
3. бензогексоний
4. скополамин
5. празозин
6. гигроний

8. Укажите ошибки. Эффекты, характерные для ганглиоблокаторов:

1. мидриаз
2. расширение сосудов
3. задержка мочеиспускания
4. облегчение нервно-мышечной передачи
5. гиперсаливация

9. Укажите правильный ответ. Для управляемой гипотензии применяют:

1. фентоламин
2. празозин
3. анаприлин
4. ацеклидин
5. гигроний

10. Укажите правильный ответ. Адреналина гидрохлорид относится к группе:

1. $\alpha_{1,2} + \beta_{1,2}$ -адреномиметиков
2. β_2 -адреномиметиков
3. α -адреномиметиков
4. β_1 -адреномиметиков.

11. Укажите правильный ответ. Мезатон относится к группе:

1. $\alpha + \beta_1$ -адреномиметиков
2. $\beta_1 + \beta_2$ -адреномиметиков
3. α -адреномиметиков
4. β_2 -адреномиметиков
5. симпатомиметиков

12. Впишите недостающее слово (название препарата по-русски). Типичным и хорошо изученным неселективным $\beta_1 + \beta_2$ -адреноблокатором является _____.

13. Впишите недостающее слово (название препарата по-русски). Симпатолитик с выраженной антиаритмической активностью – это _____.

14. Впишите недостающее слово (название препарата по-русски). К неселективным $\beta_1 + \beta_2$ -адреноблокаторам пролонгированного действия относится _____.

15. Найдите ошибки. Какие вещества применяют для повышения артериального давления?

1. фенотерол
2. мезатон
3. норадреналин
4. адреналин
5. эфедрин
6. галазолин

16. Найдите ошибки. Какие вещества применяют при бронхиальной астме у детей?

1. фенотерол
2. эфедрин
3. норадреналин
4. изадрин

5. анаприлин
6. адреналин
7. сальбутамол

17. Найдите ошибки. Какие препараты применяют местно у детей при ринитах?

1. галазолин
2. фенотерол
3. адреналин
4. эфедрин
5. изадрин

18. Укажите правильные ответы. Побочные эффекты Изадрина:

1. повышение артериального давления
2. снижение артериального давления
3. тахикардия
4. брадикардия
5. блокада атриовентрикулярной проводимости

19. Укажите правильные ответы. При угрожающих преждевременных родах применяют:

1. норадреналин
2. галазолин
3. добутамин
4. фенотерол
5. мезатон
6. сальбутамол

20. Найдите ошибку. Норадреналин:

1. стимулирует α – адренорецепторы
2. стимулирует β_1 -адренорецепторы
3. вызывает рефлекторную брадикардию
4. эффективное бронхолитическое средство
5. эффективное прессорное средство

21. Укажите правильные ответы. К симпатолитикам относится:

1. орнид
2. армин
3. анаприлин
4. октадин
5. прозерин
6. эфедрина гидрохлорид
7. празозин

22. Составьте фармакологическую характеристику норадреналина. Норадреналин – это:

1. преимущественно β – адреномиметик
2. α – адреноблокатор
3. преимущественно α - адреномиметик
4. препарат, снижающий тонус бронхов и применяемый при бронхиальной астме
5. препарат, повышающий тонус периферических сосудов и применяемый при острой сосудистой недостаточности

6. препарат, расширяющий периферические сосуды и применяемый при спазме периферических сосудов

23. Задача. У больного ребенка развилась острая сосудистая недостаточность, явившаяся причиной резкого падения артериального давления. **Для повышения тонуса сосудов необходима стимуляция их _____** (впишите по-русски недостающее слово)

24. Укажите правильный ответ. Препаратом, применяемым при острой сосудистой недостаточности является:

1. платифиллина гидротартрат
2. празозин
3. мезатон
4. атропин
5. дитилин

25. Адреномиметик непрямого действия: 1. адреналин; 2. мезатон; 3. изадрин; 4. эфедрин; 5. анаприлин.

26. Укажите препараты, возбуждающие преимущественно β - адренорецепторы:

1. адреналин; 2. мезатон; 3. изадрин; 4. сальбутамол; 5. тербуталин; 6. фенотерол; 7. эфедрин; 8. нафтизин.

27. Изадрин (изопреналин):

1. суживает кровеносные сосуды
2. повышает диастолическое давление
3. увеличивает работу сердца
4. стимулирует аденилатциклазу клеток
5. снижает содержание сахара в крови
6. снижает сократимость миомерия

28. Найти ошибки. Фармакодинамические эффекты адреналина:

1. мидриаз; 2. тахикардия; 3. гипертензия; 4. повышение внутриглазного давления; 5. гипотония; 6. гипергликемия; 7. расслабление мускулатуры бронхов.

29. Найти ошибки. Уменьшить отек слизистой при рините можно, используя:

1. адреналин; 2. изадрин; 3. норадреналин; 4. нафтизин; 5. празозин; 6. эфедрин.

30. Задача. Ребенку, больным бронхиальной астмой был назначен препарат, который предупреждал развитие приступов заболевания, но способствовал появлению тахикардии и болей в области сердца.

1. Укажите препарат, принимаемый больным.

2. Причина указанных осложнений?

3. Укажите препараты, которые не дают указанных осложнений.

31. Укажите правильные ответы. Норадреналин отличается от адреналина тем, что:

1. слабо стимулирует β_2 – адренорецепторы
2. возбуждает β – адренорецепторы сильнее адреналина

3. более предпочтителен для снятия бронхоспазма
4. не разрушается с помощью МАО
5. более избирательно возбуждает α – адренорецепторы

32. Укажите правильные ответы. Эфедрин вызывает следующие эффекты:

1. сужение бронхов
2. сужение кровеносных сосудов
3. сужение зрачков
4. расширение бронхов
5. расширение зрачков

33. Установите соответствие:

группы	препараты
а) α - адреномиметики	1. адреналин
б) возбуждающие β_1 и β_2 – адренорецепторы	2. изадрин
	3. нафтизин
	4. галазолин
в) β_2 – адреномиметики	5. орципреналина сульфат
	6. сальбутамол
г) возбуждающие α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 -адренорецепторы	7. фенотерол
	8. тербуталин

34. Укажите правильные ответы. α_1 – адренорецепторы:

1. расположены на постсинаптической мембране в области окончаний симпатических нервов;
2. расположены в симпатических ганглиях;
3. расположены на пресинаптической мембране парасимпатических нервов;
4. расположены на пресинаптической мембране симпатических нервов;
5. при возбуждении вызывают спазм сосудов;
6. при возбуждении вызывают спазм бронхов.

35. Задача. Определите вещество: эффективно снижает тонус бронхов, увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, облегчает атриовентрикулярную проводимость, стимулирует ЦНС. Вызывает гипергликемию.

36. Укажите правильные ответы. К адреномиметикам прямого действия относятся:

1. празозин; 2. изадрин; 3. мезатон; 4. анаприлин; 5. эфедрин;
6. октадин; 7. сальбутамол.

37. Найти ошибки. Противопоказаниями к назначению адреналина, являются:

1. бронхиальная астма
2. гипертензия
3. атеросклероз
4. органические поражения миокарда
5. повышенная возбудимость ЦНС
6. фторотановый наркоз
7. совместно с местными анестетиками
8. тиреотоксикоз
9. сахарный диабет.

38. Укажите правильные ответы. К β -адреномиметикам относятся: 1. изадрин; 2. сальбутамол; 3. празозин; 4. адреналин; 5. фенотерол; 6. резерпин.

39. Укажите правильные ответы. К метаболическим эффектам адреналина (эпинефрина) относятся:

1. стимуляция гликогенолиза
2. уменьшение содержания в крови свободных жирных кислот
3. уменьшение сахара в крови;
4. стимуляция липолиза;
5. увеличение потребления кислорода тканями;
6. анаболическое действие.

40. Установите соответствие:

Группы	Препараты
А) адреномиметик непрямого действия	1. празозин
Б) стимуляторы центральных α_2 - адренорецепторов	2. эфедрин
В) постсинаптический α_1 - адреноблокатор	3. клофелин
	4. метилдофа

41. Укажите правильные ответы. Для изадрина характерно:

1. способность усиливать работу сердца (тахикардия)
2. рефлекторная брадикардия
3. применение при насморке
4. бронхолитический эффект
5. ингаляционное применение
6. расширение зрачка

42. Укажите правильные ответы. Гипертензивное действие адреналина (эпинефрина) обусловлено:

1. возбуждением сосудодвигательного центра
2. стимуляцией мозгового вещества надпочечников
3. усилением работы сердца
4. возбуждением симпатических ганглиев
5. стимуляцией α - адренорецепторов сосудов
6. стимуляцией β – адренорецепторов сосудов

43. Укажите правильные ответы. К β – адреноблокаторам относятся:

1. изадрин
2. окспренолол (тразикор)
3. нафтизин
4. пропранолол (анаприлин)
5. фентоламин
6. дегидроэрготамин.

44. Укажите правильные ответы. Альфа-адреноблокаторы применяют при:

1. стенокардии
2. спазмах периферических сосудов
3. гипертонической болезни
4. глаукоме
5. феохромоцитоме

45. Установите соответствие:

Группы	Препараты
А) α - адреноблокаторы	1. фентоламин 2. анаприлин
Б) β - адреноблокаторы	3. тропafen 4. празозин 5. атенолол 6. метопролол 7. талинолол

46. Укажите правильные ответы. Для быстрого снижения АД наиболее подходят следующие препараты:

1. метилдофа
2. празозин
3. пропранолол
4. фентоламин
5. резерпин
6. добутамин

47. Задача. Назовите препарат и фармакологическую группу по следующим признакам: снижает АД, вызывает «синдром отмены», вызывает депрессию (угнетает ЦНС), усиливает секрецию и моторику ЖКТ, нарушает половую функцию у мужчин. Входит в состав многих комбинированных гипотензивных препаратов.

48. Укажите правильные ответы. Препараты – α - адреноблокаторы:

1. анаприлин
2. празозин
3. клофелин
4. тропafen
5. фентоламин
6. эфедрин.

49. Впишите недостающие слова Селективный постсинаптический α - адреноблокатор – это _____, а его основное применение _____.

50. Укажите правильные ответы. Укажите эффекты, характерные для пропранолола:

1. тахикардия
2. снижение тонуса скелетных мышц
3. расширение сосудов брюшной полости
4. бронхоспазм
5. понижение содержания сахара крови
6. уменьшение сердечного выброса

51. Укажите правильный ответ. Механизм действия клофелина:

1. возбуждает α_2 - адренорецепторы гипоталамической области
2. блокатор α_2 – адренорецепторов
3. блокатор β – адренорецепторов.

52. Задача. Укажите преимущественную локализацию β_1 - адренорецепторов и перечислите эффекты блокады.

53. Укажите правильные ответы. Показания к назначению β - адреноблокаторов:

1. ИБС
2. аритмии
3. гипертоническая болезнь
4. язвенная болезнь желудка
5. гипотония
6. атриовентрикулярная блокада
7. глаукома.

54. Препарат, блокирующий α и β - адренорецепторы - это _____ (впишите по-русски недостающее слово)

55. Установите соответствие:

Группы	Препараты
А) неселективные β - адреноблокаторы	1. анаприлин
	2. атенолол
Б) кардиоселективные β - адреноблокаторы	3. метопролол
	4. талинолол
	5. окспренолол
	6. ацебутолол

56. Укажите α - адреноблокаторы:

1. доксазалин (кардура)
2. резерпин
3. метопролол
4. празозин
5. дигидроэрготамин.

57. Задача. Назовите препарат и фармакологическую группу по следующим признакам: в действии на сердце вызывает брадикардию, угнетает автоматизм и проводимость, уменьшает сократимость, снижает потребление миокардом кислорода. Среди побочных эффектов отмечается бронхоспазм, нарушение половой функции, гипогликемия. Вызывает «синдром отмены». Имеет патентованное название «Индерал».

58. Укажите правильные ответы. К симпатолитикам относятся:

1. анаприлин
2. тропафен
3. празозин
4. резерпин
5. октадин
6. адреналин.

59. Установите соответствие:

Группы	Препараты
А) адреномиметик непрямого действия	5. празозин
Б) стимуляторы центральных α_2 - адренорецепторов	6. эфедрин
В) постсинаптический α_1 - адреноблокатор	7. клофелин
	8. метилдофа

60. Укажите правильные ответы. Основные эффекты симпатолитиков:

1. снижение АД
2. брадикардия
3. отек слизистой носа

4. усиление перистальтики
5. увеличение желудочной секреции
6. повышение АД
7. тахикардия.

61. Укажите правильные ответы. β - адреноблокаторы снижают АД, так как:

1. блокируют β - рецепторы сосудов
2. угнетают сосудодвигательный центр
3. уменьшают сердечный выброс
4. уменьшают содержание эндогенного адреналина
5. блокируют β - рецепторы сердечной мышцы
6. блокируют рецепторы надпочечников

62. Задача. Укажите преимущественную локализацию β_2 - адренорецепторов и перечислите эффекты блокады.

ЭТАЛОНЫ

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1-А, Д; 2-Б; 3-Б, Г	32	2, 4, 5
2	2, 5	33	А-3, 4; Б-2, 5; В-6, 7, 8; Г-1
3	1-А, В, Г; 2-Б; 3-Д	34	1, 5
4	эфедрин	35	эфедрин
5	2	36	2, 3, 7
6	4	37	1, 7
7	3, 5, 6	38	1, 2, 5
8	4, 5	39	1, 4, 5
9	5	40	А-2; Б-3, 4; В-1
10	1	41	1, 4, 5
11	3	42	3, 5
12	анаприлин	43	2, 4
13	орнид	44	2, 3, 5
14	надолол	45	А-1, 3, 4; Б-2, 5, 6, 7
15	1, 6	46	2, 3, 4
16	3, 5	47	резерпин. симпатолитики
17	2, 5	48	2, 4, 5
18	2, 3	49	празозин; гипертоническая болезнь
19	4, 6	50	4, 5, 6
20	4	51	1
21	1, 4	52	Преимущественная локализация – сердце. Эффекты блокады: угнетение деятельность сердца (отрицательное инотропное действие, брадикардия, нарушения AV-проведения, угнетение автоматизма). Уменьшают секрецию ренина.
22	3, 5	53	1, 2, 3, 7
23	α – адренорецепторов	54	лабеталол
24	3	55	А-1, 5; Б-2, 3, 4, 6
25	4	56	1, 4, 5
26	3, 4, 5, 6	57	пропранолол (анаприлин); неселективный $\beta_{1, 2}$ - адреноблокатор
27	3, 4, 6	58	4, 5
28	4, 5	59	А-2; Б-3, 4; В-1
29	2, 5	60	1, 2, 3, 4, 5
30	1. изадрин; 2. возбуждение β_1 - адренорецепторов сердца; 3. сальбутамол, фенотерол, тербуталин – селективные бронхолитики, возбуждающие только β_2 -	61	2, 3, 5

	адренорецепторы		
31	1, 5	62	<p><u>Преимущественная локализация</u> - Бронхи, сосуды скелетных мышц, легочные, мозговые и коронарные сосуды, матка.</p> <p><u>Эффекты блокады:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. сужение кровеносных сосудов 2. повышение тонуса бронхов 3. повышение сократительной активности миометрия 4. гипогликемия

4. Средства местной и общей анестезии

4.1. Местные анестетики

Местные анестетики (МА) – вещества, способные обратимо угнетать проведение нервного импульса по нервным волокнам и развитие потенциала действия в других клеточных мембранах.

Действие МА в большей степени проявляется в области окончания афферентных нервных волокон, особенно воспринимающих чувство боли, но они могут блокировать проведение импульса и по двигательным и по вегетативным нервным волокнам.

Местные анестетики нарушают развитие потенциала действия в миоцитах скелетных мышц, кардиомиоцитах, синусном узле.

Наиболее часто препараты применяются для блокады болевых импульсов из определенных областей организма при проведении операций, болезненных диагностических манипуляций, а также для купирования болевых синдромов и лечения аритмий.

Следует учитывать, что для детей минимальные токсические дозы всех местных анестетиков значительно меньше, чем для взрослых.

Классификация местных анестетиков

I. По химической структуре.

1. группа сложных эфиров ПАБК:

- бензокаин (анестезин)
- прокаина гидрохлорид (новокаин)
- тетракаина гидрохлорид (дикаин)

2. группа сложных амидов:

- лидокаин
- бупивакаина гидрохлорид (маркаин)
- артикаин (ультракаин).

II. По практическому применению:

1. *Средства для проведения терминальной анестезии* – анестезин, дикаин, лидокаин.

2. *Средства для проведения инфильтрационной анестезии* – новокаин, лидокаин, бупивакаина гидрохлорид, артикаин;

3. Средства для проведения проводниковой анестезии – новокаин, лидокаин, бупивакаина гидрохлорид, артикаин.

4. Средства для проведения спинальной и эпидуральной анестезии – лидокаин, бупивакаина гидрохлорид, артикаин.

5. Средства для проведения всех видов анестезии – лидокаин.

Лидокаин широко применяется и как противоаритмическое средство.

Местноанестезирующим эффектом также обладают лекарственные средства, которые относятся к другим фармакологическим группам:

- пропранолол (β -адреноблокатор),
- хлорпромазин (нейролептик),
- димедрол (H_1 -блокатор) и др.

III. По выраженности эффекта и длительности действия при парентеральном введении (табл. 8):

1. Низкая выраженность эффекта и длительность действия – **прокаин гидрохлорид**.

2. Средняя выраженность эффекта и длительность действия – **лидокаин**.

3. Высокая эффективность и длительность действия - **тетракаина гидрохлорид, бупивакаина гидрохлорид**.

Фармакокинетика МА. Независимо от места введения, абсорбция выше у детей младшей возрастной группы. Всасывание с места введения зависит от ряда факторов:

1. физико-химические свойства препарата;
2. способ и место введения (*состояние регионарного кровотока*);
3. растворимость в липидах;
4. концентрация раствора и общая доза МА;
5. скорость введения (*повторные инъекции или постоянная инфузия*);
6. степень связывания МА с белками тканей в месте введения;
7. способность препарата оказывать сосудорасширяющее действие (*наличие адреналина в растворе МА*).

У ребёнка до 3 лет имеет место почти мгновенная сосудистая абсорбция анестетика после местной аппликации слизистой глотки (*объясняется значительно большей плотностью кровеносных сосудов этой области у детей раннего возраста*).

Дети, включая новорождённых, способны метаболизировать все клинически используемые МА, при достаточной активности N-ацетилазы.

Распределение и элиминация. Для новорождённых характерен низкий уровень содержания альбумина и α -гликопротеина, сохраняющийся до 6 - 12 месяцев жизни. Это ведёт к увеличению свободной фракции препарата (например, для лидокаина и бупивакаина), но объём распределения у новорождённых значительно выше и это часто компенсирует риск развития токсичности.

При значении pH равным 7,4 приблизительно 75% местного анестетика находится в ионизированной (гидрофильной) форме.

Общее содержание воды составляет 70-80% у новорождённого и 60-65% у взрослого. У новорождённого ребёнка внеклеточная жидкость составляет 45% от веса тела и 35% внутриклеточная жидкость; к двухлетнему возрасту эти показатели постепенно меняются и соответственно составляют 20-25% и 40% от веса (уровень взрослого). Следовательно, объём распределения местных анестетиков выше при рождении и прогрессивно уменьшается с возрастом.

Так как, среднее время полувыведения МА у новорождённого увеличено, существует риск кумуляции (при повторных введениях) или пролонгирование эффекта

Чрезвычайно низкая токсичность прокаина и хлорпрокаина, даже после в/в инъекции, связана с быстрым гидролизом этих препаратов псевдохолинэстеразой плазмы крови. Активность последней у новорождённого составляет 50% от уровня взрослого и достигает максимальной, к концу 1 года жизни.

Существует реальная угроза токсических реакций у детей с врождённым дефицитом псевдохолинэстеразы.

Таблица 8

Сравнительная характеристика местных анестетиков

Препарат	Эффективность (прокаин = 1)	Длительность действия	Показания
Анестезин	-	-	Терминальная анестезия
Новокаин (прокаин)	1	короткая	Инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная, субарахноидальная, вагосимпатическая и паранефральная блокада, язвенная болезнь, геморрой, тошнота
Дикаин	16	продолжительная	Терминальная (офтальмология, отоларингология) субарахноидальная антиаритмическое средство
Лидокаин	4	средняя	Терминальная, инфильтрационная, проводниковая (стоматология), эпидуральная, субарахноидальная, антиаритмическое средство
Бупивакаина г/х	16	продолжительная	Инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная, субарахноидальная
Артикаин	-	средняя	Инфильтрационная, проводниковая (стоматология), субарахноидальная, препарат выбора в акушерской практике

Прилокаин метаболизируется в печени и промежуточные его метаболиты (О-толуидин и др.) отвечают за развитие метгемоглобинемии, поэтому он противопоказан у новорождённых в связи с низкой активностью метгемоглобин – редуктазы.

У новорождённого сниженный плазменный клиренс является результатом увеличения времени полувыведения местных анестетиков и может теоретически создавать риск кумуляции и повышения токсичности при повторных введениях. В тоже время, у детей 1-3 лет плазменный клиренс местных анестетиков выше по сравнению с взрослыми из-за более высокого сердечного выброса и регионарного кровотока (большие размеры печени – 4% от веса тела).

Гипоксия и ацидоз способны повышать токсичность лидокаина и бупивакаина в отношении ЦНС и сердечно-сосудистой системы.

Артикаин (ультракаин). Один из наиболее высокоэффективных современных местных анестетиков, обладает незначительным вазодилатирующим эффектом, поэтому используется с адреналином в разведениях 1:100000 и 1:200000. Имеет короткий латентный период и около 20 минут период полувыведения. Продолжительность действия больше, чем у лидокаина.

Важной особенностью артикаина являются его физико-химические свойства: при низкой липофильности, он быстро проникает внутрь клетки.

Обладает высоким аффинитетом к белкам плазмы крови (до 90-95%), в связи, с чем отличается низкой системной токсичностью.

Через плацентарный барьер проникает в меньшем количестве, чем другие МА, поэтому он считается препаратом выбора в акушерской практике.

Особенностью препарата является его способность вызывать аналгезию, даже при воспалительных заболеваниях полости рта.

Благодаря этим особенностям артикаин получил наибольшее распространение для применения в детской стоматологии и является в настоящее время анестетиком выбора для большинства терапевтических, хирургических и ортопедических вмешательств.

Противопоказано использование артикаина у детей до 4 лет. Нельзя использовать в общей детской хирургической практике лекарственные формы, предназначенные для применения в стоматологии. Не следует вводить внутривенно.

Таблица 9

Сравнительная характеристика местных анестетиков (Ламтусова В.Б., Стягайло С.В., 2003)

Препарат	Эффект к новокаину	Токсичность к новокаину	Длительность анестезии (мин)	Макс. доза, (мг)	Вазодилататорные свойства	Концентрация вазоконстриктора	T _{1/2} (мин)
Новокаин	1	1	30	500	++++	Адр. 1:50000	20
Лидокаин	4	2	60	300	+++	Адр. 1:50000	90
Тримекаин	3	1,5	50	500	+++	Адр. 1:50000	90
Мепивакаин	4	2	50	400	+/-	Адр. 1:200000	90
Прилокаин	4	2	45	400	+	Октапрессин 1:1850000	90
Артикаин	5	1,5	30	500	+	Адр. 1:200000	20-25
Бупивакаин	8	8	до 4 ч.	175	++	Адр. 1:200000	-
Этидокаин	8	7	до 4 ч.	175	+	Адр. 1:200000	-

Аналоги артикаина и лекарственные формы:

- Альфакаин – картриджи по 1,8 мл.
- Ультракаин – ампулы 1 и 2% р-ры по 2, 5 и 20 мл., капсулы по 1,7 мл.
- Ультракаин форте – капсулы по 1,7 мл, ампулы по 2 мл.

Для достижения гарантированного полного обезболивания и минимизации токсического действия следует применять у детей наиболее эффективные и безопасные современные местноанестезирующие препараты на основе артикаина, мепивакаина или лидокаина, ограничив дозировку используемых препаратов.

Лидокаин и Мепивакаин – максимальная доза 1,33 мг препарата на 1 кг массы тела ребенка (например: ребенок массой 20 кг, пятилетнего возраста. $1,33 \text{ мг} \times 20 = 26,6 \text{ мг.}$, что соответствует 1,3 мл. 2% раствора лидокаина).

Артикаин - максимальная доза 7 мг препарата на 1 кг массы тела ребенка.

Сравнительную активность местных анестетиков см. табл. 8, 9.

Одним из последних нововведений в детской практике является *равновесная смесь местных анестетиков в виде эмульсии (РСМА)*, приготовленная из **прилокаина** и **лидокаина**. Она вызывает анестезию кожи при аппликации с давящим пластырем и значительно облегчает проведение венепункции даже у очень маленьких детей. Недавно введен в практику местного обезболивания крем «Аметоп» на основе аметокаина.



Другой новый препарат для детей «**Кальгель**» (на основе лидокаина), который рекомендуется к применению у детей с 3-х месячного возраста для снятия боли, возникающей при прорезывании зубов, а также обладает легким антисептическим эффектом.

Необходимо помнить, что возможная системная абсорбция препарата, даже ниже токсического уровня, может вызвать метгемоглобинемию у маленьких детей. При повторном наложении смеси, а также при повреждении кожи в области аппликации метгемоглобинемия может возникнуть и у детей старшего возраста.

Побочные эффекты МА, связанные с резорбтивным действием

1. Центральная нервная система (ЦНС более чувствительна к местным анестетикам, чем сердечно-сосудистая):

а) малые токсические реакции – головокружение, шум в ушах, головная боль, сонливость или эйфория, двигательная заторможенность, тошнота, онемение языка, мелькание «мушек» перед глазами.

б) большие токсические реакции: клонико-тонические судороги, потеря сознания, нарушение дыхания; кардиотоксичность (*гипотензия, коллапс, АВ – блокада, желудочковые аритмии и фибрилляция*)

2. Ганглиоблокирующий эффект – связан с достаточно высокой чувствительностью преганглионарных нервных волокон к действию МА. Отмечается снижение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов и снижение артериального давления. При *генетической ферментопатии (снижение активности бутирилхолинэстеразы)* нарушается метаболизм МА группы сложных эфиров. В этих случаях даже при правильном использовании анестетиков у пациента может развиваться тяжелый коллапс

3. Аллергические реакции развиваются, как правило, от применения группы сложных эфиров.

4. Метгемоглобинемия.

5. Снижение антибактериальной активности сульфаниламидных препаратов при одновременном использовании новокаина, так как в результате его метаболизма образуется ПАБК. Эффект наиболее выражен при местном применении препаратов.

Факторы риска развития токсического действия МА:

- беременность;
- нарушение газового состава крови – *гипоксемия, гиперкапния;*
- нарушение кислотно-щелочного равновесия – *ацидоз;*
- гиповолемия;
- гипопротеинемия;
- анемия, нарушение функции печени и почек.

Проведение детоксикации:

1. *Ингаляция кислорода, а при необходимости ИВЛ.*
2. *Внутривенно 100-150 мг тиопентала или 5-20 мг диазепамы – для купирования судорожного синдрома, если он длится более 15-20 секунд.*
3. *Для устранения артериальной гипотензии и/или снижения деятельности сердца – внутривенно 15-30 мг адреналина, норадреналина или эфедрина.*

Абсолютные противопоказания к регионарной анестезии у детей:

1. инфекция в месте пункции (кожная инфекция, септицемию, менингиты);
2. повышенная кровоточивость;
3. аллергия на местные анестетики (чрезвычайно редкое состояние у детей);

4. активные прогрессирующие неврологические заболевания и судороги, не поддающиеся фармакологической коррекции;
5. низкий сердечный выброс, гипоксия и ацидоз (изменение фармакокинетики и фармакодинамики МА увеличивает риск токсичности);
6. отказ родителей или самого ребёнка от регионарной анестезии.

Взаимодействия:

Лекарственные средства, увеличивающие длительность действия МА.

1. Адреналин – увеличивается длительность действия МА в месте введения и повышается выраженность местноанестезирующего эффекта, снижается системное действие МА. Рекомендуемые концентрации у детей: 1:200000 (5мкг/мл), у новорожденных и грудных – 1:400000.

У детей в отличие от взрослых добавление адреналина к бупивакаину значительно пролонгирует длительность эффекта анестетика и, чем моложе ребёнок, тем более выражен эффект адреналина.

3. Опиоидные анальгетики и клофелин – используются с начала операции или в послеоперационном периоде в комбинации с местными анестетиками (*значительное пролонгирование эффекта*).

4. Верапамил и нифедипин увеличивают кардиотоксичность лидокаина и бупивакаина (*синергический миокардиальный эффект - взаимодействие бупивакаина с кальциевыми каналами*).

Другие взаимодействия:

1. Нейролептики (дроперидол, галоперидол и др.) – развитие выраженной артериальной гипотензии, тахикардии.

2. Местные анестетики, снижают антибактериальную активность сульфаниламидов, так как значительно увеличивается концентрация ПАБК.

Влияние других факторов:

1. Выраженность действия МА резко снижается в тканях с низкими значениями рН, что наиболее часто отмечается в очаге нагноения и воспаления.

2. Бензофуорокаин – нельзя набирать в один шприц с тиопенталом-натрия, а также другие растворы препаратов, обладающих щелочной реакцией.

4.2. Средства для ингаляционного наркоза

В детской анестезиологии абсолютное большинство оперативных вмешательств, включая самые «малые» и диагностических исследований проводится в условиях общей анестезией.

У детей более быстро происходит как вхождение в наркоз, так и выход из него. Это обусловлено меньшей величиной функциональной остаточной ёмкости лёгких по сравнению с массой тела и большим тканевым кровотоком головного мозга, сердца, печени и почек. Так, зоны с разветвленной сосудистой сетью у взрослых составляют 10% по сравнению с 22% у детей.

Общее обезболивание у детей должно обязательно сопровождаться «выключением» сознания или состоянием полного эмоционального безразличия, так как психологическая травма, связанная с операцией, может отразиться на их дальнейшем здоровье (у 2 – 7 % детей остаются ночные страхи, энурез, заикание).

В связи с более низким порогом моторной реакции на боль, степень обезболивания требуется выше, чем у взрослых, а вегетативные реакции устраняются при большей глубине наркоза.

Осложнения во время наркоза и в посленаркозный период у детей могут отличаться от таковых у взрослых. Так, например, в глубоком наркозе у детей младших возрастных групп может нарушаться функция почек с накоплением воды в организме. Болевое раздражение может вызвать у старших детей шок, а у новорожденных его эквивалент – дыхательную недостаточность.

Ингаляционное средство в процессе вентиляции поступает в альвеолы, общая поверхность которых у детей составляет более 90м². Постепенно парциальное давление (напряжение) анестетика повышается, и из легких вместе с кровью он поступает во все ткани. При этом в таких органах, как мозг, печень, почки, сердце напряжение анестетика растет быстро, параллельно увеличению его концентрации в легких. В мышцах и, особенно в жировой ткани, напротив, напряжение анестетика, растет очень медленно.

Определенную роль в развитии ингаляционной анестезии у взрослых и ребенка имеет свойства препарата и его метаболизм (табл. 10).

Более важное влияние оказывает растворимость анестетика в крови - так называемый коэффициент растворимости Освальда.

Таблица 10

Физико-химические свойства ингаляционных анестетиков

Показатели	Дезфлюран	Севофлюран	Изофлюран	Энфлюран	Галотан	Закись азота
Коэффициент растворимости Освальда (кровь/газ)	0,4	0,6	1,4	1,9	2,3	0,5
t° кипения	23,5	58,5	48,5	56,5	50,2	-89,0
МАК O ₂ (%)	6,0/7,2	1,7/2,0	1,2	1,6	0,75	105
Метаболизм	0-0,2%	2-3%	0,2%	2-3%	20%	около 0

Растворимость средств ингаляционной анестезии или низкая (дезфлюран, севофлюран, закись азота), или высокая (галотан, изофлюран, энфлюран). В отличие от них мало используемые сегодня эфир, метоксифлюран и хлороформ имеют очень высокую растворимость.

Чем выше растворимость анестетика в крови, тем больше времени требуется для достижения равновесной концентрации. Поэтому при использовании у детей препаратов с высокой степенью растворимости используют концентрации заведомо большие, чем требуется для развития

анестезии, а по достижении необходимой глубины вдыхаемую концентрацию снижают. Этого не требуется для низко растворимых анестетиков.

Надо отметить, что анестетическая эффективность ингаляционных анестетиков в значительной степени зависит от возраста (считается, что МАК снижается с увеличением возраста). У детей, особенно грудных, МАК ингаляционных анестетиков значимо выше, чем у взрослых пациентов. Для поддержания одинаковой глубины анестезии у грудных детей требуется приблизительно 30%-ное увеличение концентрации анестетика, по сравнению с взрослыми (*причины остаются неясными*).

По силе действия, в соответствии с МАК (табл. 10) анестетики могут быть распределены в следующей убывающей последовательности: **галотан, изофлюран, энфлюран, севофлюран и дезфлюран**.

С помощью закиси азота достичь МАК невозможно, поэтому её используют лишь как компонент анестезии.

Новорожденным требуется меньшая концентрация анестетика, чем старшим детям, а у последних на 30% выше, чем у взрослых. Предполагается, что это обусловлены недостаточным уровнем развития центральной нервной системы, а также различиями в выработке прогестерона и эндорфина у различных возрастных групп.

Характеристика препаратов

В структуре общих анестезий **ингаляционные средства** у детей используются значительно чаще, чем у взрослых пациентов.

Наиболее популярным анестетиком в России является **галотан (фторотан)**, который обычно применяется в сочетании с закисью азота.

Новые ингаляционные анестетики дезфлюран и севофлюран в России пока не используются.

Галотан (фторотан). Безопасный в отношении воспламеняемости. Широко используют у новорожденных и детей младших возрастных групп при обезболивании, для проведения манипуляций на бронхах без миорелаксантов, для проведения катетеризации полостей сердца в небольших количествах в условиях нейролептаналгезии.

Учитывая низкую анальгетическую активность, его обычно комбинируют с закисью азота или наркотическими анальгетиками.

Галотан у детей вызывает постепенную, в течение 1-2 минут, потерю сознания и обеспечивает плавное вхождение в наркоз, не раздражает слизистые оболочки дыхательных путей.

Сердечно-сосудистая система детей менее чувствительна, чем у взрослых к действию фторотана, однако в высоких концентрациях галотан угнетает сократительную деятельность миокарда, часто уменьшает ЧСС, снижает периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление. Факторами риска в этих случаях является обезвоживание и большая кровопотеря. При условии чрезмерно быстрой подаче фторотана, может наступить внезапная гипотензия, остановка сердца.

Заметно увеличивает мозговой кровоток. Поэтому противопоказан у детей с повышенным внутричерепным давлением.

Отличается от других галогенсодержащих анестетиков тем, что он резко повышает чувствительность к экзогенным катехоламинам, поэтому их введение в ходе анестезии галотаном противопоказано (*в случае необходимости на фоне анестезии галотаном нужно использовать дозу адреналина менее 10 мкг/кг*).

Галотан стимулирует β – адренорецепторы бронхов и обладает отчетливым бронхолитическим действием. В связи с этим он может быть особенно полезен у детей с бронхиальной астмой. Вместе с тем, галотан воздействует на дыхание – снижает дыхательный объем, увеличивает частоту дыхания, вызывает задержку углекислоты. Дети (кроме новорожденных), менее чувствительны к угнетающему действию препарата на дыхание.

Примерно 20% галотана подвергается окислению в печени с образованием токсических метаболитов (*3-флюоро-ацетил-этаноламид, хлоро-бромдифлюоро-этилен и 3-флюоро-ацетиловая кислота*), которые выводятся из организма в течение трех недель (возможна дисфункция печени – «галотановый гепатит»). *Механизм дисфункции печени неясен, но существует несколько теорий, включая метаболическую и иммунологическую. У детей развивается чрезвычайно редко. Тем не менее, использование галотана не может быть рекомендовано у детей с патологией печени.*

Энфлюран (этран). Его растворимость кровь/газ (табл. 10) немного ниже, чем у галотана, индукция и выход из анестезии происходят чуть быстрее, однако он менее удобен, так как может вести к задержке дыхания, вызвать кашель, ларингоспазм, снижение АД и дыхания. Не должен использоваться у детей, страдающих эпилепсией, особенно при управляемой вентиляции в силу того, что снижает порог судорожной активности.

Кардиодепрессивный эффект выражен больше, чем у галотана, однако он в 3 раза меньше его повышает чувствительность к экзогенным катехоламинам и поэтому может быть использован у детей, получающих адреналин.

Изофлюран. Еще менее растворим, чем энфлюран (табл. 10). Анестезия более управляема, а наступление наркоза и восстановление быстрее, чем у галотана. Обладает анальгетическим действием и чаще используется для поддержания анестезии.

В отличие от галотана и энфлюрана не оказывает существенного влияния на миокард, не сенсibiliзирует миокард к катехоламинам, не повышает внутричерепное давление.

К недостаткам изофлюрана следует отнести наличие раздражающего запаха, увеличение секреции дыхательных путей, кашля и достаточно частые (более 20%) случаи ларингоспазма у детей. Поэтому есть рекомендации о проведении индукции у детей с помощью галотана с последующим переходом на изофлюран.

Севофлюран - ингаляционный анестетик последнего поколения. Имеет приятный запах, не раздражает верхние дыхательные пути.

Слегка снижает системное артериальное давление и практически не влияет на частоту сердечных сокращений и внутричерепное давление, выделяется быстрее галотана.

Вводный наркоз протекает быстро и мягко, поэтому он является идеальным препаратом для ингаляционной анестезии у детей.

Закись азота. Бесцветный газ тяжелее воздуха с характерным запахом и сладковатым вкусом, не взрывоопасен. Используется как газ-носитель для более мощных анестетиков. Фактически не имеет запаха и позволяет облегчить восприятие других препаратов, которые не обладают этим свойством. Введение в наркоз приятное.

Закись азота имеет низкий коэффициент растворимости, поэтому при ее ингаляции быстро достигается равновесие в альвеолярной концентрации, что ведёт к быстрой индукции и быстрому выходу из наркоза. Очень ценно, что этот ингаляционный анестетик не нарушает внешнее дыхание.

Обладает неплохими анальгетическими свойствами, поэтому используется как компонент ингаляционной анестезии или вместе с внутривенными препаратами у детей, особенно младшего возраста, как хороший анальгетик для вправления вывихов, проведения перевязок, разрезов и дренирования флегмон и абсцессов.

Применяется с кислородом в соотношении не более 3:1.

Так как, закись азота во много раз более растворима, чем азот, который является главным компонентом состава воздуха в закрытых пространствах организма. Поэтому при индукции закись азота может вызвать очень быстрое вытеснение азота, и в связи с этим вызвать выраженное растяжение кишечника, резкое увеличение врожденной легочной эмфиземы или нарастание пневмоторакса. Меры профилактики: сначала производят денитрогенизацию с помощью ингаляции 100% кислорода через маску в течение 4-5 мин, а уже затем начинают ингаляцию закись азота.

Поэтому имеется опасность применения закись азота при пневмотораксе. Кроме того, длительная экспозиция закись азота может привести к развитию миелодепрессии и агранулоцитоза (*закись азота окисляют витамин В12, нехватка которого уменьшает активность метионинсинтазы, необходимой для синтеза ДНК*)

Эфир. Имеет высокий коэффициент растворимости кровь/газ и раздражающий запах. Наступление наркоза более длительное и протекает со стадией возбуждения. Способствует регургитации.

Эфир сохранил свое значение в детской анестезиологии из-за простоты использования, доступности, минимальным депрессирующим действием на дыхание и кровообращение. Однако у детей используют редко, так как раздражает дыхательные пути, усиливает бронхосекрецию, что способствует нарушению внешнего дыхания у детей. До 3-летнего возраста эфирный наркоз трудно «управляем». В течение нескольких минут и даже секунд его концентрация в крови может резко возрасти, что приводит к глубокому угнетению ЦНС.

При выходе из эфирного наркоза возможна гипертермия (встречается чаще у детей до 1 года). Особенно велика ее опасность при обезвоживании, на фоне еще действующего атропина, способствующего снижению потоотделения. Гипертермия может быть причиной судорог (до 25% смертности). За счет быстрого испарения происходит охлаждение дыхательных путей, что приводит к посленаркозной бронхопневмонии. Воспламеняется в воздухе и *взрывоопасен в кислороде (!)*.

Циклопропан. Используется у детей с нарушениями функции печени и у детей с миастениями. Возможно угнетение дыхания, длительное сохранение рефлексов, отсутствие анальгезии и состояние гиперрефлексии.

Таблица 11

Фармакологическая характеристика ингаляционных (галогеновых) средств, используемых в России

Характеристика	Галотан	Энфлюран	Изофлюран
Депрессия миокарда	+	++	+
Периферическое сосудистое сопротивление	уменьш.	–	уменьш.
Вазомоторная активность	уменьш.	+	уменьш.
Активность симпатической нервной системы	уменьш.	уменьш.	–
Чувствительность к катехоламинам	увелич.	–	–
Уровень глюкозы в крови	увелич.	уменьш.	–
Внутричерепное давление	увелич.	увелич.	увелич.
Диаметр бронхов	увелич.	увелич.	–
Гепатотоксичность	+	+	–
Нефротоксичность	–	+	–
Анальгезия	–	+	+
Потенцирование миорелаксантов	увелич.	увелич.	увелич.

Нежелательные проявления ингаляционных препаратов (табл. 11):

1. Кардиодепрессивный эффект. Особенно выражен у новорожденных. В педиатрии существует тонкая грань между анестезией и депрессией сердечно-сосудистой системы. **Сердечный выброс у детей в основном зависит от частоты сердечных сокращений**, поэтому некоторые депрессивные эффекты ингаляционных анестетиков могут быть уменьшены введением атропина;

2. Увеличение активности недеполяризирующих миорелаксантов;

3. Повышение внутричерепного давления (*опасность набухания мозговой ткани*);

4. Угнетение дыхания. Дыхательный центр у детей более чувствителен к угнетающим воздействиям общих анестетиков, а проницаемость ГЭБ у них выше, чем у взрослых. У детей младших возрастных групп ребра расположены горизонтально, вспомогательная мускулатура развита слабо, поэтому у них практически невозможно увеличение глубины дыхания (*урежение дыхания у взрослых может компенсироваться его углублением*).

5. Нельзя забывать и о таком потенциально опасном, хотя и достаточно редком качестве галогенсодержащих анестетиков – **злокачественной гипертермии** (появление ригидности скелетной мускулатуры параллельно с прогрессирующим увеличением температуры тела после вдыхания летучих анестетиков). У детей она развивается чаще (1 случай на 15000-50000), чем у взрослых (1 случай на 50000-100000 больных).

У детей с энзимопатиями легко развиваются коматозное состояние и судороги. Велика опасность развития судорог и у детей с врожденной патологией костно-суставной и мышечной систем (косоглазие, миопатия).

Нарушения внешнего дыхания в сочетании с метаболическим ацидозом, который может быть вызван большинством общих анестетиков значительно легче, чем у взрослых, приводит к сдвигам кислотно-щелочного равновесия, нарушения которого к тому же труднее корректировать у детей из-за недостатка щелочных резервов.

Из многочисленных общих анестетиков, которыми в настоящее время располагает медицина, для детей предпочтительнее препараты с быстрым и коротким действием, т.е. легко управляемые.

- в группе от 0 до 3 лет используют в основном ингаляционные анестетики – фторотан и закись азота,
- от 3 лет и старше – барбитураты, пропанидид, кетамин и редко – эфир, циклопропан.

4.3. Средства для внутривенного наркоза

Использование их в педиатрической анестезиологии стало возможным в последние два десятилетия в связи с появлением новой генерации внутривенных анестетиков и анальгетиков. Они используются как для индукции, так и для поддержания анестезии.

Эти средства должны обладать следующими требованиями:

1. быстрота наступления эффекта (в течение минут или даже менее);
2. высокая растворимость в липидах и быстрое проникновение через ГЭБ;
3. низкая вязкость, обеспечивающая легкость введения и безболезненность инъекции;
4. возможность использования в режиме капельного введения;
5. минимальное угнетение кардио-респираторной функции;
6. отсутствие побочных явлений в виде судорожных проявлений;
7. быстрое и полное восстановление после наркоза и др.

На сегодняшний день в педиатрической анестезиологии используются **барбитураты, кетамин, бензодиазепины и пропофол**. Все они в разной степени оказывают влияние на дыхание, внутричерепное давление и гемодинамику детского организма.

Незрелый гематоэнцефалический барьер и сниженная способность метаболизировать лекарства повышают чувствительность новорожденных к барбитуратам и опиоидам, поэтому им требуются меньшие дозы для до-

стижения желаемого фармакологического эффекта. Дети младше 6 месяцев в большей степени склонны к угнетению дыхания под действием опиоидов. При назначении этих препаратов необходимо тщательно следить за частотой дыхания ребенка.

Тиопентал натрия препарат короткого действия, не обладает анальгетическими свойствами, хотя и снижает порог болевой чувствительности. 1 и 2% растворы у детей до года используются достаточно редко и в основном для индукции в/в по 5-6 мг/кг, у новорожденных 3-4 мг/кг. Потеря сознания наступает через 20-30 сек., и продолжается 3-5 мин. Поддерживающие дозы составляют 0,5-2 мг/кг.

У детей старше 5 лет их используют для вводного наркоза (1% раствор внутривенно, медленно), до 2-х лет 0,5% раствор внутривенно. Иногда барбитураты вводят ректально.

Тиопентал натрия хорошо растворим в липидах, и характеризуется быстрым распределением и медленным выведением. Обладает умеренной способностью связывания с белками, особенно альбуминами (свободная фракция составляет 15-25%).

Учитывая тот факт, что у детей меньше содержание альбуминов в плазме крови, чем у взрослых, им необходимо вводить препараты особенно медленно, чтобы они с большей степенью успели связаться с белками, тем более что «свободные» барбитураты у детей значительно легче проходят ГЭБ. При наркозе барбитуратами у детей рано выключается сознание, а анальгезия почти не возникает. Вегетативные рефлексы сохраняются долго, может быть даже гиперрефлексия, во время которой любое вмешательство может вызвать нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, вплоть до остановки сердца. Особенно усиливаются рефлексы с глотки и гортани.

У детей барбитураты обезвреживаются в печени полностью и в 2 раза быстрее, чем у взрослых. В результате метаболизма образуются неактивный метаболит (углекислый тиопентал) и очень небольшое количество этаминала. Премедикация промедолом у детей позволяет на 1/3 уменьшить индукционную дозу.

Побочные эффекты:

1. угнетающее влияние на дыхание (у детей легко возникает апноэ). Является основной причиной ограничения применения барбитуратов в детской анестезиологии;

2. аллергические реакции;
3. сердечная недостаточность;
4. ваготонические эффекты (брадикардия, бронхо – и ларингоспазм);

5. повышение рефлекса с глотки;

6. кашель, икота.

Оксибутират натрия – натриевая соль γ – оксимасляной кислоты (ГОМК). Занимает особое место в педиатрии – используют очень широко

как анестетик с медленным и длительным действием для проведения хирургических операций и поддержания анестезии.

При внутривенном применении около 100 мг/кг эффект развивается через 10-15 мин., а при внутримышечном (120-130 мг/кг) – через 30 мин.

В детской анестезиологии используют главным образом для базисного наркоза. С этой целью его можно вводить внутрь – 5% р-ре глюкозы в дозе 150 мг/кг. Эффект проявляется через 30 мин и длится около 1,5-2 ч.

Действие на сердце практически отсутствует, имеются элементы ноотропной активности. Очень ценная способность ГОМК повышать использование кислорода тканями и предупреждать развитие метаболического ацидоза, который возникает при других видах обезболивания. Поэтому часто оксибутират натрия у детей используют вместе с бензодиазепинами, промедолом или барбитуратами, а для поддержания анестезии с ингаляционными анестетиками.

В детской практике хорошо сочетать оксибутират натрия с нейролептаналгезией. Минимизирует опасность гипоксии, связанной с угнетением дыхания и ригидностью грудной клетки, вызванной фентанилом. Предупреждает извращенную реакцию на дроперидол у особо возбудимых детей, продлевает посленаркозную анальгезию до 6–10 часов.

Оксибутират натрия используют при длительных пластических операциях по поводу некоторых врожденных пороков, при пересадке тканей, ринотонзилэктомии (*частой операции у детей*).

При введении наркотических доз оксибутирата натрия у детей иногда отмечается неустойчивое дыхание (дыхательная аритмия), а при длительном введении возможна гипокалиемия.

Кетамин (калипсол, кеталар) - производное фенциклидина. Широко используется в детской анестезиологии, как для индукции, так и для поддержания анестезии. Применяют у детей с 1,5–2-летнего возраста.

Внутривенное введение в дозе 1-2 мг/кг вызывает диссоциативную анестезию, для которой характерны открытые глаза и нистагм. Сохраняются гортанный, глоточный и кашлевой рефлекс, а также мышечный тонус. Эффект развивается в течение 30-40 сек и длится около 5 мин.

В целях анестезии у детей используется и внутримышечный способ введения кетамина в дозе 5-10 мг/кг. После в/м введения эффект наступает через 4-5 мин и длится 15-20 мин. Для поддержания анестезии используется в основном в виде постоянной капельной инфузии (0,5-3,0 мг/кг/час.).

Кетамин почти полностью метаболизируется. Очень небольшое его количество выделяется с мочой в неизменном виде. Высокая растворимость в жирах (в 5-10 раз больше, чем тиопентал) обеспечивает его быстрое проникновение в ЦНС. Удаление из мозга происходит также быстро, за счет перераспределения в другие ткани.

За счет симпатической стимуляции, кетамин не снижает АД, что делает его препаратом выбора при шоке.

Кетамин не вызывает значительной депрессии дыхания, сохраняет тонус верхних дыхательных путей, расширяет бронхи, в связи с чем рекомендован для детей астматиков.

Кетамин вызывает повышение внутриглазного и внутричерепного давления. Во время выхода из анестезии у старших детей могут возникать неприятные сновидения и галлюцинации (*профилактика: совместное применение в анестезии бензодиазепинов или пираретама*). Приблизительно у трети детей в послеоперационный период наблюдается рвота. Стимулированная кетаминемией саливация устраняется комбинацией с атропином (0,02 мг/кг).

Особую ценность в детской практике представляет сильно выраженный, более 3-х часов, анальгетический эффект кетамина.

Широко используют для премедикации, проведения нейродиагностики, обработки ожоговых поверхностей. Сохранение рефлексов с глотки и гортани, особенно, кашлевого важно при тонзилэктомии.

Противопоказания: патология ЦНС, связанная с внутричерепной гипертензией, артериальная гипертензия, эпилепсия, психические заболевания, гиперфункция щитовидной железы.

Предион (виадрил) мало токсичен, но в связи с опасностью повреждения вен и развитием обширных флебитов и флеботромбозов, ограниченно применяется у детей. Рекомендуют использование при «больших» операциях по поводу врожденных пороков сердца, так как предион предохраняет сердце от аритмогенного влияния катехоламинов и стабилизирует ритм сердечных сокращений.

Пропанидид у детей вызывает наркоз в дозах больших, чем у взрослых. В основном его применяют для вводного наркоза.

Преимущества перед барбитуратами:

1. сильная анальгезия;
2. независимость кинетики от функции печени;
3. отсутствие метаболических сдвигов и их последствий.

В детской практике его применение ограничивает раздражающее действие на венозную стенку (боль по ходу вены, тромбофлебит) и способность к высвобождению гистамина (опасность у детей с аллергией).

Пропофол (диприван) – новый внутривенный анестетик, с очень быстрым действием, который может использоваться в детской анестезиологии.

Выпускается в виде 1% раствора в 10% эмульсии соевого масла (интралипид). У детей применяется с 1985 г. Пропофол вызывает быструю (в течение 30-40 сек) потерю сознания продолжительность около 4 мин.

Отличительной чертой является быстрый выход из анестезии, в меньшей степени вызывает тошноту и рвоту, чем другие анестетики, и поэтому очень популярен за рубежом для анестезии в детских дневных стационарах.

Пропофол подавляет гортанно-глоточные рефлексы, снижает внутричерепное давление, обладает противорвотным действием, практически

не обладает гистаминоподобным действием и не провоцирует злокачественную гипертермию у детей.

Для детей его дозировки значительно выше, чем у взрослых: рекомендуемая доза для детей младшего возраста - 4-5 мг/кг.

Фармакокинетика. Главный метаболит - конъюгат глюкуроновой кислоты. В крови 98% пропофола находится в связанном с белками состоянии.

Более высокий печеночный кровоток у детей 1-3 лет (*на 20-55% выше, чем у детей старшего возраста*) обеспечивает высокий клиренс пропофола.

Объем распределения у детей 1-3 лет на 30-80% выше, чем у старших и в связи с чем, плазменная концентрация пропофола ниже после однократно введенной дозы.

Побочные эффекты. Боли при инъекции (*желательно предварительное введение лидокаина – 1 мг на 1 мл пропофола*).

У 50% детей пропофол вызывает апноэ, до 30 сек и более, а также снижение артериального давления, сердечного выброса и брадикардию, поэтому анестезия должна сопровождаться мониторингом дыхания и кровообращения.

У детей при анестезии пропофолом возможны двигательные реакции, возбуждение, кашель.

Премедикация назначается детям индивидуально. Седативные препараты назначают при очень сильном беспокойстве и волнении. С этой целью у детей целесообразно использовать **мидазолам** перорально 0.75 мг/кг за 30 минут до анальгезии. При приеме внутрь парентеральной формы горький вкус препарата можно смягчить добавлением ложки эликсира парацетамола.

Также часто используют перорально **диазепам** 0.25 мг/кг. Внутримышечное введение болезненно и часто применение у детей нежелательно.

Атропин можно назначить перорально, внутримышечно, а также внутривенно перед операцией (большинство анестезиологов предпочитают вводить его внутривенно в операционной). Ваголитическая доза атропина (0,03 мг/кг) хорошо переносится и обеспечивает полную защиту от брадикардии и других аритмий у детей до 6 месяцев.

Учитывая, что глубина анестезии часто оценивается по изменениям частоты сердечных сокращений, тахикардия после введения атропина делает подобную оценку более сложной (антивагусное действие). Иногда на этапе выхода из анестезии могут наблюдаться покраснение лица, делирий, беспокойство и возбуждение, вызванные атропином или скополамином.

Кислород - является неотъемлемой частью любой ингаляционной анестезии. Вместе с тем, на сегодняшний день хорошо известно, что гипероксигенация может вести к патологическим эффектам. В ЦНС это приводит к нарушению терморегуляции и психических функций, судорожному синдрому, а в легких вызывает воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и разрушение сурфактанта.

Особенно опасно применение 100% кислорода у недоношенных новорожденных, у которых в связи с этим возникает фиброплазия, приводящая к слепоте. Считается, что у таких детей это связано с резкой вазоконстрикцией сосудов незрелой сетчатки при высокой концентрации кислорода. Поэтому у таких детей противопоказано назначение высоких концентраций кислорода! При необходимости должен проводиться мониторинг с подачей кислорода в концентрациях, сопровождающихся напряжением кислорода артериальной крови не более 80-85 мм ртутного столба. У старших детей при серьезной опасности гипоксии надо по возможности избегать 100% концентрации кислорода, хотя в крайних случаях можно прибегать к его ингаляции не более суток. Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси до 40% может быть использована в течение нескольких суток.

Тестовые задания по теме «Средства местной и общей анестезии. Спирт этиловый»

1. Укажите правильные ответы. Препаратами, сенсibiliзирующими организм к спирту этиловому являются:

1. кофеин
2. сиднокарб
3. тетурам
4. апоморфин
5. метронидазол
6. пирацетам

2. Укажите правильные ответы. При местном применении этиловый спирт:

1. может вызывать привыкание
2. оказывает противомикробное действие
3. оказывает раздражающее действие
4. вызывает коагуляцию белка
5. вызывает анестезию
6. задерживает регенерацию

3. Укажите правильные ответы. Спирт этиловый при резорбтивном действии:

1. угнетает ЦНС
2. оказывает мочегонное действие
3. повышает интеллектуальный уровень и концентрацию внимания
4. резко повышает работоспособность
5. вызывает психическую зависимость
6. вызывает физическую зависимость

4. Укажите правильные ответы. Выберите вещества для внутривенного наркоза:

1. галотан
2. азота закись
3. пропанидид
4. кетамин
5. энфлуран

5. Выберите правильные ответы (А-Б-В) Кетамин:

А.

1. является средством для ингаляционного наркоза

2. препарат для внутривенной и внутримышечной диссоциативной анестезии

3. хирургический наркоз не развивается

Б.

1. при внутривенном введении действует 30-60 секунд

2. вызывает глубокий хирургический наркоз

3. блокирует в ЦНС рецепторы возбуждающих аминокислот

4. преимущественно активирует ГАМК-рецепторы в ЦНС.

В.

1. имеет известное оригинальное название «сомбревин»

2. имеет известное оригинальное название «калипсол»

3. препарат длительного действия

4. препарат ультракороткого действия

6. Укажите правильные ответы. Преимущества ингаляционного наркоза:

1. отсутствие стадии возбуждения

2. быстрое наступление наркоза

3. выраженная II-я стадия наркоза

4. легкая управляемость

5. выраженная миорелаксация

6. возможность применения в амбулаторной практике

7. Заполните схему последовательности стадий эфирного наркоза:

1[] +>2[] +>3[] +>4[]

1. стадия возбуждения

2. стадия хирургического наркоза

3. стадия пробуждения

4. стадия анальгезии

8. Укажите соответствия в способе введения и используемой концентрации спирта этилового при отравлении метиловым спиртом:

способ концентрация

1. внутрь

А. 30%

2. в вену

Б. 70%

В. 96%

Г. 5%

Д. 50%

Е. 0,1%

9. Установите соответствие:

Группы местных анестетиков:

Препараты:

А - для поверхностной анестезии

1. кокаин

Б - для инфильтрационной и проводниковой анестезии

2. дикаин

3. новокаин

4. тримекаин

5. пиромекаин

10. Нерастворимым местным анестетиком, является _____ (впишите название препарата)

11. Найдите ошибки. Формы выпуска анестезина:

1. порошок
2. таблетки
3. суппозиторий
4. присыпки
5. глазные капли
6. раствор в ампулах

12. Укажите ошибку. Препараты для неингаляционного наркоза:

1. гексенал
2. тиопентал
3. метоксифлуран
4. пропанидид
5. натрия оксибутират
6. предион

13. Установите соответствие:

Химические группы:

- А - производное бензойной кислоты
Б - производное ПАБК
В - замещенные анилиды

Препараты:

1. кокаин
2. дикаин
3. новокаин
4. анестезин
5. лидокаин
6. пиромекаин
7. тримекаин

14. При любых видах местного обезболивания используют _____, который обладает и мощным _____ действием (*впишите недостающие слова*)

15. Укажите ошибку. Средства для ингаляционного наркоза:

1. эфир
2. предион
3. фторотан
4. азота закись
5. циклопропан
6. метоксифлуран

16. Установите соответствие:

Химические группы:

- А - новокаин для инфильтрационной анестезии
Б - новокаин для проводниковой анестезии

концентрации:

1. 0,025 %
2. 0,05 %
3. 1 %
4. 2 %

17. Укажите правильные ответы. Неингаляционные наркозные средства:

1. вводятся подкожно
2. вводятся внутривенно
3. используют для основного наркоза
4. используют для вводного наркоза
5. дают хорошую глубину наркоза

18. Установите соответствие:

Группы местных анестетиков:

- А - только для поверхностной анестезии
- Б - для инфильтрационной и проводниковой анестезии
- В - для всех видов анестезии

Препараты:

- 1. новокаин
- 2. кокаин
- 3. лидокаин
- 4. дикаин
- 5. тримекаин
- 6. анестезин

19. Установите соответствие:

Группы местных анестетиков:

- А - короткого действия (5-10 мин.)
- Б - средней длительности (20-40 мин.)
- В - длительного действия

Препараты:

- 1. натрия оксибутират
- 2. пропанидид
- 3. кетамин
- 4. гексенал
- 5. тиопентал
- 6. предион

20. Отметьте, в каком случае описана сущность синаптической, липоидной теории наркоза и теории водных микрокристаллов:

А – стабилизация постсинаптического потенциала нервных клеток исключает межнейронную передачу импульсов в ЦНС;

Б – наркотические средства обладают высокой растворимостью в масле, нервная ткань содержит большое количество липидов, поэтому анестетики диффундируют в нервную ткань;

В – наркотическое средство вступает во взаимодействие с молекулами воды в синапсе; образующиеся микрокристаллы льда представляют собой «ловушку» для ионов натрия; вокруг полярных групп наркотического средства концентрируются кристаллогидраты («ловушки» для ионов натрия), натрий не поступает внутрь нейрона, в результате чего не возникает потенциал действия.

21. Определите ингаляционное наркотическое средство.

А – воспламеняется, взрывоопасно; наркоз характеризуется выраженной стадией возбуждения, длительным периодом пробуждения, раздражением дыхательных путей, ларинго- и бронхоспазмом; в посленаркотическом периоде - бронхопневмония;

Б – обладает узкой шириной наркотического действия, выраженным гипотензивным действием, угнетает дыхание, снижает сократимость миокарда, повышает чувствительность сердца к катехоламинам.

22. Укажите правильный ответ. К производным какой химической группы относится оксибутират натрия:

- 1. производное барбитуровой кислоты
- 2. производное фенилуксусной кислоты
- 3. препарат стероидной структуры
- 4. производное ГОМК
- 5. производное циклогексана

23. Укажите соответствие:

химическую принадлежность

- А) барбитураты
- Б) пиперидины

препараты:

- 1. этаминал натрия
- 2. фенобарбитал

- В) бензодиазепины
- Г) альдегиды
- 3. ноксирон
- 4. нитразепам
- 5. хлоралгидрат

24. Укажите правильные ответы. Средства для наркоза:

- 1. выключают сознание
- 2. угнетают большинство рефлексов
- 3. избирательно угнетают только некоторые центры ЦНС
- 4. не влияют на тонус скелетной мускулатуры
- 5. подавляют чувствительность
- 6. применяются при отравлении этиловым спиртом

25. Укажите правильные ответы. Препараты для наркоза ультракороткого действия:

- 1. тиопентал натрия
- 2. пропанидид
- 3. кетамин
- 4. гексенал
- 5. натрия оксибутират

26. Укажите правильные ответы. Натрия оксибутират обладает следующими видами действия:

- 1. седативным
- 2. спазмолитическим
- 3. ганглиоблокирующим
- 4. снотворным
- 5. противосудорожным
- 6. антигипоксическим

27. Укажите правильные ответы. Препараты, применяемые в современном наркозе и позволяющие уменьшить дозу наркотических средств:

- 1. психостимуляторы
- 2. миорелаксанты
- 3. транквилизаторы
- 4. М-холиноблокаторы
- 5. нейролептики
- 6. наркотические анальгетики
- 7. аналептики

28. Укажите правильные ответы. Преимущества внутривенного наркоза:

- 1. легкая управляемость
- 2. наличие стадии возбуждения
- 3. отсутствие стадии возбуждения
- 4. быстрое наступление наркоза
- 5. возможность применения в амбулаторной практике

29. Укажите правильные ответы. Недостатки внутривенного наркоза:

- 1. плохая, слабая управляемость наркозом
- 2. быстрое наступление наркоза
- 3. легкая управляемость наркозом
- 4. выраженная 2 стадия наркоза

5. недостаточная миорелаксация

30. Укажите правильные ответы. Ученые, внесшие вклад в открытие и внедрение в практику различных видов наркоза:

1. И.П. Павлов
2. Н.И. Пирогов
3. Н.П. Кравков
4. В. Мортон
5. В.А. Сергюрнер
6. В.К. Анрен
7. А.А. Вишневский

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	3, 5	16	А _{1,2} ; Б _{3,4}
2	2, 3, 4	17	2, 4
3	1, 2, 5, 6	18	А _{1,4,6} ; Б _{1,3,5} ; В ₃
4	3, 4	19	А _{2,3} ; Б _{4,5,6} ; В ₁
5	А _{2,3} ; Б _{1,3} ; В _{2,4}	20	А- синаптическая теория наркоза Б – липоидная В – теории водных микрокристаллов
6	1, 2, 6	21	А- эфир; Б – фторотан
7	1[4] +>2[1] +>3[2] +>4[3]	22	4
8	1-А; 2-Г	23	А _{1,2} ; Б ₃ ; В ₄ ; Г ₅
9	А _{1,2,5} ; Б _{3,4}	24	1,2, 5
10	анестезин	25	2, 3
11	5, 6	26	1, 4, 5, 6
12	3	27	2, 3, 5, 6
13	А ₁ ; Б _{2,3,4} ; В _{5,6,7}	28	3, 4, 5
14	лидокаин; противоритмическим действием	29	1, 5
15	2	30	2, 3, 4.

5 Снотворные и противосудорожные средства. Нейролептики. Транквилизаторы

5.1. Средства, применяемые при нарушениях сна

Сон - жизненно важное состояние мозговой деятельности, представляющее собой фазу двуединого цикла «бодрствование – сон». Его можно представить как состояние с циклически наступающим отключением сознания, сочетающимся с неподвижностью. Недостаток ночного сна (инсомния) может вызывать излишнюю сонливость днем.

Недостаточность сна в виде бессонницы грозит взрослому и ребенку различными нарушениями психики (нервозность, депрессии), развитием сердечно-сосудистых заболеваний (аритмии, стенокардия), склонностью к ранним инсультам и инфарктам, сильными приступами головных болей,

ухудшением зрения, снижением работоспособности и успеваемости в школе и т.д.

Классификация расстройств сна:

1. трудности при засыпании (невозможность заснуть в течение 30 мин);
2. расстройства сна, связанные с частыми пробуждениями (за ночь 6 раз и более). По статистике – самые частые нарушения сна.
3. короткий сон (менее 6 ч).

Бессонница это не самостоятельное заболевание. Это неспособность спать (симптом – «не может заснуть»).

Клиническая классификация нарушений сна (по расширенным симптомам):

Психологическая бессонница

Причины: эмоциональные «горки»: быстрая смена настроения в связи с семейными, финансовыми, рабочими проблемами и неприятностями; ожидание приближающего события; анализ прошедшего дня; недовольство жизнью, а также различные фобии, беспокойства, депрессии.

Психофизиологическая (вторичная) бессонница

Причины:

- соматические заболевания: головная боль, астма, сахарный диабет, артриты, язвенная болезнь, гипертония;
- употребление алкоголя, курение, переизбыток перед сном;
- злоупотребление приемом возбуждающих (кофеин, эфедрин, амфетамин и др.) и наркотических веществ (марихуана, кокаин и др.)
- пребывание в больнице и восстановление после операций;
- беременность, менопауза.

Расстройства сна, вызванные смещением суточных ритмов:

- синдром «отложенной фазы сна»- позднее засыпание и трудное раннее пробуждение ("совы", юношеская бессонница);
- синдром «ранней фазы» сна - раннее засыпание и раннее пробуждение ("жаворонки", старческая бессонница);
- смена часовых поясов;
- работа в разные смены
- смена сезонов года (зимняя «грусть» - депрессия).

Другие расстройства сна:

- нарколепсия - выраженная дневная сонливость, приступы мышечной слабости (наследственное заболевание);
- перерыв в дыхании – «**апноэ**» (часто сопутствует ночной ХРАП) приводит к излишней сонливости на следующий день. Больше подвержены мужчины (опасность инсульта!)
- периодические движения конечностей – «**миоклонус**».

Таблица 12

Разрешенные к применению в России снотворные средства

<i>Химическая группа</i>	<i>Международное название</i>	<i>Торговое название</i>
Бензодиазепины	Нитразепам	эуноктин, неозепам, радедорм
	Диазепам	седуксен, сибазон, реланиум
	Феназепам	феназепам
	Тазепам	нозепам, оксазепам
	Медазепам	мезапам, рудотель
	Темазепам	сигнопам
	Бротизолам	лендормин
	Флуразепам	дальман
	Триазолам	хальцион
	Флунитрозепам	рогипнол
Барбитураты	Фенobarбитал	Люминал
	Амobarбитал	Эстимал
	Циклобарбитал	в комбинации с диазепамом «Реладорм»
Хиназолины	Метаквалон	дормиген
Бромуреиды	Бромизовал	бромизовал
Имидазопиридины	Золпидем	ивадал
Циклопирролоны	Зопиклон	имован
Этаноламины	Доксиламин	донормил

Снотворные с наркотическим действием:

Барбитураты (табл. 12) запрещены в развитых странах, исключены из списка основных лекарств ВОЗ, т.к. характеризуются высокой вероятностью психической и физической зависимости по алкогольному типу и наличием опасных побочных эффектов.

Недостатки барбитуратов:

1. Непродолжительный период эффективного воздействия на организм (несколько дней).
2. Медленное выведение ($T_{1/2}$ 20-40 час) и накопление (выраженное дневное последствие).
3. Изменяют структуру сна (соотношение структур быстрого и медленного сна).
4. Нежелательные побочные эффекты (прерывистый сон, кошмары).
5. Развитие устойчивости при многократном применении.
6. Развитие психической и физической зависимости.
7. Узкая широта терапевтического действия.
8. Сложность комбинированного применения с другими лекарственными средствами (потенцирующая способность). Ускоряют микросомальный метаболизм самих себя и сопутствующих лекарств, что приводит к непредсказуемым взаимодействиям.

Большое значение в педиатрии имеет индукция ферментов печени фенобарбиталом в дозах, ниже снотворных, что широко используется для улучшения обезвреживания билирубина при гемолитической желтухе новорожденных. Фенобарбитал назначается беременным женщинам с Rh-несовместимостью перед родами для стимуляции обезвреживающей функции печени, плода.

Необходимо помнить, что все барбитураты в той или иной степени угнетают дыхание.

Следует избегать длительного назначения фенобарбитала беременным, особенно в первом триместре (**высокая тератогенность!**)

Фенобарбитал выделяется с молоком матери, поэтому грудные дети, матери которых принимают фенобарбитал, должны получать донорское молоко.

Метаквалон (дормиген). Не нарушает структуру сна. В остальном похож на барбитураты (Т $\frac{1}{2}$ 20–40 час).

Ивадал (золпидем, *таблетки покр. оболоч.* – 10 мг) – селективный блокатор w-рецепторов ГАМК-комплекса:

- укорачивает время засыпания, поэтому применяется при нарушении засыпания;
- уменьшает число ночных пробуждений (при ночных и ранних пробуждениях);
- начало действия – от 30 мин до 2 час;
- курс не более 4-х недель; до 4-х недель не вызывает привыкания, амнезии и дневного последствия (сонливости);
- не индуцирует ферменты печени;
- противопоказания: до 15 лет, беременность, лактация, миастения.

Имован (зопиклон) – эффективное снотворное нового класса химических соединений – циклопирролонов. Взаимодействует с ГАМК и связывается только с рецепторами ЦНС. Таб. по 7,5 мг.

Особенности:

- вызывает сон, близкий к естественному;
- имеет идеальный для снотворных Т $\frac{1}{2}$ 4–6 ч;
- не кумулирует и отсутствует последствие;
- освежающее пробуждение и сохранение дневной активности;
- применяется при многих видах бессонницы (затруднение засыпания, ночные и ранние пробуждения, вторичные нарушения сна при психических расстройствах);
- противопоказан при беременности и детям до 15 лет;
- курс лечения не более 4 недель.

Побочное действие: ощущение горького или металлического привкуса во рту, аллергическая реакция (редко), не рекомендуется одновременный прием алкоголя.

Донормил (доксиламин) – антагонист H₁- гистаминорецепторов. По эффективности сравним с бензодиазепинами. Вызывает М-холиноблокирующее действие. Выпускается в виде шипучих, растворимых таблеток по 15 мг и делимых таблеток по 15 мг.

Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не изменяет фазы сна, T_{1/2} 10-12 ч., обладает дневным последствием. Противопоказания: глаукома, возраст до 15 лет, атонии мочевыделительной системы.

В педиатрии используются все группы снотворных средств. Однако, предпочтение следует отдать препаратам, не влияющим или мало влияющим на фазу быстрого сна, которая в зависимости от возраста имеет следующее соотношение к общей продолжительности сна.

Возраст	% быстрого сна от общей продолжительности сна
Недоношенный ребенок	60–84
Новорожденный 1–15 дней	49–58
Ребенок до 2 лет	30–40
Человек 18—30 лет	20–25

Укорочение снотворными препаратами фазы быстрого сна имеет большее значение, особенно для маленьких детей, так как удельный вес этой фазы значительно больше у детей младшего возраста, чем у старших детей и взрослых.

При нарушениях засыпания у детей лучше использовать транквилизаторы (*седуксен, нитразепам*), и бромиды. Эти препараты существенно не изменяют длительность фаз сна, что особенно важно у детей.

Транквилизаторы – препараты избирательного с ГАМК-рецепторами ЦНС действия, с широким терапевтическим диапазоном и низкой токсичностью. Наиболее опасные побочные эффекты: амнезия, привыкание и связанные с ним зависимость и синдром отмены по окончании терапии, излишняя дневная сонливость (за исключением препаратов короткого действия).

Мидазолам (дормикум) Эффект наступает ч/з 20 – 30 мин при любом способе применения (табл. 13). Обладает анксиолитическим, успокаивающим, миорелаксантным и противосудорожными свойствами. Имеет низкую токсичность и большую широту действия.

Период полувыведения в 20 раз короче, чем у диазепама и составляет 1,5-4 часа. При приеме через рот около 50% мидазолама подвергается первичному печеночному метаболизму (конъюгирует с глюкуроновой кислотой и не дает активных метаболитов) и быстро выделяется.

Надо отметить, что при интраназальном введении (табл. 13) доза препарата снижается, а быстрота эффекта приближается к внутривенному.

Применяется при плохом засыпании и частых пробуждениях.

Дозирование и способы применения мидазолама в премедикации у детей.

Способ применения	Дозирование	Наступление эффекта
через рот (сладкий сироп)	- 1 – до 6 лет – 0,75 мг/кг - 6-12 лет – 0,4 мг/кг	10-15 мин
в/м	0,2-0,3 мг/кг	5-10 мин
per rectum	0,5-0,7 мг/кг	7-8 мин
интраназально (капли)	до 5 лет – 0,2 мг/кг	в течение 5 мин

Сегодня находит все более широкое употребление в педиатрической анестезиологии для вводного и основного наркоза в комбинации с кетаминном (в виде постоянной в/в инфузии 0,15-0,3 мг/кг; её прекращают за 15 мин до конца операции). Наркоз значительно более управляем, чем с диазепамом.

Применяется и для премедикации (таб. 13) у детей и часто как единственное средство, после чего ребенок может легко обходиться без присутствия родителей.

Побочные эффекты: незначительное снижение артериального давления и угнетение дыхания, редко аллергические реакции. Проникает ч/плаценту и выделяется с грудным молоком.

Мидазолам хорошо сочетается с дроперидолом, опиоидами, кетаминном. Выпускается в таблетках по 7,5 и 15 мг и растворе для инъекций 1 и 3 мг по 5 мг/мл.

Особое значение в детской практике для обеспечения длительного покоя (медикаментозный сон) имеет **оксибутират натрия**. В этом случае он не представляет опасности для ребенка, так как не изменяет соотношение длительности фаз сна и увеличивает устойчивость к гипоксии.

Детские формы снотворных средств:

1. **Cran. Mezepamii** *pro infantibus 0,02* одноразовый пакетик с 1 г гранул для приготовления оральной суспензии содержит 2 мг медазепам гидроклорида
2. **Tab. Sibazoni** *obductae pro infantibus 0,001 (0,002) – № 20*
3. **Tab. Phenobarbitali** *pro infantibus 0,005 № 6*. За 30-40 мин до еды 2 раза в день детям (РД):
 - до 6 мес. – 5 мг; 6 мес. - 1 год соответственно - 10 и 20 мг; 1-2 года - 20 мг;
 - 3-4 года - 30 мг; 5-6 лет - 40 мг; 7-9 лет - 50 мг; 10-14 лет - 75 мг.
4. **Sir. Natrii oxybuturatis** *pro infantibus 5 %- 100 мл*; по 1 ст. ложке 3 раза в день (школьнику)

5.2. Противосудорожные средства

Противосудорожные средства имеют большое значение для скорой помощи детям. Готовность к судорогам у детей младших возрастных групп, значительно выше, чем у взрослых.

Причины судорожных состояний у детей могут быть различными (экзо- и эндотоксикозы, родовая травма, обезвоживание, ацидоз, гипертермия и т. д.).

Основная опасность при судорогах – возникновение гипоксии, что заставляет в качестве противосудорожных средств, выбирать препараты существенно не нарушающие дыхание (**диазепам, седуксен, оксибутират натрия**). Кроме того, они повышают устойчивость организма к недостатку кислорода, особенно оксибутират натрия. Последний имеет тенденцию несколько повышать АД и усиливать сосудосуживающий эффект норадреналина.

Для ликвидации судорог у детей в домашних условиях можно вводить **диазепам** ректально 0,47-0,49 мг/кг с помощью шприца, соединенного с пластмассовым катетером.

Барбитураты используют при интенсивных судорогах и в случае неэффективности других препаратов. Лучшим из них, особенно при длительно продолжающихся судорогах, является растворимая натриевая соль **фенобарбитала**. Однако в нашей стране она не выпускается. У детей с травмами черепа фенобарбитал вызывает возбуждение и усиление гиперкинеза.

При судорогах, в генезе которых большую роль играет нарушение метаболических процессов (так называемые нейротоксикозы) значительно более эффективен нейролептик **дроперидол**, используемый у детей в дозах не более 0,5 мг/кг. Иногда введение одного дроперидола приводит к прекращению судорог. Имеются сведения о применении **лидокаина** в качестве противосудорожного средства у детей (*нормализует ионную проводимость через клеточные мембраны*).

Эпилепсия - хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, характеризующееся повторными припадками, возникающих в результате чрезмерных нейрональных разрядов (эпилептические припадки).

У 2/3 людей, больных первый приступ развивается до 18-летнего возраста.

Предрасположение к эпилепсии (ВОЗ):

1. *Наследственное.*

2. *Приобретенное состояние при поражении мозга:*

- *внутриутробные (вирусная инфекция, краснуха и др.);*
- *перинатальные (травмы, гипоксия, ишемия);*
- *постнатальные (преимущественно черепно-мозговая травма и нейроинфекции);*
- *метаболические (нарушение тормозящего действия ГАМК может быть причиной эпилептического разряда), токсические, сосудистые расстройства.*

Средства, применяемые для лечения эпилепсии, классифицируются по фармакотерапевтическому принципу (табл. 14).

Таблица 14

Классификация противосудорожных средств

Форма эпилепсии	Препараты
Большие судорожные припадки (grand mal):	<u>первого ряда</u> • Вальпроат натрия (депакин, конвулекс)

<p>Генерализованные клонико-тонические судороги, вовлекающие обе стороны тела одновременно, с внезапной потерей сознания и выраженными вегетативными расстройствами (расширение зрачков, побледнение или покраснение лица, тахикардия и др.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Вальпроат магния (дипромал) <u>второго ряда</u> • Карбамазепин (финлепсин) <u>третьего ряда</u> • Фенобарбитал* • Дифенин* • Гексамидин* <p><i>*используются часто в России, однако в большинстве развитых стран считаются устаревшими и применение их в детской практике не рекомендовано.</i></p>
<p>Малые судорожные припадки (<i>petit mal</i> = абсансы) - очень кратковременная утрата сознания, с одновременным подергиванием мышц лица и других мышц</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Вальпроат натрия (конвулекс) • Этосуксимид • Триметин
<p>Эпилептический статус длительные приступы или приступы, следующие один за другим с короткими интервалами</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Клоназепам (в/в) • Сибазон (диазепам) (в/в) • Дифенин-натрий (в/в) • средства для в/в наркоза
<p>Миоклонус-эпилепсия кратковременное подергивание мышц без утраты сознания.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Вальпроат* • Клоназепам * • Сибазон • Нитразепам <p><i>* используются наиболее часто</i></p>
<p>Психомоторные припадки безсудорожные приступы расстройств поведения с неосознанными и немотивированными поступками, о которых больной не помнит. Сопровождается сумеречным сознанием</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Карбамазепин (<i>финлепсин</i>) – препарат выбора • Дифенин • Клоназепам • Гексамидин
<p>Новые противоэпилептические средства (<i>широко применяются сегодня</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ламотриджин * • Вигабатрин * • Габапентин • Леветирацетам • Топирамат

** зарегистрированы в России*

Механизм действия противоэпилептических средств

1. Снижение возбудимости нейронов эпилептического очага путем блокирования натриевых каналов (*вальпроаты, карбамазепин, дифенин*).
2. Увеличивают содержание ГАМК в ткани мозга (*вигабатрин и тиагабин*).
3. Уменьшение глутаматного возбуждающего влияния (*ламотриджин и топирамат*).

Характеристика препаратов

Хотя *фенобарбитал* и является одним из наиболее эффективных противосудорожных препаратов, однако очень существенные побочные действия в отношении психических функций, особенно памяти, необрати-

мого снижения интеллекта, возможности психозов, что делает его применение нежелательным, особенно у детей.

Кроме того, диапазон его действия уже, чем у вальпроата и карбамазепина

Фенобарбитал является препаратом первого выбора только при припадках новорожденных.

Вызывает индукцию микросомальных ферментов печени, выделяется почками, частью в неизменном виде.

Дифенин – производное гидантоина. Способствует активному выведению из нервных клеток ионов натрия, что снижает возбудимость нейронов и препятствует их активации при поступлении к ним импульсов из эпилептогенного очага (мембраностабилизирующий эффект).

Широко используется при больших судорожных припадках, причем он способен уменьшать гиперкинезы, часто осложняющие течение эпилепсии у детей. Кумулирует, но в меньшей степени, чем фенобарбитал, не оказывает общего угнетающего действия на ЦНС, не вызывает сонливости. Дополнительно вызывает антиаритмический и анальгетический эффекты (назначается при невралгии тройничного нерва).

Нежелательные эффекты: кожные сыпи, нарушения функции ЖКТ, возбуждение, атаксия, тремор, нистагм, диплопия, гипертермия, лейкоцитоз, гиперплазия десен. Дифенин как и фенобарбитал вызывает тератогенный эффект.

Гексамидин не эффективен при малых припадках, а у детей может даже увеличить их частоту. Применяется часто при психомоторных припадках.

Длительное лечение детей фенобарбиталом, гексамидином, дифенином, особенно при их комбинировании, может приводить к нарушениям фосфорно-кальциевого обмена и развитию остеомаляций.

Для лечения детской эпилепсии при больших судорожных припадках и бессудорожных припадках, часто наблюдаемых у детей, с успехом применяется **хлоракон** (бекламид), который улучшает настроение, нормализует поведение ребенка и при этом малотоксичен.

Детям назначают внутрь после еды по 0,25 - 0,5 г на прием 2-4 раза в день в зависимости от возраста, частоты припадков и эффективности. Хлоракон можно назначать вместе с фенобарбиталом. При этом больной ребенок получает утром половинную дозу хлоракона и 0,05 фенобарбитала, в дневные часы - хлоракон, а на ночь - хлоракон с фенобарбиталом. Следует учитывать, что прием хлоракона без фенобарбитала может привести к ухудшению сна. Хлоракон может вызывать раздражение слизистой оболочки желудка, головокружение.

В последние годы появились новые противоэпилептические средства - представитель бензодиазепинов – **клоназепам** и **вальпроаты**, эффективные у детей при наиболее трудно поддающихся лечению малых судорогах и миоклонусах.

Таблица 15

Фармакокинетика некоторых противоэпилептических средств

Препараты	Всасывание в ЖКТ (%)	T _{1/2} (час.)	Связывание с белками (%)	Суточная доза при эпилепсии
Фенобарбитал	80	10	50	2-3 мг/кг
Дифенин	100	20-140	20	5 мг/кг
Гексамидин	90	3-12	20	700-800 мг/сут
Карбамазепин (финлепсин)	90	20	80	400-1200 мг/сут
Этосуксимид	100	40-70	--	500-2000 мг/сут
Конвулекс	100	10	90	900-1200 мг/сут

Карбамазепин (финлепсин). Индуцирует микросомальные ферменты печени. Поэтому у детей необходимо начинать с дозы около 5 мг/кг веса в сутки и увеличивать дозировку до 10–30 мг/кг веса в сутки, чтобы избежать дозозависимых побочных действий.

Карбамазепин способен снижать концентрацию вальпроатов и такая схема не считается рациональной.

В педиатрии удобны для применения делимые ретардовские формы карбамазепина (финлепсин ретард, тегретол), позволяющие назначать препарат 2 раза в сутки, несмотря на короткий период полувыведения (табл. 15). При длительном лечении карбамазепином необходимо осматривать кожу и слизистые ребенка, контролировать гематологические показатели.

Клоназепам (лепонекс). Повышает активность ГАМК, увеличивает оборот серотонина в ткани мозга, что сопровождается снижением возбудимости ЦНС и генерализации процесса. Обладает широким спектром противоэпилептического действия, но наиболее часто используют при довольно устойчивой к медикаментозному лечению миоклонус-эпилепсии. В педиатрии применяют наиболее часто при малых припадках. Бензодиазепины перешли в разряд лекарственных средств 3-4 очереди выбора из-за часто развивающейся толерантности приступов к ним.

Вальпроат натрия (депакин, конвулекс). Основной противоэпилептический препарат в Европе. Вальпроевая кислота и ее соли могут назначаться практически при всех формах эпилепсии в качестве препаратов первой очереди выбора, даже до уточнения формы заболевания.

Широкий спектр действия препарата обычно связывают со множественностью механизмов действия (ингибирует ГАМК-трансаминазу и увеличивает уровень содержания ГАМК, снижает концентрацию аспартата, блокирует натриевые и кальциевые каналы нейронов).

В настоящее время имеется большое количество детских лекарственных форм *вальпроатов*: сиропы, капли, делимые ретардовские (депакин хроно, конвулекс ретард), кишечнорастворимые (депакин энтерик). Предпочтение следует отдавать ретардовским формам, так как двукратный прием антиконвульсанта удобнее для родителей школьника.

Лекарственные формы: *депакин (Na соль)*: - табл. по 0,3; сироп. *Депакин инъекции* – 0,4 г сухого вещества для в/в введения. *Депакин хроно*: - табл. ретард, покрытые оболочкой по 0,3, таблетки ретард по 0,5.

Фармакокинетика

1. Биодоступность - 95 - 100%
2. Отсутствие латентного времени абсорбции у пролонгированных форм
3. Период полувыведения: 15-17 час
4. Установление равновесной концентрации на 3-4 сутки
5. Выводятся с мочей в виде метаболитов
6. Инъекционная форма депакина имеет дозозависимую связь с белками плазмы.

Показания к применению:

1. Генерализованные и малые эпилептические припадки.
2. Расстройства поведения, связанные с эпилепсией.
3. Судорожный синдром при органических заболеваниях мозга.
4. Фебрильные судороги у детей.
5. Детский тик.

К достоинствам препарата относится возможность при необходимости назначить препарат сразу в минимальной терапевтической дозе, минуя период длительного дробного насыщения. Если минимальная терапевтическая доза неэффективна, следует перейти к средней и максимальной дозе. Действие вальпроата может быть отсроченным, поэтому промежуток между повышением дозы должен составлять от 2 недель до 1 мес. Новорожденным и маленьким детям назначают в суточной дозе 30 мг/кг.

Побочные эффекты: рвота, диарея; атаксия, тремор; кожная сыпь; анемия, тромбоцитопения, лейкопения; удлинение времени кровотечения.

Длительное применение вальпроата требует контроля над ферментами печени (АЛТ, АСТ), поджелудочной железы (амилаза), уровня аммония в крови (появление энцефалопатии).

Серьезным осложнением терапии вальпроатами является гепатотоксичность, риск которой особенно высок у детей в возрасте до 2 лет. В качестве антидота при вальпроевой энцефалопатии и гепатопатии используется L-карнитин.

Противопоказания: острый и хронический гепатит, повышенная чувствительность к препарату, геморрагический диатез, беременность.

Вальпроат магния (дипромал). Новый препарат вальпроевой кислоты. Таблетки по 200 мг и 20% жидкость (в 1 мл -200мг).

Фармакокинетика: максимальная концентрация при приеме натощак наступает через 1-4 часа, связывается с белками плазмы на 80-95%, период полураспада 10-16 ч.

Применяется для лечения всех форм эпилепсии (!) и как основное средство при первичных генерализованных приступах, особенно с потерей сознания.

Ламотриджин (ламиктал). Относится к препаратам с иным типом действия. Он не усиливает ГАМК-опосредованное торможение, а вызывает блокаду кальциевых каналов нейронов, приводящую к снижению возбуждающего действия глутамата.

Спектр действия ламотриджина включает все типы приступов и практически совпадает со спектром действия вальпроата. Взаимодействие этих двух препаратов синергично, при этом вальпроат увеличивает концентрацию ламотриджина, что позволяет снизить дозу последнего.

Ламотриджин наиболее эффективен при вторично генерализованных припадках, а также эпилептических приступах падения у детей (прежде всего, при синдроме Леннокса-Гасто). Дозы: 58 мг/кг в сутки. Период полужизни ламотриджина существенно удлиняется вальпроатом, что требует снижения доз ламотриджина (опасность интоксикации).

К недостаткам ламотриджина относятся развитие кожной сыпи и синдромов Стивенса–Джонсона и Лаелла. Категорически противопоказан при тяжелой миоклонус-эпилепсии младенческого возраста, т.к. резко усиливает приступы.

По сравнению с другими антиконвульсантами ламотриджин вызывает минимальный риск развития пороков развития нервной трубки у ребенка от матери с эпилепсией.

Принципы медикаментозного лечения эпилепсии у детей:

1. **Выбор препарата** в соответствии с *формой эпилепсии* (у детей при малых судорогах и миоклонусах чаще применяют вальпроат-натрия (депакин), угнетающий ГАМК – трансминазу и клоназепам (лепонекс), увеличивающий оборот серотонина в ткани мозга). В настоящее время общепризнанной тактикой лечения эпилепсии является **монотерапия**, а также использование пролонгированных форм препаратов.

2. **Начало лечения** с препаратов первого выбора (*карбамазепин, вальпроат*). Если терапия традиционными препаратами неэффективна, переходят на применение препаратов нового поколения (*ламотриджин и др.*).

3. **Непрерывность лечения**. Начинать следует с постепенного наращивания доз, исходя из минимальной в расчете на массу тела. Темп наращивания оптимально составляет 1/2 разовой дозы каждые 3 дня.

4. **Длительность лечения** (не менее 3-х лет после последнего приступа); При формах эпилепсии с высоким риском рецидива не ранее 5 лет ремиссии. В п-д беременности препараты не отменяют.

5. **Преемственность лечения** - при необходимости перехода с одной схемы лечения на другую изменения компонентов и дозировок производят постепенно (по 1/8 суточной дозы на протяжении 6–12 мес.).

Паркинсонизм - хроническое, полиэтиологическое заболевание нервной системы человека, которое проявляется нарушениями преимущественно двигательной сферы в виде симптомов: *гипокинезия, тремор, мышечная ригидность*.

В настоящее время выделяют:

1. **Болезнь Паркинсона** (дрожательный паралич, идиопатический паркинсонизм, первичный паркинсонизм).

2. **Симптоматический (вторичный) паркинсонизм.**

Наиболее частой причиной является прием блокаторов дофаминовых рецепторов, особенно **нейролептиков** (аминазин, галоперидол, резерпин) или 2,3,6-тетрагидропиридина - побочный продукт синтеза одной из разновидностей героина.

Другими причинами являются

- отравление угарным газом и марганцем;
- отек мозга;
- опухоли мозга;
- субдуральные гематомы;
- эпидемический энцефалит;
- гипертоническая болезнь и атеросклероз

Общей патофизиологической причиной, а также спецификой локализации мозгового повреждения, без которой невозможно развитие любых клинических форм паркинсонизма, является повреждение «черной субстанции» (нигро-стриарных дофаминергических нейронов). Очевидно, поэтому Паркинсонизм называют еще болезнью медиаторного обмена.

Фармакотерапия болезни Паркинсона основана на компенсировании дефицита дофамина и нарушений равновесия в других биохимических системах (ацетилхолин, серотонин, норадреналин, ГАМК).

Основы фармакологической коррекции паркинсонизма (табл. 16)

1. Усиление выделения дофамина в синапсе.
2. Затруднение его нейронального (обратного) захвата.
3. Прямое стимулирующее воздействие на дофаминовые рецепторы.
4. Инактивация фермента (МАО-В), разрушающего дофамин.
5. Подавление холинергических влияний в экстрапирамидной системе.

Характеристика препаратов

Леводопа (L-ДОФА). Является предшественником дофамина, проникает через ГЭБ и затем, в нейроны, где леводопа превращается в дофамин, восполняя его недостаток. Относится к наиболее эффективным средствам лечения болезни Паркинсона и симптоматического паркинсонизма, кроме вызванного лекарственными препаратами (аминазин и др.).

Побочные эффекты: нарушение аппетита, тошнота, рвота, ортостатическая гипотония, сердечные аритмии.

Таблица 16

Классификация противопаркинсонических средств

Препараты, активизирующие дофаминергические влияния	
А: Предшественник дофамина:	Леводопа (L-допа). Наком. Мадопар.
Б: Средства, повышающие содержание дофамина в синапсе (ингибиторы МАО-В):	Амантадин г/х (мидантан) Депренил (селегилин)

В: Дофаминомиметики:	Бромокриптин (парлодел).
Г. Ингибиторы КОМТ:	Толкапон
Центральные холиноблокаторы:	
Циклодол (паркопан, артан).	
Акинетон/акинетон ретард	
Тропацин	
Бипериден	
Этпенал	

С целью уменьшения накопления дофамина в периферических тканях Леводопу комбинируют с ингибиторами периферической ДОФА - декарбоксилазы, которые проникают ГЭБ - Карбидопа и Бенсеразид.

Препараты:

НАКОМ, СИНЕМЕТ (леводопа + карбидопа)

МАДОПАР (леводопа + бенсеразид)

Мидантан (амантадин). Способствует выделению дофамина из нейронов и затрудняет его нейрональный захват. Отличается более длительным действием (табл. 17). Применяют для лечения болезни Паркинсона и симптоматического паркинсонизма (постэнцефалический или цереброваскулярный). Эффективная комбинация: мидантан + леводопа + циклодол.

Таблица 17

Сравнительная оценка леводопы и мидантана

Препарат	Начало эффекта	Максимальный эффект
Леводопа	от 1 до 5 дней	от 5 дней до 2-3 недель
Мидантан	7-10 дней	30 дней

Бромокриптин (парлодел). Полусинтетик, производный алкалоида спорыньи – эргокриптина. Стимулятор дофаминовых D₂-рецепторов. Всасывание в ЖКТ - 30%. Максимальная концентрация в крови через 2-3 ч. Выделяется с желчью. Дополнительные эффекты: тормозит продукцию пролактина, тормозит продукцию гормона роста.

Циклодол (паркопан). Угнетает центральные и периферические холинорецепторы. В отличие от остальных препаратов, эффективен при явлениях паркинсонизма, вызванных антипсихотическими средствами, например, аминазином. Вызывает привыкание (!!) и фантастические галлюцинации.

Акинетон - новый антихолинергический препарат центрального действия, для лечения синдрома Паркинсона и экстрапирамидных расстройств, вызванных лекарственными средствами.

Дозировка при Паркинсонизме: внутрь по 1 мг х 2 раза в день. РД (внутри) - 1-2 мг; в/м, в/в - 2,5-5 мг. СД (внутри) - 16 мг; в/м, в/в - 10-20 мг.

Для профилактики лекарственных экстрапирамидных расстройств: внутрь по 1-4 мг до 4 раз в день, одновременно с приемом нейролептика.

Побочные эффекты: усталость, сонливость, беспокойство, атропиноподобные эффекты (сухость слизистых, мидриаз, тахикардия и др.), затруднение мочеиспускания.

Противопоказания:

Абсолютные: глаукома, механические стенозы ЖКТ. Относительные: аденома предстательной железы, тахиаритмии, кормление грудью, управление транспортом.

5.3. Нейролептики

Препараты этой группы обладают выраженным антипсихотическим действием и в разной степени выраженности седативным действием. Сильным седативным действием обладают *аминазин, левомепромазин, галоперидол, дроперидол*. Основу антипсихотического эффекта составляет устранение симптоматики психозов - бреда, галлюцинаций и дальнейшее развитие заболевания (шизофрения, маниакальные психозы, белая горячка и др.).

Механизм действия нейролептиков разнообразный и объясняется блокадой различных типов центральных и периферических рецепторов (табл. 18).

Классификация

производные фенотиазина:

- **Хлорпромазин** (аминазин)
- **Трифлуоперазин** (трифтазин)
- **Левомепромазин** (тизерцин)
- **Тиоридазин** (меллерил, соннапакс)
- **Флуфеназин** (модитен)
- **Пипотиазин** (пипортил)

производные бутерофенона:

- **Дроперидол**
- **Галоперидол** (сенорм)

производные тioxантена:

- **Хлорпротиксен** (труксал)

бензамиды:

- **Сульпирид** (эглонил)
- **Тиаприд**
- **Сультоприд**

производные дибензодиазепина («атипичные нейролептики»)

- **Клозапин** (лепонекс, азалептол)
- **Оланзапин** (зипрекса)

нейролептики с выраженной противорвотной активностью:

- **Этаперазин**
- **Прохлорперазин** (компазин)
- **Трифлуоперазин** (стелазин)
- **Галоперидол**

Таблица 18

Механизм антипсихотического действия нейролептиков

Блокада рецептора	Эффекты
D ₂	<ul style="list-style-type: none"> • развитие антипсихотического и вторичного седативного эффектов; • развитие экстрапирамидных побочных явлений;

	<ul style="list-style-type: none"> • анальгезирующее действие; • противорвотное; • снижение содержания гормона роста и пролактина
5HT _{2a}	<ul style="list-style-type: none"> • угнетение негативной симптоматики, агрессивности, и улучшение психических функций; • ослабление депрессивной симптоматики; • антимигренозное действие; • снижение риска экстрапирамидных побочных эффектов
5HT _{2c}	<ul style="list-style-type: none"> • анксиолитический эффект; • усиление аппетита; • уменьшение пролактиновой реакции
5HT ₃	<ul style="list-style-type: none"> • уменьшение тошноты и рвоты; • усиление антипсихотического и анксиолитического действия
M ₁ - холинорецептор (<i>высокую тропность к мускариновым рецепторам имеют тиоридазин, хлорпрофитксен, клозапин, оланзапин</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • корректирующее влияние на экстрапирамидные побочные явления; • возникновение периферических побочных эффектов (<i>синусовая тахикардия, сухость слизистых, нарушение аккомодации зрения, запоры, задержка мочи т.д.</i>)
центральные и периферические α ₁ и α ₂ адренорецепторы (<i>выражено у аминазина</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • выраженный седативный эффект; • гипотензивное действие; • нейровегетативные побочные эффекты (<i>тахикардия, головокружение</i>)
Блокада H ₁ - гистаминовых рецепторов. <i>Высокой антигистаминной активностью обладают терален и прометазин</i>	<ul style="list-style-type: none"> • седативный эффект; • увеличение аппетита; • антиаллергическое действие

Применение нейролептиков:

1. в детской психиатрии для лечения различных форм шизофрении, психозов (снятия психомоторного возбуждения), при абстинентном синдроме у алкоголиков;
2. в хирургии – для премедикации, создания двигательного покоя после операции или при травме головного мозга;
3. в анестезиологической практике для потенцирования действия наркотических, снотворных и болеутоляющих средств;
4. у детей при неукротимой рвоте, икоте (галоперидол, этаперазин, компазин). Аминазин иногда используют для устранения выраженного пилороспазма у новорожденных;
5. для создания искусственной гипотермии (при операциях на сердце, мозге) или для ликвидации злокачественной гипертермии у детей;
6. для купирования гипертонических кризов (дроперидол) и лечения гипертонической болезни (резерпин).

Характеристика препаратов

Дроперидол. Оказывает быстрое, сильное, но кратковременное действие. Используют для профилактики шока при ожогах, а также для лечения отека легких, гипертонических кризов, нейролептанальгезии.

Для нейролептанальгезии используется в/в в дозе 0,2-0,5 мг/кг обычно вместе с фентанилом. Индуктивный эффект проявляется через 2-3 минуты.

Используется у детей для премедикации в/м за 30-40 мин до операции в дозе 1-5 мг/кг.

Являясь довольно мощным нейролептиком, дроперидол потенцирует эффект снотворных и анальгетических средств.

Обладает также выраженным противорвотным действием, оказывает α – адренолитический эффект, предотвращая спазм в системе микроциркуляции, обладает антистрессовым и противошоковым эффектом, местноанестезирующим, антиаритмическим действием.

Максимальная концентрация дроперидола в плазме достигается через 15 мин. Связывание с белками плазмы составляет около 90%. Период полувыведения равен приблизительно двум часам. После печеночного метаболизма около 75% выделяется в виде метаболитов через почки и около 10% в неизменном виде с мочой.

Побочные эффекты - экстрапирамидные расстройства, выраженная гипотензия, особенно у детей с гиповолемией.

Галоперидол. Один из самых активных нейролептиков. Обладает выраженным антипсихотическим действием. В 50 раз сильнее аминазина по противорвотному эффекту. Часто приводит к экстрапирамидным нарушениям (повышение мышечного напряжения, тремор).

Левомепромазин (тизерцин). По эффектам существенно не отличается от аминазина, но обладает мощным анальгетическим и антигистаминным действием. Часто применяют при невралгии тройничного нерва и неврите лицевого нерва.

Трифлуоперазин (трифтазин). Сильнее аминазина по антипсихотическому эффекту. Менее выражены адренолитические свойства. Отсутствует способность, присущая аминазину, вызывать скованность и оглушенность.

Перициазин (неулептил). Обладает мягким успокаивающим действием. Снижает конфликтность, злобность, агрессивность. Нормализует поведенческие реакции («корректор поведения»).

Тиоридазин, эглонил широко применяются для коррекции поведения детей с психозами, психозоподобными состояниями, олигофренией.

Побочные эффекты нейролептиков:

- **ЦНС:** усталость, сонливость, внутреннее беспокойство, спутанность сознания. Злокачественный нейролептический синдром (гипертер-

мия, нарушение сознания, экстрапирамидные реакции).

- **Неврологические нарушения:**

Экстрапирамидные реакции (с-м Паркинсона - повышение мышечного тонуса, ригидность, тремор).

- **Гормональные и метаболические нарушения:**

Гиперпролактинемия, галакторея, аменорея, гинекомастия, нарушение половых функций, увеличение веса тела.

- **Вегетативные нарушения:**

1. Антиадренергические (гипотония, мышечная слабость, вялость)
2. Антихолинергические (сухость слизистых, мидриаз, тахикардия, снижение тонуса гладкой мускулатуры)
3. Миорелаксация.

- **Соматические нарушения:**

1. Кардиотоксичность (аритмия)
2. Гепатотоксичность (холестаз, желтуха)
3. Нарушение зрения (пигментарная ретинопатия)
4. Лейкопения, агранулоцитоз
5. Аллергические реакции (*контактный дерматит*).

Соли лития используют у детей при шизофрении и у детей с психическим недоразвитием. **Лития карбонат** широко применяется для лечения маниакальных состояний (нормализует душевное равновесие).

Механизм действия лития основан на антагонизме его с ионами натрия. При маниакальных состояниях содержание ионов натрия увеличивается. Литий постепенно вытесняет его, нормализуя функцию натриевых каналов. Под влиянием препаратов лития активируется разрушение норадреналина и уменьшается адренергическое действие его на структуры мозга.

При лечении литием в организме снижаются уровни натрия и магния, задерживается вода и кальций (повышенная жажда, тремор, диспепсические расстройства, общая слабость, полиурия).

5.4. Транквилизаторы

Транквилизаторы (*от лат. tranquillius - спокойный*) или анксиолитики (*anxius - тревожный, охваченный страхом; lysis - растворение*) – вещества, применяемые для лечения неврозов, уменьшающих страх, тревогу, напряжение.

Обладают центральным миорелаксантным и противосудорожным эффектами. В отличие от нейролептиков не имеют антипсихотической активности, слабо влияют на вегетативную нервную систему и не дают экстрапирамидных расстройств. Их действие связано с увеличением ингибирующего эффекта ГАМК на нейрональную передачу.

Классификация

Химическая группа	Международное название	Торговое название
Бензодиазепины	Нитразепам (выраженный снотворный эффект)	эуноктин, радедорм
	Диазепам (выраженное снотворное и противосудорожное действие)	седуксен, сибазон, реланиум
	Феназепам (выраженный снотворный эффект)	феназепам
	Тазепам	нозепам, оксазепам
	Хлордиазепоксид	элениум
	Медазепам	мезапам, рудотель
	Темазепам	сигнопам
	Бротизолам	лендормин
	Флуразепам	Дальман (выраженный снотворный эффект)
	Триазолам	хальцион
	Флунитрозепама	рогипнол
	Мидазолам	дормикум
	Алпрозалам	ксанакс (используется как антидепрессант)
Клоназепам	клонопил (выраженное противосудорожное и умеренное снотворное действие)	
Препараты разных групп	Мебикар Фенибут	

Фармакокинетика.

Большинство препаратов имеют высокую растворимость в жирах, поэтому быстро и хорошо всасываются. Малорастворимы в жирах – **оксазепам** (*нозепам, тазепам*). Большинство транквилизаторов, разрушаясь (окисляясь) в печени, образуют активные метаболиты, например, **десметил-диазепам**, циркулирующий в организме более 65 ч.

Фармакодинамика.

Анксиолитическое действие. Связано в основном с влиянием на бензодиазепиновые рецепторы миндалевидного комплекса лимбической системы. Обладают этим эффектом все препараты, но особенно – **феназепам, диазепам** (сибазон, седуксен, реланиум), **элениум**.

Седативный эффект. Связан с действием препаратов на другой тип бензодиазепиновых рецепторов, локализованных в ретикулярной формации ствола мозга и неспецифических ядрах таламуса. Эффект наиболее выражен у **феназепам, диазепам, лоразепам**. Седация усиливается с увеличением дозы препаратов и при длительном лечении.

Противосудорожный эффект. Тип рецепторов, локализованных в гиппокампе, обеспечивает противосудорожный эффект бензодиазепинов:

диазепам, клоназепам и нитразепам, являются ведущими средствами противосудорожной терапии.

Миорелаксирующий эффект. Через свои рецепторы вставочных нейронов спинного мозга бензодиазепины снижают тонус скелетной мускулатуры, поэтому их относят к так называемым «центральному миорелаксантам».

Умеренное миорелаксантное действие бензодиазепинов является положительным свойством, так как снижается настороженность, тревога, нервное беспокойство, как правило, сопровождающееся мышечным напряжением. Миорелаксация хорошо выражена у *диазепам*.

Снотворный эффект. Эффект обуславливает быстрое наступление сна, увеличивает его продолжительность и удлиняет действие средств, угнетающих ЦНС. Наиболее выраженным снотворным эффектом обладают *нитразепам, диазепам и феназепам*

Применение

1. у детей и подростков с невротическими расстройствами сна;
2. психосоматические заболевания (*гипертоническая болезнь, стенокардия, аритмии, язвенная болезнь, кожные заболевания, сопровождающиеся раздражительностью, зудом*) и т.д.;
2. премедикация в анестезиологии (*в сочетании с наркотическими анальгетиками и другими средствами*); *диазепам* в педиатрической анестезиологии для премедикации обычно в/м в дозе 0,2-0,4 мг/кг), а также в/в как компонент анестезии для индукции (0,2-0,3 мг/кг) и поддержания анестезии в виде постоянной инфузии;
3. предупреждение и снятие эпилептического статуса - *диазепам, клоназепам, феназепам, нитразепам*;
4. спастические состояния скелетной мускулатуры (*при поражениях головного и спинного мозга, гиперкинезах*);
5. у детей применяют для устранения судорожного кашля при коклюше, при судорожном спазме дыхательных мышц у детей, находящихся в астматическом статусе;
6. абстиненция при алкоголизме и наркомании.

Диазепам (седуксен, реланиум, сибазон) оказывает успокаивающее, седативное, снотворное, противосудорожное и мышечно-релаксирующее действие. Усиливает действие наркотических, анальгетических, нейролептических средств. У детей, в отличие от взрослых, не вызывает психической депрессии.

При приеме через рот хорошо адсорбируется из кишечника, максимальный уровень в плазме достигает через 60 мин.

Около 98% *диазепам* связывается с белками плазмы. Период полувыведения составляет 20-40 часов. Медленно выделяется из организма.

Используется в педиатрической анестезиологии для премедикации обычно в/м в дозе 0,2-0,4 мг/кг), а также в/в как компонент анестезии для индукции (0,2-0,3 мг/кг) и поддержания анестезии в виде постоянной инфузии.

Применяют для устранения судорожного кашля при коклюше, при судорожном спазме дыхательных мышц у детей, находящихся в астматическом статусе.

Феназепам. Отечественный транквилизатор, широко используют в последние годы. Обладает выраженным успокаивающим, анксиолитическим и миорелаксантным эффектами.

Мебикар. Обладает транквилизирующим действием без миорелаксации и снижения работоспособности. Может использоваться для снятия страха, волнения, напряжения в дневное время.

Фенибут – (фенильное производное ГАМК). Хорошо проходит ГЭБ, обладает успокаивающим (без миорелаксации) действием, снимает страх, тревогу, улучшает сон. Усиливает эффект наркотических и снотворных препаратов. Особенностью является антигипоксическое действие.

Побочное действие транквилизаторов. Снижение АД у детей наблюдается редко. Нарушения дыхательной функции могут быть связаны с гипотонией дыхательных мышц центрального генеза, особенно при сочетании с опиоидами. Возможна сонливость, головокружение. При внутривенном введении могут наблюдаться боли по ходу вены, которые снимаются предварительным введением лидокаина.

Транквилизаторы вызывают лекарственную зависимость (*психическую и физическую*). Длительный прием ведет к снижению краткосрочной памяти, процессов восприятия, способности переработки информации и принятия решений.

После многократного применения часто возникает «**синдром отмены**» (*нарушение сна, раздражительность, иногда судороги*).

Транквилизаторы не совместимы с алкоголем, который потенцирует их действие. Иногда возникает парадоксальная реакция (возбуждение, агрессия).

Специфический антагонист бензодиазепинов – **флумазенил** (0,01% - 5 мл).

При терапии снотворными, нейролептиками и транквилизаторами важно учитывать возможные последствия взаимодействий с другими фармакологическими препаратами (табл. 19).

5.5. Седативные средства

Валериана и пустырник снижают возбудимость и усиливают тормозные процессы в ЦНС, восстанавливая равновесие между процессами возбуждения и торможения. Потенцируют и пролонгируют действие других средств, угнетающих ЦНС (*снотворные, анальгетики и др.*). Обладают мягким спазмолитическим эффектом

В виде *настев, настоек и экстрактов* широко используют у детей при лечении неврозов, невротических состояний, начальных форм гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при нарушениях ритма сердечной деятельности.

Ускоряют засыпание, углубляя и увеличивая продолжительность сна, снижают число ночных пробуждений.

Действуют слабее транквилизаторов. Мало токсичны, легко переносятся детьми, не дают привыкания и лекарственной зависимости.

Бромиды (натрия бромид, калия бромид). Препараты в больших дозах обладают противосудорожным эффектом. Принимают при истерии, неврозах, бессоннице.

Хорошо и быстро всасываются, выделяются медленно почками, частично слюной, потовыми железами и слизистой желудка (*в виде бромистоводородной кислоты*).

Для усиления терапевтического эффекта ограничивают потребление натрия хлорида.

«Пассифит» Sir. «Passifitum» 100 мл (состав: боярышника настойка, валерианы корней экстракт, мяты перечной настойка, хмеля шишек экстракт, чабреца травы экстракт). Детям с 12 лет по 5 мл 2-3 раза в сутки; **Sir. «Passifitum» 100 мл.** при нарушении сна – 10-15 мл 30 мин. до сна

Таблица 19

Взаимодействия снотворных средств и нейролептиков

Препарат	Взаимодействующее лекарственное средство	Результат (эффект) взаимодействия
Диазепины	Антидепрессанты	<i>Ингибирование метаболизма и усиление действия диазепинов</i>
	Циметидин	<i>Снижает скорость выделения диазепинов</i>
Барбитураты	Салицилаты	<i>Потенцирование (вытеснение из связи с белками)</i>
	Сердечные гликозиды, Дексаметазон, Дифенин, Анальгин, Кумарины	<i>Резкое снижение [с] в плазме крови</i>
	Нейролептики	<i>Усиление противоэпилептического действия, угнетение ЦНС и гипотония</i>
Транквилизаторы	Алкоголь	<i>Резкое угнетение ЦНС с возможным смертельным исходом</i>
	Снотворные, седативные, нейролептики	<i>Усиление транквилизирующего и потенцирование снотворного и седативного эффектов</i>
	Психостимуляторы	<i>Антагонизм</i>
	Миорелаксанты	<i>Усиление и пролонгирование действия миорелаксантов</i>
	Антипаркинсонические	<i>Повышение противосудорожной активности</i>
	Адреномиметики	<i>Антагонизм</i>
	Атропин	<i>Суммирование эффектов</i>
	Ингибиторы MAO	<i>Несовместимы</i>
	Димедрол	<i>Взаимный синергизм</i>
Реланиум	Леводопа	<i>Снижение действия L-допы</i>
	Барбитураты, Нейролепти-	<i>Усиление угнетающего действия</i>

	ки, Алкоголь (!)	на ЦНС
Нейролептики	Фенобарбитал	Стимуляция метаболизма и экскреции аминазина
	Гельструктурные антациды (альмагель, фосфалюгель)	Нейролептики адсорбируются на гель-структурных антацидах, что ведет к нарушению их всасывания и снижению эффективности.
	Преднизолон, дигитоксин	Повышение абсорбции под влиянием фенотиазина
	Пропранолол (анаприлин)	Аминазин замедляет биотрансформацию пропранолола и усиливает его эффект. В свою очередь пропранолол угнетает метаболизм аминазина. При совместном назначении следует учитывать возможность выраженной гипотензивной реакции и повышение седативного эффекта.
	Клофелин, Метилдофа	Фенотиазины, блокируют эффекты клофелина и метилдофы
	Дифенин	Замедляется метаболизм дифенина (усиливается противосудорожная активность)
	Наркотические анальгетики	Потенцирование обезболивающего действия анальгетиков. Одновременно возрастает риск развития тяжелой гипотензии и угнетения дыхания.
	Барбитураты	Потенцирование действия на ЦНС фенотиазинов и бутерофенонов. При длительном приеме барбитуратов, за счет индукции микросомальных ферментов печени снижается концентрация фенотиазинов в плазме
	Хинидин	Усиление угнетающего действия хинидина на миокард (особенно тиоридазин)
	Трициклические антидепрессанты	Увеличивается на 25-30% концентрация фенотиазинов и усиливаются экстрапирамидные расстройства
Холинолитики	Выраженное холинолитическое действие фенотиазинов и тиоксантенов (труксал) может привести к суммации антихолинергических влияний и развитию галлюцинаций, лихорадки, задержке мочи, обострению глаукомы	
Дитилин	Повышается концентрация дитилина в плазме крови, т.к. подавляется активность псевдохо-	

		<i>линэстеразы</i>
	Празозин, Фентоламин	<i>Взаимное потенцирование гипотензивного действия и развитие ортостатической гипотензии</i>
	L-ДОФА	<i>Фенотиазины, вследствие блокады дофаминовых рецепторов уменьшают антипаркинсонический эффект L-ДОФА.</i>
	Верошпирон	<i>Верошпирон повышает скорость метаболизма фенотиазинов</i>
	Тиазидные диуретики	<i>Повышение риска развития ортостатической гипотензии.</i>
	Непрямые антикоагулянты	<i>Фенотиазины способствуют усилению гипопротромбинемии, вызываемой антикоагулянтами (конкурентный антагонизм в печени) Бутерофеноны уменьшают гипопротромбинемию (индуцирующее влияние галоперидола на метаболизм антикоагулянтов).</i>
	Циметидин	<i>Развитие гематотоксического влияния аминазина с развитием агранулоцитоза</i>
	Оральные контрацептивы	<i>Ингибирующее действие эстрогенов на метаболизм фенотиазинов</i>
	Ингибиторы МАО	<i>Развитие ортостатической гипотензии</i>

КОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ МАТЕРИАЛА ПО ТЕМЕ

«Снотворные и противосудорожные средства, транквилизаторы, нейролептики»

1. Перечислите побочные эффекты реланиума:

- А) _____
- Б) _____
- В) _____
- Г) _____
- Д) _____

2. Перечислите недостатки барбитуратов.

- А) _____
- Б) _____
- В) _____
- Г) _____
- Д) _____
- Е) _____
- Ж) _____

3. Перечислите дополнительные эффекты снотворных средств

- а) _____
б) _____
в) _____
г) _____
д) _____

4. Назовите показания к назначению реланиума:

- а) _____
б) _____
в) _____
г) _____

5. Назовите «дневные» транквилизаторы:

- а) _____
б) _____
в) _____
г) _____

6. Расположите ряд препаратов по продолжительности действия (в порядке убывания, расставляя знак >):

Элениум Реланиум Феназепам Нозепам

7. Заполните таблицу.

Препарат	Фармакологическая группа	T _{1/2} (часы)	Наличие активных метаболитов
Нитразепам			
Диазепам			
Аминазин			
Меллерил			
Галоперидол			

8. Проведите анализ влияния аминазина:

- а) на температуру тела: _____

б) на тонус скелетных мышц: _____

в) на артериальное давление: _____

9. Проведите сравнительную характеристику фармакологического действия транквилизаторов и нейролептиков:

а) транквилизаторы: _____

б) нейролептики: _____

ЭТАЛОНЫ

контрольных вопросов и заданий по теме «Снотворные и противосудорожные средства, транквилизаторы, нейролептики»

1. Побочное действие реланиума:

- А) сонливость
- Б) гипотония
- В) физическая зависимость
- Г) атаксия
- Д) угнетение дыхания

2. Недостатки барбитуратов:

- А) изменяют структуру сна;
- Б) непродолжительный период эффективного воздействия на организм;
- В) частые побочные эффекты;
- Г) развитие устойчивости при многократном применении;
- Д) формирование психической и физической зависимости;
- Е) узкая широта терапевтического действия;
- Ж) сложность комбинирования с другими лекарственными средствами из-за потенцирующей способности.

3. Дополнительные эффекты снотворных средств:

- а) спазмолитический;
- б) противосудорожный;
- в) седативный;
- г) холинолитический;
- д) миорелаксирующий.

4. Показания к применению реланиума:

- а) эпилептический статус;
- б) столбняк;

- в) острое психомоторное возбуждение;
- г) премедикация.

5. «Дневные» транквилизаторы:

- а) рудотель
- б) грандаксин
- в) мебикар
- г) хальцион

6. Порядок убывания продолжительности действия:

Феназепам > Элениум > Реланиум > Нитразепам

7. Таблица.

Препарат	Фармакологическая группа	T _{1/2} (часы)	Наличие активных метаболитов
Нитразепам	Транквилизатор	25	Нет
Диазепам	Транквилизатор	50 (20 лет-20ч) (80 лет- 90ч)	+
Аминазин	Нейролептик	До 60 суток	+
Меллерил	Нейролептик	10	+
Галоперидол	Нейролептик	15-40	Нет

8. Влияние аминазина на:

а) температура тела: аминазин оказывает гипотермическое действие за счет угнетения центра терморегуляции и усиления теплоотдачи. В сочетании с физическим (в том числе, искусственным) охлаждением тела, вызывает выраженное снижение температуры (конечный результат зависит от температуры окружающей среды).

б) тонус скелетных мышц: аминазин снижает двигательную активность (миорелаксирующее действие), т.к. подавляет тонизирующее влияние ретикулярной формации на спинной мозг. Непосредственно на спинной мозг аминазин не влияет.

в) артериальное давление: аминазин вызывает резкое снижение давления (гипотонию). Это связано со следующими причинами:

- α – адреноблокирующий и спазмолитический свойства аминазина;
- подавлением сосудосуживающих рефлексов;
- снижение силы сердечных сокращений.

9. Сравнительная характеристика:

а) транквилизаторы: основным для данной группы средств является анксиолитический (транквилизирующий) эффект. Проявляется он в устранении страха, тревоги, беспокойства, уменьшение внутреннего напряжения. Большинство препаратов обладает седативным действием. Применяются они в основном при невротоподобных состояниях. Не влияют на

функцию вегетативной нервной системы и не вызывают экстрапирамидных нарушений (мелкодрожательный паралич).

б) нейролептики: обладают выраженным антипсихотическим действием и в разной степени выраженности седативным. Устраняют в основном симптоматику психозов – бред, галлюцинации, а также предупреждают дальнейшее развитие таких заболеваний, как шизофрения, маниакальные психозы, белая горячка.

В отличие от транквилизаторов, нейролептики обладают широким, фармакодинамическим спектром: гипотермическое, миорелаксирующее, гипотензивное, противорвотное, противоаритмическое действие. Характерным для нейролептиков является наличие побочного эффекта – экстрапирамидные нарушения в виде симптома Паркинсона (тремор, повышение мышечного тонуса). Обладают также выраженной кардиотоксичностью и гепатотоксичностью.

Тестовые задания по теме

«Снотворные и противосудорожные средства, транквилизаторы, нейролептики»

1. Заполните схему основных этапов механизма развития физиологического сна:

1[] +>2[] +>3[] +>4[]:

1. гипногенная система тормозит активирующую систему ретикулярной формации ствола мозга;
2. активация ретикулярной формации;
3. снижение нисходящих тормозных влияний коры на гипногенную систему;
4. развитие в коре процессов внутреннего торможения;
5. снижение корковой активности и развитие сна.

2. Задача. При остром отравлении барбитуратами его вводят внутривенно, медленно. Специфический, конкурентный антагонист, который оказывает стимулирующее влияние на дыхательный центр. При передозировке возможны судороги.

Укажите данный препарат:

1. кофеин - бензоат натрия
2. этимизол
3. кордиамин
4. бемегрид
5. сульфокамфокаин

3. Установите соответствие:

Группа снотворных средств:

1. Барбитураты
2. Бензодиазепины
3. Циклопирролоны

Препараты:

- А) нитразепам
- Б) этаминала - натрий
- В) диазепам
- Г) зопиклон
- Д) фенобарбитал
- Е) триазолам

4. Укажите правильные ответы. Какие лекарственные средства применяют для купирования эпилептического статуса?

1. фенobarбитал
2. сибазон (внутривенно)
3. гексенал
4. дифенин натриевая соль
5. вальпроат магния
6. бромкриптин

5. Установите соответствие:

Группа снотворных средств:	Препараты:
1. Барбитураты	а) нитразепам
2. Бензодиазепины	б) амobarбитал
3. Циклопирролоны	в) diaзепам
	г) зопиклон
	д) фенobarбитал
	е) нозепам

6. Составьте фармакологическую характеристику аминазина. Аминазин – это:

А. Фармакологическая группа:

1. нейролептики
2. транквилизаторы
3. психодислептики

Б. Фармакодинамические эффекты:

1. гипотензивное действие
2. гипотермическое действие
3. галлюциногенное действие
4. антипсихотическое действие

В. Показания к применению:

1. невроты
2. психозы
3. искусственная гипертермия
4. гипотония

Г. Побочные эффекты:

1. гипертония
2. депрессия
3. рвота
4. лекарственная зависимость

7. Составьте фармакологическую характеристику дифенина. Дифенин – это:

А. Фармакологическая группа:

1. противопаркинсонические
2. противоэпилептические
3. антидепрессанты

Б. Химическая группа:

1. производное пиримидина
2. производное сукцинимиды
3. производное гидантоина

В. Показания к применению:

1. болезнь Паркинсона
2. малые приступы эпилепсии

3. депрессии
4. большие приступы эпилепсии

Г. Побочные эффекты:

1. нистагм
2. гемералопия
3. гиперплазия десен
4. привыкание
5. галлюцинации

8. Установите соответствие:

Фармакологическая группа	противопаркинсонические препараты
1. центральные холиноблокаторы	А) депренил
2. предшественники дофамина	Б) бромокриптин
3. дофаминомиметики	В) мидантан
4. ингибиторы МАО – В	Г) циклодол
	Д) леводопа
	Е) акинетон

9. Укажите правильные ответы. Противосудорожными средствами являются:

1. мидантан
2. циклодол
3. гексамидин
4. леводопа
5. натрия вальпроат.

10. Укажите правильные ответы. Для лечения малых приступов эпилепсии («petit mal») применяются:

1. фенobarбитал
2. этосуксимид
3. конвулекс
4. дифенин
5. триметин

11. Укажите правильные ответы. Для лечения малых приступов эпилепсии («petit mal») применяются:

1. фенobarбитал;
2. сибазон;
3. этосуксимид;
4. триметин;
5. нитразепам.

12. Установите соответствие:

Механизм противопаркинсонического действия	Препараты:
1. Активация дофаминергических влияний	А) акинетон
2. Блокада центральных холинорецепторов	Б) циклодол
	В) парлодел
	Г) леводопа
	Д) мидантан
	Е) депренил

13. Укажите правильные ответы. Для лечения больших форм эпилепсии («grand mal») применяются:

1. гексамидин;
2. карбамазепин;
3. сибазон;
4. циклодол;
5. фенобарбитал

14. Установите соответствие:

Препарат:	Синоним:
1. Натрия вальпроат	А) финлепсин
2. Карбамазепин	Б) депакин В) конвулекс

15. Установите соответствие:

Характер метаболизма:	Препарат:
1. Быстрый	А) фенобарбитал
2. Медленный	Б) дифенин В) этосуксимид Г) карбамазепин Д) гексамидин Е) натрия вальпроат

16. Найдите ошибки. Для купирования эпилептического статуса у детей в/в применяются:

1. Сибазон.
2. Клоназепам.
3. Натрия вальпроат.
4. Этосуксимид.
5. Натрия оксибутират

17. Найдите ошибки. Основные эффекты барбитуратов:

1. седативный
2. гипотермический
3. гипергликемический
4. противосудорожный
5. миорелаксирующий

18. У студента после сдачи экзаменов не снималось напряжение и тревога, возникла бессонница. Врач назначил препарат из группы лекарственных средств, обладающий анксиолитическим, снотворным, противосудорожным и центральным миорелаксантным эффектами.

Эта группа применяется для лечения невротических состояний, эпилепсии и для премедикации перед хирургическими вмешательствами. **Отметить фармакологическую группу, к которой относится данный препарат?**

1. Нейролептики
2. Транквилизаторы
3. Ноотропные средства
4. Бромиды
5. Препараты растительного происхождения

19. Установите соответствие:

Международное название:

1. Нитразепам
2. Диазепам

Патентованное название:

- А) седуксен
- Б) эуноктин
- В) радедорм
- Г) сибазон
- Д) реланиум

20. Найдите ошибки. К «дневным» транквилизаторам относятся:

1. эуноктин
2. рудотель
3. грандаксин
4. мебикар
5. реланиум.

21. Укажите правильные ответы. Лекарственные средства, применяемые для проведения нейролепналгезии:

1. тиопентал-натрий
2. аминазин
3. галоперидол
4. дроперидол
5. промедол
6. фентанил

22. Впишите (по-русски) недостающее слово. При остром отравлении у детей транквилизаторами, в качестве специфического, конкурентного антагониста применяется препарат _____

23. Найдите ошибки. Показаниями к применению реланиума являются:

1. эпилептический статус
2. острое отравление алкоголем
3. столбняк
4. премедикация
5. глаукома

24. Укажите правильные ответы. ДИАЗЕПАМ:

1. уменьшает эмоциональное напряжение
2. применяется при психозах
3. устраняет судороги
4. активирует память
5. вызывает сон
6. потенцирует действие анальгетиков

25. Укажите правильные ответы. К транквилизаторам относятся:

1. медазепам
2. хлордiazепоксид
3. дроперидол
4. сульпирид
5. феназепам
6. хлорпромазин

26. Установите соответствие:

Химическая группа

Препараты:

- | | |
|-----------------|-----------------|
| 1. Фенотиазины | а) сульпирид |
| 2. Бутерофеноны | б) хлорпромазин |
| 3. Бензамиды | в) этаперазин |
| | г) флуфеназин |
| | д) галоперидол |
| | е) дроперидол |

27. Укажите правильный ответ. Антипсихотическое действие нейролептиков обусловлено:

1. блокадой ГАМК - рецепторов
2. стимуляцией бензодиазепиновых рецепторов
3. блокадой дофаминовых рецепторов
4. стимуляцией β - адренорецепторов
5. стимуляцией дофаминовых рецепторов

28. Задача. Длительное применение препарата характеризовалось появлением следующих побочных эффектов: запоздалая реакция на внешние раздражители, депрессия, безразличие, кататония, паркинсонизм, акатизия, артериальная гипотония.

Указанные побочные эффекты характерны для _____ синдрома (впишите по-русски недостающее слово).

29. Установите соответствие:

- | <i>Нейролептики:</i> | <i>Препараты:</i> |
|-----------------------------|-------------------|
| 1. Производные фенотиазина | А) труксал |
| 2. Производные бутерофенона | Б) дроперидол |
| 3. Производные тиоксантена | В) меллерил |
| 4. Бензамиды | Г) тизерцин |
| | Д) эглонил |
| | Е) галоперидол |

30. Найдите ошибку. Для аминазина характерно:

1. антипсихотическое действие
2. противорвотное действие
3. гипотермическое действие
4. гипертензивное действие
5. экстрапирамидные расстройства

31. Укажите правильные ответы. Показаниями к применению реланиума являются:

1. гипотония
2. острое отравление алкоголем
3. глаукома
4. эпилептический статус
5. столбняк

32. Найдите ошибки. Основные эффекты аминазина:

1. антипсихотический
2. гипотензивный
3. гипотермический
4. гипотермический
5. гипертензивный

33. Укажите правильные ответы. К нейролептикам с выраженной противорвотной активностью относятся:

1. компазин
2. тизерцин
3. эглонил
4. стелазин
5. модитен

34. Укажите правильные ответы. Действие нейролептиков на сердечно-сосудистую систему выражается в следующих эффектах:

1. тахикардия
2. брадикардия
3. гипотония
4. гипертензия
5. антиаритмический эффект

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1[4] +>2[3] +>3[1] +>4[5]	18	2
2	бемегрид	19	1-Б, В; 2-А, Г, Д
3	1-Б, Д; 2-А, В, Е; 3-Г	20	1, 5
4	2, 3, 4	21	4, 6
5	1-Б, Д; 2-А, В, Е; 3-Г	22	флумазенил
6	А-1; Б-4; В-2; Г-2	23	2, 5
7	А-2; Б-3; В-4; Г-1, 3	24	1, 3, 5, 6
8	1-Г, Е; 2-Д; 3-Б; 4-А, В	25	1, 2, 5
9	3, 5	26	1-Б, В, Д; 2-Д, Е; 3-А
10	2, 3, 5	27	3
11	3, 4	28	нейролептического
12	1-В, Г, Д, Е; 2-А, Б	29	1-В, Г; 2-Б, Е; 3-А; 4-Д
13	1, 2, 5	30	4
14	1-Б, В; 2-А	31	4, 5
15	1-Г, Д, Е; 2-А	32	3, 5
16	3, 4	33	1, 3, 4
17	2, 3	34	1, 3, 5

6 Наркотические анальгетики

Наркотические анальгетики – лекарственные средства, блокирующие или ослабляющие передачу болевых импульсов на различных уровнях ЦНС, в том числе и в коре больших полушарий, изменяющие эмоциональную окраску боли и реакции на нее.

Феномен боли реализуется через специализированную многокомпонентную систему. Ноцицептивный компонент воспринимает и анализирует

ет боль и антиноцицептивный – регулирует и подавляет ее. Процессы обеспечиваются различными медиаторами.

Нейромедиаторы боли. Эндорфины, динорфины, энкефалины, получившие название «собственный морфин мозга», образуют в спинном и головном мозге ингибирующую антиболевою систему (антиноцицептивная- энкефалинергическая), которая в свою очередь активируется потоком с болевых и других рецепторов. Помимо эндорфинов, в антиноцицептивной системе функционируют серотонин и глицин, являющиеся синергистами морфина.

В случае недостаточности антиноцицептивной системы (при чрезмерно выраженном или длительном повреждающем воздействии), болевые ощущения приходится подавлять с помощью болеутоляющих средств - анальгетиков.

КЛАССИФИКАЦИЯ по действию на опиатные рецепторы

Чистые агонисты (активируют Мю-1,2)	Умеренные агонисты	Агонисты-антагонисты (слабее активируют Мю)	Антагонисты (блокируют рецепторы, устраняя эффекты агонистов)
1. Морфина г/х (морфилонг) 2. Промедол (лидол) 3. Фентанил 4. Омнопон (пантопон) Агонист со смешанным механизмом действия: Трамадол (ТРАМАД)	1. Кодеин	1. Пентазоцин 2. Налбуфин (нубаин) 3. Буторфанол (морадол) 4. Бупренорфин (норфин) 5. Дипидолор	1. Налоксон (Наркан) – полный антагонист 2. Налтрексон 3. Налорфин

Фармакодинамика морфина

Анальгетическое действие:

Во-первых, морфин активирует в спинном и головном мозге энкефалинергическую антиболевою (антиноцицептивную) систему (в свою очередь, последняя активируется потоком с болевых и других рецепторов). Опиаты и экзогенные опиоиды путем избирательного влияния на специфические опиоидные рецепторы **повышают активность антиноцицептивной системы, усиливают тормозное ее влияние на систему боли и как следствие вызывают анальгетический эффект.** Морфин и его аналоги являются агонистами опиатных рецепторов.

Для анальгетического эффекта помимо энкефалинов и эндорфинов существенное значение имеет уровень катехоламинов в мозге, а также синергистов морфина – серотонина и глицина.

Во-вторых, морфин повышает порог болевой чувствительности, снижая, таким образом, восприятие боли.

В - третьих, морфин изменяет эмоциональную реакцию на боль.

Психотропное действие. Анальгетическое действие морфина сопровождается чувством благополучия (эйфории) и улучшение настроения.

А) у здоровых лиц без показаний к применению морфина после однократного его введения возникает чувство дисфории, беспокойства, отрицательных эмоций при отсутствии удовольствия и снижения настроения.

Б) при повторном введении морфина, обычно развивается явление эйфории: возникает повышение настроения с чувством блаженства, легкости, положительных эмоций, приятности по всему телу. На фоне возникающей сонливости, сниженной физической активности, возникает чувство безразличия к окружающему миру. Воображение приобретает фантастичность, возникают яркие красочные картины. Утрачивается способность заниматься искусством, наукой, творчеством. Желание испытать это состояние еще раз и является причиной возникновения **психической зависимости**.

Успокаивающее и снотворное действие: седативный эффект морфина заключается в развитии сонливости, некоторого затемнения сознания, нарушении способности логического мышления. От сна, вызванного морфином, больные легко пробуждаются. Сочетание морфина со снотворными или другими седативными средствами делает угнетение ЦНС более выраженными.

«Мозаичность» действия на ЦНС:

Морфин угнетает « - »	Морфин возбуждает « + »
<ol style="list-style-type: none"> 1. Сосудодвигательный центр. 2. Рвотный центр (\pm) – (рвотный центр морфин в больших дозах угнетает). Противорвотные средства не действуют. 3. Кашлевой центр (кашлевой рефлекс). 4. Дыхательный центр (снижение чувствительности к углекислому газу – наиболее легко возникает у детей). 5. Центр болевой чувствительности (аналгезия). 6. Кору головного мозга (сонливость) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Центр глазодвигательного нерва (миоз). 2. Центр блуждающего нерва (брадикардия, спазм сфинктеров ЖКТ и мочевого пузыря, запор). 3. Нейроны спинного мозга (повышенная активность спинальных рефлексов).

Действие на гипоталамус: морфин тормозит центр терморегуляции, что может приводить к резкому снижению температуры тела, независимо от её исходного состояния.

Вегетативная нервная система. Морфин обладает спазмогенным действием, следствием которого является сильный спазм гладкой мускулатуры кишечника, илеоцекального и анального сфинктеров и одновременно снижается двигательная активность, уменьшается перистальтика ЖКТ, возникают запоры.

Морфин способствует спазму желчевыводящих путей, а также повышает тонус бронхов и вызывает бронхоспазм. Спазм мочевого пузыря и мочеточников при сокращении висцерального сфинктера ведет к задержке мочи.

Сердечно-сосудистая система. Происходит расширение кровеносных сосудов, особенно резистивных (капилляры, артериолы).

Своеобразное действие морфин оказывает на тонус емкостных (вены, венулы) сосудов. В течение нескольких минут после введения морфина развивается веноконстрикция, а затем венозное давление снижается вследствие уменьшения тонуса симпатической нервной системы и α -адреноблокирующего действия. Терапевтические дозы оказывают незначительное воздействие на АД и сердце, токсические могут вызвать гипотензию и брадикардию.

Применяют в детской практике по тем же показаниям, что и у взрослых:

1. Острые боли, угрожающие развитием болевого шока (*массивное кровотечение, травматический шок, ожоговый шок и др.*).
2. Послеоперационный период.
3. Премедикация для потенцирования эффекта общих и местных анестетиков (*до и во время наркоза*).
4. Инфаркт миокарда, одышка при острой левожелудочковой недостаточности (*ночной приступ сердечной астмы*).
5. Терминальные состояния, включая *неоперабельных онкологических больных*.
6. Послеоперационный кашель (*в торакальной хирургии при обширных операциях и травмах грудной клетки*).
7. Острый отек легких (*для уменьшения преднагрузки*).

Не используют в педиатрии «запирающее» действие опиатов на кишечник.

Наркотические анальгетики должны с особой осторожностью назначаться подросткам (*развитие зависимости*) и нельзя их применять у детей более 3-4 дней. Обезвреживание анальгетиков в печени идет более медленно.

Хорошо проникают через плацентарный барьер. Имеются данные о способности мозга плода накапливать анальгетики в больших концентрациях, чем мозг матери. Это может быть причиной сильного угнетения дыхательного центра в момент рождения и отсутствия самостоятельного дыхания у новорожденного (например, введение фентанила надо прекратить за 1 час до родов).

Дозы анальгетиков у детей с избыточным отложением жира, должны быть уменьшены, так как у них сильнее угнетается дыхание.

У новорожденных, матери которых злоупотребляли морфином, наблюдаются характерные симптомы абстиненции: тремор, судороги, повышенная возбудимость, тахипноэ, рвота и понос, а также характерные в этом случае повышенная плаксивость, чиханье и зевота.

В детской практике очень важно подавление влияния анальгетиками не только эмоционального и вегетативного компонента болевой реакции как у взрослых, но и подавление ими звукового и двигательного компонента, особенно у детей младшего возраста.

Один из основных побочных эффектов – угнетение дыхания (выражен тем сильнее, чем меньше возраст ребенка).

Из наркотических анальгетиков, применяющихся в педиатрической клинике, наиболее часто применяют препараты, которые или слабо угнетают дыхание (**промедол, омнопон, кодеин**), или угнетают дыхание, но действие их кратковременное (**фентанил**).

Морфин (таб. по 0,01; амп. и шприц-тюбики 1% - 1 мл) в детской практике применяют лишь в крайних случаях, даже у детей старше 5 лет.

Морфин хорошо проникает через плацентарный барьер. Уже через 2 мин после введения матери морфин определяется в крови плода. Наркотические анальгетики, оказывает повреждающее влияние на плод.

Применение морфина в акушерской практике ограничено, и введение его матери во время родов приводит к угнетению дыхания новорожденного.

Морфин вызывает угнетение дыхания новорожденного даже в дозах, не угнетающих дыхание матери. Повышенная чувствительность новорожденных к угнетающему действию наркотических анальгетиков объясняется незрелостью гематоэнцефалического барьера, через который препараты легко проникают в ЦНС.

Кроме того, применение морфина может привести к нежелательному увеличению длительности родов вследствие снижения тонуса матки и ослабления ее сокращений.

У новорожденных, матери которых злоупотребляли морфином, наблюдаются характерные симптомы абстиненции. Наиболее часто отмечаются тремор, повышенная возбудимость, тахипноэ, рвота и понос. Характерным является повышенная плаксивость, чиханье и зевота. Могут быть судороги.

При назначении морфина кормящим матерям следует учитывать возможность попадания его в организм ребенка с молоком матери.

Противопоказания к применению морфина:

1. Ранний детский возраст (*до 3-х лет*).
2. Печеночная недостаточность.
3. Эмфизема, астма.
4. Повышенное внутричерепное давление.
5. Гипотиреоз (*замедление метаболизма*).
6. Беременность.
7. Состояние после холецистэктомии.
8. Выраженная гипотония.

Промедол. Оригинальный отечественный синтетический анальгетик, производное пиперидина (табл. - 0, 025; амп. 1% и 2% р-р по 1 мл). В 5-6 раз менее активен, чем морфин. Продолжительность действия 3-4 часа.

Оказывает снотворное действие. В меньшей степени угнетает дыхание и слабо возбуждает вагус и рвотный центр.

Оказывает спазмолитическое действие (снижает тонус мочеточников и бронхов). Можно сочетать с холинолитическими и спазмолитическими средствами.

Часто применяют у детей после 2-х лет. Иногда его называют «педиатрический» анальгетик. Промедол используют в качестве премедикации, самостоятельно или в сочетании с нейролептиками или транквилизаторами. Высоко ценится эффект промедола в сочетании с N₂O в послеоперационном периоде у детей. При этом рвота наблюдается редко и при хорошей вентиляции легких.

Промедол применяется у детей и перед проведением бронхо-, эзофагоскопии и других видах инструментальных и рентгеновских обследований.

У детей промедол в меньшей степени угнетает дыхание, к нему медленнее развивается зависимость.

Оказывает спазмолитическое действие на шейку матки, ускоряя ее раскрытие, повышает тонус и усиливает сокращения мускулатуры матки. Последнюю дозу препарата вводят за 30 - 60 минут до родоразрешения во избежание наркотической депрессии плода и новорожденного.

Оmnopон. (состав – морфин *г/х*, наркотин, кодеин, **папаверин г/х**, тебаин). Широко применяется у врачей скорой помощи и в терапевтических стационарах.

Обладает выраженным анальгетическим и противошоковым действием. Вызывает брадикардию. Слабее морфина угнетает дыхание. Чаще применяется при спастических болях. Вызывает эйфорию и лекарственную зависимость. Не назначается детям до 2-х лет.

Фентанил – синтетический анальгетик. Обладает очень высокой анальгетической активностью, превосходит по активности морфин (в 100-400 раз). Отличительной особенностью фентанила является кратковременность вызываемого им обезболивания (20-30 минут). Эффект развивается через 1-3 минуты. Выделяется из организма медленнее, чем морфин (до 7 дней). На 80% связывается с белками плазмы

Широко применяется в детской хирургии, особенно у новорожденных и грудных детей при операциях на сердце (в/в– 0,01 мг/кг массы тела).

Анальгетический эффект фентанила (*в/м введение*) у детей продолжается в 3–4 раза дольше, чем у взрослых: при внутривенном введении он длится до 40 минут, при в/м до 4–6 часов.

У детей старше 10 лет внутримышечное введение (0,1–0,5 мг) используется в послеоперационном периоде.

Кроме выраженного угнетения дыхательного центра, фентанил вызывает ригидность и спастические сокращения мышц дыхательной мускулатуры (межреберной и диафрагмальной). Для нормализации дыхания, помимо обязательного перевода на ИВЛ, детям рекомендуется вводить атропин. При обезвоживании у детей, чувствительность к фентанилу повышается.

Послеоперационное обезболивание у детей.

Методы лечения послеоперационной боли у детей включают системное применение анальгетиков и местных анестетиков.

1. Неопиоидные анальгетики, применяемые при для слабой и умеренной боли:

а) парацетамол (ацетаминофен) 15 мг/кг каждые 6 часов;

б) нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Эти средства очень популярны для лечения послеоперационной боли у детей, так как они эффективны, у них мало побочных эффектов, и отпадает необходимость в опиоидах. Однако, НПВС нельзя использовать при коагулопатиях в связи с их антиагрегационным действием, нефропатии, гастропатии и астме.

Для послеоперационного обезболивания у детей широко используется диклофенак в дозе 1-3 мг/кг в день, в т.ч. в свечах.

Аспирин нельзя назначать детям до 12 лет из-за его связи с синдромом Рейе.

2. Опиоиды. Применяются при сильной боли. Их можно назначать внутривенно, внутримышечно или перорально. Дети очень чувствительны к опиоидам, поэтому используются уменьшенные дозы. Их нельзя назначать детям с массой тела до 5 кг.

Морфин: подкожно по 0.1-0.2 мг/кг каждые 4 часа. Продолжительность анальгезии 4-6 часов.

Петидин: 1-1.5 мг/кг каждые 4 часа. Медленное внутривенное введение позволяет избежать болезненных внутримышечных инъекций, но за ребёнком после этого необходимо тщательное наблюдение.

Передозировка (острое отравление):

Чувствительность к токсическому действию морфина у людей сильно варьирует. Обычно острое отравление морфином лиц, ранее не принимавших наркотические анальгетики, происходит при приеме его внутрь более 120 мг или введении парентерально более 30 мг. Для взрослых летальная доза составляет 250 мг.

Развивается вначале сон, переходящий в стадию наркоза, затем глубокой комы и паралича дыхательного центра.

Кожа бледная, холодная, цианотичная. Зрачки резко сужены, а в фазу агонии расширены. Отмечается понижение температуры тела и мочеотделения. Частота дыхания значительно снижается (иногда до 2-4 вдохов в минуту по типу Чейн-Стокса).

Артериальное давление сначала остается нормальным, но по мере развития гипоксии снижается. Развивается брадикардия.

Температура тела снижается, кожа становится сухой и холодной, скелетные мышцы расслабляются, нижняя челюсть отвисает и возможно западение языка. У детей могут быть судороги.

Смерть наступает вследствие дыхательной недостаточности, обычно сопровождающейся отеком легких.

Меры помощи

1. **Специфические.** Прежде всего, следует **восстановить дыхание** введением специфических антагонистов. С этой целью вводится полный антагонист - **налоксон** (наркан). У нас в стране налоксона практически нет, а

потому чаще используют частичный антагонист – **налорфин**. При глубоком угнетении дыхания – ИВЛ.

Обычно начинают с введения малых доз (для налоксона 0,4-0,8 мг, для налорфина 5-12 мг).

В связи с тем, что продолжительность действия антагонистов значительно короче, чем действие морфина, они могут вводиться дважды. Если дыхание не восстанавливается в течение 5 мин после введения антагониста, 50-75% от первоначальной дозы его должно быть введено повторно. *Действие налоксона настолько специфично, что если после введения в общей сложности 10 мг нет эффекта, то можно сомневаться в правильности диагноза морфинового отравления.*

Необходимо учитывать, что налорфин может угнетать дыхание. Введение антагонистов может вызывать появление симптомов абстиненции.

2. Неспецифические. Удаление не всосавшегося яда (*промывание желудка нужно делать даже при парентеральном введении морфина, т.к. происходит частичное его выделение слизистой ЖКТ в просвет кишечника*), согревание больного, при судорогах – реланиум и др. противосудорожные. Борьба с коллапсом (кофеин, эфедрин и др.).

Хроническое отравление (морфинизм)

Развитие пристрастия (наркомании) закономерно сопровождается повторным введением наркотических анальгетиков. Различают **психическую** (желание принимать препарат) и **физическую** зависимость.

Основой возникновения психической зависимости являются эйфория, седативный эффект и индифферентное отношение к беспокоящим человека воздействиям внешней среды.

Физическая зависимость, сопровождается синдромом отмены или **абстиненции** при прекращении повторного введения наркотика.

Синдром отмены.

При повторных введениях морфина развивается не только психическая зависимость, но постепенно у организма развивается потребность в повторных введениях для того, чтобы предотвратить возникновение физиологических нарушений, которые называют абстиненцией или синдромом отмены.

Синдром отмены наиболее выражен в случае прекращения приема после длительного применения наркотиков (*развитие физической зависимости возможно и после довольно непродолжительного медицинского использования препарата*).

Скорость развития физической зависимости определяется предрасположенностью человека, частотой введения препарата и его дозой. Обычно заметные симптомы абстиненции проявляются после отмены препарата, принимавшегося в течение 1 нед.

Признаки и симптомы морфиновой абстиненции

1. Гиперактивность вегетативной нервной системы:

- возбуждение симпатической нервной системы проявляется в появлении слезотечения, насморка, потливости, появление гусиной кожи,

расширении зрачков, повышении артериального давления и тахикардии, повышении температуры тела;

• возбуждение парасимпатической нервной системы: потливость, рвота, боли в животе и диарея.

2. **Повышенное психическое возбуждение**: беспокойство, зевота, галлюцинации, тревожность, агрессивность, тремор, бессоница.

3. Мышечная и суставная боль.

Начало синдрома отмены проявляется через 6-12 ч после последнего введения препарата и интенсивно нарастает. Симптомы продолжаются в течение 2-3 суток. Для предупреждения или ликвидации этих явлений необходима очередная доза. Наиболее продолжительный симптом - бессоница, может длиться 4 нед и более.

3-ий признак наркомании - **развитие толерантности**. Явления устойчивости, ослабления действия. В этой связи наркоман все время вынужден повышать дозу анальгетика.

Опасность развития наркомании и является главной причиной ограничения применения данных препаратов в медицине. Из аптек их отпускают строго, только по специальным бланкам, препараты хранятся по списку «А».

Взаимодействия

Угнетающее действие морфина на дыхание резко усиливается, если одновременно назначают *снотворные, средства общей анестезии, нейролептики* или другие вещества, снижающие активирующее влияние афферентной импульсации на дыхательные нейроны. Применение морфина особенно опасно в состоянии опьянения. Даже небольшие дозы морфина (0,3-0,4 мг) могут оказаться смертельными, если в крови имеется высокая концентрация *алкоголя*.

Угнетение дыхания усиливается, если морфин применяется в послеоперационном периоде вскоре после применения *миорелаксантов*, так как анальгетик также нарушает эфферентную иннервацию дыхательной мускулатуры.

Ингибиторы MAO усиливают действие наркотических анальгетиков, вызывая тревогу, спутанность сознания и глубокое угнетение дыхания. Применение этих препаратов на фоне действия морфина может привести к значительному снижению артериального давления.

Морфин ослабляет действие *диуретических средств*.

Контроль усвоения материала по теме «Анальгетики»

1. Перечислите фармакодинамические эффекты наркотических анальгетиков на ЦНС.

- А) _____
- Б) _____
- В) _____
- Г) _____

- Д) _____
- Е) _____
- Ж) _____

2. Перечислите побочные эффекты наркотических анальгетиков:

- А) _____
- Б) _____
- В) _____
- Г) _____
- Д) _____
- Е) _____
- Ж) _____

3. Определите препарат.

Производное пирролидин-карбоксиловой кислоты. Оказывает выраженное анальгетическое, и в меньшей степени, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Продолжительность действия 24-48 ч. Максимальная суточная доза 120 мг. Максимальная продолжительность применения 5 дней. Противопоказан при бронхоспазме, обострении язвенной болезни, беременности и детям до 16 лет.

Препарат: _____

4. Определите препарат.

Один из самых сильных наркотических анальгетиков. Превосходит обезболивающий эффект эквивалентных доз морфина от 100 до 400 раз. Действует до 1 часа. Чаще используется в сочетании с дроперидолом для проведения нейролептанальгезии.

Препарат: _____.

5. Определите препарат.

Синтетический анальгетик группы производных тебаина. Широко применяется в онкологии и для послеоперационной анальгезии. Длительность действия – 7-8 часов. Слабо угнетает дыхание. Часто назначается сублингвально, а также в/в, в/м, ингаляционно и эпидурально.

Препарат _____.

6. Определите препарат.

Специфический конкурентный антагонист опиоидов. непригоден для приема внутрь. При в/в введении нормализует дыхание через 1-2 минуты и действует в течении 1 часа. Может применяться при остром отравлении алкоголем.

Препарат: _____

ЭТАЛОНЫ

контрольных вопросов и заданий по теме «Анальгетики»

1. Фармакодинамические эффекты наркотических анальгетиков на ЦНС:

- А) угнетение болевой чувствительности;
- Б) подавление кашлевого рефлекса;
- В) угнетение дыхательного центра;
- Г) седативное и снотворное действие;
- Д) эйфория (повышение активности лимбической системы);
- Е) возбуждение рвотного центра (б.дозы);
- Ж) миоз (повышение активности центра глазодвигательного центра)

2. Побочные эффекты наркотических анальгетиков:

- А) угнетение дыхания (появление патологического дыхания Чейн-Стокса);
- Б) запоры;
- В) спазм мочевыводящих путей;
- Г) бронхоспазм;
- Д) психическая и физическая зависимость;
- Е) брадикардия;
- Ж) гипотония

3. Препарат *Кетолорак (кетродол)*

4. Препарат: *Фентанил*

5. Препарат *Бупренорфин (нопан)*

6. Препарат: *Налоксон (наркан)*

Тестовые задания по теме «Наркотические анальгетики»

1. Укажите правильные ответы. Морфин оказывает следующие эффекты:

- 1. возбуждает центры блуждающего нерва
- 2. угнетает центр глазодвигательного нерва
- 3. возбуждает дыхательный центр
- 4. угнетает кашлевой центр
- 5. повышает тонус сфинктеров ЖКТ
- 6. возбуждает сосудодвигательный центр

2. Вставьте недостающие слова, используя «словарик» (1-8):

Морфин является растительным алкалоидом 1). _____, по химической структуре производное 2). _____ и является 3) _____ анальгетиком, который при резорбтивном действии 4) _____ дыхание, 5) _____ центры блуждающего нерва, значительно 6) _____ тонус сфинктеров ЖКТ, 7) _____ кашлевой центр и, наконец, вызывает особую форму привыкания 8) _____.

1) раувольфии, опия, чилибухи, канабиса

- 2) *изохинолина, пиперидина, фенантрена*
- 3) *наркотическим, ненаркотическим*
- 4) *стимулирует, угнетает*
- 5) *угнетает, возбуждает*
- 6) *снижает, повышает*
- 7) *активирует, угнетает*
- 8) *пристрастие, тихифилаксия, идиосинкразия*

3. Укажите соответствие:

Группа	Препарат
1. Полные агонисты опиатных рецепторов	А) фентанил
2. Частичные агонисты опиатных рецепторов	Б) морфин
3. Антагонисты	В) пентазоцин
	Г) буторфанол
	Д) налоксон
	Е) дипидолор

4. Укажите правильные ответы. К производным изохинолина относятся:

1. фентанил
2. папаверин
3. морфин
4. дротаверин (Но-шпа)
5. буторфанол
6. кодеин

5. Укажите правильные ответы. К синтетическим наркотическим анальгетикам относятся:

1. морфин
2. кодеин
3. промедол
4. фентанил
5. папаверин
6. бупренорфин

6. Укажите правильные ответы. НАЛОКСОН:

1. является полным антагонистом морфина
2. является полным агонистом опиоидов
3. применяется при отравлении морфина
4. обладает выраженным противокашлевым действием
5. снижает тонус гладкой мускулатуры

7. Установите соответствие:

Фармакологическая группа	Препараты
1. транквилизаторы	А) натрия оксibuтират
2. седативные средства	Б) настойка пустырника
3. средства для наркоза	В) фентанил
4. наркотические анальгетики	Г) сибазон
	Д) пропанидид
	Е) промедол

8. Укажите правильные ответы. К опиатным анальгетикам-агонистам относятся:

1. морфин;
2. фентанил
3. грамадол
4. налоксон
5. налтрексон

9. Установите соответствие:

Препарат	Синоним:
1. Морфин	А) сублимаз
2. Пиритрамид	Б) дипидолор
3. Омнопон	В) морфилонг
	Г) пантопон

10. Найдите ошибки. К антагонистам наркотических анальгетиков относятся:

1. налоксон
2. буторфанол
3. налорфин
4. пиритрамид
5. налтрексон

11. Найдите ошибки! Противопоказаниями к назначению наркотических анальгетиков является:

1. повышенное внутричерепное давление;
2. беременность;
3. инфаркт миокарда;
4. эмфизема легких;
5. астма;
6. ожоговый шок.

12. Укажите правильный ответ. Производным фенантрена, является:

1. промедол
2. папаверин
3. фентанил
4. морфин

13. Установите соответствие:

Группа:	Препараты:
А- агонист-антагонист морфина	1. налорфин
Б- антагонист наркотических анальгетиков	2. налоксон
	3. налтрексон

14. Укажите ошибку. Морфин вызывает следующие эффекты:

1. угнетает центры боли
2. возбуждает центры зрительного и слухового анализаторов
3. возбуждает сосудодвигательный центр
4. угнетает центр дыхания
5. угнетает кашлевой центр
6. возбуждает вагус и вызывает брадикардию
7. вызывает миоз.

15. Найдите ошибки. Противопоказаниями к назначению наркотических анальгетиков является:

1. повышенное внутричерепное давление
2. беременность
3. инфаркт миокарда
4. эмфизема легких
5. астма
6. ожоговый шок.

16. Задача. Определите препарат. Один из самых сильных наркотических анальгетиков. Превосходит обезболивающий эффект эквивалентных доз морфина от 100 до 400 раз. Действует до 1 часа. Чаще используется в сочетании с дроперидолом для проведения нейролептанальгезии.

17. Укажите правильные ответы. Лекарственные средства, применяемые для проведения нейролептанальгезии:

1. Тиопентал-натрия
2. Аминазин
3. Галоперидол
4. Дроперидол
5. Промедол
6. Фентанил

18. Задача. Определите препарат. Специфический конкурентный антагонист опиоидов. Не пригоден для приема внутрь. При в/в введении нормализует дыхание через 1-2 минуты и действует в течении 1 часа. Может применяться при остром отравлении алкоголем.

19. Укажите наркотические анальгетики:

1. папаверин
2. анальгин
3. парацетамол
4. промедол
5. морфин
6. трамал
7. налбуфин
8. фентанил
9. омнопон
10. ортофен.

20. Укажите ошибку. Механизм анальгезирующего эффекта наркотических анальгетиков:

1. угнетают центры боли в коре;
2. снижают суммацию импульсов боли в ядрах таламуса
3. уменьшают поток импульсов боли по спиноталамическим путям
4. уменьшают генерацию импульсов боли в периферических рецепторах

21. Укажите правильные ответы. Противопоказаниями к назначению морфина, являются:

1. старческий возраст
2. острые хирургические заболевания брюшной полости
3. дети до 3-х лет
4. угнетение дыхательного центра

5. болевой шок
6. премедикация перед операцией
7. черепно-мозговая травма.

22. Задача: В реанимацию поступил больной с проникающим ранением грудной клетки, постоянным кашлем, сопровождающимся кровохарканьем. **Какой препарат обеспечит одновременно противошоковое и противокашлевое действие?**

23. Установите соответствие:

Химическая группа:	Препараты:
А- производные фенантрена	1. кодеин
Б- производные изохинолина	2. этилморфин
	3. морфин
	4. папаверин
	5. но-шпа

24. Вставьте (по-русски) недостающие слова. Морфин является растительным алкалоидом _____, по химической структуре производное _____.

25. Задача: Больному ожоговой болезнью был назначен препарат, производный фенантрена. На этом фоне у пациента возникли симптомы острой непроходимости кишечника, которые были купированы соответствующими препаратами.

Какой препарат вводился? Почему возникло подобное осложнение и чем было устранено? Укажите аналогичные препараты, не дающие описанного осложнения.

26. Определите лекарственные средства (А и Б):

А – по анальгетическому действию не уступает морфину, слабее угнетает дыхательный центр; усиливает сокращение тела и расслабляет шейку матки;

Б – сильнее морфина угнетает дыхательный центр; вызывает ригидность дыхательных мышц; по анальгетическому действию в 100 активнее морфина, действует менее продолжительно.

27. Укажите правильные ответы. При остром отравлении морфином следует провести следующие мероприятия:

1. назначить антидепрессант
2. назначить закись азота
3. ввести антихолинэстеразный препарат
4. ввести налоксон
5. промыть желудок
6. ввести атропина сульфат
7. катетеризировать мочевого пузырь

28. Укажите правильные ответы. При остром отравлении морфином наблюдаются следующие симптомы:

1. мидриаз
2. брадикардия
3. миоз
4. усиление слуха
5. угнетение дыхания
6. анафилактический шок
7. гипотермия

8. спазм сфинктеров гладкой мускулатуры
9. фотофобия

29. Укажите правильные ответы. Наркотические анальгетики оказывают следующие виды действия:

1. анальгетическое
2. снотворное
3. аналептическое
4. противокашлевое
5. слабительное
6. транквилизирующее
7. антидепрессивное

30. Укажите правильные ответы. Болеутоляющее действие морфина объясняется:

1. возбуждением опиоидных рецепторов ЦНС
2. возбуждением ГАМК-рецепторов ЦНС
3. возбуждением пуриновых рецепторов ЦНС
4. возбуждением H_1 - рецепторов ЦНС
5. активацией антиноцицептивной системы
6. блокадой антиноцицептивной системы
7. изменением эмоциональной окраски боли

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1, 4, 5	16	фентанил
2	опия, фенантрена, наркотическим, угнетает, возбуждает, повышает, угнетает, пристрастие	17	4, 6
3	1-А, Б, Е; 2-В, Г; 3-Д	18	Налоксон (наркан)
4	2, 4	19	4, 5, 6, 7, 8, 9
5	3, 4, 6	20	4
6	1, 3	21	1 2 3 4 7
7	1-Г; 2-Б; 3-А, Д; 4-В, Е	22	Морфин, угнетает кашлевой центр и обладает противошоковым действием
8	1, 2	23	А – 1, 2, 3; Б – 4, 5
9	1-В; 2-Б; 3-Г	24	опия; фенантрена
10	2, 4	25	Вводился морфин, который повышает тонус сфинктеров, вызывает обстипацию Для снятия спастического эффекта - атропин, но-шпа, папаверин. Аналоги морфина – промедол, омнопон, не дают спастического эффекта
11	3, 6	26	А) промедол Б) фентанил
12	4	27	4, 5, 6, 7
13	А-1; Б-2, 3	28	2, 3, 5, 7, 8
14	3	29	1, 2, 4
15	3, 6	30	1, 5, 7

7 Психостимуляторы. Ноотропы. Аналептики

7.1. Психостимуляторы

Психостимуляторы нарушают обмен нейромедиаторов дофамина и норадреналина в нервных клетках.

Общие свойства:

1. Резко активизируют симпатическую нервную систему, что ослабляет чувство усталости, повышают физическую и умственную работоспособность (особенно при утомлении).
2. Вызывают бессонницу, агрессивность и подозрительность.
3. Повышают настроение, способность к восприятию внешних раздражений.
4. Временно снижают потребность в сне.
5. Резко увеличивают ЧСС и повышают АД.
6. Снижают аппетит (*при этом энергия, необходимая для активизации жизненных систем, черпается из резервных запасов организма*).

Фенамин и другие стимуляторы у детей применяют крайне редко из-за возможной парадоксальной реакции (особенно в возрасте до 10 лет), а также из-за возникновения угрозы зависимости.

Сиднокарб. Оригинальный отечественный препарат, отличающийся по химическому строению от фенамина. В клиниках России в настоящее время является основным психостимулятором.

По сравнению с фенамином он значительно менее токсичен и не проявляет выраженного периферического симпатомиметического влияния.

Психостимулирующий эффект развивается постепенно, но он более длителен, не сопровождается эйфорией, двигательным возбуждением.

Как правило, отсутствуют тахикардия и резкое повышение АД.

Показания к применению

1. При сонливости, заторможенности, понижении работоспособности и настроения после инфекционных заболеваний, интоксикаций, применения нейролептиков, травм головного мозга.
2. Энурез у детей (в малых дозах на ночь).
3. Школьные невроты с астенией и снижением инициативы. *Назначают по 5-25 мг 1-2 раза/сут в первой половине дня (сут. доза - 0.15).*
4. Лечение детей с олигофренией, сопровождающейся адинамией, вялостью, заторможенностью.
5. Лечение алкоголизма (депрессия в период отвыкания).

Кофеин-бензоат натрия - является производным ксантинов, подавляет активность фосфодиэстеразы и увеличивает образование ц-АМФ.

Фармакокинетика: быстро и полно всасывается в ЖКТ, слабо связывается с белками плазмы - 15%, распределяется в организме равномерно, легко проникает ч/з ГЭБ, до 90% метаболизируется в печени, период полу-

выведения от 2,5 до 12 ч и зависит от дозы препарата и активности печеночных ферментов.

Основные фармакологические свойства кофеина

ЦНС:

- усиливает интеллектуальную деятельность, нарушенную утомлением, алкоголем, сонливостью;
- стимулирует двигательные центры мозга и повышает скорость выполнения сложных двигательных реакций;
- возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центр и обладает пробуждающим действием.

Условия, определяющие появление психостимуляции: величина используемой дозы, наличие низкого исходного функционального состояния (утомление, сонливость, гипотония и пр.) и индивидуальная чувствительность к препарату (в зависимости от типа высшей нервной деятельности).

Сердечно - сосудистая система:

• сочетание опосредованного (центрального и прямого) влияния на сердце и сосуды. *Кофеин расширяет периферические сосуды, однако его стимулирующее влияние на сосудодвигательный центр ослабляет степень падения сосудистого тонуса и АД выравнивается. Напротив, в случае острого падения давления, кофеин, вследствие центральной вазоконстрикции и прямой стимуляции миокарда повышает артериальное давление.*

- расширяет коронарные сосуды и увеличивает кровоснабжение миокарда (происходит накопление цАМФ в гладкомышечных элементах);
- увеличивает систолический и минутный объем сердца;
- расширяет сосуды внутренних органов и улучшает их кровоснабжение.

Скелетная мускулатура. Уменьшает мышечное утомление путем увеличения их тонуса и сократимости, улучшением кровоснабжения, а также за счет центрального активирующего действия.

Диурез повышается, особенно в условиях задержки воды и хлоридов. У здоровых людей действие 2-х фазное: первоначальное кратковременное снижение диуреза сменяется олигурией.

Бронхи. Слабое бронхорасширяющее действие.

ЖКТ. Усиливает секрецию желудочного сока и соляной кислоты.

Обмен веществ. Повышает основной обмен. Усиливает гликогенолиз и липолиз.

Показания к применению:

1. Снижение умственной и физической работоспособности.
2. Умеренная гипотония.
3. Угнетение дыхания.
4. Мигрень (*в сочетании с анальгетиками, эрготамином*).
5. Неврозы (*в сочетании с бромидами*).
6. Бронхиальная астма (*в сочетании с другими бронхолитиками*).
7. Интоксикации наркотическими веществами.

8. Коррекция брадикардии и нарушений проводимости при дигиталисной интоксикации.

Побочное действие: преходящая тошнота, тремор, нарушение сна (бессонница), тахикардия, обострение язвенной болезни.

7.2. Ноотропные препараты (*noos - мышление, разум, tropos - средство*).

Средства, оказывающие специальное влияние на высшие интегративные функции мозга (рис. 5):

1. стимулируют память и обучение (*память – способность к фиксации и последующему воспроизведению окружающей нас объективной реальности. Она бывает слуховой, моторной, зрительной, образной и т.п.*);
2. улучшают умственную и психическую деятельность;
3. повышают устойчивость мозга к повреждающим факторам.

Особенности ноотропов

1. Эффекты проявляются при умственной недостаточности, связанной с органическими поражениями головного мозга и не влияют на высшую нервную систему и психику здорового человека.
2. Не влияют на периферическую нервную систему.
3. Не оказывают анальгезирующего и снотворного действия.
4. Большая латентность (*медленное развитие фармакологических эффектов*).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Производные ГАМК: аминалон (гаммалон), фенибут, пиритинол (энцефабол), кальция пантотенат (пантогам).

Производные ГОМК: натрия оксибутират.

Производные пирролидона: пирацетам (ноотропил), этирацетам.

Производные диметиламиноэтанола: эуклидан.

Производные пиридоксина: пиритинол, гутимин.

Антиоксиданты: ионол (дибунол), мексидол.

Показания к применению ноотропов:

1. Ускорение процесса обучения при перинатальных повреждениях мозга (*внутриутробные инфекции, гипоксии, родовые травмы*).
2. Детский церебральный паралич.
3. Сосудистые заболевания головного мозга у детей с нарушениями памяти, внимания, речи.
4. Травмы головного мозга.
5. Периоды коматозного состояния и реабилитации.
6. Интеллектуальное недоразвитие детей с астеноневротической симптоматикой.
7. Энурез у детей младшего возраста (*преимущественно фенибут и пирацетам*).
8. Купирование абстинентных состояний у подростков при алкоголизме и наркоманиях.

9. Острое отравление этанолом, морфином, барбитуратами и др.



Рис. 5. Фармакодинамика ноотропов

Оксибутират натрия кроме того используется у детей для неингаляционного или вводного наркоза (особенно у больных с гипоксией): в/в 70-120 мг/кг; в/м 120-150 мг/кг; внутрь 100-200 мг/кг. Показано его применение при глаукоме, судорогах и нарушениях сна (5% раствор).

7.3. Аналептики (от греч *analēptikos* - восстанавливающий, укрепляющий, оживляющий).

Средства, возбуждающие в первую очередь жизненно важные центры продолговатого мозга - сосудистый и дыхательный, а также вызывают оживляющее, пробуждающее действие (возбуждение моторных зон головного мозга). В больших дозах могут вызывать судороги.

Используются у детей при неглубоком угнетении дыхания и кровообращения, вызванном средствами, угнетающими ЦНС (барбитураты, опиаты и др.), бактериальной интоксикацией, а также при коллаптоидном состоянии на фоне гипертермии и при других состояниях.

Назначают их после выхода ребенка из наркоза для ликвидации гиповентиляции легких. Практическое значение analeptиков для лечения детей в настоящее время уменьшается.

При назначении ребенку analeptиков следует помнить, что широта их analeptического действия узкая (диапазон между дозами, необходимыми для стимуляции центров продолговатого мозга и дозами, вызывающими судороги). В связи с этим analeптики перестали применять у новорожденных, находящихся в состоянии тяжелой гипоксии и при глубокой коме, когда резко повышается готовность к генерализованным судорогам.

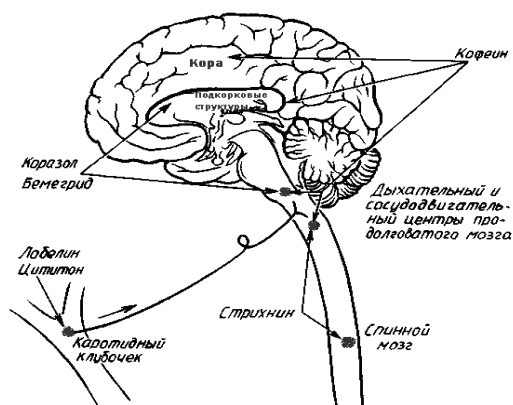
1. Препараты
непосредственного
прямого действия:
Бемегрид
Этимизол

**Средства,
рефлекторного
действия:**

1. **Цититон**
2. **Лобелин**

Средства смешанного типа действия:

1. **Кордиамин**
2. **Камфора**
3. **Углекислота**



Аналептики прямого действия в больших дозах вызывают судороги. В связи с тем, что у детей склонность к судорогам, особенно в раннем возрасте, выражена сильнее, чем у взрослых, применение этих средств в педиатрии должно быть ограничено и непродолжительно. Осторожное применение указанных средств допустимо в случаях тяжелого коллапса, а также при угнетении дыхания, вызванном снотворными, наркозными и другими средствами, угнетающими ЦНС.

Этимизол. Отличается легким угнетающим влиянием на кору головного мозга (седативный эффект), а также улучшает краткосрочную память и способствует умственной работе. Наряду с этим активизирует подкорковые образования и центры продолговатого мозга.

Препарат чаще других используют для стимуляции дыхания при асфиксии у новорожденных. Вводят его в вену пуповины. Используют как стимулятор дыхания при отравлении морфином, ненаркотическими аналептиками, в восстановительном периоде после наркоза, при ателектазе легкого (повышает уровень сурфактанта в легких).

Стимулирует центры гипоталамической области и усиливает адренокортикотропную функцию гипофиза, увеличивая секрецию АКТГ, что способствует выбросу ГКС и поэтому вторично оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. В связи с этим его применяют для лечения воспалительных и аллергических заболеваний (*полиартриты и бронхиальная астма*).

7.4. Адаптогены

Средства, повышающие неспецифическую резистентность организма человека к действию неблагоприятных факторов внешней среды.

Термин «адаптоген» введен в начале 60-х годов отечественным фармакологом Н.В. Лазаревым - основателем профилактической фармакологии.

По теории Н.В. Лазарева с помощью адаптогенов организм можно ввести в особое «состояние неспецифической повышенной сопротивляемости», признаками которого являются – умеренное напряжение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и стимуляция функций иммунитета (увеличение числа лимфоцитов и клеток-эффекторов естественной резистентности и др.)

При введении адаптогенов, особо существенными оказались изменения β -эндорфина в крови.

Все это приводит к улучшению энергетического обмена и восстановительных процессов.

Фармакологическое действие адаптогенов обусловлено содержанием в них сапониновых гликозидов-гинсеноидов, эфирных масел, стеролов, пептидов и минералов. Указанные соединения оказывают стимулирующее влияние на ЦНС, повышают работоспособность, регулируют работу желез внутренней секреции, умеренно повышают АД, уровень атерогенных липидов и глюкозы в крови, активируют деятельность надпочечников.

Классическими природными адаптогенами являются сложные комплексы экстрактивных веществ растений (*препараты женьшеня, элеутерококка, заманихи, радиолы розовой, лимонника, аралии манчжурской*) и тканей животных (*пантокрин и апилак*).

Адаптогенными свойствами обладает ряд таких препаратов как *бемитил, левокарнитин, милдронат, янтарная кислота, церулоплазмин, актовегин, солкосерил, алоэ, дибазол и др.*

Фармакодинамика адаптогенов

1. тонизируют ЦНС, улучшают процессы освоения новых навыков, условно-рефлекторную деятельность, ускоряют процессы синаптических передач вегетативной нервной системы;

2. оптимизируют функции эндокринной системы (*выравнивание анаболических и катаболических функций*);

3. контролируют процесс образования и расхода энергии в исполнительных органах (*мышцы, печень, почки, мозг и пр.*);

4. улучшают гуморальный и клеточный иммунитет (*иммуномодулирующие свойства*), обеспечивая восстановление реакций иммунитета после тяжелых тренировок и соревнований;

5. обладают антиоксидантным и антигипоксантичным действием (*предотвращают токсические эффекты свободно радикального окисления ненасыщенных жирных кислот, активизирующихся при предельных и истощающих нагрузках*);

6. обладают анаболизирующими эффектами, что особенно важно в период восстановления после тяжелых инфекций, тренировок и т.д.;

7. улучшают микроциркуляцию в сосудах ЦНС и работающих мышцах за счет воздействия на реологические свойства крови таких компонентов как витамины Е и С.

Тестовые задания по теме «Средства, стимулирующие функцию ЦНС»

1. Задача. Ребенок семи лет страдает нервным тиком, часто испытывает напряжение, тревогу при общении с учителями и товарищами. Врач, учитывая, что он учится в школе, назначил препарат, принадлежащий одновременно к группе транквилизаторов и ноотропных средств, снижающий невротоподобные состояния. **Какой препарат назначили ребенку?**

1. феназепам
2. фенибут
3. кавинтон
4. сибазон
5. натрия оксибутират

2. Укажите правильные ответы. Какие лекарственные средства применяют для улучшения памяти при умственной отсталости у детей?

1. пирацетам
2. сиднокарб
3. фенамин
4. аминалон
5. кавинтон

3. Составьте фармакологическую характеристику кофеина. Кофеин – это:

А. Фармакологическая группа:

1. адаптоген
2. психомоторный стимулятор
3. анксиолитик
4. ноотропное средство

Б. Химическая группа:

1. производное пурина
2. производное пиперидина
3. производное сиднонимина

В. Показания к применению:

1. бессонница
2. гипотония
3. глаукома
4. слабоумие у детей

Г. Противопоказания к применению:

1. бессонница
2. мигрень
3. энурез
4. угнетение ЦНС

4. Укажите правильные ответы. Какие лекарственные средства применяют для временного повышения умственной и физической работоспособности?

1. амитриптилин
2. аминалон
3. фенибут
4. ниаламид
5. пирацетам
6. амфетамин

5. Укажите правильные ответы. Показаниями к назначению ноотропных средств являются:

1. повышенная сонливость
2. нарушения мозгового кровообращения
3. атеросклероз сосудов мозга
4. перенесенные травмы головного мозга
5. депрессивные состояния
6. неврозы

6. Укажите правильные ответы. Для этимизола характерны эффекты:

1. аналептический
2. психостимулирующий
3. противовоспалительный
4. противогистаминный
5. седативный
6. антидепрессантный

7. Аннотация препарата. Препарат относится к группе психомоторных стимуляторов; психостимулирующее действие развивается медленно; психостимуляция более длительная в сравнении с фенамином. Не вызывает эйфории и явлений последствия. Не вызывает тахикардии и резкого повышения артериального давления.

Фармакологические свойства, указанные в аннотации, характерны для психостимулятора _____ (*впишите по-русски недостающее слово*)

8. Установите соответствие в названиях препаратов:

Препарат:	Синоним:
1. Дигидроэрготоксин	А) стугерон
2. Циннаризин	Б) гидерин
3. Сермион	В) ницерголин
	Г) трентал

9. Установите соответствие:

Фармакологическая группа:	Препараты:
1. Метилксантины	А) циннаризин
2. Антагонисты кальция	Б) трентал
	В) нимодипин
	Г) флунаризин

10. Установите соответствие:

Химическая группа:	Препараты:
1. Препараты барвинка малого	А) сермион
2. Алкалоиды спорыньи	Б) винпоцетин
3. Производные ГАМК	В) пирацетам
	Г) гидерин
	Д) аминалон

11. Установите соответствие:

Химические группы психостимуляторов:	Препараты
А) пуриновое снование(3-метилксантин)	1. кофеин
Б) сиднонимины	2. сиднокарб
В) производное пиперидина	3. фенамин
Г) фенилалкиламины	4. меридил

12. Укажите ошибку. Показания к применению кофеина:

1. эпилепсия
2. гипотония
3. сонливость
4. отравление наркотиками
5. отравление алкоголем
6. мигрень.

13. Укажите правильные ответы. Ноотропными средствами, являются:

1. пирацетам
2. кофеин
3. бемегрид
4. аминалон
5. пантогам
6. фенибут
7. натрия оксибутират
8. пиридитол.

14. Впишите название препарата. Адаптогеном животного происхождения, является _____.

15. Задача. Больной, страдающий хроническим бронхитом, после очередного обострения стал жаловаться на вялость, утомляемость, сниженную работоспособность.

Препараты, какой группы наиболее целесообразно назначить и почему?

16. Укажите ошибку. Влияние кофеина на метаболические процессы:

1. блокада фосфодиэстеразы
2. накопление цАМФ
3. усиление гликолиза
4. усиление липолиза
5. повышение синтеза нуклеиновых кислот

17. Впишите названия 2-х препаратов, которые относятся к диметилксантинам и в отличие от кофеина, они не оказывают влияния на ЦНС, это _____ и _____.

18. Укажите правильные ответы. Эффекты адаптогенов:

1. антиоксидантный
2. антитоксический
3. иммуностимулирующий
4. общетонизирующий
5. гипотензивный
6. психостимулирующий.

19. Укажите правильные ответы. К адаптогенам относятся:

1.пантокрин; 2.настойка женьшеня; 3. настойка лимонника; 4.кордиамин; 5. аминалон; 6.настойка элеутерококка; 7. настойка аралии.

20. Укажите ошибку. Центральными эффектами кофеина, являются:

1. седативный

2. психостимулирующий
3. возбуждение сосудодвигательного центра
4. возбуждение дыхательного центра
5. возбуждение центра блуждающего нерва.

21. Установите соответствие:

<i>Группы:</i>	<i>Препараты:</i>
А – ноотропные средства	1. кофеин
Б – психостимуляторы	2. сиднокарб
	3. меридил
	4. пирацетам
	5. аминалон
	6. пиридитол
	7. фенибут

22. Укажите правильные ответы. Эффекты ноотропных средств:

1. улучшение интегративной деятельности мозга
2. улучшение памяти
3. седативный эффект
4. облегчают процесс обучения
5. антипсихотическое действие.

23. Укажите ошибки. Показания к применению аналептиков:

1. отравление угарным газом
2. отравление средствами, угнетающими ЦНС
3. гипотония
4. асфиксия новорожденных
5. гипертоническая болезнь
6. психомоторное возбуждение.

24. Задача: После тяжелой нейроинфекции пациент жалуется на головокружение, нарушение памяти, внимания. **Какие препараты целесообразно назначить и почему?**

25. Укажите ошибку. Механизмы действия ноотропных средств:

1. интенсификация аэробного гликолиза
2. усиление биосинтеза АТФ
3. повышение синтеза нуклеиновых кислот
4. повышение устойчивости мозга к гипоксии
5. снижение регионарного кровотока
6. повышение биосинтеза фосфолипидов.

26. Укажите правильные ответы. Противопоказаниями к применению адаптогенов, являются:

1. гипертоническая болезнь
2. гипотония
3. бессонница
4. эпилепсия
5. повышенная возбудимость ЦНС
6. хронические рецидивирующие инфекции
7. атеросклероз

27. Впишите название препарата. При отравлении и передозировке барбитуратов используют антагонист _____.

28. Укажите правильные ответы. Показаниями к применению кофеина, являются:

1. глаукома
2. мигрень
3. хроническая гипотония
4. угнетение дыхания
5. аритмии
6. тахикардии
7. повышенная сонливость
8. острая гипотония

29. Укажите правильные ответы. Кофеин прямо (непосредственно) воздействует на:

1. гладкие мышцы сосудов
2. сосудодвигательный центр
3. сердце
4. симпатические ганглии
5. биосинтез норадреналина

30. Укажите правильные ответы. К психостимуляторам относятся:

1. фенамин
2. первитин
3. кофеин
4. амитриптилин
5. лития карбонат
6. сиднокарб

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	фенибут	16	5
2	1, 4, 5	17	эуфиллин и теофиллин
3	A ₂ ; B ₋₁ ; B ₂ ; Г ₋₁	18	1, 2, 3, 4
4	2, 3, 5	19	1, 2, 3, 6, 7
5	2, 3, 4	20	1
6	1,3,4,5	21	A _{-4, 5, 6, 7} ; B _{-1, 2, 3}
7	сиднокарб	22	1, 2, 4
8	1.б; 2.а; 3.в	23	5, 6
9	1.б; 2.а, в, г	24	Необходимо назначить ноотропные средства, которые стабилизируют и улучшают нарушенные процессы умственной деятельности мозга
10	1.б; 2.а, г; 3.в, д	25	5
11	A ₋₁ ; B ₋₂ ; B ₋₄ ; Г ₋₃	26	1, 2, 3, 4, 7
12	1	27	бемегрид
13	1, 4, 5, 6, 7, 8	28	2, 3, 4, 7, 8
14	пантокрин	29	1, 2, 3
15	Целесообразно назначить адаптогены, обладающие иммуностимулирующим и общетонизирующим действием	30	1, 2, 3, 6

8 Ненаркотические анальгетики.

В настоящее время синтезирована большая группа препаратов, среди которых, выделяют, так называемые «старые» или классические **ненаркотические анальгетики** (табл. 20). Они делятся по химическому строению на 3 основные группы: *производные салициловой кислоты, пирозалона и анилина*.

На их основе созданы новые, более современные средства:

А) в большей мере обладающие противовоспалительным действием - нестероидные противовоспалительные средства – **НПВС** (табл. 21);

Б) в большей мере обладающие жаропонижающим действием: **анальгетики-антипиретики**.

К лекарственным препаратам с жаропонижающим эффектом относится вся группа нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), обладающих единым известным на сегодняшний день механизмом действия: блокада фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и снижение синтеза простагландинов (рис. 6).

Этот механизм обуславливает не только основные эффекты НПВС - **противовоспалительный, жаропонижающий, анальгетический и антиагрегационный**, но и ряд нежелательных эффектов (*например, поражения ЖКТ, кровоточивость, бронхоспазм в результате снижения уровня «полезных» цитопротективных простагландинов*).

Таблица 20

Классификация ненаркотических анальгетиков

Группа	Препараты
Производные салициловой кислоты (салицилаты):	1. Ацетилсалициловая к-та 2. Натрия салицилат 3. Метилсалицилат
Производные пирозалона	1. Метамизол (анальгин) 2. Фенилбутазон (бутадиион) 3. Феназон (антипирин) 4. Клофезон 5. Пропифеназон
Производные анилина	Ацетаминофен (парацетамол), фенацетин
Производные индола	Индометацин

Таблица 21

Классификация нестероидных противовоспалительных средств

Группа	Препараты
Производные ацетилсалициловой кислоты	<i>аспирин, уксарин, уксавит, колфарит, аспирин-кардио, тромбо-асс, аспифат, цитрапар, цитрапак, аспизол</i>
Производные пирозалона	<i>см. табл. 20</i>

Производные пропионовой кислоты	ибупрофен (<i>бруфен</i>) флурбипрофен (<i>флугалин</i>) напроксен (<i>напроксин</i>) тиапрофеновая кислота (<i>сургам</i>) кетопрофен (<i>кетонал, фастум-гель</i>)
Производные фенил - и индолуксусной кислоты	диклофенак натрий (<i>вольтарен, ортофен, наклофен</i>) диклофенак калий (<i>вольтарен-рапид, раптен-рапид</i>) диклофенак диэтиламония (<i>вольтарен эмульгель 1%</i>) индометацин (<i>метиндол</i>) артротек (<i>вольтарен + мизопростол</i>)
Производные антраиловой кислоты (фенаматы)	к-та мефенамовая (<i>понстан, паркемед</i>) к-та флюфенамовая (<i>флюфен, арлеф</i>) к-та толфенамовая (<i>клотам</i>) к-та нифлуминовая (<i>актол, доналгин</i>)
Оксикамы	пироксикам (<i>пирокс, фельден, хотемин</i>) теноксикам мелоксикам (<i>мовалис</i>) лорноксикам (<i>ксефокам</i>)
Новые селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы)	целекоксиб (<i>целебрекс</i>) рофекоксиб
Препараты разных групп	набуметон (<i>релофен</i>) нимесулид (<i>найз, месулид</i>), кетолорак (<i>топадол</i>)

Производные ацетилсалициловой кислоты (табл. 21)

Фармакокинетика. Аспирин всасывается из ЖКТ удовлетворительно прием пищи замедляет всасывание, не снижая его полноты. Максимальная концентрация салицилатов в тканях и плазме крови возникает через 2 часа.

Освобождающийся при метаболизме остаток уксусной кислоты ацетилирует ферменты (гликопротеины, липопротеиды и др.) в слизистой желудка, плазме крови, тромбоцитах, почках, печени и в очаге воспаления. Процесс ацетилирования имеет основное значение как в механизмах противовоспалительного действия АСК, так и её нежелательных эффектах.

В плазме крови салицилаты обычно хорошо связываются с белками, но у детей раннего возраста несколько меньше, поэтому у них салицилаты легче проникают в ткани, в том числе в мозг. Особенно активно свободные салицилаты попадают в мозг при ацидозе, что ведет к интоксикации.

Легко проникает через плаценту к плоду. У новорожденных элиминация замедленная и существует опасность кумуляции (!). Экскреция происходит путем активной канальцевой секреции в виде не измененного салицилата (60%) и метаболитов. Выведение зависит:

от рН мочи:

- при ощелачивании мочи до рН = 8, возрастает ионизирование салицилатов и затрудняется их реабсорбция (выведение ускоряется в 4 раза);

- при закислении мочи до pH = 6 реабсорбция увеличивается и выведение салицилатов снижается 10-15%.

от дозы:

- применение небольших доз $T_{1/2} = 2-3$ ч;
- применение больших доз $T_{1/2} = 15-30$ ч.

Инактивируются салицилаты в печени, у детей процесс инактивации и выведения идет значительно медленнее, и качество его отличается от такового у взрослых. В раннем возрасте преобладает образование сульфатов, а не глюкуронидов. Взрослый тип инактивации устанавливается лишь к 12 годам.

Применение салицилатов

Лихорадка - наиболее частый и один из самых важных симптомов заболеваний детского возраста.

Эксперты ВОЗ *не рекомендуют* применение ацетилсалициловой кислоты в качестве жаропонижающего средства у детей до 12 лет, что нашло отражение и в национальном Формуляре (2002).

Аспирин может быть использован в качестве жаропонижающего лекарственного средства в возрасте старше 15 лет при отсутствии подозрений на наличие у ребенка острой вирусной инфекции, в особенности вызванной вирусами гриппа, ветряной оспы или герпеса (*Приказ Фармкомитета РФ от 25.03.99 г.*).

Жаропонижающий эффект НПВС, в частности аспирина (рис. 7) опосредован снижением синтеза эндогенных пирогенов (простагландинов) непосредственно в гипоталамус, а также снижением уровня интерлейкинов, что приводит к снижению теплообразования. Кроме того, некоторые препараты (аспирин), расширяют сосуды кожи и увеличивают теплоотдачу. Таким образом, происходит снижение повышенной температуры.

Другой специфический эффект – противовоспалительный (рис. 8). На фоне этого угнетаются и таламические центры болевой чувствительности. Аспирин и другие НПВС угнетают синтез простагландинов в очаге воспаления, уменьшают синтез АТФ и энергетическое обеспечение воспаления, стабилизируют мембраны липосом и снижают капиллярную проницаемость.

Основным показанием к назначению салицилатов у детей является острый ревматизм, ревматические эндо- и миокардиты, полиартриты, невралгии, головная и зубная боль. Длительность эффекта 3-4 дня и сохраняется в период применения препарата.

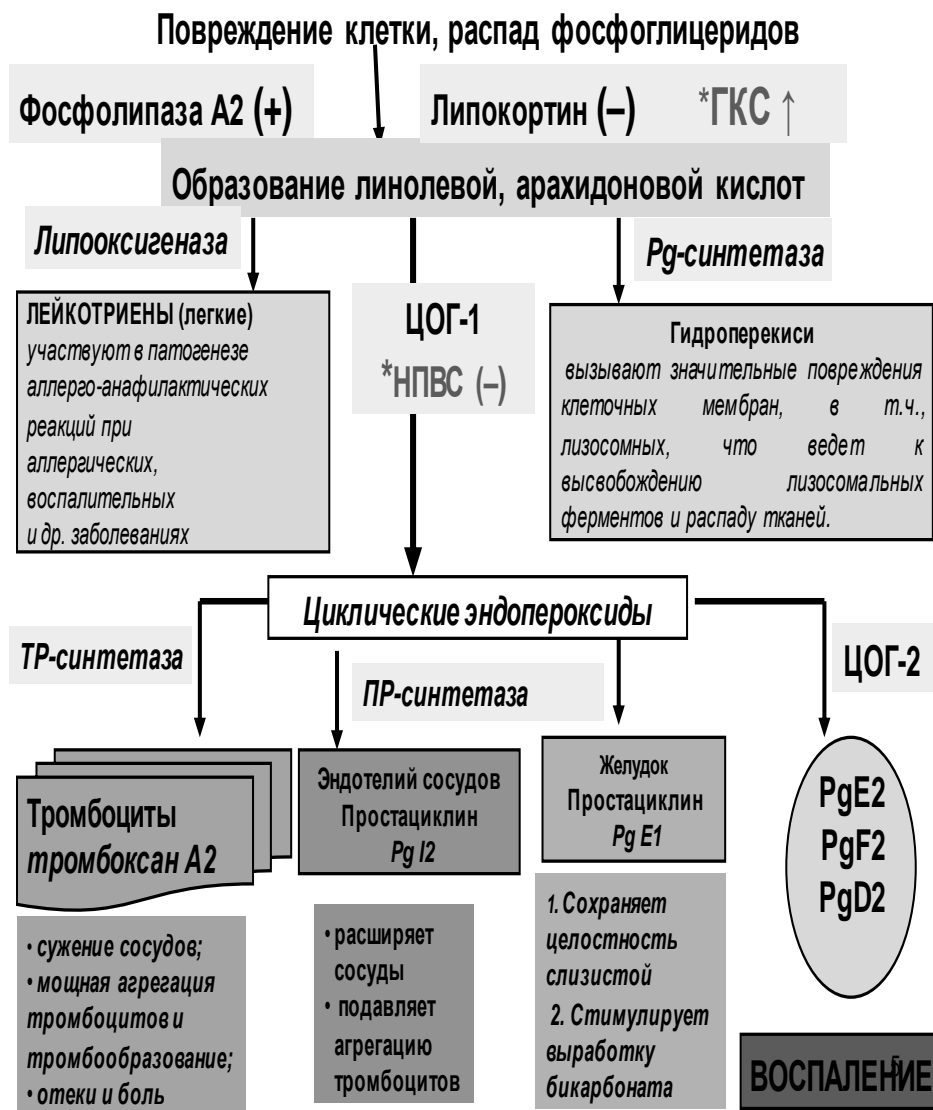


Рис. 6. Образование и биологическая роль простагландинов (Литвинов С.А., 2003)

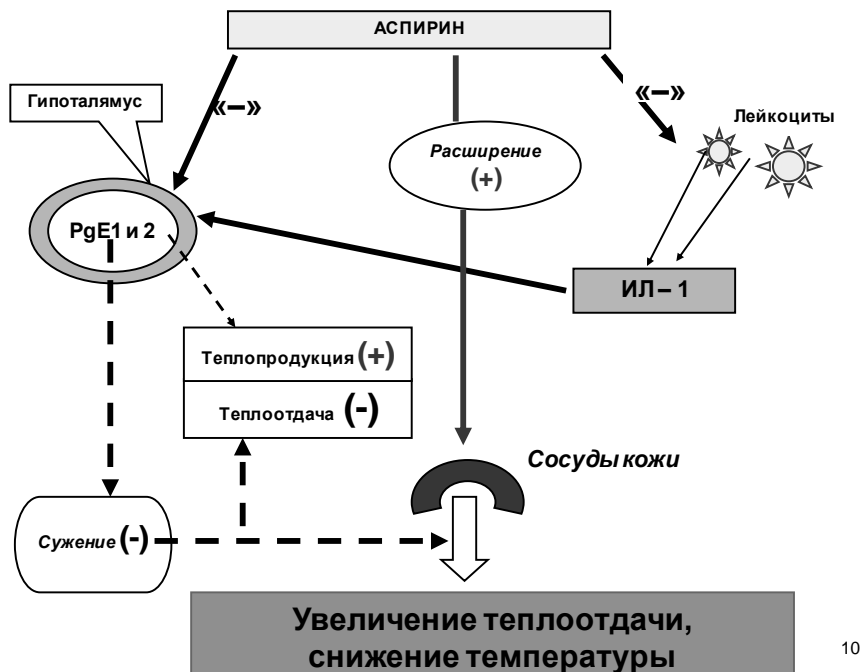


Рис. 7. Механизм жаропонижающего действия аспирина.

Аспизол: - современный препарат ацетилсалициловой кислоты для парентерального применения. Применяется *однократно в/м или в/в по 1-2 г. Суточная доза – 10,0 (соответствует 5,0 АСК).*

У грудных детей по 0,1-0,25 мл готового раствора аспизола на кг массы тела на 2-3 приема.

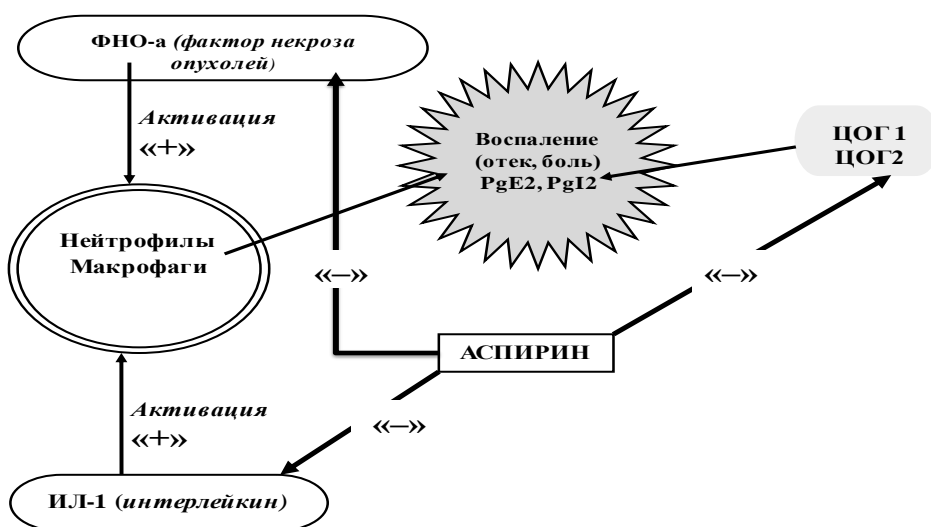


Рис 8. Противовоспалительное действие аспирина.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В связи с выраженным и неселективным подавлением синтеза простагландинов **производными салициловой кислоты** количество нежелательных эффектов, особенно при длительном использовании или в больших дозах, достаточно велико, чтобы считать их опасными.

Наиболее частым осложнением при применении АСК является раздражение слизистой оболочки желудка – **ульцирогенное действие** (*следствие подавления синтеза цитопротекторных «полезных» простагландинов, в частности PGI-2 простаглицлина, защищающих слизистую оболочку желудка от повреждающих факторов*).

Наиболее опасным нежелательным эффектом салицилатов, особенно у детей младшего возраста, являются **кровотечения** (геморрагии). У детей в крови недостаточно факторов свертывания, а салицилаты у них легко кумулируют и нарушают образование этих факторов в печени. Кроме того, салицилаты, являясь ингибиторами синтеза простагландинов, тормозят агрегацию тромбоцитов, что тоже замедляет свертывание крови. Иногда даже однократное введение салицилатов у детей приводит к носовым кровотечениям, особенно в случаях вирусной инфекции (острые респираторные заболевания, грипп), что заставляет ограничить их использование в качестве жаропонижающих средств.

При длительном применении салицилатов следует учитывать возможность желудочных и кишечных кровотечений и развития анемии, поэтому рекомендуется систематически производить анализ крови и проверять наличие крови в кале.

В больших дозах АСК вызывает **церебральные симптомы**: шум и звон в ушах, ослабление слуха, беспокойство, а в более тяжелом случае - галлюцинации, потеря сознания, судороги.

Ацетилсалициловая кислота даже в небольшой дозе может вызвать **бронхоспазм** у детей, особенно у детей, страдающих бронхиальной астмой (синдром Видаля) или абструктивными бронхитами. Бронхоспазм является следствием подавления синтеза спазмолитических простагландинов. Кроме того при использовании ацетилсалициловой кислоты могут наблюдаться **аллергические реакции**: ангионевротический отек, кожные реакции.

Ацетилсалициловую кислоту не рекомендуется назначать беременным женщинам, т.к. имеется риск развития **тератогенного действия** (*не заращение боталова протока, вследствие ингибирования синтеза простагландинов, необходимых для нормального органогенеза*). Кроме того, возможна **задержка родов** на 3-10 дней.

Гипогликемическая реакция (*следствие подавления синтеза PGE₂ и устранения его тормозящего влияния на освобождение инсулина*).

При назначении аспирина детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа) у детей может возникать **синдром Рея** (Reye), который проявляется в виде острой жировой дистрофии печени без желтухи, но с высоким уровнем холестерина и печеночных ферментов, а также поражения

Отформатировано: Шрифт: не курсив

Отформатировано: Шрифт: не полужирный

ЦНС. Вызывает высокую (до 80%) летальность, что заставило ограничить применение аспирина у детей до 12 лет.

Наиболее чувствительны к токсическому действию салицилатов дети до 5 лет, у которых так же, как и у взрослых, оно проявляется выраженными нарушениями кислотно-основного состояния и неврологическими симптомами. Тяжесть интоксикации зависит от принятой дозы аспирина (табл. 22).

Таблица 22

Симптомы острого отравления аспирином у детей

Принятая доза (мг/кг)	Степень интоксикации	Симптоматика
150-300	Слабая/умеренная	<i>Слабая:</i> одышка, от слабой до умеренной степени, иногда заторможенность. <i>Умеренная:</i> сильная одышка, заторможенность или возбуждение
300-500	Тяжёлая	Сильная одышка, кома, иногда судороги
> 500	Потенциально летальная	Кома, судороги, коллапс

Меры помощи при интоксикации аспирином:

1. Промывание желудка.
2. Введение активированного угля – до 15,0.
3. Обильное питье (молоко, сок) – до 50-100 мл/кг/сутки.
4. Внутривенное введение полиионных гипотонических растворов (1 часть 0,9% натрия хлорида и 2 части 10% глюкозы).
5. При коллапсе – внутривенное введение коллоидных растворов.
6. При ацидозе – внутривенное введение натрия бикарбоната. Не рекомендуется вводить до определения рН крови, особенно у детей, при анурии.
7. Внутривенное введение калия хлорида.
8. Физическое охлаждение с помощью воды, но не спирта!
9. Гемосорбция, заменное переливание крови.
10. При почечной недостаточности – гемодиализ.

Производные пиразолона (*анальгин, бутадиион, реопирин*). Самым активным из этой группы является бутадиион.

Фенилбутазон (*бутадиион - табл. по 0,15; мазь*) используют только как противовоспалительный препарат. По противовоспалительной активности существенно выше анальгина.

Учитывая тот факт, что бутадиион медленно элиминирует, детям нужно назначать его 1 раз в сутки.

В малых дозах (5 мг/кг массы тела в сутки) он повышает обезвреживающую функцию печени, поэтому его иногда используют у детей при гипербилирубинемиях. Длительность введения при этом не более 5 суток.

Назначают при поражениях внесуставных тканей (бурситы, тендиниты, синовиты) ревматического и неревматического происхождения.

При длительном применении стимулирует микросомальные фермент печени. В малых дозах (0,005 г/кг в сутки) используют у детей при гипербилирубинемии. Применяется при подагре, т.к. снижает реабсорбцию уратов

Не рекомендуют назначать длительно, особенно детям первых лет жизни. Уменьшает диурез и задерживает выделение назначаемых одновременно с ним ПАСК, антибиотиков (усиление их побочных эффектов).

Метамизол (анальгин по 1 и 2 мл - 25% и 50% р-р). Применяют у детей для кратковременного получения анальгетического и жаропонижающего эффектов при невралгиях, миозитах, головной боли, зубной боли, как противовоспалительные – при остром суставном ревматизме.

При лихорадочных состояниях аналгин ребенку, вводят по 0,3-0,4 мл с димедролом т.к., может быть литическое падение температуры, что приведет к температурному коллапсу.

Назначают внутрь по 0,025–0,15 г на прием в зависимости от возраста. При лечении ревматизма допускается увеличение суточной дозы до 0,15 – 0,2 г на 1 год жизни (в 4 приема). Входит в состав ряда комбинированных препаратов: **Темпалгин** (анальгин + темпидон), **Пенталгин** (анальгин + пропифеназон + кодеин + фенобарбитал), **Бенальгин** (анальгин + кофеин + тиамин хлорид) и др. Комбинированные препараты в педиатрической практике не применяются

Анальгин дает высокий риск развития осложнений со стороны крови.

Производные пиразолона при длительном назначении вызывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, крови, почек, кожи и слизистых оболочек, а также аллергические реакции. Главный недостаток - развитие агранулоцитоза с летальностью более 50%.

Агранулоцитоз возникает, как правило, в молодом возрасте, чаще у больных с ревматоидным полиартритом. Это связано с гипоальбуминемией, сопровождающей данное заболевание и увеличением свободной фракции препаратов. Больным детям, получающим производные пиразолона не реже одного раза в 5 – 7 дней, необходимо производить исследование крови.

Чаще побочные реакции наблюдаются при использовании бутадiona. Его не рекомендуют назначать длительно, особенно детям первых лет жизни.

Необходимо учитывать также возможность уменьшения диуреза и задержки бутадioniном выделения других лекарств, назначаемых одновременно с ним (ПАСК, антибиотиков) и усилением их побочных эффектов.

Производные пиразолона *не должны использоваться для лечения лихорадки у детей в любых возрастных группах.*

Пропифеназон наиболее безопасен и не вызывает развития агранулоцитоза. Входит в состав комбинированных препаратов (*например, пенталгин, саридон и др.*).

Анальгетики - антипиретики

Производные анилина преимущественно используют у детей в качестве жаропонижающих. Грудным детям и особенно новорожденным их вводить не рекомендуется, так как в этом возрасте оба препарата могут вызвать метгемоглобинемию. Недостаток фенаcetина – фенацетиновая нефропатия.

Ацетаминофен (парацетамол). Крайне слабые анальгетический и противовоспалительный эффекты **ацетаминофена**, связанные с его слабым подавлением синтеза тканевых простагландинов, оказались достоинствами в отношении выбора при терапии лихорадки.

У детей первых месяцев и лет жизни в печени преимущественно происходит сульфатирование парацетамола и в меньшей степени – глюкуронидов. Взрослый тип метаболизма препарата достигается только к 12 годам постнатальной жизни.

Преимущества перед аспирином

1. большая широта терапевтического действия;
2. не воздействует на систему кроветворения, свертывающую систему крови;
3. не вызывает бронхоспазма;
4. не вызывает ulcerогенного эффекта;
5. хорошо комбинируется с другими средствами.

Монопрепараты парацетамола: эффералган, панадол, калпол, прохолод детский, тайленол и др. Многообразие лекарственных форм парацетамола для детей (таблетки, сиропы, суспензии, свечи) позволяют его использовать практически всегда, за исключением ситуаций одновременной диареи, рвоты и/или коматозного состояния у ребенка.

Жаропонижающий эффект парацетамола обеспечивается разовой дозой 10-15 мг на кг массы тела, а для аспирина 30 мг/кг в сутки. При использовании ректального пути введения доза парацетамола должна быть увеличена на 50%.

Симптомы интоксикации парацетамолом

Стадия	Срок	Клиника
I	первые 12-24 ч.	Лёгкие симптомы раздражения ЖКТ. Пациент не чувствует себя больным
II	2-3 дня	Симптомы со стороны ЖКТ, особенно тошнота и рвота; увеличение АСТ, АЛТ, билирубина, протромбинового времени.
III	3-5 дней	Неукротимая рвота; высокие значения АСТ, АЛТ, билирубина, протромбинового времени; признаки печёночной недостаточности
IV	Спустя 5 дней	Восстановление функции печени или смерть от печёночной недостаточности

Меры помощи:

1. Промывание желудка.
2. Активированный уголь внутрь.

3. Вызывание рвоты.
4. Ацетилцистеин (*является донатором глутатиона*) – 20% раствор внутрь.
5. Глюкоза внутривенно.
6. Витамин К1 (фитоменадион) – 1-10 мг внутримышечно, нативная плазма, факторы свертывания крови (*при 3-кратном увеличении протромбинового времени*).

Производные индола

Индометацин (метиндол). В детской практике используют очень редко, в первые годы жизни – противопоказан, за исключением возможности использования у недоношенных детей для закрытия артериального протока (0,1-0,3 мг/кг в сутки) в течение 3 дней при условии тщательного контроля величины диуреза.

При длительном применении индометацин может нарушить функцию желудочно-кишечного тракта и ЦНС, особенно, у детей до 7 лет.

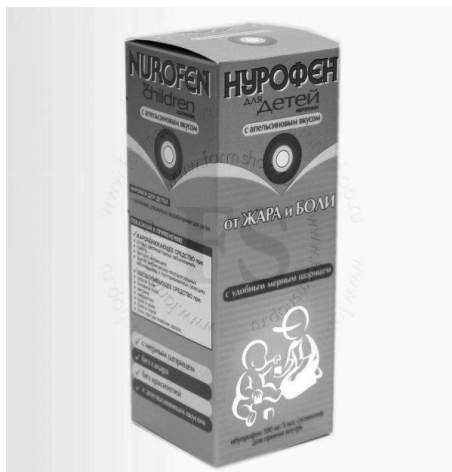
Некоторые авторы рекомендуют использовать его только после 14 лет, так как он вызывает очень опасные психо-неврологические и желудочно-кишечные осложнения, возникающие у детей значительно чаще, чем у взрослых. Кроме того, максимально выраженная блокада почечных простагландинов и возможное снижение клубочковой фильтрации при использовании **индометацина** сразу определили ограничение его возрастного использования (дети до 14 лет), кроме тяжелых ревматических заболеваний с неблагоприятным прогнозом.

Противопоказания: эпилепсия, паркинсонизм, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, беременность и период кормления грудью, возраст до 7 лет.

Предпочтение имеет **метиндол** – улучшенный аналог индометацина с множеством лекарственных форм: *капсулы, таблетки-ретард, оболочечные таблетки, ампульный раствор, свечи, мазь*. Особую ценность представляет форма **метиндол-ретард**, обладающая высокой биодоступностью, продолжительным действием и отсутствием раздражающего действия на слизистую желудка.

Производные пропионовой кислоты

Ибупрофен в педиатрической практике пока используют редко, так как мало данных о его эффективности у детей, хотя ибупрофен переносится не хуже, чем парацетамол, и лучше, чем ацетилсалициловая кислота, что позволяет применять его как средство выбора при легких и средних болях, а также при повышенной температуре у детей.



Производные антралиновой кислоты

Мефенамовая кислота обладает хорошим анальгетическим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектом. При ревматизме кислота мефенамовая не эффективна.

Назначают детям с 5-летнего возраста при плохой переносимости ими бутадиена и салицилатов. Мефенамовая кислота противопоказана при язвенной болезни, заболеваниях кроветворных органов и почек. Беременным женщинам назначать этот препарат нельзя из-за тератогенного эффекта.

Принципы жаропонижающей терапии у детей

1. Исходно здоровым детям при температуре тела выше 39-39,5 и/или при мышечной ломоте и головной боли.
2. Детям с фебрильными судорогами в анамнезе при температуре тела выше 38-38,5С.
3. Детям с тяжелыми заболеваниями сердца и легких при температуре тела выше 38,5С.
4. Детям первых 3 месяцев жизни при температуре тела выше 38С.
5. Если у ребенка на фоне лихорадки, независимо от степени выраженности гипертермии, отмечается ухудшение состояния, озноб, миалгии, нарушение самочувствия, бледность кожных покровов и другие проявления токсикоза («бледный вариант лихорадки») антипиретическая терапия должна быть назначена незамедлительно.

Заключение

1. Препаратом выбора при стартовой терапии лихорадки у детей в настоящее время является *парацетамол* и *ибупрофен* (суспензия "Нурофен для детей"). Парацетамол считается минимально токсичным среди всех анальгетиков-антипиретиков. В настоящее время только они полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности.

2. Ибупрофен может быть применен в качестве стартовой терапии в тех случаях, когда назначение парацетамола противопоказано или малоэффективно.

3. Ограничениями использования парацетамола могут быть:

- тяжелые поражения печени;
- одновременное использование лекарственных средств, конкурирующих с парацетамолом на путях биотрансформации в печени;
- невозможность использования энтерального или ректального пути введения препарата.

4. Альтернативным средством при отсутствии подозрений на наличие у ребенка острой вирусной инфекции (в особенности вызванной вирусами гриппа, ветряной оспы или герпеса) и возрасте старше 12 лет в качестве жаропонижающего лекарственного средства может быть использован аспирин (*аспизол*).

5. Анальгин и амидопирин должны быть исключены из стартовой терапии лихорадки у детей, если возможно использование парацетамола и/или аспирина.

6. Парацетамол и аспирин требуют правильного режима дозирования, предполагающего расчет препарата и оценку его эффективности с учетом массы тела ребенка. Рекомендованные разовые дозы:

- парацетамола - 10-15 мг/кг массы тела; при использовании ректального пути введения доза парацетамола должна быть увеличена на 50%;
- ибупрофена - 5-10 мг/кг;
- для аспирина 30 мг/кг в сутки;
- повторное использование антипиретиков возможно не ранее, чем через 4-5 часов, но не более 4 раз в сутки.

7. Физические методы снижения лихорадки могут использоваться в течение короткого времени как дополнение к фармакологической антипиретической терапии.

8. Врачи-педиатры практически не обсуждают и соответственно мало применяют *инъекционные лекарственные формы диклофенака натрия* (вольтарена) или *аспизола*, не имеющих угрожающих жизни побочных эффектов.

9. Учитывая частое самостоятельное использование жаропонижающих средств родителями ребенка, врач-педиатр должен в достаточном объеме информировать их об особенностях выбора, режиме дозирования и оценке эффективности лечения.

Таблица 23

Формы выпуска и дозирование НПВС

№	Препарат	Форма выпуска	Дозы для взрослых	Дозы для детей
1	Ацетилсалициловая к-та (аспирин)	Табл. 100, 250, 300 и 500 мг	<ul style="list-style-type: none">• неревматические заболевания – 0,5 г 3-4 раза в день;• ревматические заболевания: начальная доза – 0,5 г 4 раза в день, затем ее увеличивают на 0,25-0,5 г в день каждую неделю;• как антиагрегант – 50-325	<ul style="list-style-type: none">• неревматические заболевания – в возрасте до 1 года – 10 мг/кг 4 раза в день, старше года – 10-15 мг/кг 4 раза в день;• ревматические за-

			мг/день в один прием.	болевания – при массе тела до 25 кг – 80-100 мг/кг/день, при массе более 25 кг – 60-80мг/кг/день.
2	Лизинмоноацетилсалицилат (<i>аспизол</i>)	Флак. по 1 г (соответствует 500г аспирина) для инъекций).	РД – 2 г, СД – до 10г/сутки.	по 0,1-0,25 мл готового раствора аспирина на кг массы тела (20-50 мг/кг в день в 2-3 введения).
3	Дифлунизал (<i>Долобид</i>)	Табл. по 500 мг	<ul style="list-style-type: none"> • при ревматоидном артрите и остеоартрозе по 0,5-1 г каждые 12 часов; • для купирования боли (в том числе при дисменорее): 1-я доза – 1 г, затем по 0,5 г каждые 8-12 часов. 	Не назначается
4	Фенилбутазон (<i>бутадион</i>)	-табл. по 150 мг; -мазь, 5%.	начальная доза – 450-600мг/день в 3-4 приема.	У детей до 14 лет не применяется
5	Клофезон (<i>перклозон</i>)	– капсулы по 200 мг – свечи по 400 мг; – мазь	200-400 мг 2-3 раза в день внутрь или ректально.	<i>Дети</i> с массой тела более 20 кг: 10-15 мг/кг/день.
6	Индометацин (<i>метиндол</i>)	-Табл. с кишечнорастворимым покрытием по 25 мг; – табл. «ретард» по 75 мг; – свечи по 100 мг; – мазь, 5 и 10%.	25 мг 3 раза в день, максимально – 150 мг/день. Таблетки "ретард" и ректальные свечи назначают 1-2 раза в день.	2-3 мг/кг/день в 3 приема
7	Сулиндак (<i>клинорил</i>)	Табл. по 200 мг	внутри 400 мг/день в 1-2 приема.	4,5-6 мг/кг/день в 2 приема
8	Этодолак	Табл. по 200 и 300 мг	внутри 200-400 мг каждые 6-8 часов. СД – 1200 мг.	У детей не применяется
9	Диклофенак-натрий (<i>вольтарен, наклофен, ортофен</i>)	- табл. с кишечнорастворимым покрытием по 25 мг; –таблетки «ретард» по 100 мг; – ампулы по 3 мл (25 мг/мл);	по 25-50 мг 2-3 раза в день внутрь или ректально; таблетки "ретард" (по 100 мг) 1-2 раза в день. В/м по 75 мг 1-2 раза в день,	<i>Дети старше 1,5 лет:</i> 2-4 мг/кг/день в 2 приема внутрь или ректально

		– свечи по 25 и 50 мг; – гель, 1%.		
10	Диклофенак-калий (<i>вольтарен рипид</i>)	Табл. по 25 и 50 мг	100-150 мг/день в 2-3 приема.	Дозы для детей не установлены
11	Пироксикам (<i>пирокс</i>)	- табл. и капсулы по 10 и 20 мг; – амп. по 1 и 2 мл (20 мг/мл); – гель, 0,5%.	20 мг/день в один прием внутрь или ректально.	-при массе тела менее 15 кг – 5 мг/день; -16-25 кг – 10 мг/день; -26-45 кг – 15 мг/день, -более 45 кг – 20 мг/день
12	Теноксикам	-табл., капсулы и свечи по 20 мг	внутрь, ректально и внутримышечно – 20 мг/сутки в один прием (введение).	Дозы не установлены
13	Лорноксикам (<i>ксефокам</i>)	- табл. по 4 и 8 мг; – флаконы по 8 мг	– внутрь – 8 мг х 2 раза в день. СД - 16 мг; - в/м или в/в – 8-16 мг (1-2 дозы с интервалом 8-12 часов); <i>в ревматологии – внутрь 4-8 мг х 2 раза в день</i>	Дозы для детей до 18 лет не установлены
14	Мелоксикам (<i>мовалис</i>)	- табл. по 7,5 и 15 мг; – ампулы по 15 мг	внутрь и в/м по 7,5-15 мг 1 раз в сутки.	Дозы не установлены
15	Набуметон (<i>релафен</i>)	Табл. по 500 и 750 мг.	1000 мг 1 раз в день; в отдельных случаях 1500-2000 мг в день, в 1-2 приема, независимо от приема пищи	Дозы не установлены
16	Ибупрофен (<i>нурофен</i>)	- табл. по 200, 400 и 600 мг; – табл. «ретард» по 600, 800 и 1200 мг; – крем, 5%	по 400-600 мг 3-4 раза в день, препараты "ретард" – по 600-1200 мг 2 раза в день..	20-40 мг/кг/день в 2-3 приема. <i>В США у детей старше 2 лет при лихорадке и болевом синдроме по 7,5 мг/кг до 4 раз в день, максимально – 30 мг/кг/день.</i>
17	Напроксен (<i>напроксин</i>)	- табл. по 250 и 500 мг; – свечи по 250 и 500 мг; – суспензия, 250 мг/5 мл; – гель, 10%	500-1000 мг/день в 1-2 приема внутрь или ректально. СД может быть увеличена до 1500 мг на ограниченный период (до 2 недель).	10-20 мг/кг/день в 2 приема. Как жаропонижающее – 15 мг/кг на прием
18	Напроксен-натрий (<i>апранакс</i>)	Табл. по 220 мг (<i>Алив</i>), 275 и 550 мг (<i>Апранакс</i>).	220-550 мг 1-2 раза в день.	10-20 мг/кг/день в 2 приема

19	Флурбипрофен (<i>ансейд, флугалин</i>)	- табл. по 50 и 100 мг; – свечи по 100 мг	50-100 мг 3-4 раза в день.	4 мг/кг/день в 2-4 приема
20	Кетопрофен (<i>кетонал</i>)	- табл. по 50, 100 и 150 ("ретард") мг; – капсулы по 50 мг; – свечи по 100 мг; – ампулы по 2 мл (100 мг); – гель, 5%.	- внутрь и ректально 100-300 мг/сутки в 2-3 приема - в/м – по 100 мг 1-2 раза в сутки; - в/в по 100-200 мг в 100 мл физраствора NaCl в течение 0,5-1 часа каждые 8 часов.	Дозы не установлены
21	Тиапрофеновая кислота (<i>сургам</i>)	- табл. по 100 и 300 мг; – свечи по 150 и 300 мг	по 300 мг 2 раза в день. У больных с почечной, печеночной и сердечной недостаточностью – 200 мг 2 раза в день	Дозы не установлены
22	Целекоксиб (<i>целебрекс</i>)	Капсулы по 100 и 200 мг.	По 100-200 мг/день в 1-2 приема.	Дозы для детей до 18 лет не установлены
23	Мефенамовая кислота (<i>понстан</i>)	- табл. по 500 мг; – сироп	первая доза – 500 мг, далее по 250 мг 4 раза в день.	У детей до 14 лет не применяется. Старше 14 лет – разовая доза 6,5 мг/кг.
24	Метамизол (анальгин, девагин, но-валгин)	- табл. по 100 и 500 мг; – ампулы по 1 и 2 мл 25% 50% р-ра; – капли, сироп, свечи	внутри по 0,5-1 г 3-4 раза в день, в/м или в/в по 2-5 мл 50% р-ра 2-4 раза в день.	по 5-10 мг/кг 3-4 раза в день. При гипертермии в/в или в/м виде 50% р-ра: - до 1 года – 0,01 мл/кг, - старше 1 года – 0,1 мл/год жизни на однократное введение.
25	Аминофеназон (<i>амидопирин</i>)	(!)	(!)	Запрещен к использованию и снят с производства,
26	Пропифеназон	В виде монопрепарата не используется, входит в состав комбинированных препаратов Темпалгин, Саридон, Пливалгин и др.		Комбинированные препараты в педиатрической практике не применяются
27	Фенацетин	пиркофен,	по 250-500 мг 2-3 раза в день	У детей не приме-

		<i>седалгин, теофедрин Н, свечи цефекон и др.</i>	<i>Во многих странах фенацетин запрещен к применению</i>	<i>няется</i>
28	Парацетамол (<i>ацетамино-фен калпол, панадол, эффералган</i>)	- табл. по 200 и 500 мг; – сироп 120 мг/5 мл и 200 мг/5 мл; – свечи по 125, 250, 500 и 1000 мг; – "шипучие" таблетки по 330 и 500 мг. – в составе: <i>соридон, солпадеин, томапирин, цитрамон П</i> и др.)	по 500-1000 мг 4-6 раз в день.	по 10-15 мг/кг 4-6 раз в день.
29	Кеторолак (<i>топадол, кетродол</i>)	- табл. по 10 мг; – ампулы по 1 мл	<i>внутрь</i> 10 мг каждые 4-6 часов; ВСД – 40 мг; Курс не более 7 дней. <i>В/с и в/м</i> – 10-30 мг; ВСД – 90 мг; применение не более 2 дней.	в/в: 1-я доза – 0,5-1 мг/кг, затем 0,25-0,5 мг/кг каждые 6 часов

Детские лекарственные формы некоторых НПВС:

1. **Tab. Ac. acetylsalicylici 0,1 pro infantibus № 10**
2. **Children's aspirin-** табл. жевательные, детские
3. **Tab. Analgini 0,1 pro infantibus № 10.**
4. **Supp. rect. «Spasdolzin» for children 0,1 (0,2) № 6**
5. **Tab. Butadioni obductae 0,05 pro infantibus № 10**
6. **Supp. rect. cum Paracetamoli for children 0,05 (0,1 и 0,25) №6.**
7. **Susp. Paracetamoli for children 100,0**
8. **Supp. rect. «Cefeconum D» for children № 10**
9. **Susp. «Prochodolum» for children 2.4% - 100 ml.**
10. **Susp. Calpol pro infantibus 70 мл (100 мл)**
11. **Supp. rect. «Calpol» for children 0,125 № 6**
12. **Supp. rect. «Eferalgan» for children 0,08 № 6**
13. **Sir. Eferalgan pro infantibus 100,0**
14. **Sir. Nurofen for children 100,0**
15. **Sir. «Children's Tylenol» cold 120 мл (60)**
16. **Susp. «Infant's Tylenol» 15 мл**
17. **«Fervex» for children № 6**
18. **Tab. Ortopheni obductae 0,015 pro infantibus № 10**

Контроль усвоения материала по теме «НПВС»

Контрольные вопросы и задания.

1.Перечислите основные группы нестероидных противовоспалительных средств:

- а) _____
- б) _____
- в) _____
- е) _____
- ж) _____
- з) _____

2.Назовите основные препараты группы оксикамов:

- а) _____
- б) _____
- в) _____

3. Перечислите показания к применению АСК:

- а) _____
- б) _____
- в) _____
- г) _____
- д) _____

4. Перечислите показания к применению индометацина:

- а) _____
- б) _____
- в) _____
- г) _____

5.Назовите новые препараты производные ацетилсалициловой кислоты:

- а) _____
- б) _____
- в) _____
- г) _____

6.Перечислите фармакологические группы, относящиеся к «базисным» противоревматическим средствам:

- а) _____
- б) _____
- в) _____
- г) _____

7. Укажите патентованные названия препаратов:

Фторбипрофен	
Диклофенак-натрий	
Пироксикам	
Д-пеницилламин	
Хингамин	
Гидроксихлорохин	
Мелоксикам	
Лорноксикам	
Целекоксиб	
Нимесулид	

8. Определите препарат. Производное пиразолона с выраженной противовоспалительной активностью. Применяется (таблетки по 0,15) при артритах различной этиологии, в т.ч., подагрической (уменьшает содержание в крови мочевой кислоты), а также при поверхностных тромбофлебитах нижних конечностей, воспалении геморроидальных узлов (эффективна 5% мазь).

Препарат: _____

9. Определите препарат. Один из эффективных противовоспалительных препаратов производных уксусной кислоты, обладающий анальгетической активностью и слабым жаропонижающим действием. Хорошо всасывается в ЖКТ и сохраняет активность до 4 суток. На его основе созданы патентованные препараты – Ортофен и Вольтарен.

Препарат: _____

10. Определите препарат: По происхождению является продуктом гидролиза пенициллина и относится к «базисным» противовоспалительным препаратам. Применяется не только при активном ревматоидном артрите, но и при отравлениях тяжелыми металлами, никелем, медью. Способен связывать цистин и предупреждать его осадок в мочевых путях. Вызывает аллергические реакции и гиповитаминоз В₆. Назначается только внутрь в виде таблеток и капсул по 150, 250 и 300 мг.

Препарат: _____

11. Определите препарат: Новый противовоспалительный препарат ацетилсалициловой кислоты в микрокапсулированной лекарственной форме (по 0,5г) Обладает выраженной антиагрегационной активностью и применяется при тромбофлебитах и профилактике тромбозов, а также для вторичной профилактики инфаркта миокарда.

Препарат: _____

12. Определите генеретический препарат (а) и его активный аналог (б):

Производное индолуксусной кислоты с выраженной противовоспалительной активностью. Применяется для лечения ревмокардита, неспецифического инфекционного полиартрита, тромбозов, подагры и других воспалительных проявлениях. Противопоказан при язвенной болезни желудка, в период беременности и кормления грудью, детям до 7 лет. Часто вызывает головокружение, сонливость, что необходимо учитывать при назначении водителям транспорта. Аналог этого препарата обладает более продолжительным действием (до 4 суток), высокой биодоступностью и меньшим раздражающим действием на слизистую ЖКТ, имеет множество лекарственных форм. Особую ценность представляет форма – «ретард».

а) _____; б) _____

13. Заполните таблицу.

международное название	торговое название	химическая группа
Ацетилсалициловая кислота		
Пироксикам		
Ибупрофен		
Фторбипрофен		
Диклофенак-натрий		
Индометацин		
Сулиндак		
Фенилбутазон		
Диклофенак-калий		
Тиапрофеновая к-та		
Мелоксикам		

14. Проведите анализ сочетанного применения комбинаций:

а) аспирин + неодикумарин: _____

б) бутадион + дигоксин: _____

в) индометацин + антикоагулянты: _____

г) индометацин + гипотиазид: _____

д) амидопирин + нитраты: _____

ЭТАЛОНЫ

контрольных вопросов и заданий по теме «НПВС»

1. Основные группы нестероидных противовоспалительных средств:

- а) Салицилаты.
- б) Производные пиразолона.
- в) Производные пропионовой кислоты.
- г) Производные фенилуксусной кислоты.
- д) Производные индолуксусной кислоты
- е) Производные антралиловой кислоты (фенаматы).
- ж) Оксикамы
- з) коксибы

2. Основные препараты группы оксикамов:

- а) Пироксикам
- б) Теноксикам
- в) Мелоксикам

3. Показания к применению АСК:

- а) лихорадки;
- б) ревматические заболевания;
- в) первичная профилактика ИБС
- г) лечение стенокардии, острого инфаркта миокарда;
- д) тромбоз поверхностных вен конечностей

4. Перечислите показания к применению индометацина:

- а) ревматоидный артрит;
- б) подагра;
- в) воспаления околосуставных тканей;
- г) спондилоартрит.

5. Новые препараты производные ацетилсалициловой кислоты:

- а) Аспизол.
- б) Колфарит.
- в) Ацезал
- г) Аспирин 100

6. Фармакологические группы, относящиеся к «базисным» противоревматическим средствам:

- а) Препараты золота.
- б) Цитостатики
- в) Аминохинолоны.
- г) НПВС

7. Патентованные названия препаратов:

Фторбипрофен	ансейд
Диклофенак-натрий	ортофен, вольтарен
Пироксикам	пирокс
Д-пеницилламин	купренил
Хингамин	делагил
Гидроксихлорохин	плаквенил

Мелоксикам	мовалис
Лорноксикам	ксефокам
Целекоксиб	целебрекс
Нимесулид	найс

8. **Препарат:** Бутадион

9. **Препарат:** Диклофенак-натрий

10. **Препарат:** Купренил (Д-пеницилламин)

11. **Препарат:** Колфарит

12. а) Индометацин; б) Метиндол

13. Таблица.

международное название	торговое название	химическая группа
Ацетилсалициловая кислота	аспирин, аспизол	салицилаты
Пироксикам	пирокс, фельден	оксикамы
Ибупрофен	бруфен	пропионовая к-та
Фторбипрофен	ансейд	пропионовая к-та
Диклофенак-натрий	вольтарен, ортофен	фенилуксусная к-та
Индометацин	метиндол	фенилуксусная к-та
Сулиндак	клинорил	индолуксусная к-та
Фенилбутазон	бутадион	пиразолон
Диклофенак-калий	вольтарен-рапид	фенилуксусная к-та
Тиапрофеновая к-та	сургам	пропионовая к-та
Мелоксикам	мовалис	оксикамы

14. Анализ сочетанного применения комбинаций:

а) **аспирин + неодикумарин:** Резко повышается риск развития кровотечений за счет суммации антиагрегационного (аспирин) и антикоагулянтного (неодикумарин) эффектов. Кроме того, салицилаты вытесняют антикоагулянты из связи с белками плазмы крови и повышают концентрацию последних в крови.

б) **бутадион + дигоксин:** Бутадион, являясь индуктором микросомального окисления, повышает метаболизм дигоксина и уменьшает его активность.

в) **индометацин + антикоагулянты:** Опасная комбинация. Усиление кровотечений в результате суммации антикоагуляционного и антиагрегационного эффектов.

г) **индометацин + гипотиазид:** Снижение диуретического и гипотензивного действия тиазидных диуретиков, так как, индометацин вызывает торможение выделения натрия (натрийуреза) и способствует возникновению отеков, что ограничивает действие диуретиков.

д) **амидопирин + нитраты:** Опасная комбинация (!). В результате такого взаимодействия происходит образование токсического соединения-нитрозодиметиламина, обладающего канцерогенными свойствами.

Тестовые задания по теме «Ненаркотические анальгетики. НПВС»

1. Установите соответствие:

Химическая группа:

1. Салицилаты
2. Производные пиразолона
3. Оксикамы

Противовоспалительные препараты:

- А) фенилбутазон
- Б) колфарит
- В) пирокс
- Г) аспизол

Д) анальгин

2. Найдите ошибку. Препараты «базисной» терапии ревматоидного артрита являются:

1. Д-пеницилламин
2. делагил
3. кризанол
4. бутадион
5. плаквенил

3. Установите соответствие:

<i>Международное название:</i>	<i>Синонимы:</i>
1. фенилбутазон	А) метиндол
2. индометацин	Б) бутадион
3. диклофенак натрий	В) вольтарен
4. анальгин	Г) метамизол
	Д) ортофен

4. Найдите ошибку. Основными эффектами салицилатов являются:

1. анальгетический
2. противовоспалительный
3. жаропонижающий
4. спазмолитический
5. антиагрегантный

5. Найдите ошибку. Монопрепараты парацетамола:

1. дафалган
2. солпадеин
3. эффералган
4. альдолор
5. панадол

6. Укажите спазмоанальгетики:

1. андипал
2. баралгин
3. цитрапар
4. спазмовералгин
5. фервекс

7. Комбинированный противовоспалительный препарат, содержащий диклофенак натрия и мизопростол называется _____ (впишите по-русски название препарата)

8. Найдите ошибки. Кислота ацетилсалициловая:

1. производное пиразолон
2. салицилаты
3. производное индолуксусной кислоты
4. ненаркотический анальгетик
5. антиагрегант

9. Новой лекарственной формой ацетилсалициловой кислоты для парентерального применения является препарат _____ (впишите по-русски название препарата)

10. Установите соответствие:

Химическая группа:

1. производные пиразолона
2. производные анраниловой к-ты
3. производные индолуксусной к-ты

Противовоспалительные препараты:

- А) к-та мефенамовая
- Б) анальгин
- В) к-та флюфенамовая
- Г) индометацин
- Д) бутадион

11. Найдите ошибки. Бутадион является:

1. ненаркотическим анальгетиком
2. антиподагрическим препаратом
3. производным пиразолона
4. производным фенилуксусной к-ты
5. антикоагулянтом

12. Установите соответствие:

Путь введения:

1. только внутримышечно
2. внутримышечно и внутривенно
3. внутрь

Препарат:

- А) кризанол
- Б) аурунофин
- В) аспизол
- Г) купренил
- Д) санокризин

13. Для ацетилсалициловой кислоты характерно:

1. при оральном приеме всасывается в основном из верхнего отдела тонкого кишечника
2. при оральном приеме всасывается в основном из желудка
3. в организме метаболизируется в печени
4. в организме метаболизируется в стенке ЖКТ и в печени
5. хорошо проникает в спинномозговую и перитонеальную жидкости

14. Какие побочные реакции устраняет комплексный препарат артротек (диклофенак натрия + мизопростол)?

1. кровотечение, т.к., воздействует на агрегационные свойства крови
2. гастропатии, т.к., ингибирует секрецию НСІ в желудке
3. апластические анемии
4. задержку натрия
5. цитопении

15. Основными побочными эффектами всех НПВС являются:

1. гастротоксический
2. гепатотоксический
3. нефротоксический
4. кардиотоксический

16. Больному с выраженным гастритом в анамнезе, для лечения ревматоидного артрита был назначен препарат из группы избирательных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Укажите назначенный препарат и обоснуйте ответ:

1. индометацин
2. диклофенак-натрий

3. мелоксикам
4. метиндол
5. напроксен

17. При повышенной температуре, в случае болезненного прорезывания зубов и других недомоганиях, молодая мама часто давала ребенку анальгетик, обладающий выраженными болеутоляющим, жаропонижающим и слабым противовоспалительным действием.

При обследовании ребенка в два года, в связи с поступлением в ясли, в анализе крови выявлена стойкая лейкопения и агранулоцитоз. **Какие препараты могли применяться в данном случае?**

1. анальгин
2. ибупрофен
3. ортофен
4. напроксен
5. индометацин
6. амидопирин

18. При гипертермии у детей, препаратом выбора является _____
(впишите по-русски название препарата)

19. Укажите правильный ответ. Кислота ацетилсалициловая по механизму действия является:

1. индуктор аденилатциклазы
2. ингибитор циклооксигеназы
3. ингибитор фосфодиэстеразы
4. ингибитор синтеза протромбина

20. Найдите ошибки! Препарат Аспизол – это:

1. производное пиразолона
2. салицилат
3. производное оксикамов
4. ненаркотический анальгетик
5. антиагрегант

21. Установите соответствие:

Химическая группа:	Противовоспалительные препараты
1. салицилаты	а) фенилбутазон
2. производные пиразолона	б) «Упсарин»
3. оксикамы	в) пироксикам
	г) аспизол
	д) мовалис
	е) анальгин

22. Найдите ошибку. Основными эффектами салицилатов являются:

1. анальгетический
2. противовоспалительный
3. жаропонижающий
4. спазмолитический
5. антиагрегантный

23. Найдите ошибку. Препараты «базисной» терапии ревматоидного артрита:

1. Д-пеницилламин

2. делагил
3. кризанол
4. бутадион
5. циклоспорин а

24. Найдите ошибки. Кислота ацетилсалициловая – это:

1. производное пиразолона
2. салицилат
3. производное индолуксусной кислоты
4. ненаркотический анальгетик
5. антиагрегант

25. Укажите правильные ответы. Побочные эффекты аспирина:

1. кровотечения
2. бронхоспазм
3. гипогликемия
4. гипергликемия
5. синдром Стивенса-Джонсона
6. синдром Рея
7. тератогенность

26. Фенилбутазон (бутадион) является _____ анальгетиком, производным _____ и является _____ микросомальных ферментов печени, поэтому в малых дозах может применяться при _____ новорожденных

1. наркотическим, ненаркотическим, селективным
2. оксиамов, фенилуксусной к-ты, пиразолона
3. ингибитором, индуктором
4. асфиксии, гипобилирубинемии, гипербилирубинемии,

27. Укажите правильные ответы. НПВС – селективные ингибиторы ЦОГ₂:

1. индометацин
2. ибупрофен
3. пироксикам
4. лорноксикам
5. целебрекс
6. нимесулид

28. Составьте фармакологическую характеристику парацетамола.

Парацетамол – это:

А. Фармакологическая группа:

1. ненаркотический анальгетик
2. наркотический анальгетик
3. нестероидное противовоспалительное средство

Б. Химическая группа:

1. производные пиразолона
2. производное анилина
3. производное фенилуксусной кислоты

В. Показания к применению:

1. болевой шок
2. ревматизм
3. головная боль
4. гипертермия

Г. Побочные эффекты:

1. ототоксичность
2. лекарственная зависимость
3. метгемоглобинемия
4. язвенное действие

29. Укажите 4 основных эффекта ацетилсалициловой кислоты.

30. Укажите правильные ответы. Показания к применению ненаркотических анальгетиков:

1. почечная колика
2. невриты
3. артриты
4. головная боль
5. боли у неоперабельных больных
6. ожоговый шок
7. зубная боль.

31. Укажите правильный ответ. Механизм анальгезирующего действия ненаркотических анальгетиков:

1. блокада болевых центров в коре
2. снижение синтеза простагландинов
3. блокада передачи импульсов боли в ядрах таламуса
4. угнетение генерации импульсов боли в периферических рецепторах.

32. Установите соответствие:

Группа:	Препараты:
А). производные салициловой к-ты	1. ацетилсалициловая к-та
Б). производные пиразолона	2. метилсалицилат
В). производное пара-аминофенола	3. анальгин
	4. бутадиион
	5. парацетамол

33. Укажите правильные ответы. Эффекты ненаркотических анальгетиков:

1. противовоспалительный
2. жаропонижающий
3. анальгезирующий
4. гипотензивный
5. противошоковый.

34. Найдите ошибку. Механизм гипотермического действия НПВС:

1. угнетают теплопродукцию
2. увеличивают теплоотдачу
3. усиливают потоотделение
4. расширяют сосуды кожи.

35. Найдите ошибку. Механизм антифлогистического действия НПВС:

1. блокада фосфолипазы
2. блокада циклооксигеназы
3. снижение синтеза арахидоновой кислоты
4. блокада синтеза циклических эндопероксидов
5. снижение образования простагландинов

36. Задача: Больному тромбозом была назначена ацетилсалициловая кислота. Спустя некоторое время появились боли в эпигастрии.

А). С какой целью был назначен препарат?

Б). Причина возникновения побочного эффекта и его профилактика.

37. Найдите ошибку. Основными эффектами салицилатов являются:

- 1 аналгетический
- 2 противовоспалительный
- 3 жаропонижающий
- 4 спазмолитический
- 5 антиагрегантный

38. Укажите правильные ответы. При гипертермии назначают:

1. аналгин
2. промедол
3. парацетамол
4. ацетилсалициловую к-ту
5. налорфин
6. ортофен.

39. Установите соответствие:

Химическая группа:	Препараты:
1. производные пиразолона	А) к-та мефенамовая
2. производные антралиновой к-ты	Б) аналгин
3. производные индолуксусной к-ты	В) к-та флюфенамовая
	Г) индометацин
	Д) бутадиион

40. Определите препарат. Производное пиразолона с выраженной противовоспалительной активностью. Применяется в таблетках по 0,15 при артритах различной этиологии, в т.ч., подагрической (уменьшает содержание в крови мочевой кислоты), а также при поверхностных тромбозах нижних конечностей, воспалении геморроидальных узлов (эффективна 5% мазь)

41. Задача. Больному с остеоартрозом назначили НПВС из группы оксикамов, которое принимается внутрь, хорошо всасывается из ЖКТ, действует длительно (T_{1/2} 36- 45 часов), назначают 1 раз в сутки, обладает выраженным и длительным болеутоляющим действием.

А). Какой препарат назначили больному?

Б). Обоснуйте ответ с указанием особенности действия данного препарата

42. Найдите ошибку. Монопрепараты парацетамола:

- 1 дафалган
- 2 солпадеин
- 3 эффералган
- 4 альдолор
- 5 панадол

43. Укажите правильные ответы. К группе НПВС, относятся:

1. морфин

2. ортофен
3. ибупрофен
4. но-шпа
5. бутадион
6. индометацин
7. напроксен
8. пироксикам
9. нимесулид

44. Найдите ошибку. Показания к применению ацетилсалициловой кислоты:

1. гипертермия
2. тромбозы
3. ИБС
4. артриты
5. головная боль
6. зубная боль
7. бронхоспазм

45. Задача: Проведите анализ сочетанного применения комбинации **аспирин + неодикумарин**

46. Найдите ошибку. К монопрепаратам парацетамола относятся:

1. панадол
2. кетродол
3. калпол
4. тайленол
5. фервекс
6. эффералган

47. Укажите комбинированные препараты парацетамола, содержащие в составе кофеин и кодеин:

1. мексавит
2. солпадеин
3. каффетин
4. колдекс
5. фервекс

48. Укажите комбинированные препараты парацетамола, содержащие в составе аскорбиновую кислоту:

1. мексавит
2. фервекс
3. цитрапар
4. каффетин
5. колдекс

49. Укажите спазмоанальгетики:

1. бенальгин
2. седальгин
3. баралгин
4. новиган
5. андипал

50. Установите соответствие.

Фармакологическая группа:

1. наркотические анальгетики
2. анальгетики-антипиретики
3. спазмоанальгетики

Препараты:

- А) баралгин
- Б) промедол
- В) дипидолор

Г) кетолорак
 Д) бупренорфин
 Е) реопирин
 Ж) триган

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1-Б, Г; 2-А, Д; 3-В	26	ненаркотическим, пиразолона, индуктором, гипербилирубинемии
2	4	27	4, 5, 6
3	1-Б; 2-А; 3-В, Д; 4-Г	28	А ₁ ; Б ₂ ; В _{3,4} ; Г ₃
4	4	29	противовоспалительный, анальгезирующий, гипотермический, антиагрегантный
5	2	30	2, 3, 4, 7
6	1, 2, 4	31	2
7	артротек	32	А _{1,2} ; Б _{3,4} ; В ₅
8	1, 2	33	1, 2, 3
9	аспизол	34	1
10	1-Б, Д; 2-А, В; 3-Г	35	1
11	4, 5	36	А). препарат назначался в качестве антиагреганта, препятствующего тромбообразованию). Б). боли в эпигастрии связаны с ulcerогенным действием АСК. <i>Профилактика</i> : назначение после еды, растворить в стакане крепкого, тёплого чая.
12	1-А; 2-В, Д; 3-Б, Г	37	4
13	1, 3	38	1, 3, 4, 7
14	2	39	1-Б, Д; 2-А, В; 3-Г
15	1	40	бутадион
16	Мелоксикам. Относится к группе оксикамов (НПВС), которые оказывают выраженное противовоспалительное и болеутоляющее действие, и не влияет на ЖКТ. Остальные препараты оказывают ulcerогенное действие, т.к. угнетают синтез РgE2 (один из факторов защиты в желудке), поэтому применение этих препаратов нежелательно при гастрите.	41	А). пироксикам; Б). оказывает выраженный противовоспалительный и болеутоляющий эффект. Действует длительно и хорошо проникает в полость сустава, не повреждая хрящевых тканей, поэтому эффективен при остеоартрозах
17	1,6	42	2
18	парацетамол	43	2, 3, 6, 7, 8, 9
19	2	44	7
20	1, 3	45	Резко повышается риск развития кровотечений за счет суммации антиагрегационного (аспирин) и антикоагулянтного (неодикумарин) эффектов. Кроме того, салицилаты вытесняют антикоагулянты из связи с белками плазмы крови
21	1-Б, Г; 2-А, Е; 3-В, Д	46	2, 5
22	4	47	2, 3
23	4	48	1, 2, 4
24	1, 3	49	3, 4, 5
25	1, 2, 3, 6, 7	50	1-Б, В, Д; 2-Г, Е; 3-А, Ж

9 Противоаллергические и антигистаминные средства

9.1. Противоаллергические средства

1. **Иммунодепрессанты** (средства, угнетающие преимущественно клеточный иммунитет и предупреждают реакции отторжения пересаженных тканей и органов):

- а) *глюкокортикоиды*: преднизолон, дексаметазон и др.;
- б) *цитостатики*: метотрексат, азатиоприн (имуран), циклоспорин А (сандимун);
- в) *аминохинолоны*: хингамин (делагил), гидроксихлорохин (плаквенил);
- г) *препараты золота*: кризанол, тауредон и др.;
- д) *антилимфоцитарные сыворотка и глобулин, человеческий антиаллергический иммуноглобулин*;
- е) *другие*: Д-пеницилламин (купренил).

2. **Средства, уменьшающие повреждения тканей:**

- а) *глюкокортикоиды*;
- б) *НПВС* (аспирин, вольтарен, индометацин, напроксен и др.).

Большие иммунодепрессанты – глюкокортикоиды и цитостатики.

Иммунодепрессивное действие глюкокортикоидов связывают с угнетением фазы пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов). Подавляется распознавание антигена, возможно за счет влияния на макрофаги. Снижается цитотоксичность определенных популяций Т-лимфоцитов (киллеров). Обладают также и противовоспалительным действием.

Чаще из группы больших иммунодепрессантов используют глюкокортикоиды, поскольку при аллергических заболеваниях может быть либо генерализованная глюкокортикоидная недостаточность, либо локальная, только в отдельных тканях. Поэтому рекомендуют назначать их дифференцированно: при общей недостаточности – резорбтивно, а при локальной лучше местно (ингаляции, введение в полость суставов и др.).

Из препаратов глюкокортикоидов у детей преимущественно используют **преднизолон и дексаметазон**, так как они вызывают меньше побочных эффектов. Эффективность лечения глюкокортикоидами увеличивается при сочетании с десенсибилизирующими препаратами.

Показания к применению иммунодепрессантов у детей

- 1. коллагенозы (ревматизм, ревматоидный артрит);
- 2. инфекционный неспецифический полиартрит;
- 3. бронхиальная астма;
- 4. острый лимфо- и миелолейкоз;
- 5. инфекционный мононуклеоз;
- 6. нейродермиты, экзема;

7. профилактика и лечения шока, при инфаркте миокарда (гидрокортизон);

8. при недостаточности надпочечников, аллергических конъюнктивитах, кератитах (*дексаметазон*).

Цитостатики (*метотрексат, азатиоприн, циклоспорин-А*). Иммунодепрессивное действие связано в основном с угнетающим действием на деление иммуноцитов, что приводит к подавлению пролиферативной стадии иммунного ответа.

При аллергических заболеваниях у детей применяют редко и в основном при отсутствии лечебного эффекта от применения других лекарственных средств.

Циклоспорин А (сандиммун). Отличается от других циклоспоринов более выраженной иммуносупрессивной активностью и почти не имеет антимикробных свойств. В настоящее время его считают одним из перспективных базисных средств лечения ревматоидного артрита.

Широко применяется в трансплантологии. Эффект наступает через 3 месяца. По лечебному эффекту не уступает метотрексату. Применение сандиммуна позволяет у ряда больных уменьшить дозу преднизолона или полностью отменить его.

Побочные эффекты. Наиболее часто отмечается повышение артериального давления и нефротоксичность. Редко вызывает судороги икроножных мышц и гиперплазию десен.

Формы выпуска: *р-р фл. 50 мл. - 1 мл/100 мг; капсулы по 25 мг, 50 мг и 100 мг.*

Для лечения заболеваний, характеризующихся замедленными (тканевыми) аллергическими реакциями, в начальные стадии или в периоды обострения применяют **десенсибилизирующие средства**.

В детской практике нередко назначают ацетилсалициловую кислоту (из расчета 0,2 на 1 год жизни в сутки), анальгин 0,025–0,25 на прием 2–3 раза в день или бутадиион по 0,01–0,1 3–4 раза в день (детям после 6 мес. жизни). Курс лечения этими препаратами обычно продолжается 2–5 месяцев.

Индометацин в детской практике используется редко, особенно у детей до 7–10 лет. Преимущественно его назначают при ревматоидном артрите, не поддающемся лечению другими средствами.

Мефенамовую кислоту и ибупрофен обычно применяют в качестве заменителей салицилатов при плохой переносимости последних.

При непереносимости препаратов десенсибилизирующего типа или отсутствии лечебного эффекта от них переходят на использование малых иммунодепрессантов.

Малые иммунодепрессанты. Из этой группы у детей в настоящее время в основном используют **хингамин** (*делагил*) для длительного, от 6 мес. до 1–3 лет лечения затяжных, часто рецидивирующих, вялотекущих форм ревматизма.

Д-пеницилламин и препараты золота применяют редко, так как они нарушают функцию почек и других органов. Их обычно назначают

детям старшего возраста в малых дозах, комбинируя с другими препаратами (десенсибилизирующей группой или глюкокортикоидами).

Д-пеницилламин рекомендуется назначать только при тяжелых формах ревматизма. При длительном применении он может вызывать нарушения функции почек, печени, кожи и пр.

Важным свойством *Д-пеницилламина* является его способность снижать содержание билирубина в крови у детей. В настоящее время его начали применять для лечения гемолитической болезни новорожденных. В этих случаях препарат вводят в течение 3–7 дней по 0,4 на 1 кг массы в сутки через зонд в желудок или внутривенно по 0,3 на 1 кг массы в сутки. Суточную дозу вводят в 4 приема. Необходимость в проведении геотрансфузии при этом уменьшилась и тяжелых осложнений не наблюдалось. При кратком назначении побочных эффектов почти нет. Могут быть лишь небольшие диспептические явления.

В связи со способностью *Д-пеницилламина* образовывать комплексные соединения с тяжелыми металлами: медью, железом, цинком и др., его используют при лечении гепатолентикулярной дегенерации у детей. Это заболевание связано с нарушением обмена меди и ее избыточным накоплением в различных тканях.

Хингамин (делагил) применяют у детей так же, как и у взрослых, при лечении затяжных, непрерывно рецидивирующих и вяло текущих форм ревматизма. Назначают его через рот по 0,04–0,006 на 1 кг массы в сутки. Для получения отчетливого эффекта обязательно длительное назначение препарата от 6 месяцев до 1–3 лет. Иногда для повышения эффективности лечения хингамин сочетают с десенсибилизирующими препаратами (индометацином у старших детей).

Применение хингамина сопровождается рядом побочных эффектов. Чаще всего это подавление секреции желудочного сока и детям, получающим его, необходимо одновременно назначать либо натуральный желудочный сок, либо пепсин с соляной кислотой. У некоторых детей хингамин приводит к возникновению лейкопении и тромбоцитопении, которые можно устранить назначением пентоксила. Описаны миопатии, вызванные хингамином, для профилактики которых рекомендуют применять анаболизанты (осторожно!), Повреждения глаз хингамином бывают редко, тем не менее, учитывая длительный срок назначения препарата и его кумуляцию в организме, нужно постоянно контролировать у детей качество зрения.

Средства, используемые при реакциях гиперчувствительности немедленного типа

1. *Средства, препятствующие освобождению гистамина и других БАВ из тучных клеток и базофилов:*

- а) глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон);
- б) кромолин - натрий (интал);
- в) гепарин;

2. Средства, уменьшающие (устраняющие) общие проявления аллергических реакций типа анафилактического шока:

а) β -адреномиметики (изадрин, орципреналин, сальбутамол, беротек);

б) ксантины (эуфиллин);

в) М-холиноблокаторы (атровент)

г) глюкокортикоиды

3. Средства, препятствующие взаимодействию свободного гистамина с H_1 -гистаминорецепторами (табл. 21).

Кромолин-натрий (интал) и **кетотифен** у детей более эффективны, чем у взрослых.

В основе действия интала лежит иммунологический механизм (тормозит дегрануляцию тучных клеток и задерживает высвобождение медиаторных веществ - брадикинин, гистамин и др., способствующих развитию бронхоспазма, аллергии и воспаления).

Эффективность лечения инталом зависит от формы бронхиальной астмы. Является специфическим препаратом, применяемым для профилактики и лечения бронхиальной астмы, предупреждает развитие астматического приступа, особенно при наличии аллергического компонента.

С целью профилактики применяют в виде мельчайшего порошка путем ингаляции по 20 мг на прием, обычно 3–4 раза в день. Стойкий лечебный эффект (исчезновение приступов) проявляется примерно через 5–6 недель. Особенно важно, интал позволяет прекратить или значительно сократить назначение детям глюкокортикоидов.

Побочные эффекты, затрудняющие его использование: раздражение слизистых оболочек дыхательных путей, кашель и бронхоспазм. Для предотвращения этих осложнений детям рекомендуется эфедрин.

Кетотифен применяют у детей не только при бронхиальной астме, но и при сезонных ринитах, конъюнктивитах, экземе, пищевой аллергии. Дети хорошо его переносят. Иногда отмечается небольшая сонливость.

Ксантины (теофиллин, эуфиллин) используют в экстренных случаях.

Ингибируют фосфодиэстеразу (увеличивается содержание c-AMF и снижается концентрация кальция, что ведет к расслаблению мышц бронхов) и препятствуют выходу гистамина из тучных клеток.

Они не только снижают освобождение гистамина, но расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, устраняя ее спазм, расширяют сосуды легких, улучшая газообмен.

Эуфиллин снижает давление в малом круге кровообращения, улучшает кровоток в сердце, почках и обладает умеренным диуретическим действием.

Применяют эти препараты разными способами в зависимости от тяжести случая – через рот, ректально или внутривенно при бронхиальной астме с явлениями застойной недостаточности кровообращения в малом

круге, а также для улучшения мозгового кровообращения, уменьшения внутричерепного давления и отека мозга.

Рекомендуется подбирать ребенку дозу препаратов индивидуально и контролировать уровень вещества в крови или слюне.

Токсические эффекты ксантинов у детей развиваются чаще, чем у взрослых. При интоксикации у детей развиваются тошнота, рвота, тахикардия, повышение возбудимости, вплоть до судорог.

Из группы β - адреномиметиков хорошим препаратом для детей является сальбутамол в дозе 0,2 мг в виде аэрозоля или через рот. Он значительно эффективнее других средств при бронхиальной астме и не нарушает функцию сердечно-сосудистой системы. В тяжелых случаях рекомендуют назначать его вместе с глюкокортикоидами.

У детей до 1,5 лет слабо развита гладкая мускулатура бронхов, сальбутамол менее эффективен, чем другие препараты.

9.2. Иммуностимуляторы

В последнее время не случайно более широкое обращение к иммуностимуляторам. Множество внешних факторов, различные инфекции ослабляют организм ребенка.

Иммунная система, сохраняет тканевую индивидуальную уникальность, защищает организм от проникновения «чужих» белков – микробных, вирусных, паразитарных, растительных, животных. Она уничтожает собственные ткани и клетки, которые подверглись трансформации, перерождению, отмиранию.

Иммуностимулирующие препараты представляют собою класс синтетических, биотехнологических и природных веществ, способных влиять на различные звенья иммунной системы и вследствие этого изменять силу, характер и направленность иммунных реакций.

Применяют у детей часто для лечения рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекций, особенно в критические для иммунной системы периоды жизни ребенка:

1. первые 28 дней жизни;
2. 3-6 месяцев;
3. 2-й год;
4. 4-6 лет;
5. 12-15 лет (12-13 лет у девочек и 14-15 лет у мальчиков).

Классификация

1. Интерфероны – эндогенные низкомолекулярные белки, обладающие иммуностимулирующим действием, а также противовирусной и противоопухолевой активностью: **бетаферон, реаферон, интерферон лейкоцитарный человеческий, мукрин, интерферон человеческий рекомбинантный** и др.

2. Стимуляторы образования интерферона: **ридостин, амиксин, полудан**.

3. Продукты микроорганизмов: **бронхомунал, рибомунил, бронховаксом**.

4. Препараты-экстракты вилочковой железы, костного мозга и селезенки: **тимостимулин тактивин, тимоген, тималин, вилозен, миелопид**

5. Синтетические средства: левамизол.

6. Животного происхождения: вилозен, деринат.

7. Растительного происхождения (препараты эхинацеи, ромашки, алоэ и др.).

Рибомунил (в состав входят рибосомы основных возбудителей респираторных инфекций: *K. Pneumoniae*, *S. Pneumonia*, *S. Pyogenes*, *H. influenzae* и гликопротеиды клеточных оболочек *K. Pneumonia*).

Рибомунил оказывает двойное действие на иммунную систему человека: стимулирует функцию Т-лимфоцитов и стимулирует продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, повышая активность клеточного и гуморального иммунитета.

У детей применяется, в основном, для профилактики и лечения рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей (ринит, синусит, ангина, фарингит, ларингит, бронхит).

Длительная терапия рибомунилом приводит к снижению частоты и продолжительности респираторных инфекций и потребности в антибиотиках у детей.

Препараты эхинацеи. Иммуностимуляторы из эхинацеи, обладают общими фармакологическими эффектами: иммуностимулирующим, противовоспалительным и противовирусным.

Лечебные свойства препаратов эхинацеи обуславливают три основные группы БАВ, входящие в состав растения:

1. **алкамиды** – стимулируют фагоцитарную активность, блокируют ЦОГ и 5-липооксигеназу, что обеспечивает противовоспалительное действие;

2. **арабиногалактоны** – индуцируют интерферон макрофагов, оказывают противовирусное и противогрибковое действие, активны в отношении некоторых простейших (листерии, лейшмании);

3. **гликопротеиды** – стимулируют активность В-клеток, что сопровождается повышением секреции интерлейкинов-1.

Кроме того, все части эхинацеи содержат необходимые для участия в обменных процессах организма микро- и макроэлементы: железо, цинк, селен, калий, кальций, молибден, серебро, кобальт, никель, барий, бериллий, ванадий и марганец.

Препараты эхинацеи, в отличие от синтетических препаратов, приобретают особую актуальность, в первую очередь, в связи с высокой эффективностью и безопасностью для педиатрической практики.

Недавно получены данные об антиоксидантном эффекте эхинацеи, что открывает перспективы использования данного растения для получения препаратов с противовоспалительными, противоопухолевыми и радиопротективными свойствами.

Имунал. Препарат эхинацеи. Широко используют у детей для профилактики и лечения бактериальных и вирусных инфекций верхних дыхательных и мочевыводящих путей, а также инфекциях, вызванных вирусами Нерpes и гриппа, иммунодефицитах. В качестве вспомогательной терапии – при ослаблении функционального состояния иммунной системы (длительное лечение антибиотиками, химиотерапевтическими средствами).

Препараты-экстракты вилочковой железы (тактивин, тималин). Активируют клеточный и Т - зависимый гуморальный иммунитет, нормализуют соотношение Т - и В-лимфоцитов, усиливают фагоцитоз, стимулируют продукцию лимфоцитов и интерферонов. Показаниями к применению являются инфекционные заболевания (хроническая гнойная инфекции сепсис), герпес, лимфогранулематоз, туберкулез, псориаз, ожоговая болезнь, трофические и лучевые язвы, интенсивная антибиотикотерапия.

Левамизол (декарис) - производное имидазотиазола.

Изменяет в тканях соотношение ц-ГМФ/ц-АМФ в сторону повышения первого, что сопровождается активацией пролиферации зрелых Т - и В - лимфоцитов, повышением секреции гуморальных факторов взаимной регуляции (лимфокинов). Способствует повышению реактивности рецепторов на Т-клетках. Эффект наступает быстро и сохраняется непродолжительное время. $T_{1/2} = 4$ ч. Метаболизируется в печени и за 2 дня полностью выделяется из организма.

Схемы назначения – ежедневная (150 мг на один прием) и прерывистая (1-3 раза в неделю). Первые клинические признаки улучшения следует ожидать через 8-12 недель от начала лечения, а окончательное суждение об эффективности левамизола можно сделать через 4-6 месяцев.

Применение левамизола у детей:

1. Первичные и вторичные иммунодефициты.
2. Хронические или рецидивирующие инфекции.
3. Ревматоидный артрит.
4. Системная красная волчанка.
5. Тяжелая герпетическая инфекция.
6. Неспецифические заболевания легких.
7. Хр. гломерулонефрит.
8. Язвенная болезнь желудка с рецидивирующим течением.
9. Глистные инвазии.

Во время лечения левамизолом нельзя назначать большие дозы кортикостероидов или цитостатиков, а также одновременно использовать несколько противоревматических препаратов.

Сегодня перспективным считается использование медиаторов иммунного ответа (интерферонов, интерлейкинов), которые обладают противовирусной и противоопухолевой активностью.

*Благодаря исследованиям, проведенным в онкологическом отделении ЦКБ медцентра управления делами Президента РФ и в Институте детской онкологии Российского государственного научного онкологического центра, установлено, что побочное действие химио и радиотерапии у больных детей с различными онкологическими заболеваниями можно заметно снизить, если в качестве иммуностимулятора применять **Эйконол** (СД у детей 0,5 на 10 кг массы).*

9.3. Антигистаминные средства

Аллергия – состояние повышенной чувствительности организма к веществам, обладающим антигенными свойствами.

Важнейшим медиатором различных физиологических (желудочная секреция, нейромедиаторная функция в ЦНС) и патологических процессов (аллергические реакции, воспаление) в организме является гистамин (табл. 24).

В 1936 году, были созданы первые вещества, обладающие антигистаминной активностью. В 60-е годы доказана гетерогенность рецепторов в организме к гистамину и выделены подтипы H_1 и H_2 и их физиологическая роль (табл. 24).

Аллергические реакции могут развиваться очень быстро (в течение минут) и продолжаться часы - реакции немедленного типа (анафилактический шок, сывороточная болезнь, отек Квинке, сенная лихорадка, крапивница и др.),

Реакции замедленного типа могут нарастать часами и сутками и длиться неделями - (дерматиты, аутоиммунные реакции, реакция отторжения пересаженных тканей и др.).

Таблица 24

Локализация гистаминовых рецепторов

РЕЦЕПТОР	ОРГАН	ФУНКЦИИ
H_2	Париеальные клетки желудка	Стимуляция секреции HCL
H_2	Секреторные клетки слюнных желез	Стимуляция секреции слюны
H_1	Мускулатура кишки	Сокращение
H_2 (небольшое количество)	Мускулатура кишки	Расслабление
H_1 и H_2	Поджелудочная железа	Стимуляции секреции
Мочевой пузырь, желчный пузырь, матка		
H_1	Гладкая мускулатура	Сокращение
H_2	Гладкая мускулатура	Расслабление
Эндокринная система		
H_1	Гипофиз	Секреция вазопрессина, АКТГ, пролактина
H_2	Щитовидная железа	Секреция тироксина
Сердечно-сосудистая система		
H_1	Сердце	<ul style="list-style-type: none"> • Положительный инотропный эффект (предсердия); • Замедление А-V проводимости
H_2	Сердце	<ul style="list-style-type: none"> • Положительный инотропный эффект (желудочки); • Положительный хронотропный эффект
H_1 и H_2	Коронарные сосуды	Расширение
H_1	Сосуды крупные	Спазм
H_1 и H_2	Сосуды мелкие	Расширение
Дыхательная система		
H_1	Мускулатура бронхов	Сужение бронхов
H_2	Мускулатура бронхов	Расширение бронхов
Иммунная система		
H_2	<ul style="list-style-type: none"> • Т-лимфоциты • Эозинофилы • Базофилы, тучные клетки. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирование цитолиза • Подавление хемотаксиса • Торможение дегрануляции по механизму «обратной связи».
Центральная нервная система		
H_1	Ствол мозга	Седативное действие; гликогенолиз; тахикардия; гипертония.
H_2	Нейроны	Подавление активности
H_1 и H_2		Рвотное действие

Под термином «антигистаминные препараты» понимают средства, блокирующие H_1 -гистаминовые рецепторы, а лекарства, воздействующие на H_2 -гистаминовые рецепторы (циметидин, ранитидин, фамотидин и др.), называют H_2 -гистаминоблокаторами. Первые используются для лечения аллергических заболеваний, вторые применяются в качестве антисекреторных средств

Фармакологическая характеристика препаратов 1 поколения (табл. 25)

Отличаются от второго поколения кратковременностью воздействия при быстром наступлении клинического эффекта. Многие из них выпускаются в парентеральных формах.

Таблица 25

Классификация H_1 – гистаминоблокаторов

1-го поколения (<i>седативные</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. дифенгидрамин (<i>димедрол</i>) 2. клемастин (<i>тавегил</i>) 3. хлоропирамин (<i>супрастин</i>) 4. диазолин 5. фенкарол 6. дипразин (<i>типольфен</i>) 7. ципрогептадин (<i>перитол</i>)
2-го поколения (<i>неседативные</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. лоратадин (<i>klarитин</i>) 2. левокабастин (<i>гистимет</i>) 3. диметинден (<i>фенистил</i>) 4. акривастин 5. аллергодил 6. совентол
3-го поколения	<ol style="list-style-type: none"> 1. цетиризин (<i>зиртек</i>) 2. фексофенадин (<i>телфаст</i>)

Седативное действие. Хорошо проникают через ГЭБ и связываются с H_1 -рецепторами головного мозга. Возможно, их седативный эффект связан с блокированием центральных серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов. Некоторые из них используются как снотворные (доксиламин).

(!) У некоторых детей парентеральное введение H_1 – гистаминоблокаторов вызывает общее двигательное возбуждение с галлюцинациями, а в тяжелых случаях – судороги и понижение артериального давления.

(!) Препараты 1 поколения потенцируют действие седативных лекарств, снотворных, наркотических и ненаркотических анальгетиков, ингибиторов моноаминоксидазы и алкоголя.

Атропиноподобные реакции, связанные с антихолинергическими свойствами препаратов, наиболее характерны для этаноламинов и этилендиаминов. (сухость во рту, задержка мочи, запоры, тахикардия, нарушения зрения). В то же время они могут усилить обструкцию при бронхиальной астме (в связи с увеличением вязкости мокроты) и вызвать обострение глаукомы. Ряд H_1 -гистаминоблокаторов уменьшает симптомы паркинсонизма, что обусловлено центральным холиноблокирующим эффектом.

Противокашлевое действие наиболее характерно для дифенгидрамина, оно реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге.

Антисеротониновый эффект. Характерен для перитола, что обуславливает его применение при мигрени.

α_1 -блокирующий эффект, особенно присущий дипразину, может приводить к снижению артериального давления у чувствительных детей.

Местноанестезирующее действие вследствие снижения проницаемости мембран для ионов натрия. Характерно для большинства антигистаминных средств, особенно оно выражено у **димедрола и тилофена**.

Вместе с тем, они обладают системным хинидиноподобным (*противоаритмическим*) эффектом.

Тахифилаксия: снижение антигистаминной активности при повторных приемах (необходимость чередования ЛС каждые 2-3 недели).

Применяют у детей для профилактики и лечения медикаментозных, алиментарных, «прививочных» аллергических реакций (вазомоторного ринита, крапивницы, отека Квинке, сенной лихорадки и др.), а также различных заболеваний, характеризующихся повышенным освобождением гистамина и активацией гистаминергических структур – гломерулонефритов, миокардитов, гипертонической болезни, инфекционных заболеваний.

В детской практике их используют также для улучшения сна (например, вторичной инсомнии, на фоне кожного зуда), хотя у некоторых детей до 3 лет можно наблюдать извращенную реакцию на эти препараты – возбуждение.

В комплексе с жаропонижающими средствами их назначают у детей с гипертермией.

Непрямое назначение антигистаминных препаратов 1-го поколения (*не связанных с аллергией*): мигрень, экстрапирамидные расстройства, укачивание. Немало препаратов первого поколения входит в состав комбинированных препаратов, применяющихся при простуде. Чаще других используются хлоропирамин (супрастин), дифенгидрамин (димедрол).

Антигистаминные препараты для **местного действия** для купирования локальных проявлений аллергии.

Гистимет. Используется в виде глазных капель для лечения гистаминазависимого аллергического конъюнктивита или в виде спрея при аллергическом рините.

Аллергодил – высокоэффективное средство для лечения аллергического ринита и конъюнктивита (*в виде назального спрея и глазных капель*). Не обладает системным действием.

Совентол - при аллергических поражениях кожи, сопровождающихся зудом, при укусах насекомых, ожогах медуз, обморожениях, солнечных ожогах.

Фармакологическая характеристика препаратов 1 поколения

Димедрол. Обладает достаточно высокой антигистаминной активностью и снижает выраженность аллергических реакций.

Вследствие высокой липофильности имеет выраженный седативный эффект (опасность приема алкоголя).

Имеет выраженный центральный и периферический холинолитический эффект, за счет которого оказывает: спазмолитическое, противокашлевое, противорвотное действие и в то же время вызывает сухость слизистых, задержку мочеиспускания и т.д. Оказывает значительный местноанестезирующий эффект, вследствие чего иногда применяется как альтернатива при непереносимости новокаина и лидокаина.

Димедрол (Dimedrolum) pro infantibus	Tab.0,02 № 6 Supp. rect. 0,01№ 5	от 1 года до 3-х лет - по 0,005 на прием; от 3-х до 4 лет - по 0,01; от 5 до 7 лет - по 0,015; от 8 до 14 лет - по 0,02 Курс - 1-5 дней
Диазолин (Diazolinum) pro infantibus	Dr. 0,05 № 10	Внутрь по 1х3 раза в день после еды

Супрастин (таб. 0,025; амл. 2%-1 мл.). Обладает значительной антигистаминной активностью, периферическим антихолинергическим и умеренным спазмолитическим действием. Не накапливается в сыворотке крови, поэтому не вызывает передозировку при длительном применении. Характерно быстрое наступление эффекта и кратковременность действия, в т.ч. побочного.

Эффективен у детей для лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита, отека Квинке, крапивницы, экземы, зуда различной этиологии.

Тавегил. Высокоэффективный антигистаминный препарат, сходный по действию с димедролом. Обладает высокой антихолинергической активностью. В меньшей степени проникает через ГЭБ. Инъекционная форма может использоваться как дополнительное средство при анафилактическом шоке и ангионевротическом отеке. Детям вводят по 0,025 мг/кг в день в/м в два приема.

Дипразин больше других препаратов этой группы угнетает ЦНС. Он может тормозить некоторые вегетативные центры, в частности, рвотный. Поэтому его используют у детей при рвоте, связанной с активацией этого центра. Отличается высокой адренолитической активностью.

Выраженное воздействие на ЦНС – усиливает действие анальгетиков, снотворных, наркотических и местноанестезирующих средств, понижает температуру, предупреждает тошноту и рвоту. В анестезиологии используется как компонент литических смесей для потенцирования наркоза.

Один из побочных эффектов – ограничение отделения слизи в бронхах препятствует их использованию во время приступа бронхиальной астмы, так как они нарушают у детей отхаркивание.

Применение: при синдроме Меньера, хорее, энцефалите, как противорвотное средство при морской и воздушной болезни.

Дипразин (<i>типольфен</i>) Diprazini pro infantibus	Tab obductae 0,005 N10	Внутрь по 1х3 раза в день после еды
--	------------------------	-------------------------------------

Фармакологическая характеристика препаратов 2 поколения

Особенности. Отсутствуют лекарственные формы для парентерального применения. Быстрое наступление эффекта и длительность действия. Высокая степень связывания с белками плазмы, кумуляции и замедленного выведения. При длительном применении не вызывают тахифилаксии.

Отличаются избирательностью действия на H_1 -рецепторы. Не обладают седативным и холинолитическим эффектами.

В разной степени отмечается кардиотоксический эффект. Способны блокировать калиевые каналы сердечной мышцы и вызывают аритмии. Риск возникновения аритмий увеличивается при сочетании антигистаминных средств с противогрибковыми (кетоконазол и интраконазол), макролидами (эритромицином и кларитромицином), антидепрессантами (флуоксетином, сертралином), при употреблении грейпфрутового сока.

Кларитин. Антигистаминная активность выше, чем у астемизола и терфенадина, вследствие большей прочности связывания с периферическими H_1 -рецепторами. Отсутствует седативный эффект и не потенцирует действие алкоголя. Практически не взаимодействует с другими лекарственными средствами и не обладает кардиотоксическим действием.

Акривастин. Препарат с высокой антигистаминной активностью при минимально выраженном седативном и антихолинергическом действии.

Особенностью фармакокинетики является низкий уровень метаболизма и отсутствие кумуляции.

Предпочтителен в тех случаях, когда нет необходимости постоянного противоаллергического лечения ввиду быстрого достижения эффекта и краткосрочного действия, что позволяет использовать гибкий режим дозирования.

Фармакологическая характеристика препаратов 3 поколения

Принципиальное отличие в том, что они являются активными метаболитами антигистаминных препаратов предыдущего поколения. Их главной особенностью является неспособность влиять на интервал QT.

Зиртек. Высокоселективный антагонист периферических H_1 -рецепторов. Цетиризин является *активным метаболитом гидроксизина (атаракс)*, обладающим гораздо менее выраженным седативным действием. Цетиризин почти не метаболизируется в организме, и скорость его выведения зависит от функции почек. Характерной его особенностью является

высокая способность проникновения в кожу и, соответственно, эффективность при кожных проявлениях аллергии. Цетиризин не оказывает аритмогенного влияния на сердце.

Телфаст. Фексофенадин активный метаболит терфенадина. Не подвергается в организме превращениям и его кинетика не меняется при нарушении функции печени и почек. Не вступает в лекарственные взаимодействия, *не оказывает седативного действия и не влияет на психомоторную деятельность.*

Телфаст Telfasti pro infantibus	Tab. obductae 0,03 № 10	Внутрь детям от 6 до 11 лет по 1 табл. 1-2 раза в сутки
---------------------------------	-------------------------	---

Тестовые задания по теме «Противоаллергические и антигистаминные средства»

1. Укажите правильные ответы. Дифенгидрамин (димедрол):

1. блокирует H - гистаминовые рецепторы
2. применяется при крапивнице
3. блокирует ГАМК-рецепторы
4. оказывает седативный эффект
5. возбуждает ЦНС
6. повышает секрецию HCL в желудке

2. Укажите правильные ответы. При аллергических состояниях целесообразно:

1. затормозить реакцию антиген-антитело
2. нарушить выход гистамина из тучных клеток
3. заблокировать H - гистаминовые рецепторы
4. перевести острое воспаление в аллергию замедленного типа
5. уменьшить образование антител
6. применить адреноблокаторы
7. стимулировать H₂-гистаминовые рецепторы

3. Укажите правильные ответы. Квифенадин (фенкарол):

1. блокирует гистаминовые рецепторы
2. стабилизирует мембраны тучных клеток
3. применяется при аллергической крапивнице
4. стимулирует синтез гистамина
5. нарушает выход гистамина из депо

4. Укажите правильные ответы. Виды действия дифенгидрамина (димедрола):

1. снотворное
2. антигистаминное
3. седативное
4. гипертензивное
5. психостимулирующее

5. Укажите правильные ответы. Антиаллергическое действие оказывают:

1. кислота ацетилсалициловая
2. клемастин

3. гидрокортизон
4. целекоксиб
5. кеторолак
6. дексаметазон
7. астемизол
8. триамцинолон

6. Укажите правильные ответы. Блокируют H₁-гистаминовые рецепторы

1. диазолин
2. клемастин (тавегил)
3. фенилбутазон (бутадион)
4. хлоропирамин (супрастин)
5. нимесулид
6. дифенгидрамин (димедрол)
7. диклофенак-натрий

7. Укажите правильные ответы. К антигистаминным препаратам II поколения относятся:

1. дифенгидрамин (димедрол)
2. лоратадин
3. хлоропирамин (супрастин)
4. клемастин
5. квифинадин (фенкарол)
6. астемизол

8. Укажите правильные ответы. Хлоропирамин (супрастин)

1. является антигистаминным средством
2. обладает снотворным действием
3. оказывает седативный эффект
4. нарушает синтез гистамина
5. блокирует циклооксигеназу
6. блокирует H₂-гистаминовые рецепторы

9. Укажите правильные ответы. Астемизол назначают при:

1. крапивнице
2. сенной лихорадке
3. аллергическом рините
4. депрессиях
5. коронарной недостаточности

10. Укажите правильные ответы. К препаратам золота относятся:

1. сулиндак
2. кризанол
3. натрия ауротиомалат
4. мефенамовая кислота
5. ауранофин
6. хлорохин

11. Укажите правильные ответы. К препаратам - экстрактам вилочковой железы относятся:

1. левамизол
2. тактивин
3. тималин

4. тимоген
5. деринат

12. Укажите соответствие.

Группа иммуностимуляторов:

- А. Интерфероны
- Б. Индукторы интерферона

Препараты:

1. бетаферон
2. ридостин
3. амиксин
4. интерферон лейкоцитарный человеческий
5. реаферон

13. Укажите правильные ответы. Иммуностимуляторы, полученные из эхинацеи, обладают общими фармакологическими эффектами:

1. жаропонижающий
2. антиагрегантный
3. антиоксидантный
4. иммуностимулирующий
5. противовоспалительный
6. противовирусный

14. Укажите соответствие.

Группа иммуностимуляторов:

- А. Продукты микроорганизмов
- Б. Препараты вилочковой железы
- В. Препараты эхинацеи

Препараты:

1. тималин
2. тактивин
3. тимоген
4. бронхомунал
5. рибомунил
6. иммунал

15. Укажите соответствие.

Группа иммунодепрессантов:

- А. Цитостатики
- Б. Препараты золота
- В. Аминохинолоны

Препараты:

1. азатиоприн
2. делагил
3. кризанол
4. тауредон
5. метотрексат
6. циклоспорин А

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1, 2, 4	9	1, 2, 3
2	1, 2, 3, 5	10	2, 3, 5
3	1, 3	11	2, 3, 4
4	1, 2, 3	12	А - 1, 4, 5; Б - 2, 3
5	2, 3, 6, 7	13	4, 5, 6
6	1, 2, 4, 6	14	А - 4, 5; Б - 1, 2, 3; В - 6
7	2, 6	15	А - 1, 5, 6; Б - 3, 4; В - 2
8	1, 2, 3		

10 Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему

10.1. Сердечные гликозиды (СГ)

Используют СГ у детей по трем показаниям:

1. острая и хроническая сердечная недостаточность (при врожденных пороках сердца, тяжелых пневмониях и др.);
2. лечение аритмий (преимущественно суправентрикулярных);
3. операции на сердце (для профилактики сердечной недостаточности).

Фармакодинамика

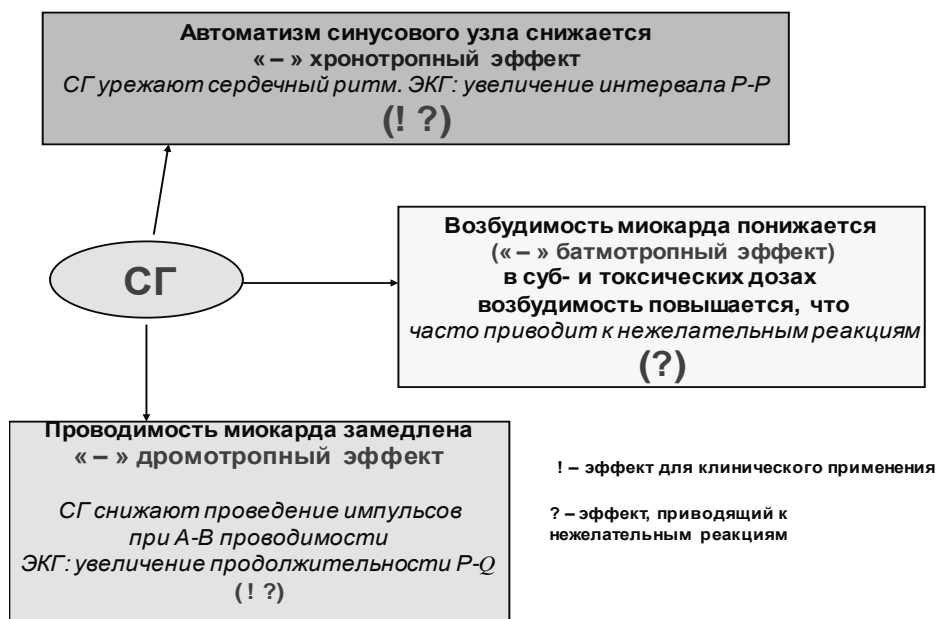
Систолическое действие (положительное инотропное действие). Систола становится более *сильной, мощной, энергичной, короткой*. ЭКГ: укорочение интервала Q-T; снижение сегмента ST; сглаживание (инверсия) T.

Механизм действия



СГ, усиливая сокращения ослабленного сердца, приводят к увеличению ударного объема. При этом они не увеличивают потребление миокардом кислорода, не истощают его, а даже приумножают в нем энергетические ресурсы.

Другие кардиальные эффекты СГ:



Фармакокинетика (табл. 26)

Всасывание их у детей характеризуется теми же величинами что и у взрослых (например, для дигоксина 40-60%), однако в возрасте до двух лет оно все же несколько меньше. Это зависит от крайней вариабельности моторики ЖКТ и кровоснабжения слизистой оболочки.

При приеме дигоксина через рот максимальная концентрация гликозида в плазме крови достигается у детей первого года жизни через 0,5–2,0 часа. У детей предпочтительнее прием СГ после еды, так как при этом меньше раздражается слизистая оболочка ЖКТ. Из толстого кишечника СГ всасываются хуже, чем из тонкого, поэтому их назначение через рот более эффективно, чем через прямую кишку. Присутствие пищи в ЖКТ изменяет скорость, но не влияет на степень всасывания дигоксина.

При легкой и средней степени сердечной недостаточности всасывание СГ практически не отличается от здоровых детей. При тяжелой сердечной недостаточности СГ всасываются плохо, поэтому в этой ситуации предпочтительнее инъекционный путь введения, хотя при этом чаще наблюдаются интоксикации, чем после приема через рот.

Связывание сердечных гликозидов белками плазмы у новорожденных, детей старше I года и у взрослых примерно одинаково. Так, дигоксин связывается альбуминами на 20%, причем в одинаковой степени у детей и взрослых. Однако прочность связи СГ с белками тем слабее, чем младше ребенок и поэтому лекарственные препараты, которые могут вытеснять сердечные гликозиды из связи с белками плазмы крови. Поэтому, напри-

мер *сульфаниламиды, бутадион, варфарин* приводят к большему увеличению в плазме крови свободной (действующей) фракции гликозидов.

Объем распределения у новорожденных с низкой массой тела при рождении колеблется от 4,3 до 5,7 л/ кг. У доношенных новорожденных объем распределения приблизительно вдвое больше – 7,5-9,7 л/кг. Большой объем распределения у доношенных новорожденных, вероятно, обусловлен большим объемом тканей, связывающих дигоксин. Обнаружена значительно более высокая концентрация дигоксина в сердечной и скелетной мускулатуре у новорожденных по сравнению с таковой у детей старшего возраста и взрослых. Дигоксин быстро распределяется в тканях. Период его полураспределения колеблется от 20 до 60 мин, а полное распределение достигается через 4-6 ч после приема препарата.

Таблица 26

Основные параметры действия сердечных гликозидов

Препарат	Коэффициент элиминации в (КЭ) %	Коэфф. остаточного действия (КОД)%	Абсорбция в %	Т 1/2 (час)	Действие (часы)		Кумуляция
					начало	максимум	
Строфантин	40	60	25	20-24	25 мин	1.5-3	+
Дигоксин в/в	20	80		30-40	20	80	++
Дигоксин <i>внутрь</i>	20	80	30-80	30-40	1,5-3	4-6	++
Изоланид <i>внутрь</i>	20	80	40-60		1,5-3	4-6	++
Дигитоксин	7	93	90-100	168-192	2-4	6-12	+++

Инактивация дигоксина и образование его метаболитов начинается под действием кишечной флоры, угнетение которой может повысить биодоступность дигоксина. Кишечник новорожденных, начиная с первых дней и до 8 мес. жизни, заселяется бактериями, способными метаболизировать дигоксин.

Процесс метаболизма препаратов идет медленно. В результате биотрансформации дигитоксина образуется до 24 различных метаболитов, в том числе 7 активных.

Выведение. Преобладающий путь выведения дигоксина у новорожденных – клубочковая фильтрация. У детей клиренс дигоксина может оказаться более высоким, чем у взрослых. Период полувыведения дигоксина у недоношенных новорожденных составляет примерно от 40 до 86 часов, а у доношенных – 15 - 52 ч.

Большое значение в развитии кумуляции сердечных гликозидов имеет кишечно-печеночная циркуляция. Например, из кишечника в кровь обратно всасывается 30% (!) выделившегося с желчью дигоксина.

Из-за большого значения кишечно-печеночного круга в фармакокинетике сердечных гликозидов рекомендуется введение холестирамина (*связывающего их в просвете ЖКТ*) даже в случаях интоксикаций СГ, развившихся при парентеральном введении препаратов.

У новорожденных детей очень высока активность кишечной глюкозидазы, расщепляющей неактивные гликоурониды с высвобождением гликозидов, что способствует поддержанию их концентрации в плазме крови. Возможно, это является одной из причин того, что доза сердечных гликозидов, необходимая для получения терапевтического эффекта у новорожденных детей меньше, чем у детей 1 месяца – 2 лет. В начале лечения назначают дозу «насыщения», которая позволяет достичь максимального терапевтического эффекта (табл. 27).

Для получения кардиотонического эффекта от СГ в младшем возрасте концентрация их в миокарде должна быть больше, чем у детей старшего возраста и взрослых. Миокард грудных детей сравнительно менее чувствителен к СГ, поэтому им нужны большие дозы на кг массы тела, чем в старшем возрасте.

При острой сердечной недостаточности и угрожающем ее нарастании насыщение проводят строфантинем или коргликоном, даже у детей первых дней жизни, а *полную терапевтическую дозу (ПДД)* создают за 5-7 часов

(ПДД - количество повторно вводимого сердечного гликозида, при котором достигается максимальный терапевтический эффект без проявления токсического действия)

При хронической сердечной недостаточности существует 3 темпа дигитализации:

- быстрый (проводится в течение суток);
- средний (проводится в течение 3-4 дня);
- медленный (проводится в течение более 5 дней).

В этих случаях можно использовать дигитоксин, дигоксин, изоланид и др. Чем больше выражена декомпенсация у ребенка, тем выше ПДД.

Рекомендуют использовать у детей дозу парентерально вводимых дигоксина или изоланида выше 0,07 мг/кг *(в экстремальных ситуациях допускается использование дозы 0,1 мг/кг)*.

Для поддерживающей терапии у детей с нормальной функцией почек педиатры предпочитают использовать **дигоксин** (меньше кумулирует), а не дигитоксин. Нарушения режима приема дигоксина в сравнении с дигитоксином значительно быстрее приводят к развитию сердечной недостаточности.

При почечной недостаточности препаратом выбора является дигитоксин, а не дигоксин, который хуже элиминируется и может накапливаться в организме.

Нарушение функции печени резко увеличивает опасность интоксикации дигитоксином, элиминация которого зависит от инактивации в печени и практически не влияет на фармакокинетику дигоксина.

Таблица 27

Возрастные дозы сердечных гликозидов

Препарат	Путь введения	Доза насыщения (мг/кг)				Поддерживающая доза *
		возраст				
		недонош. и новорожденные	1 мес. - 2 г.	2г-10 л	10 лет и взрослые	
Дигитоксин	внутрь	0,02-0,03	0,03-0,06	0,02-0,04	0,02-0,03	1/10-2/10
	в/в	0,02-0,03	0,03-0,06	0,02-0,04	0,02-0,03	1/10
Дигоксин	внутрь	0,04-0,05	0,06-0,08	0,04-0,06	0,03-0,04	1/10-1/4
	в/в	0,03-0,04	0,04-0,06	0,03-0,04	0,03	1/10 - 1/4
Изоланид	в/в	0,01	0,02-0,04	0,01-0,025	0,03	1/4,5
Порошок из листьев наперстянки	внутрь	20-25	30-40	20-25		1/10

* доля от дозы насыщения.

Таблица 28

Время возникновения начального и максимального эффекта некоторых сердечных гликозидов (Маркова И.В., 1979)

Препарат	Начало эффекта		Максимальный эффект	
	в/в (мин.)	внутрь (час)	в/в (час)	внутрь (час)
Дигитоксин	60-90 (30)	4-6 (2)	4-6 (2-9)	6-8 (2-9)
Дигоксин	30 -40 (3-10)	1,5-2 (2)	1,5-2 (2-3)	2-4 (6-8)
Изоланид	25-30 (7- 10)	1,5-2	1,5-2 (2-3)	2-4

(в скобках — детские параметры)

Дигитоксин (таб. по 0,0001 и рект. супп. по 0,15 мг). Самый медленно и длительно действующий сердечный гликозид. При приеме внутрь всасывается почти полностью. На 97% прочно связывается с белками плазмы.

Кардиотропный эффект начинает проявляться через два часа и достигает максимума через 6-12 часов (табл. 28). Т_{1/2} достигает 160 ч., поэтому выраженное действие препарата отмечается в течение 1-3 дней, а длительность терапевтического эффекта после прекращения назначения – 2-3 недели.

Дигоксин (таб. по 0,25 мг, амп. по 1 мл 0,025% р-р).

В целом - препарат средней скорости и средней продолжительности действия. Слабее, чем дигитоксин связывается с белками плазмы. Начало действия при приеме внутрь составляет 1,5-2 часа, при внутривенном введении - 5-30 минут.

Максимальный эффект развивается при приеме внутрь через 6-8 часов, а при внутривенном введении - через 1-5 часов.

По скорости эффекта, особенно при в/в введении, приближается к строфантину.

При необходимости назначения новорожденному дигоксина в первый – второй день жизни нужно помнить, что, если мать получала его до родов, то он, проникнув через плаценту, может быть в такой же концентрации в плазме плода, как и у матери.

Широко используется для лечения аритмий у детей.

Строфантин (амп. по 1 мл 0, 025% р-р). Самый быстро и короткодействующий полярный сердечный гликозид. Не всасывается из ЖКТ и назначается только внутривенно, капельно, предварительно разводится в 10-20 мл изотонического раствора. Кардиотонический эффект развивается через 5-10 минут и достигает максимума через 30-90 минут.

Коргликон (1 мл – 0,06% р-р). Очень близок к строфантину, но уступает последнему по скорости действия имеет более продолжительный кардиотонический эффект и более выраженный вагусный эффект.

Показания к применению СГ

1. как средство скорой помощи **при острой сердечной недостаточности** (инфаркт миокарда, стенокардия). Под влиянием СГ при сердечной недостаточности, во-первых, восстанавливаются нарушенные функции внутренних органов (печени, ЖКТ, почек и др.), во-вторых, происходит увеличение диуреза и уменьшается объем циркулирующей крови. В итоге облегчаются условия работы сердца. Эти эффекты проявляются лишь в условиях сердечной декомпенсации, прежде всего, уменьшается венозный застой, что способствует рассасыванию отеков. С этой целью в/в лучше всего назначать быстро действующие гликозиды (строфантин, коргликон и др.);

2. **при хронической сердечной недостаточности**. В данном случае целесообразнее назначать длительно действующие гликозиды (дигитоксин, дигоксин);

3. как средства второго выбора при некоторых видах **предсердных нарушений ритма** (суправентрикулярная тахикардия, мерцательная и пароксизмальная тахикардия);

4. с профилактической целью – в стадии компенсации у больных детей **с пороком сердца** перед предстоящей обширной хирургической операцией, перед родами и др.;

5. **клапанные пороки сердца** - только в стадии сердечной декомпенсации (!).

Токсическое действие сердечных гликозидов

СГ являются, потенциально, одними из самых токсичных препаратов, их нельзя назначать спонтанно.

Известны следующие особенности интоксикации детей сердечными гликозидами:

1) токсические концентрации сердечных гликозидов в плазме крови детей значительно выше (4– 4,4 нг/мл), чем таковые у взрослых (2,9– 3,3 нг/мл);

2) у детей крайне редко диспепсические явления предшествуют сердечным аритмиям;

3) при интоксикациях чаще встречается синусовые аритмии и нарушения атриовентрикулярной проводимости.

Причины интоксикации:

1. низкий терапевтический индекс;
2. несоблюдение имеющихся принципов использования СГ;
3. тяжелые поражения печени и почек (*места биотрансформации и экскреции гликозидов*);
4. индивидуальная высокая чувствительность к сердечным гликозидам, особенно при инфаркте миокарда;
5. для всех СГ характерна кумуляция (накопление) в организме при повторных введениях;
6. комбинация с другими препаратами: диуретиками или ГКС (*происходит потеря калия, что значительно снижает порог возбудимости кардиомиоцитов, и в результате возникает нарушение сердечного ритма*).

Проявления токсических эффектов СГ

Сердечно-сосудистая система.

- аритмии (*желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая и желудочковая тахикардия, мерцание предсердий, фибрилляция желудочков, АВ-блокада различной степени, полная блокада; часто сочетание нескольких видов аритмий сразу*);
- ЭКГ-признаки (*аритмия, брадикардия, увеличение интервала P-Q*). У детей 3 лет брадикардия менее выражена, что объясняется недостаточным тонусом центров блуждающих нервов. Появление брадикардии у детей свидетельствует о начинающемся токсическом действии СГ;
- гемодинамические признаки декомпенсации кровообращения (*увеличение отеков, одышка и т.д.*).

Центральная нервная система:

- головная боль, утомляемость, беспокойство, бессонница;
- выпадение полей зрения, фотофобия, нарушения цветового восприятия.

Желудочно-кишечный тракт: боли в животе, анорексия, тошнота, рвота.

Меры помощи.

1. **Немедленно отменить СГ, либо уменьшить дозу с одновременным назначением активированного угля, промыванием желудка, назначением солевых слабительных.** Временно отменить лекарственные комбинации.

2. **Препараты калия** под контролем ЭКГ (*4-5% раствор хлорид калия или панангин в/в, капельно*), а также другие препараты, устраняющие гипокалиемию – *инсулин с глюкозой, препараты магния.*

3. **Дифенилгидантоин (дифенин):** (100 мг внутривенно медленно, затем по 100 мг 4-6 раз в сутки внутрь), стимулирующий микросомальные ферменты печени и оказывающий хороший антиаритмический эффект (или лидокаин, амиодарон). При возникновении предсердно-желудочкового блока и выраженной брадикардии – атропин (п/к).

4. **Унитиол** (донатор SH-групп).

5. Препараты, связывающие ионизированный кальций и угнетающие активность Na-K-АТФазы: **ЭДТА, Тетацин кальция** (2,0-4,0 в 500 мл 5% р-ра глюкозы).

6. **Специфические антитела к СГ** в виде фрагментов моноклональных антител к СГ, являются, по сути, антидотами.

Профилактика интоксикации сердечными гликозидами

1. Постоянный контроль ЭКГ (удлинение интервала PQ, появление аритмий).

2. Диета, богатая калием (курага, изюм, бананы, печеный картофель);

3. Назначение препаратов калия: **панангин** (калия аспарагинат в сочетании с магнием аспарагинатом), **аспаркам** или **калия оротат**.

4. Соблюдение принципов назначения сердечных гликозидов и индивидуализация лечения.

5. Рациональная комбинация сердечных гликозидов с другими лекарственными средствами.

Взаимодействия. Хинидин снижает почечный клиренс и объем распределения дигоксина, что может привести к интоксикации дигоксином при применении его в обычных дозах. Индометацин, который используется у новорожденных для консервативного закрытия артериального протока вызывает повышение концентрации дигоксина в крови на 50%, особенно у недоношенных новорожденных, поэтому дозировку следует уменьшить вдвое.

Тестовые задания по теме «Сердечные гликозиды»

1. Укажите соответствие в классификации сердечных гликозидов:

<i>Длительность действия:</i>	<i>Препарат:</i>
А) препараты средней силы и продолжительности действия	1. строфантин
Б) препараты сильного быстрого и кратковременного действия	2. коргликон
В) препараты сильного и длительного действия	3. дигоксин
	4. дигитоксин
	5. настой травы горлицы

2. **Укажите правильный ответ.** К препаратам, с положительным инотропным действием на сердце, I класса относятся:

- 1) β -адреномиметики
- 2) ингибиторы фосфодиэстеразы
- 3) дофаминергические средства
- 4) сердечные гликозиды.

3. Укажите правильные ответы. Препараты наперстянки пурпуровой:

1. дигитоксин
2. дигоксин
3. строфантин
4. порошок листьев наперстянки
5. целанид

4. Укажите правильные ответы. На сердце гликозиды оказывают действие:

1. положительное инотропное
2. отрицательное инотропное
3. положительное хронотропное
4. отрицательное хронотропное
5. положительное батмотропное
6. отрицательное дромотропное

5. Установите соответствие:

<i>Компоненты гликозидов:</i>	<i>Эффекты, определяемые этими компонентами:</i>
А) гликон	1. растворимость
Б) агликон	2. прочность связывания с белками
	3. проницаемость через мембраны
	4. кардиотоническое действие
	5. способность к кумуляции

6. Установите соответствие:

<i>Степень полярности:</i>	<i>Препараты:</i>
А) полярные	1. строфантин
Б) неполярные	2. коргликон
В) промежуточной полярности	3. дигитоксин
	4. дигоксин
	5. целанид

7. Укажите правильные ответы. Негликозидные кардиотонические средства, стимуляторы β_1 - адренорецепторов:

1. амрион
2. эналаприл
3. дофамин
4. добутамин
5. кофеин
6. дигоксин

8. Укажите правильный ответ. Негликозидное средство из группы гипотензивных препаратов, снимающее застойные явления и нагрузку на сердце:

1. дофамин
2. добутамин
3. эналаприл

4. кофеин
5. целанид

9. Задача. Больному с сердечной недостаточностью и циррозом печени проводили курс дигитализации. В течение 3-х суток он получал обычную дозу дигитоксина, что привело к ликвидации застойных явлений. Однако, на 4-е сутки, появились жалобы на тошноту, рвоту, перебои в работе сердца. **Причина возникновения указанных осложнений и мероприятия, направленные на их устранение?**

10. Укажите правильные ответы. Препараты наперстянки шерстистой:

1. дигитоксин
2. дигоксин
3. целанид
4. строфантин
5. коргликон
6. лантозид

11. Укажите правильные ответы. Препаратами ландыша, являются:

1. строфантин
2. дигоксин
3. целанид
4. коргликон
5. «капли Зеленина»

12. Укажите правильные ответы. Гликозиды вызывают следующие эффекты:

1. усиливают систолу
2. ослабляют систолу
3. вызывают брадикардию
4. вызывают тахикардию
5. увеличивают скорость кровотока
6. увеличивают ударный объем
7. уменьшают ударный объем.

13. Кофеин оказывает кардиотоническое действие на миокард, но для терапии сердечной недостаточности не применяется вследствие того, что вызывает _____ и _____

Укажите 2 нежелательных эффекта кофеина, которые делают невозможным его применение при этой патологии.

14. Установите соответствие:

<i>Препараты:</i>	<i>Время действия:</i>
А) дигитоксин	1. начало действия через 2-4 часа
Б) дигоксин	2. начало действия через 1-2 часа, при в/в введении через 20-30 мин.
В) строфантин	3. начало действия через 3-10 мин.
	4. максимальный эффект через 12-18 часов
	5. максимальный эффект через 6-8 часов, в/в - через 3 часа
	6. максимальный эффект через 20-30 мин.

15. Задача. У больного, имеющего в анамнезе хроническую сердечную недостаточность в стадии компенсации, во время амбулаторной операции появилась симптома-

тика острой сердечной недостаточности – одышка, синюшность лица, тахикардия, пульс слабого наполнения.

Какие препараты и как нужно ввести для купирования этих симптомов?

16. Максимально кумулирующий гликозид - это _____ (*впишите название препарата*)

17. Установите соответствие:

Растения:

А) строфант

Б) ландыш

В) адонис

Препараты:

1. настойка ландыша

2. настой травы горичвета

3. коргликон

4. строфантин

5. адонизид

18. Укажите правильные ответы. Сердечные гликозиды в терапевтической стадии:

1. увеличивают ОЦК
2. уменьшают ОЦК
3. повышают АД
4. снижают АД
5. уменьшают остаточный объем желудочков
6. ускоряют проведение импульсов в миокарде.

19. Установите соответствие:

Препараты:

А) дигитоксин

Б) дигоксин

В) строфантин

Время действия:

1. длительность действия 5-7 дней

2. длительность действия 1-2 дня

3. длительность действия 8-18 часов

4. полное выведение до 3-х недель

5. полное выведение 5-7 дней

6. полное выведение 1-3 дня

20. Укажите правильные ответы. Негликозидные кардиотонические средства ингибиторы фосфодиэстеразы:

1. дофамин
2. добутамин
3. амрион
4. милринон
5. эналаприл
6. анаприлин

21. Задача. Больного с хронической сердечной недостаточностью и отеками лечили препаратами наперстянки и салуретиками. Через несколько дней у больного появилась аритмия, тошнота, подъем артериального давления.

А) Причина указанных побочных эффектов?

Б) Меры профилактики?

22. Укажите правильные ответы. Препараты терапии острой сердечной недостаточности:

1. дигитоксин
2. лантозид
3. настойка ландыша

4. коргликон
5. строфантин
6. адонизид

23. Укажите правильные ответы. К особенностям действия препаратов горичвета, относится:

1. мощное кардиотоническое действие
2. седативный эффект
3. легкое диуретическое действие
4. повышение АД

24. Укажите правильные ответы. Сердечные гликозиды:

1. увеличивают потребность миокарда в кислороде
2. уменьшают потребность миокарда в кислороде
3. увеличивают содержание кислорода в крови
4. повышают содержание миоглобина
5. снижают синтез миоглобина
6. ускоряют образование актомиозинового комплекса

25. Найдите ошибку. Показания к назначению препаратов наперстянки:

1. хроническая сердечная недостаточность
2. мерцательная аритмия
3. пароксизмальная тахикардия
4. трепетание предсердий
5. острый инфаркт миокарда

26. Найдите ошибку. Препараты терапии интоксикации гликозидами:

1. унитиол
2. аспаркам
3. кальция хлорид
4. лидокаин
5. дифенин
6. β -адреноблокаторы

27. Укажите правильные ответы. Дигитоксин обладает действием:

1. психостимулирующим
2. спазмолитическим
3. кардиотоническим
4. антиаритмическим
5. диуретическим
6. антиангинальным

28. Укажите правильные ответы. Сердечные гликозиды увеличивают диурез, так как:

1. повышают скорость кровотока
2. повышают клубочковую фильтрацию
3. снижают клубочковую фильтрацию
4. снижают реабсорбцию натрия и воды
5. увеличивают активность антидиуретического гормона (АДГ)

29. Укажите правильные ответы. При интоксикации сердечными гликозидами применяют:

1. Унитиол
2. Калия хлорид
3. Кальция хлорид
4. ЭДТА
5. Натрия хлорид
6. Изадрин
7. панангин

30. Укажите правильные ответы. При острой сердечной недостаточности применяются:

1. дигитоксин
2. лантозид
3. дигоксин
4. строфантин
5. коргликон

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	A-5; B-1,2; B-3,4	16	дигитоксин
2	4	17	A-4; B-1,3; B-2,5
3	1, 4	18	2, 4, 5
4	1, 4, 5, 6	19	A-1,4; B-2,5; B-3,6
5	A-1,2,3,5; B-4	20	3, 4
6	A-1,2; B-3; B-4,5	21	А) гликозиды выводят калий из миокарда, а салуретики выводят его из организма, что и привело к возникновению гипокалиемии Б) назначение препаратов калия: аспаркам (панангин), калия хлорид, сухофрукты
7	3, 4	22	4, 5
8	3	23	2, 3
9	Больному с циррозом печени необходима меньшая доза дигитоксина, т.к. препарат на 80% инактивируется печенью, лучше воспользоваться дигоксином	24	1, 3, 4, 6
10	2, 3, 6	25	5
11	4, 5	26	3
12	1, 3, 5, 6	27	3, 4, 5
13	тахикардия, повышение потребности в кислороде	28	1, 2, 4
14	A-1,4; B-2,5; B-3,6	29	1, 2, 4, 7
15	В/В введение строфантина или коргликона	30	4, 5

10.2. Противоаритмические средства.

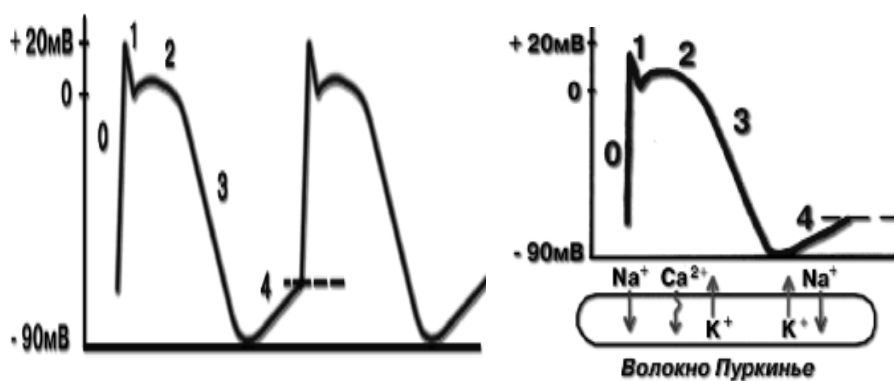
Аритмии у детей и в частности, новорожденных могут быть следствием гипоксии, нарушений кровоснабжения миокарда, гипокальциемии, гиперкалиемии, тиреотоксикоза, гипогликемии и других нарушений.

У детей старшего возраста причинами аритмий могут быть миокардиты разной этиологии, пороки, а также нарушения обмена в миокарде (снижение уровня калия, гипоксия и др.).

Классификация противоаритмических средств (E.Vaughan-Williams, 1969):

1 класс - средства, действующие на натриевые каналы.

группа IA - удлиняют реполяризацию: хинидин, прокаинамид, аймалин



Фазы потенциала действия	Ионные токи
фаза 0 - быстрая деполяризация	быстрый вход Na^+
фаза 1 - реполяризация	выход K^+ (или вход Cl^-)
фаза 2 - фаза «плато»	медленный вход Ca^{2+}
фаза 3 - реполяризация	выход K^+
фаза 4 - спонтанная медленная деполяризация (диастолическая деполяризация)	выход K^+ и вход Na^+

Хинидин блокирует натриевые каналы и замедляет деполяризацию (фаз - 0 и 4).



В связи с замедлением фазы 0 хинидин снижает возбудимость и проводимость волокон Пуркинью. В связи с замедлением фазы 4 - снижает автоматизм волокон Пуркинью

Хинидин блокирует калиевые каналы и замедляет реполяризацию. В связи с замедлением реполяризации увеличивается длительность потенциала действия волокон Пуркинье. В связи с увеличением длительности потенциала действия и снижением возбудимости хинидин увеличивает эффективный рефрактерный период (ЭРП).

Хинидин может увеличить проводимость атриовентрикулярного узла, что требует повышенной осторожности. При мерцании и трепетании предсердий это может привести к опасной фибрилляции желудочков.

Кроме того, хинидин ослабляет сокращения миокарда, блокирует тормозное влияние блуждающего нерва (развивается тахикардия), расширяет периферические кровеносные сосуды, снижает общее периферическое сопротивление сосудов и снижает артериальное давление.

Основные показания к назначению хинидина

1. постоянная и пароксизмальная мерцательная аритмия предсердий;
2. желудочковая и наджелудочковая пароксизмальная тахикардия;
3. желудочковые и предсердные экстрасистолы.

Новокаинамид, подобно хинидину, может ухудшать сократительную активность миокарда. В связи с чем, противопоказан детям с атриовентрикулярным блоком, сердечной и почечной недостаточностью.

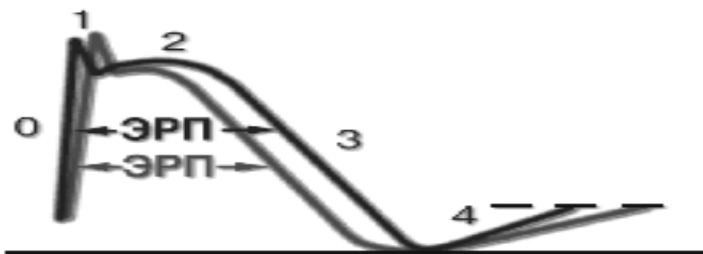
Аймалин. Менее токсичный, чем хинидин и новокаинамид. Тоже противопоказан детям со слабостью сердечных сокращений, нарушениями проводимости, резкой гипотонией, недостаточностью кровообращения III степени.

У детей до 2 лет преобладает суправентрикулярная тахикардия. В этих случаях хорошо снижают повышенную возбудимость *хинидин, дифенин*.

У детей до 12 лет элиминация хинидина происходит быстрее, чем у взрослых, поэтому суточную дозу его делят на 5-6 приемов.

При длительном применении дифенина требуется назначение витаминов Д, К, фолиевой кислоты, т.к. ускоряется их инактивация в печени.

группа IB - укорачивают реполяризацию: **лидокаин, тримеканн**



Лидокаин замедляет скорость быстрой деполяризации (фаза 0) волокон Пуркинье в меньшей степени, чем хинидин ускоряет реполяризацию (фаза 3).

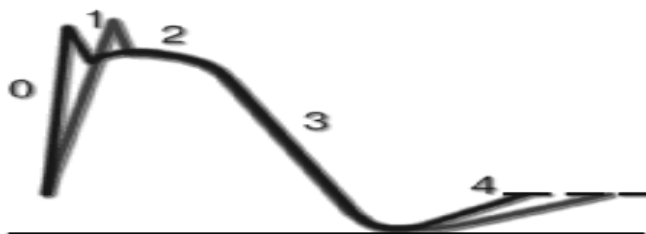
В связи с этим он снижает возбудимость и проводимость (меньше, чем хинидин), снижает автоматизм, уменьшает длительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период.

Лидокаин достаточно эффективен у детей при желудочковых тахикардиях и экстрасистолиях. В отличие от других антиаритмических средств лидокаин не ослабляет сокращений миокарда и не нарушает проводимость сердечной мышцы. Не назначается детям с сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, а также с аллергическими реакциями на него. Растворы лидокаина вводят в/в, капельно.

группа IC - практически не влияют на реполяризацию:

1. Пропафенон (пропанорм, ритмонорм)
2. Этmozин
3. Этацизин
4. Аллапинин.

Препараты группы IC значительно замедляют скорость быстрой деполяризации волокон Пуркинье (фаза 0) и замедляют фазу 4, не влияя на фазу 3.



В связи с этим, **пропафенон** (ритмонорм) значительно снижает возбудимость и проводимость волокон Пуркинье, а также снижает автоматизм этих волокон и угнетают AV-проводимость.

Показания к применению пропафенона являются желудочковые и в меньшей степени предсердные тахикардии и экстрасистолия при неэффективности других противоаритмических средств. Препарат назначают внутрь и в/в.

2 класс. β - адреноблокаторы:

1. Пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал)
2. Атенолол (тенормин)
3. Метопролол (беталок)
4. Надолол
5. Ацебутолол
6. Пиндолол (вискен).

Механизм противоаритмического действия β -адреноблокаторов



β - адреноблокаторы ослабляют стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце: *снижают автоматизм синусового узла*, снижают автоматизм и проводимость *атриовентрикулярного узла*, снижают автоматизм *волокон Пуркинье*.

Анаприлин применяют у детей с различными формами наджелудочковых тахикардий и экстрасистолий, а также желудочковых экстрасистолах, связанных с повышенным автоматизмом, особенно в тех случаях, когда хинидин и новокаинамид оказываются неэффективными.

3 класс - средства, удлиняющие реполяризацию и действующие на калиевые каналы: **амиодарон** (кордарон), **соталол** (соталекс).

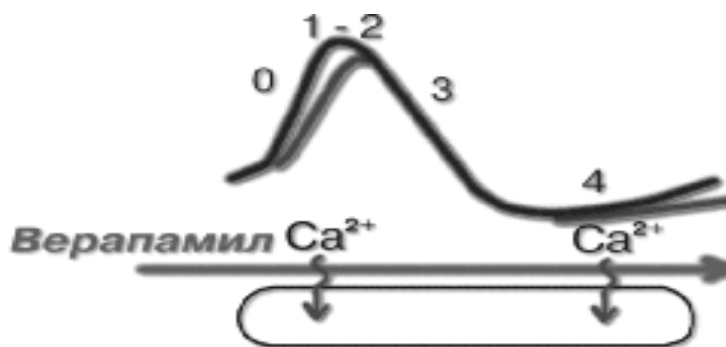
4 класс – блокаторы кальциевых каналов:

1. **Верапамил** (изоптин) – снижает автоматизм синоатриального узла (*замедление фазы 4*) и *снижает проводимость (фаза 0)* и *автоматизм (фаза 4) атриовентрикулярного узла*.

2. Дилтиазем

Верапамил нельзя назначать одновременно с β – адреноблокаторами или назначать новорожденным, матери которых получали перед родами эти препараты, так как возможно опасное угнетение деятельности сердца.

Амиодарон и верапамил высоко эффективны у детей при различных формах нарушений ритма. Амиодарон нельзя сочетать с сердечными гликозидами, так как он вытесняет последние из связи с белками тканей, увеличивая их концентрацию в плазме крови.



При брадиаритмиях (передозировка СГ или β – адреноблокаторов) и блоках различной этиологии в детской практике применяют **глюкагон** – гормон альфа клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. В отличие от адреномиметиков он не вызывает повышения автоматизма миокарда и не вызывает тахикардии и фибрилляции.

10.3. Антигипертензивные средства.

Использование гипотензивных препаратов у детей и подростков осложнено недостаточной научной базой данных, касающихся эффективности лекарственных препаратов и особенностей фармакокинетики у детей, а также отсутствием рекомендаций со стороны производителей лекарств по применению многих препаратов в детском и подростковом возрасте. Существенно затрудняет применение гипотензивных препаратов и отсутствие четких возрастных формулярных рекомендаций.

Причины, вызывающие вторичную гипертензию:

1. **Болезни почек** (водно-солевой обмен, ренин, инфекции).
2. **Реноваскулярная гипертензия** (встречается редко, в 1-2% случаев, чаще всего у маленьких детей и курильщиков).
3. **Опухоль надпочечников** (гиперальдостеронизм: редкий вид, встречается преимущественно у молодых женщин – дополнительные симптомы: сильная жажда и обильное мочеиспускание).
4. **Феохромоцитома**.
5. **Побочное действие лекарств** (стероиды, некоторые жаропонижающие).
6. **Поздний токсикоз беременности**.
7. **Провоцируется факторами риска:** избыточное потребление соли, алкоголя, курение, отсутствие в пище достаточного количества калия, избыточный вес и др.

Причины гипертензии у детей		
Классификация и причина	Процент от всех случаев	
	Препубертатный возраст	Пубертатный возраст
Первичная гипертензия	15%–30%	85%–95%
Вторичная гипертензия	70%–85%	5%–15%*
Почечное паренхиматозное заболевание	60%–70%	
Коарктация аорты	10%–20%	
Реноваскулярная	5%–10%	
Рефлюкс-нефропатия	5%–10%	
Эндокринные нарушения	3%–5%	
Опухоли	1%–5%	
Другие случаи	1%–5%	

Медикаментозное лечение артериальной гипертензии

Антигипертензивные средства используют в качестве вспомогательных средств, так как в этом случае, прежде всего, следует устранить причину, вызвавшую гипертонию. Лекарственное лечение детей, страдающих гипертонией, должно быть индивидуальным по подбору препаратов, их дозировке, режиму и длительности применения.

Некоторые антигипертензивные средства (например, ганглиоблокаторы) используют в педиатрической практике в качестве средств экстренной помощи при гипертензии малого круга кровообращения, угрожающем и возникшем отеке легких, шоке.

Гипотензивная лекарственная терапия у детей должна максимально хорошо переноситься и обладать минимальными побочными эффектами. Предпочтение следует отдавать препаратам длительного (продолжительного) действия с 24-часовым контролем АД, а также препаратам с предсказуемыми побочными эффектами.

Так же как при лечении гипертензии у взрослых, при применении антигипертензивных препаратов применяется **пошаговый подход к лечению**, т.е. доза препарата повышается до тех пор, пока не будет достигнут контроль над кровяным давлением. В случае если контроль над кровяным давлением не достигнут, добавляют препарат из другой фармакологической группы, повышая его дозировку и контролируя возможность появления побочных эффектов.

Препарат для начала терапии выбирают с учетом патогенеза гипертензии у данного ребенка. Выбор стартового препарата наиболее важен для детей с первичной гипертензией.

Часто лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в начальной стадии начинают с назначения *седативных средств, транквилизаторов*, поскольку в возникновении первичной гипертензии у них существенную роль играют отрицательные психоэмоциональные воздействия (*конфликтные ситуации в семье и в школе*).

Только при отсутствии эффекта от такой терапии или при диагностировании тяжелой формы заболевания следует применять антигипертензивные средства.

Когда назначено медикаментозное лечение, необходимо включать немедикаментозные меры воздействия в каждый план лечения ребенка с гипертензией. Потеря веса, аэробные упражнения и диетические изменения играют важную роль в лечении.

В педиатрической практике (табл. 29) антигипертензивные препараты используют в основном в лечении:

1. эссенциальной (**первичной**) гипертонической болезни, которая составляет около 6% в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей. Когда истинную причину гипертензии выявить не удастся - говорят о первичной или эссенциальной гипертензии.

2. симптоматической (**вторичной**) гипертензии, обусловленной болезнями почек, эндокринных желез, травмами головного мозга, осложнениями стероидной терапии, а также вследствие отравлений свинцом, витамином D и др.

Таблица 29

Показания для медикаментозной терапии у детей с гипертензией

Абсолютные	Симптоматическая гипертензия
	Поражение органов мишеней (гипертрофия левого желудочка, ретинопатия, микроальбуминурия)
	Вторичная гипертензия
	Персистирующая гипертензия, не смотря на нефармакологические меры
Относительные	Стойкая или ночная гипертензия при амбулаторном мониторинге кровяного давления
	Присутствие других кардиоваскулярных факторов риска (курение, гиперлипидемия)
	Гипертензия, связанная с ожирением
	Семейная история гипертензии

В настоящее время для лечения детей и подростков с АГ могут использоваться гипотензивные препараты 6 основных групп:



1. **нейротропные препараты центрального и периферического действия** (симпатолитики, α-адреноблокаторы, ганглиоблокаторы)
2. **диуретики;**
3. **β-адреноблокаторы;**
4. **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;**
5. **блокаторы кальциевых каналов;**
6. **антагонисты рецепторов ангиотензина II.**

Из препаратов центрального действия в педиатрической практике используют **метилдофу** (*допегит*), **клофелин** (*катапресан, гемитон*), **пирроксан, магния сульфат**.

Антигипертензивный эффект метилдофы у детей кратковременный: после его отмены АД может вернуться к исходному уровню через 4-5 дней.

Недостаточную эффективность метилдофы у детей и подростков связывают с тем, что у них гипертония чаще протекает по гипердинамическому типу (*снижая симпатическую импульсацию к периферическим органам, метилдофа уменьшает освобождение катехоламинов и их концентрацию в синаптической щели, но запасы катехоламинов в сердечной мышце сохраняются и могут даже несколько возрасти, что приводит к увеличению силы сокращений*). Они могут стать интенсивными и, несмотря на брадикардию, минутный объем возрастает.

Клофелин (таб. 0,75 мг и 0,15 мг; амп. по 1 мл 0, 01%) и **пирроксан** назначают детям при тяжелых формах гипертонической болезни, резистентных

к другим антигипертензивным средствам, а также при тенденции к гипертоническим кризам. У детей клофелин может кумулировать, что приводит к возникновению побочных эффектов:

1. сильное седативное действие (сонливость, вялость, усталость) – опасность сочетания с алкоголем(!);
2. сухость слизистых рта, конъюнктивы;
3. задержка жидкости в организме и запоры;
4. брадикардия;
5. резкая отмена препарата может спровоцировать развитие гипертонического криза (синдром отмены);
6. угнетение дыхания;
7. быстро развивается привыкание.

Наличие у детей почечной недостаточности усиливает выраженность побочных эффектов.

Сульфат магния показан детям с симптомами повышенного внутричерепного давления.

В качестве гипотензивных средств у детей могут применяться **диуретики** (см. раздел 11 «Мочегонные средства»).

Нейротропные антиадренергические средства периферического действия (рис. 9):

- α -адреноблокаторы (празозин, доксазаин, фентоламин, дигидроэргокристин);
- β -адреноблокаторы (анаприлин, метопролол);
- симпатолитики (октадин, резерпин);
- ганглиоблокаторы (пентамин, арфонад, бензогексоний, пирилен, гигроний).

β -адреноблокаторы

β -адреноблокаторы за последние годы с успехом используют в педиатрической практике в основном при гипердинамических формах гипертонии с повышенной деятельностью сердца (тахикардией и увеличением сердечного выброса), сопровождающейся увеличением энергетических затрат сердца.

Именно такой тип гипертонии чаще отмечается у детей и подростков с повышенной активностью симпатической системы. Помимо этого, β - адреноблокаторы уменьшают освобождение ренина в юстагломерулярной ткани почек. Это имеет большое значение при использовании этих препаратов у детей и подростков, так как у них уже на ранних стадиях гипертонии включаются ренальные механизмы, приводящие к повышенному образованию прессорных гуморальных веществ (ангиотензина).

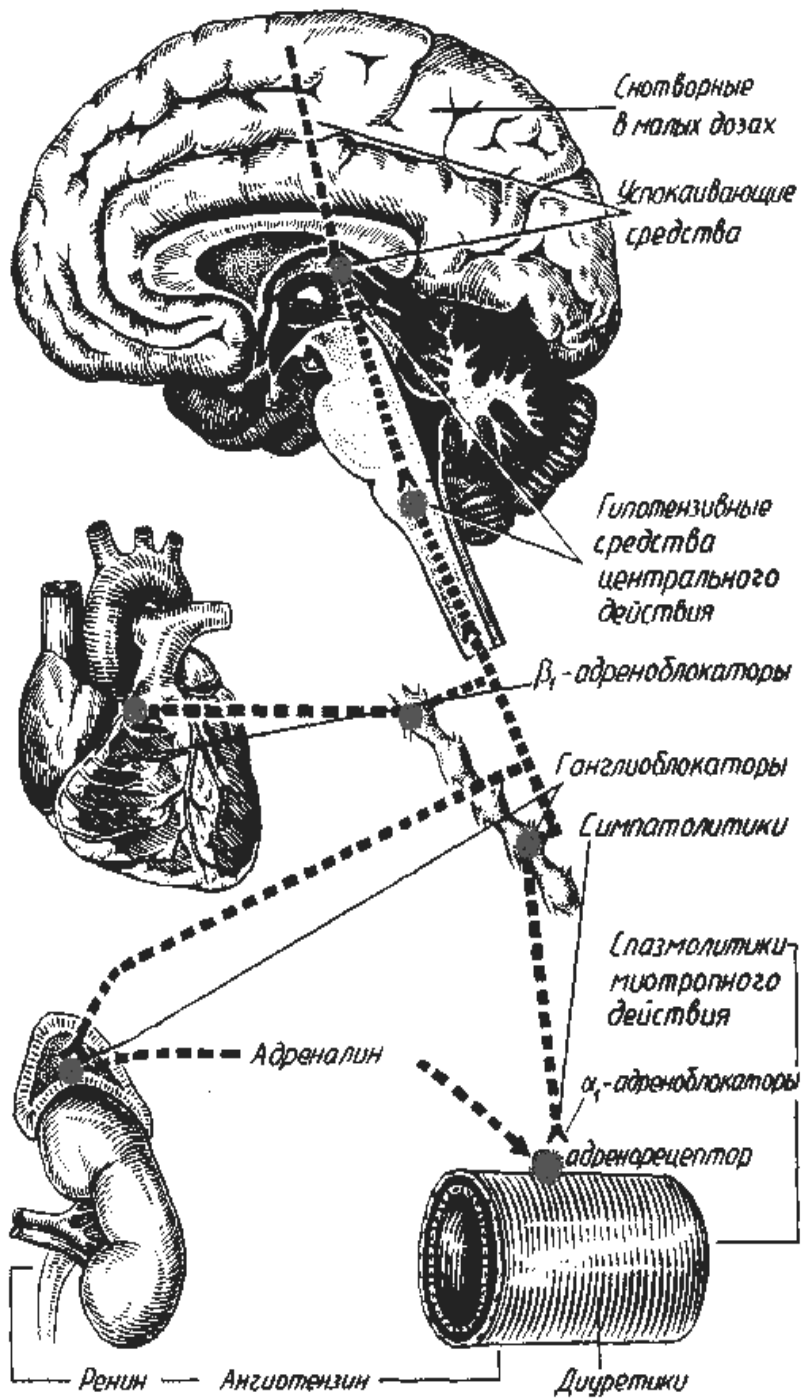


Рис. 9. Точки приложения основных фармакологических групп гипотензивных препаратов.

Лечение β – адреноблокаторами проводят в стационарных условиях. Уменьшение частоты сердечных сокращений наступает уже через 3 – 4 дня. Однако, максимальный терапевтический эффект (уменьшение ЧСС, сердечного индекса и АД) отмечается через 2– 3 недели.

Пропранолол (таблетки по 10 и 40 мг). Режим дозирования: новорожденные: 0,25 мг/кг перорально 3-4 раза в сутки (максимально 5 мг/кг/сутки); дети и подростки: 0,5-1 мг/кг/сутки перорально за 2-3 приема (максимально 8 мг/кг/сутки).

Метопролол (таблетки по 50 мг). Режим дозирования: подростки: 50-100 мг/сутки за 1-2 приема.

Атенолол (таблетки по 50 мг). Режим дозирования: дети: 0,8-1 мг/кг/сутки перорально за 1-2 приема; подростки: 25-50 мг в сутки за 1-2 приема.

Побочные эффекты β - адреноблокаторов:

• сердечная недостаточность, выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада (*для их предупреждения одновременно с β - адреноблокаторами детям назначают небольшие дозы сердечных гликозидов*);

- депрессия, бессонница, ухудшение памяти, утомляемость;
- гипергликемия, гиперлипидемия;
- мышечная слабость;
- нарушение потенции у юношей;
- ортостатическая реакция;
- бронхоспазм.

Учитывая перечисленные побочные эффекты β – адреноблокаторов, необходимо при их назначении детям осуществлять контроль над уровнем глюкозы и липидов в крови, контроль ЭКГ через каждые 4 недели от начала лечения, регулярную оценку эмоционального состояния ребенка, оценку мышечного тонуса.

Противопоказания: обструктивные заболевания легких, нарушения проводимости, депрессия, сахарный диабет, гипертензии у спортсменов, физически активных детей, сексуально активных юношей. Категорически противопоказана резкая отмена препаратов β - адреноблокаторов, так как при этом возможен острый инфаркт миокарда или развитие приступа стенокардии.

Гипотензивный эффект анаприлина усиливается при сочетании его с тиазидными диуретиками, симпатолитиками.

Большое значение в педиатрической практике имеет симпатолитик **резерпин**. Назначают детям при всех формах гипертензии. Курс лечения в среднем составляет 4 недели. Устойчивый антигипертензивный эффект резерпина наступает на второй неделе. При остром повышении АД резерпин можно вводить и внутривенно или в/м. Однако и при этом пути введения эффект развивается лишь через 2 – 3 часа.

Очень важно, что резерпин не кумулирует у детей с почечной недостаточностью, т. к. элиминирует в результате обезвреживания в печени.

Резерпин не снижает тонус вен, поэтому не дает ортостатических реакций.

Осложнения:

1. У детей может возникать чрезмерный седативный эффект (сонливость), в т.ч. у новорожденных, т.к. проникает через плаценту. У подростков может развиваться нейролептический эффект (психическая депрессия в результате истощения запасов серотонина, катехоламинов и дофамина в ЦНС), поэтому при длительном применении препарата необходимо следить за поведением и настроением подростка в связи с возможностью возникновения суицидных попыток.

2. Гиперкинезы типа паркинсонизма. Для их устранения следует либо снизить дозу препарата, либо назначить антипаркинсонические холинолитики.

3. Длительное назначение нередко сопровождается усилением сократительной функции кишечника, развитием поносов, болезненных спазмов, а также резко выраженной брадикардией (в связи с повышенным освобождением АХ из окончаний холинэргических волокон и снижением активности катехоламинов). Для предупреждения и устранения этих осложнений назначают атропин.

4. У детей, особенно младшего возраста, резерпин может вызвать набухание слизистой оболочки носа и затруднение дыхания (в результате освобождения гистамина и повышения проницаемости сосудистой стенки). В связи с этим резерпин противопоказан детям, страдающим астматическим бронхитом и бронхиальной астмой.

Абсолютно противопоказан грудным и новорожденным детям.

Ганглиоблокаторы назначают больным детям в условиях стационара, требующим интенсивной терапии (гипертонический криз, гипертензия малого круга, отек легких).

АД у детей до 3-х лет после введения ганглиоблокаторов обычно остается на исходном уровне, у более старших детей оно может снизиться на 10-15 мм ртутного столба.

Бензогексоний и пентамин надо вводить внутривенно или внутримышечно, так как из желудочно-кишечного тракта даже у детей они всасываются очень плохо. Эффект наступает через 10-20 мин и длится 2 – 6 часов. О его возникновении можно судить по следующим признакам:

1) расширение зрачков (*признак имеет особое значение, если до того зрачки были нормальными*);

2) изменение окраски кожи - она становится розовой, сухой и теплой;

3) белый дермографизм, характерный для детей до 2-3 лет, становится красным, широким и продолжительным.

Основной побочный эффект ганглиоблокаторов – ортостатический коллапс. У детей раннего возраста не наблюдается, в то время как у подростков он встречается чаще.

У детей, как и у взрослых, появляется сухость слизистых оболочек, могут возникнуть запоры и даже паралитический илеус. Ганглиоблокаторы не следует назначать детям с почечной недостаточностью, в связи с возможностью их кумуляции.

Вызывая перераспределение крови и ее депонирование, ганглиоблокаторы значительно уменьшают объем циркулирующей крови. В результате, компенсаторно увеличивается секреция ренина, приводящая в конечном итоге к задержке натрия и жидкости в организме. В связи с этим ганглиоблокаторы следует сочетать с мочегонными средствами.

Блокаторы кальциевых каналов

В настоящее время при лечении АГ у детей и подростков могут использоваться пролонгированные препараты, производные дигидропиридина. Часто применяются при систолической АГ, а также в случаях необходимости сочетания с НПВС. На сердечно-сосудистую кроме гипотензивного действия антагонисты кальция оказывают противоритмический и антиангинальный эффект (рис. 10).

Амлодипин (таблетки по 5 и 10 мг). Режим дозирования: дети: 0,3 мг/кг/сутки за 1 прием; подростки: 5-10 мг 1 раз в сутки. Рекомендуется регулярная оценка эмоционального состояния детей, оценка мышечного тонуса.

Нифедипин ретард (таблетки по 20 мг) – подростки: 20 мг перорально 1 раз в сутки.

Основные побочные эффекты:

- головокружение,
- гиперемия лица,
- отеки нижних конечностей,
- желудочно-кишечные расстройства.

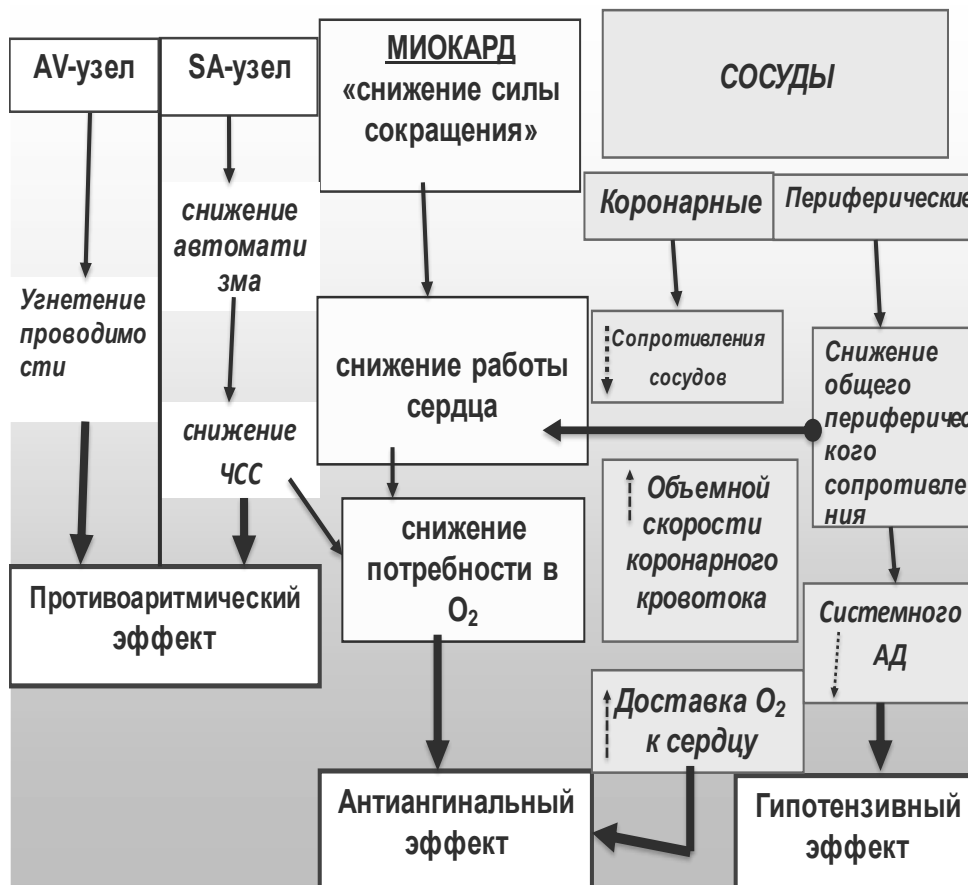


Рис. 10. Эффекты действия блокаторов кальциевых каналов на сердечно-сосудистую систему

Ингибиторы АПФ

Являются высокоэффективными, безопасными препаратами с кардиопротективным действием и положительным влиянием на функцию почек.

Избирательно ингибируют ангиотензинконвертирующий фермент (рис. 11), который способствует превращению ангиотензина-I в ангиотензин-II, который является ответственным за выполнение следующих функций:

1. осуществляет вазоконстрикцию, в 40 раз более мощную, чем норадреналин;
2. стимулирует секрецию альдостерона, что ведет к повышению ОЦК.

Препараты этой группы снижают АД, пред- и постнагрузку, при этом повышается натрийурез и общий диурез, а ОЦК остается в норме.

Наибольшая эффективность препаратов этой группы наблюдается при лечении детей младшего возраста.

Препараты можно применять длительно: от нескольких месяцев до четырех лет. Продолжительность эффекта - 4-8 часов. Наилучший эффект достигается при применении их в комплексе с диуретиками и вазодилататорами.

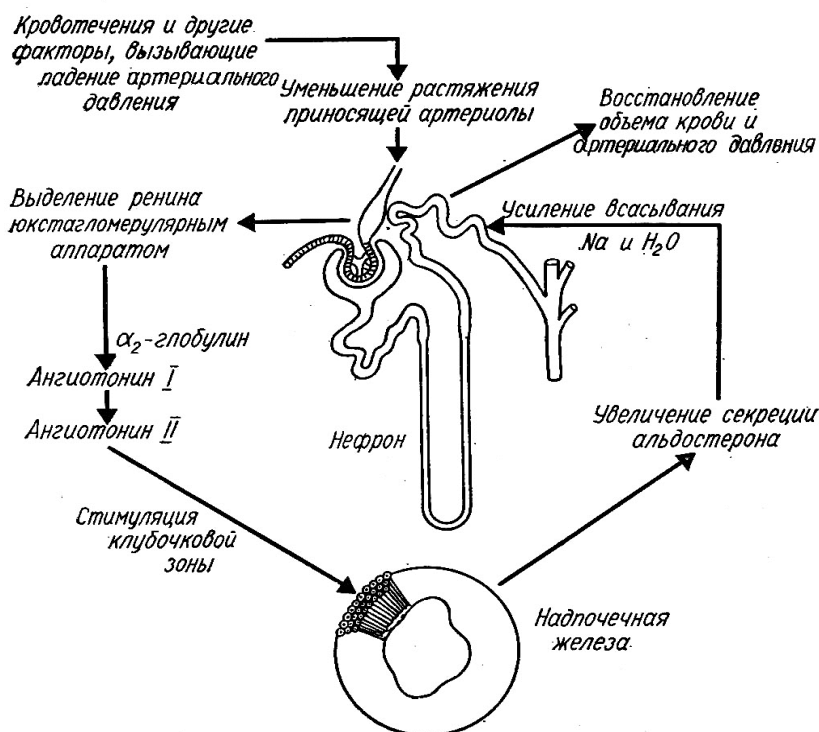


Рис. 11 Роль ангиотензина и механизм действия ингибиторов АПФ

Каптоприл (таблетки по 25 мг). Кроме общего механизма (рис. 9) уменьшает распад брадикинина, который расширяет сосуды. Повышает чувствительность клеток к инсулину и утилизацию глюкозы. Возможно резкое падение АД, поэтому лечение следует начинать с малых доз, постепенно увеличивая их. Режим дозирования: новорожденные: 0,05-0,1 мг/кг перорально 1-3 раза в сутки (максимально 2 мг/кг/сутки); дети: 0,1-0,5 мг/кг 2-3 раза в сутки (максимально 6 мг/кг/сутки); подростки: 12,5-25 мг 2-3 раза в сутки.

Проникает через плаценту. Основные побочные эффекты: «гипотензия первой дозы», гиперкалиемия, сухой кашель, гиперемия кожи. Редко возникают азотемия и отек Квинке, нарушение вкусовых ощущений.

Противопоказания: стеноз почечных артерий, беременность. Из-за тератогенного эффекта ингибиторы АПФ следует применять с большой осторожностью у сексуально активных девочек-подростков.

Эналаприл (таблетки по 5, 10 и 20 мг). В своей структуре лишен SH-групп, поэтому имеет меньше побочных эффектов (не возникает покраснения

кожи, нарушений вкуса). Действует более длительно, чем каптоприл. Режим дозирования: новорожденные: по 0,05-0,1 мг/кг перорально 1-3 раза в сутки (максимально 0,3 мг/кг/сутки); дети: 0,1-0,2 мг/кг/сутки за 1-2 приема (максимально 0,5 мг/кг/сутки); подростки: 5-40 мг в сутки перорально за 1-2 приема.

Фозиноприл (таблетки по 10 и 20 мг). Режим дозирования: подростки: по 5-20 мг в сутки за 1 прием.

При назначении препаратов детям, необходимо осуществлять контроль над содержанием калия, функции почек, лейкоцитарной формулы крови каждые 8 недель лечения, при лечении девочек-подростков тест на беременность каждые 8 недель лечения.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Представляют собой новый класс гипотензивных препаратов. Они могут служить альтернативой для больных детей, у которых было прекращено лечение ингибиторами АПФ из-за кашля.

Лозартан (таблетки по 50 и 100 мг). Подросткам по 25-50 мг/сутки за 1 прием. Возможно увеличение дозы до 100 мг в сутки.

Детям с патологией печени следует назначать меньшие дозы. С осторожностью применяют при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе почечной артерии единственной почки, при умеренном и тяжелом нарушении функции почек, застойной сердечной недостаточности.

Медикаментозная гипотензивная терапия симптоматической АГ (зависит от причины и степени повышения АД, характера гемодинамики и наличия осложнений).

Тактика выбора препаратов

- при первичном и вторичном альдостеронизме с повышением индекса Na/K - **калийсберегающие диуретики** (*верошпирон*);
- при ренальных и сосудистых симптоматических АГ – **ингибиторы АПФ**;
- при феохромоцитоме – **селективные α - адреноблокаторы** (*празозин*);
- при АКТГ - зависимом первичном гиперальдостеронизме (*дексаметазон*);
- при хроническом пиелонефрите гипотензивный эффект может быть достигнут применением антибактериальной терапии.

Многие симптоматические АГ подлежат хирургическому лечению. (гипоплазия одной почки, стеноз почечной артерии, феохромоцитомы, опухоль, киста почки, коарктация аорты)

При злокачественной гипертонии следует давление понижать медленно. Нельзя отменять антигипертензивные препараты внезапно, т. к. резкие перепады АД дети переносят плохо, особенно при наличии у них признаков вегетодистонии.

Таблица 30

Некоторые антигипертензивные средства полезные при амбулаторном лечении гипертонии у детей

Группа	Препарат	Стартовая доза	Интервал дозировки	Максимальная доза	Ожидаемые результаты
Ингибиторы АПФ	Benazepril	0,2 мг/кг в день до 5 мг в день	1 раз в день	0,5 мг/кг в день до 40 мг в день	Результаты педиатрических исследований ожидаются
	Captopril	Доза 0,15 мг- 0,5 мг/кг	2-3 раза в день	6 мг/кг в день	Кашель, гиперурикемия
	Fosinopril	5-10 мг в день	1 раз в день	40 мг в день	Результаты педиатрических исследований ожидаются
	Lisinopril	0,07 мг/кг в день до 5 мг в день	1 раз в день	40 мг в день	См. каптоприл
	Ramipril	1,25-5 мг в день	2 раза в день	20 мг в день	Результаты педиатрических исследований ожидаются
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	Irbesartan	75-150 мг ежедневно	1 раз в день	300 мг в день	Меньшая частота кашля, чем и сосудистого отека, чем при применении ИАПФ
	Losartan	0,75 мг/кг в день до 50 мг в течение дня	2 раза в день	1,44 мг/кг в день до 100 мг в день	См. выше
α,β - адreno-блокаторы	Labetalol	2-3 мг/кг в день	2 раза в день	10-12 мг/кг в день до 24 мг в день	Относительно слабый антагонистический эффект при оральном применении
β - адreno-блокаторы	Atenolol	0,5- 1 мг/кг в день	1-2 раза в день	2 мг/кг в день	Кардиоселективен, следить за брадикардией
	Bisoprolol+ hydrochloriazid	2,5/6,25 мг в день	Ежедневно	10/6,25 мг в день	Только комбинированные препараты изучены на детях в настоящее время
	Metoprolol	1 мг/кг в день	2 раза в день	5 мг/кг в день до 450 мг в день	Кардиоселективен, имеются пролонгированные формы
	Propranolol	1 мг/кг в день	2-3 раза в день	16 мг/кг в день	Некардиоселективен, возможны побочные реакции со стороны ЦНС
Блокаторы кальциевых каналов	Amlodipin	0,06 мг/кг в день	Ежедневно	0,5 мг/кг в день до 10 мг в день	Длительно действующий, корректировать дозу каждые 5-7 дней, эффективен при последних педиатрических исследованиях
	Isradipin*	Доза 0,05- 0,15 мг/ кг	10 мг в день	0,8 мг/кг в день до 20 мг в день	Быстродействующий, применяется при острой и хронической гипертонии
	Пролонгированный нифедипин	0,25- 0,5 мг/кг в	Ежедневно – 2 раза в	3 мг/кг в день до 180 мг в	Большой размер таблеток ограничивает

		день	день	день	применение детьми старшего возраста
Периферические α - адреноблокаторы	Doxazosin	1 мг в день	Ежедневно	4 мг в день	При приеме первой дозы встречается ортостатическая гипотензия
	Terazosin	1 мг в день	Ежедневно	20 мг в день	См. выше
Вазодилататоры	Hydralasine	Доза - 0,25 мг на кг	3-4 раза в день	7,5 мг/кг в день до 200 мг в день	Может наблюдаться тахикардия, задержка жидкости
	Minoxidil	Доза 0,1 - 0,2 мг/кг	2 раза в день	1 мг/кг в день до 50 мг в день	Гипертрихоз, задержка жидкости
Диуретики	Furosemide	Доза - 0,5 - 2 мг/кг	2-4 раза в день	10-15 мг/кг в день	Чаще применяется при острой гипертензии и гиперволемии
	Hydrochlorothiazide	1 мг/кг в день	2 раза в день	4 мг/кг в день	Необходим мониторинг электролитов

* исследования последних лет увеличили количество информации относительно педиатрических дозировок, безопасности и эффективности антигипертензивных средств в детском возрасте.

При гипертонических кризах у детей используют различные препараты (табл. 31).

Таблица 31

Препараты для купирования гипертонического криза

Препарат	Доза	Начало действия	Побочные эффекты
Нитропруссид натрия	инфузия: 0,5-10 мкг/кг-мин	Мгновенно	Тошнота, рвота, подергивание мышц
Нитроглицерин	инфузия: 5-100 мкг/мин	2-5 мин.	Брадикардия, прилив крови к голове, шум в ушах, рвота
Фуросемид (лазикс)	инфузия: 20 - 60 - 100 мг за 10 -15 сек.	2-3 мин.	Гипотония, слабость
Пропранолол	медленная инфузия: 5 мл-0,1% р-ра в 15-20 мл изотон. р-ра	20-30 мин.	Брадикардия
Клофелин (клонидин)	медленная инфузия: 0,5 – 1мл мл-0,01% р-ра в 15-20 мл изотон. р-ра	15-20 мин.	Сонливость
Магния сульфат	медленная инфузия: 5-10 -20 мл 25% р-ра	15-20 мин.	Гиперемия лица

Нитраты в детской практике следует назначать с определенной осторожностью. Это связано с тем, что у детей в кишечнике более высокое значение рН и содержится больше микроорганизмов, восстанавливающих нитраты в нитриты (возможны отравления).

При злокачественной гипертонии следует давление понижать медленно. Нельзя отменять антигипертензивные препараты внезапно, т. к. рез-

кие перепады АД дети переносят плохо, особенно при наличии у них признаков вегетодистонии.

Лечение вегетативных нарушений у детей

1. Физиотерапевтические процедуры:

- гальванизация, диатермия синокаротидной зоны;
- электрофорез по Вермелю (с 5% раствором бромистого натрия, 4% сульфата магния, 2% раствором эуфиллина, 1% раствором папаверина); электросон с частотой импульсов 10 Гц)

2. Массаж.

3. Иглорефлексотерапия.

4. Водные процедуры (ванны углекислые, сульфидные, жемчужные; души Шарко, циркулярный душ).

5. Психофизиологический тренинг.

6. Медикаментозное лечение в виде монотерапии курсами продолжительностью не менее 1 месяца, возможно чередование препаратов. Курсы проводятся 2 раза в год:

- препараты, улучшающие церебральную гемодинамику (винпоцетин, циннаризин);
- ноотропные или ГАМК-эргические препараты (пантогам, аминалон, фенибут).

7. Фитотерапия, курсами по 1 месяцу 3-4 раза в год:

- седативный сбор (шалфей, боярышник, пустырник, валериана, зверобой, багульник; настой листьев шлемника; настой сушеницы болотной);
- сборы из мочегонных трав (брусничный лист, толокнянка, березовые почки и др.).

Тестовые задания по теме «**Антигипертензивные и антигипотензивные средства**»

1. Установите соответствие:

Фармакологическая группа:

- А – угнетающие тонус вазомоторных центров
- Б – постсинаптические α_1 - адреноблокаторы
- В – симпатолитики

Препараты:

- 1. резерпин
- 2. октадин
- 3. клофелин
- 4. празозин
- 5. метилдофа
- 6. клонидин

2. Укажите правильные ответы. Гипотензивные средства миотропного типа действия:

- 1. папаверин
- 2. дибазол
- 3. анаприлин
- 4. апрессин
- 5. резерпин
- 6. бензогексоний
- 7. магния сульфат

3. Симпатолитик – алкалоид раувольфии, применяемый в комплексной терапии гипертонической болезни, это препарат _____. (впишите по-русски название препарата)

4. Укажите правильные ответы. Механизм гипотензивного эффекта клофелина:

1. возбуждение центральных пресинаптических α_2 - адренорецепторов и снижение высвобождения норадреналина;
2. подавление вазоконстрикторной импульсации из адренергических вазомоторных центров;
3. блокада α – адренорецепторов;
4. прямое сосудорасширяющее действие

5. Задача. Больному гипертонией назначили гипотензивное средство, после приема которого было отмечено кратковременное повышение артериального давления, сменившееся стойким снижением его.

А) Какие препараты могли быть назначены?

Б) Причина повышения артериального давления?

6. Установите соответствие:

Фармакологическая группа:	Препараты:
А – α - адреноблокаторы	1. верапамил
Б – блокаторы кальциевых каналов	2. нифедипин
	3. празозин
	4. фентоламин
	5. дилтиазем
	6. тропафен

7. Блокатором α – и β – адренорецепторов является препарат _____ (впишите по-русски название препарата)

8. Укажите правильные ответы. Диуретики, которые наиболее часто используются при гипертонической болезни:

1. дихлотиазид
2. диакарб
3. маннит
4. спиронолактон
5. фуросемид
6. индапамид (арифон)

9. Укажите ошибку. Механизмы гипотонического действия β - адреноблокаторов:

1. Снижение силы и частоты сердечных сокращений
2. Снижение выработки ренина в почках
3. Блокада симпатических ганглиев
4. Угнетающее влияние на ЦНС

10. Задача. Больной гипертонией принимал таблетированный препарат и через три дня отметил заложенность носа, боли в желудке (в анамнезе -гастрит).

А – Какой препарат был назначен?

Б – Причина указанных побочных эффектов?

11. Установите соответствие:

<i>Фармакологическая группа:</i>	<i>Препараты:</i>
А – производные имидазола	1. пирилен
Б – производные изохинолина	2. бензогексоний
В – ганглиоблокаторы	3. папаверин
	4. дибазол

12. Укажите правильные ответы. В терапии гипертонической болезни применяются следующие β – адреноблокаторы:

1. анаприлин
2. папаверин
3. дибазол
4. резерпин
5. окспренолол
6. метопролол
7. атенолол

13. Укажите ошибку. Блокаторами ангиотензин-конвертирующего фермента (ингибиторы АПФ), являются:

1. каптоприл
2. эналаприл
3. периндоприл
4. лизиноприл
5. анаприлин
6. квадрилаприл

14. Блокатор ангиотензиновых рецепторов, производное имидазола это препарат _____ . (*впишите по-русски название препарата*)

15. Задача. В комплексном лечении гипертонии был назначен диуретик. Через несколько дней появились жалобы на адинамию, перебои в области сердца - аритмии. **Причина указанных проявлений и их коррекция?**

16. Установите соответствие:

<i>Фармакологическая группа:</i>	<i>Препараты:</i>
А – блокаторы калиевых каналов	1. натрия нитропруссид
Б – блокаторы кальциевых каналов	2. нифедипин
В – донатор оксида азота (NO)	3. верапамил
	4. дилтиазем
	5. миноксидил
	6. диазоксид

17. Укажите ошибку. Препарат для фармакотерапии гипертонического криза гиперкинетического типа:

1. анаприлин
2. клофелин
3. фуросемид
4. сибазон
5. резерпин

18. Найдите ошибку. Препарат для фармакотерапии гипертонического криза гипокINETического типа:

1. анаприлин
2. нифедипин
3. диазоксид
4. натрия нитропруссид
5. фуросемид

19. Периферический вазодилататор, расширяющий артериолы и мелкие артерии это препарат _____. (впишите по-русски название препарата)

20. Укажите правильный ответ. Механизм гипотензивного действия празозина определяется за счет:

1. блокады α_1 – адренорецепторов
2. возбуждения α_1 – адренорецепторов
3. возбуждения α_2 – пресинаптических адренорецепторов
4. блокады симпатических ганглиев

21. Укажите правильные ответы. Эффекты резерпина:

1. симпатолитический
2. гипотензивный
3. седативный
4. гипертензивный
5. противосудорожный
6. слабительный

22. Укажите правильные ответы. Артериальное давление можно снизить за счет блокады:

1. М – холинорецепторов
2. ГАМК – рецепторов
3. симпатических ганглиев
4. α_1 – адренорецепторов сосудов
5. моноаминоксидазы (МАО)
6. ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	А-3, 5, 6; Б-4; В-1, 2	12	1, 5, 6, 7
2	1, 2, 4	13	5
3	резерпин	14	лозартан
4	1, 2	15	Назначались салуретики, выводящие калий и вызывающие гипокалиемию. Одновременно необходимо назначать препараты калия
5	А – октадин, резерпин и др. Б – блокируя обратный нейрональный захват норадреналина они кратковременно вызывают его высокую концентрацию в синапсе, что приводит к повышению артериального давления	16	А-5, 6; Б-2, 3, 4; В-1
6	А-3, 4, 6; Б-1, 2, 5	17	5
7	лабеталол	18	1
8	1, 4, 5, 6	19	апрессин

9	3	20	1
10	А – резерпин Б – ослабляя тонус симпатической системы, резерпин повышает тонус парасимпатического отдела	21	1, 2, 3
11	А.4; Б.3; В.1,2	22	3, 4, 6

11 Мочегонные средства

Целью назначения диуретических препаратов является увеличение выведения почками избытка натрия и воды.

Диуретические препараты относятся к одним из наиболее широко применяемых в работе практического врача групп лекарственных средств (в настоящее время они в большей степени используются в качестве антигипертензивных препаратов).

Диуретическое действие связано с различными механизмами изменяющими функции нефрона, а также их влиянием на факторы, изменяющих функцию почек (рис. 12).

Тиазидные диуретики.

Общая характеристика

1. Умеренно выраженное натрийуретическое действие (фракция Na составляет 5-10%).
2. Слабая эффективность при наличии почечной недостаточности.
3. Уникальной особенностью группы, отличающей от других, является их способность уменьшать экскрецию почками кальция (*механизм не ясен*).
4. В клинике используются в тех случаях, когда необходимо выведение Na и воды из организма не резкое и быстрое, а длительное во времени.
5. Проявление эффекта (табл. 32) начинается через 1-2 ч. Достигает максимума ч/з 4-6 ч и длится 12 часов (у оксодолина- 48-72 ч).
6. Метаболический алкалоз или ацидоз не влияют на эффективность ТД.
7. Всасываются при приеме внутрь на 60-80%.

Лекарственные средства, специфически влияющие на почки: диуретики (мочегонные средства)

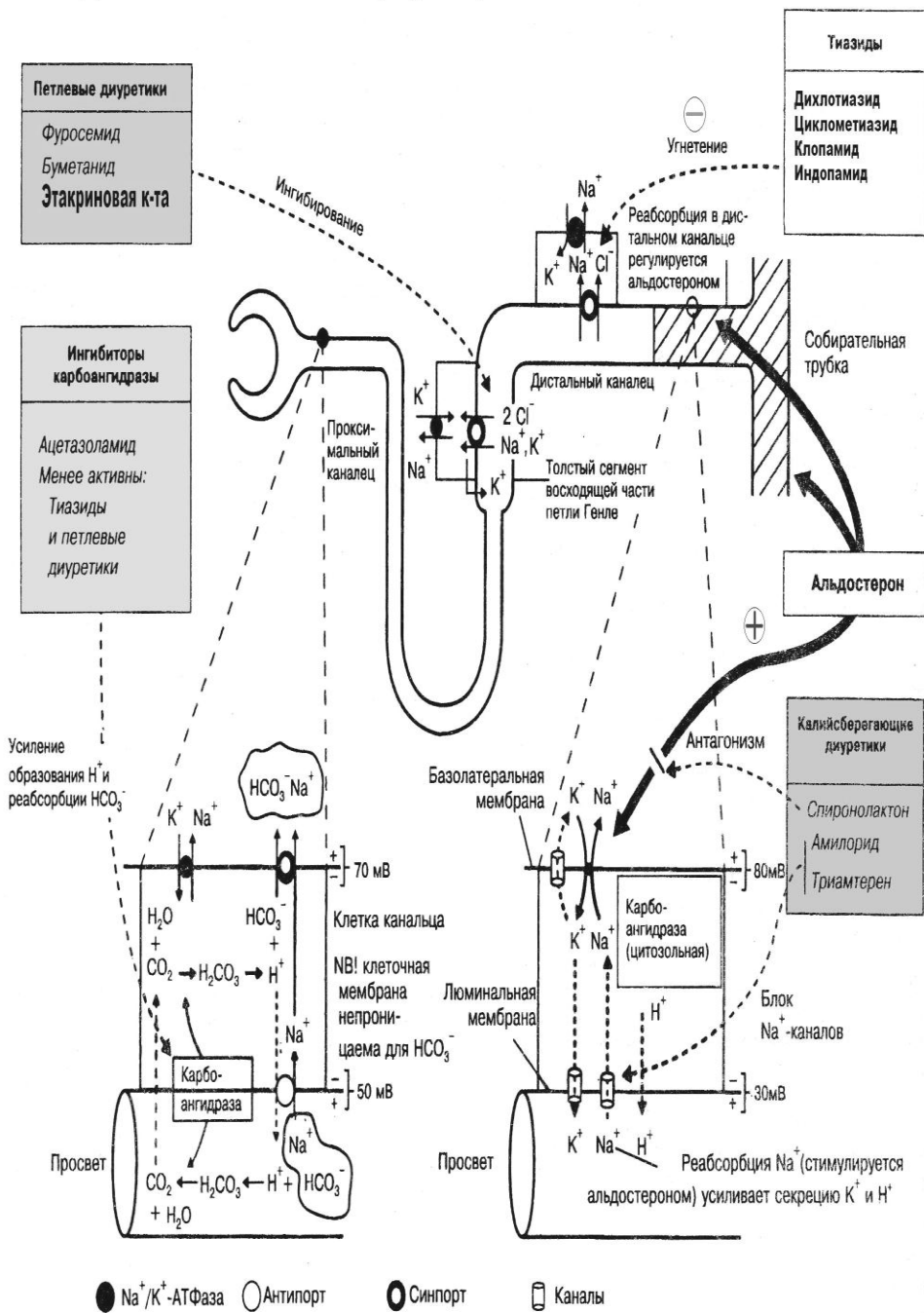
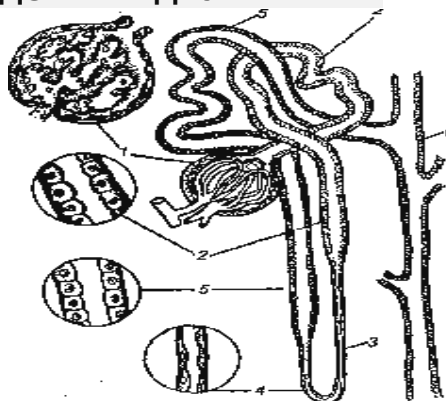


Рис. 12. Точки приложения и механизмы действия основных диуретиков

Тиазидные диуретики в низких дозах считаются наиболее эффективными средствами, которые могут быть использованы как для монотерапии АГ, так и в комбинации с другими препаратами.

ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ

1. **Дихлотиазид** (*гипотиазид*).
2. **Циклометиазид** (*навидрекс*).
3. **Оксодолин** (*гигротон*).
4. **Клопамид** (*бринальдикс*).
5. **Индапамид** (*арифон*).
6. **Ксипамид**



Химическая структура	Место действия в нефроне	Сила действия	Механизм действия
Произв. сульфонамида	Дистальный каналец (5)	Умеренные	Ингибиторы Na-K-Cl транспорта

У детей довольно широко используется **дихлотиазид** (гипотиазид – таблетки по 25 мг). Режим дозирования для детей: 1-3 мг/кг/сутки перорально за 2 приема; подростки: 12,5 -25 мг в сутки (перорально). Низкие дозы препарата (6,25 мг 1 раз в сутки) повышают эффективность других гипотензивных препаратов без нежелательных метаболических эффектов. Суточная доза дихлотиазид для детей 1 – 10 мг/кг массы тела, назначаемая в 3 приема через рот.

Дихлотиазид эффективен в любом возрасте, включая доношенных и недоношенных новорожденных. Эффект у новорожденных развивается медленнее, чем у 1-месячных детей.

Применяют при отечном синдроме у недоношенных детей, а также у детей любого возраста при отеках, связанных с недостаточностью сердечной деятельности, нарушением функции печени и почек (*в отличие от осмотических диуретиков не увеличивает ОЦК при нарушениях функции печени и почек*).

Кроме этого, дихлотиазид назначают для лечения несахарного диабета, идиопатических гиперкальциемиях, при оксалатных камнях в мочевыводящих путях.

При длительном применении тиазидные диуретики снижают секрецию инсулина, а также увеличивают выведение из организма магния.

Побочные эффекты

1. наиболее часто развивается гипокалиемия: удлинение интервала QT и появление зубцов U;
2. метаболический алкалоз;
3. диабетогенный эффект (гипергликемия), *связанный с активацией инсулиназы, угнетением секреции инсулина и угнетением утилизации глюкозы тканями* (чаще у индапамида);
4. дефицит цинка (*симптомы*: снижение обоняния и вкуса, импотенция);
5. задержка в организме солей мочевой кислоты (*артралгии у больного с подагрой*);
6. аллергические реакции;
7. редкое, но опасное осложнение - развитие панкреатита и поражения ЦНС.

Поэтому применять необходимо с осторожностью и контролировать уровень калия, глюкозы, липидов крови, данные ЭКГ каждые 4 недели лечения.

Индапамид (*арифон*), **Индапамид ретард** (таблетки по 1,5 мг) Режим дозирования: подростки: 1,5 мг перорально 1 раз в сутки. Увеличение дозы не проводится.

1. Высокоэффективен при всех стадиях ГБ, в т.ч. для лечения ГБ у больных сахарным диабетом, т.к. *не влияет на углеводный и липидный обмен*.

2. В отличие от других ДП снижает гипертрофию левого желудочка сердца на 20%.

3. Быстро всасывается в ЖКТ, обладает выраженной жирорастворимостью (*в 50- 80 раз превышает липофильность других ДП*).

4. Избирательно (до 80%) накапливается в сосудистой стенке.

5. Действует длительно (24 часа), назначается 1 раз в сутки, эффект сохраняется длительное время после лечения.

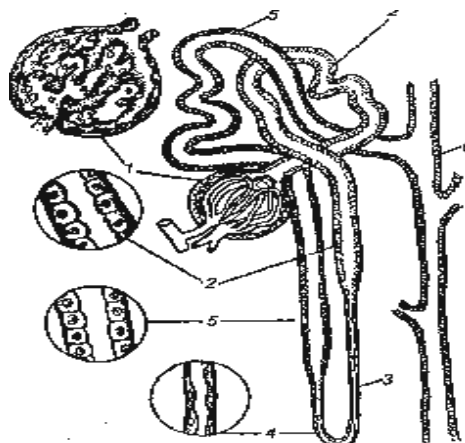
6. Необходим контроль уровня калия в крови, контроль ЭКГ каждые 8 недель лечения.

Петлевые диуретики. Вызывают отчетливый диуретический и натрийуретический (салуретический) эффект во все возрастные периоды, в том числе у доношенных и недоношенных новорожденных. Однако на первой неделе жизни диурез и натрийурез развивается медленнее и выражен несколько меньше, чем у детей 3 – 12 месяцев. У новорожденных фуросемид и этакриновая кислота не увеличивают потерю калия с мочой.

Петлевые диуретики, как и осмотические мочегонные применяются также в неотложной терапии отека мозга, легких, левожелудочковой недостаточности.

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

1. Фуросемид (*лазикс*)
2. Буметанид (*юринекс*)
3. Этакриновая кислота (*урегит*)



Химическая структура	Место действия в нефроне	Сила действия	Механизм действия
Произв. сульфонида (кроме этакриновой к-ты)	Восходящая часть петли Генле (4)	Мощные	Ингибиторы Na-K-Cl транспорта

Общая характеристика

1. Мощный натрийуретический эффект (свыше 15-20%).
2. В отличие от тиазидных диуретиков, эффективны и при наличии почечной недостаточности, а также могут увеличивать почечный кровоток и клубочковую фильтрацию.
3. В меньшей степени вызывают гипокалиемию.
4. Увеличивают выведение кальция.
5. Диуретический эффект при приеме внутрь возникает раньше - через 30-60 мин (табл. 32).
6. Наличие ацидоза или алкалоза не влияет на их эффективность.
7. Буметанид активнее фуросемида в 40-60 раз.
8. Этакриновая кислота чаще назначается больным с повышенной чувствительностью к СФ - амидам.

Применение фуросемида у детей:

1. Гипертонический криз с развитием отека легких, в т.ч. у больных с почечной недостаточностью, циррозом печени, недостаточностью кровообращения.
2. Отек мозга (у новорожденных при гипоксических и постгипоксических состояниях).
3. Отек легких (фуросемид имеет преимущества перед осмотическими мочегонными, так как не увеличивает объем циркулирующей крови и нагрузку на сердце).
4. Острая почечная недостаточность разного происхождения (в т.ч. острым гломерулонефрите).

5. Проведение форсированного диуреза при отравлениях барбитуратами, салицилатами др.

6. Черепно-мозговые травмы (*снижает внутричерепное давление т.к. фуросемид уменьшает продукцию цереброспинальной жидкости и увеличивает мозговой кровоток*).

7. Приступ бронхиальной астмы (*в виде ингаляций*). Связано с влиянием фуросемида на тучные клетки, лейкоциты и, главным образом, на транспорт натрия, хлора, калия в клетках эпителия бронхов.

8. Хронические заболевания сердца при ревматических поражениях (*вместе с сердечными гликозидами и глюкокортикоидами*).

Учитывая опасность гипокалиемии и усиления токсичности сердечных гликозидов, необходимо при назначении фуросемида и этакриновой кислоты профилактически назначать соли калия. Нежелательно длительное применение фуросемида, так как он может вызвать ряд побочных эффектов: обезвоживание, гипокалиемию, гипергликемию, гипокальциемию, гиперурикемию и ототоксическое действие.

Этакриновая кислота. Преимущественно используют в острых ситуациях. У детей с хроническими отеками ее редко применяют, так как она может вызывать больше нежелательных эффектов, чем фуросемид. При почечной недостаточности она мало эффективна. Значительно эффективней, чем фуросемид при отеке легких, т. к. снижает давление в легочных сосудах.

Осложнения у детей:

1. Даже при кратковременном назначении, он может вызвать у детей резкое снижение объема внеклеточной жидкости, гипотензию и коллапс.

2. При длительном применении развивается выраженный гипохлоремический алкалоз.

3. Часто развивается ототоксический эффект (*метаболит этакриновой кислоты обладает большей, чем фуросемид ототоксичностью*), поэтому этакриновая кислота особенно опасна в сочетании с ототоксичными антибиотиками и у детей с отитом и менингитом.

Таблица 32

Различия в действии диуретиков при курсовом применении внутрь

Показатели	тиазидные диуретики	петлевые диуретики
Начало (часы)	2	0,5
Пик эффекта (ч)	4-6	1-2
Длительность (ч)	12	4 - 6
Гипотензивное действие	+++	+
Феномен «отдачи»	-	+

Калийсберегающие диуретики. Значение этих мочегонных очень велико у детей, страдающих заболеваниями сердца и получающих сердечные гликозиды. Эти препараты сохраняют калий в организме, предупреждая развитие аритмий, вызываемых сердечными гликозидами.

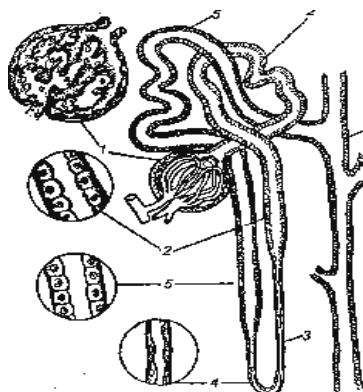
КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

1. **Спиронолактон** (*альдактон, верошпирон*).

2. **Триамтерен** (*птерофен*)

3. **Амилорид**

В отличие от других ДП способны предотвращать почечные потери калия на 30-40 %.



Химическая структура	Место действия в нефроне	Сила действия	Механизм действия
Прозв. птеридина	Конечная часть проксимального канальца (2) и собирательные трубочки (6)	Слабые	Ингибиторы натриевых каналов эпителия
Стероидное соединение			Антагонист альдостерона

Спиронолактон – калийсберегающий препарат. По механизму действия является антагонистом альдостерона. Назначается детям при тяжелой форме гипертонической болезни. Наиболее эффективен у детей при хронических отеках с гиперальдостеронизмом (синдром Конна или при болезни печени и сердца).

При назначении калийсберегающих мочегонных могут возникнуть гипонатриемия, снижение скорости клубочковой фильтрации, гиперкалиемия, повышение свертываемости крови, гирсутизм.

Триамтерен, амилорид не являются антагонистами альдостерона и вызывают эффект у больных без гиперальдостеронизма.

Из группы осмотических мочегонных в педиатрической практике используют *декстрозу, маннит, мочевины, глюкозу (20%)*. Эти препараты назначают детям любого возраста, начиная с периода новорожденности, преимущественно по экстренным показаниям:

1. профилактика и лечение отека мозга, возникающего при асфиксии новорожденных (**маннит**: 10–20% р-р; СД – 1,6 г/кг);

2. у детей любого возраста при травме черепа (наиболее эффективен **сорбит**: в/в 20–40% раствор по 2–4 мл 2–3 раза в сутки);

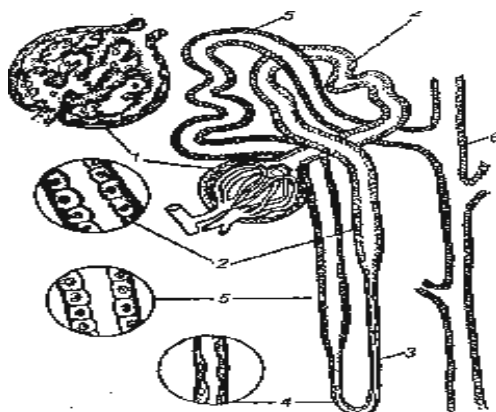
3. как средство дегидратационной терапии при отеке легких, возникшем после токсического действия на них *бензина, скипидара, формалина*;

4. профилактика и лечение отека легких (*не связанных с тяжелыми нарушениями деятельности сердца*);

5. отек гортани, воспалительного или аллергического происхождения;
6. форсирование диуреза при отравлении барбитуратами, бромидами, салицилатами, мочевой кислотой и ядами, вызывающими гемолиз эритроцитов, а так же в случаях переливания несовместимой крови. В последнем случае эффективен **маннит**, подщелачивающий мочу (в/в – 15% р-р).

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

1. Маннит
2. Мочевина (карбамид)
3. Декстроза



Место действия в нефроне	Сила действия	Механизм действия
Проксимальный каналец (2)	Мощные	<i>Резко повышают осмотическое давление в плазме крови, что приводит к притоку жидкости из тканей в кровь и увеличению ОЦК ("высушивающий эффект")</i>

Следует помнить, что чем моложе ребенок, тем медленнее эти препараты элиминируются из организма и тем сильнее извлекают жидкость из тканей через сосудистую стенку.

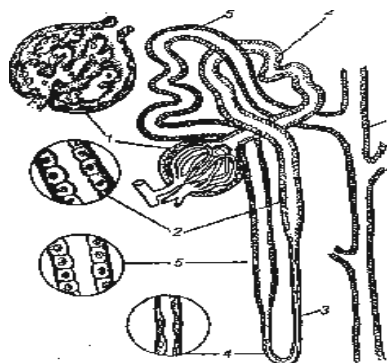
Задержка осмотических мочегонных в организме детей, и более выраженный «высушивающий» их эффект приводит к необходимости назначать эти препараты детям раннего возраста в меньшей дозе, а новорожденному, и в менее концентрированных растворах (10%).

Осложнения:

- обезвоживание, рвота, резкое снижение массы тела;
- развитие гипергидратации с перегрузкой сердца и возникновение недостаточности и отека легких (*поэтому противопоказаны при острой сердечной недостаточности*);
- развитие гиперкалиемии, особенно у больных диабетом;
- при в/в введении мочевины – тромбофлебит, тромбоз или гемолиз, а при попадании под кожу – раздражение и некроз.

Ингибиторы карбоангидразы

1. Ацетазоламид (диакарб)



Химическая структура	Место действия в нефроне	Сила действия	Механизм действия
Произв. сульфониамида	Проксимальный каналец (2)	Слабые	Ингибирование карбоангидразы $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3 + \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$

Ингибирует карбоангидразу, фермент, который активизирует процессы гидратации и дегидратации угольной кислоты. Ингибирование карбоангидразы нарушает процесс реабсорбции гидрокарбонатного иона в апикальной мембране проксимальных канальцев, что приводит к усилению выведения бикарбонатов и к истощению их запасов в крови и тканях. Вместе с тем нарушается и реабсорбция ионов Na^+ . Диуретический эффект ацетазоламида сопровождается повышением рН мочи и смещением кислотно-основного состояния крови в сторону ацидоза.

Мочегонное действие развивается у детей любого возраста, хотя по некоторым наблюдениям в дозе 5 мг/кг он не вызывает изменений в функции почек у детей до 1,5 мес. и очень мало влияет на диурез недоношенных детей.

Диакарб используют:

- для лечения черепно-мозговой травмы с повышением внутричерепного давления;
- при медленно прогрессирующей гидроцефалии (уменьшает продукцию цереброспинальной жидкости);
- при эпилепсии типа petit mal (препятствует вымыванию углекислоты из нейронов и этим снижает их возбудимость);
- в сочетании с петлевыми диуретиками для профилактики или устранения метаболического алкалоза;
- при отравлении салицилатами или барбитуратами (для увеличения щелочности мочи);
- для снижения внутриглазного давления (уменьшает продукцию внутриглазной жидкости; связано с ингибированием карбоангидразы, которая содержится в ресничном теле).

Нежелательные эффекты: ацидоз, гипокалиемия (целесообразно лечение короткими курсами только после 3-месячного возраста) и уменьшение секреции желудочного сока.

Ксантины (эуфиллин, теофиллин). У детей с отеками из-за сердечной недостаточности вызывает отчетливый диуретический эффект (у новорожденных детей, после 6 месяцев этот эффект исчезает). Экскреция натрия увеличивается от периода новорожденности до 3 месяцев, достигая в это время уровня годовалого ребенка. Выведение калия повышено у детей только до 3 месяцев.

Аминофиллин (эуфиллин) нарушает реабсорбцию ионов натрия и хлора, незначительно увеличивает выведение ионов калия, не влияет на кислотно-щелочной баланс крови. Кроме того, повышает почечный кровоток и усиливает клубочковую фильтрацию. В связи с его способностью расслаблять гладкие мышцы бронхов аминофиллин в основном применяется как бронхорасширяющее средство.

Эуфиллин используют у новорожденных для лечения и профилактики отека мозга, вызванного гипоксией.

Сочетанное применение диуретиков и лекарственных препаратов других групп

Не рационально комбинировать два диуретика, близких по структуре.

Сочетание препаратов разной структуры, как правило, обеспечивает аддитивный эффект.

Комбинированные калийсберегающие препараты

- **Альдактазид** (*спиронолактон + дихлотиазид*).
- **Диазид** (*триамтерен + дихлотиазид, соответственно по 50 и 25 мг*)

Дибазол усиливает диуретический эффект фуросемида, не только своим сосудорасширяющим действием, но и за счет подавления биотрансформации фуросемида. Кроме того, дибазол снижает образование токсических метаболитов фуросемида и уменьшает его гепатотоксический эффект.

Широко используются в практике сочетания диуретиков с *резерпином* и *гидролазином* в виде комбинированных препаратов:

- **адельфан-эзидрекс** (*резерпин + дигидролазин + гипотиазид*);
- **кристепин** (*резерпин + клопамид + дигидроэргокристин*);
- **бринердин** (*резерпин + клопамид + дегидроэргокристин*);
- **трирезид** (*резерпин + гидрохлортиазид + дигидролазин + калия хлорид*) и др.

Потенцирующее гипотензивное действие *нифедипина* с диуретиками особенно выражено у больных с гипертонией. Однако наряду с натрийуретическим и диуретическим действием возможна значительная потеря калия (*обострение стенокардии*).

Целесообразное совместное применение диуретиков и *ингибиторов АПФ* – «**Ко-ренитек**» представляет сочетание *дихлотиазид* и *эналаприла* (*соответственно 20 и 12,5 мг*), вызывающее более выраженный антигипертензивный эффект. *Аналогичный комбинированный препарат* - «**Лотензин**».

Одним из наиболее часто используемых в медицинской практике сочетаний, являются сочетания диуретиков и β - *адреноблокаторов* – «**Вискальдикс**» (*клопамид + пиндолол*).

Целесообразность обусловлена тем, что диуретики несут потенциальный аритмогенный риск, устраняемый β – блокаторами, а диуретики устраняют вызываемую β - блокаторами задержку натрия и жидкости в организме.

Петлевые диуретики потенцируют ототоксичность и нефротоксичность аминогликозидов и некоторых цефалоспоринов.

НПВС (индометацин) уменьшают диурез, вызванный фуросемидом, (*ингибируя синтез сосудорасширяющих простагландинов*).

Контроль усвоения материала по теме: «Диуретики»

1. Назовите показания к применению тиазидных диуретиков:

- A) _____
- Б) _____
- В) _____
- Г) _____
- Д) _____

2. Перечислите диуретики, не требующие приема препаратов калия:

- A) _____
- Б) _____
- В) _____

3. Назовите показания к применению осмотических диуретиков:

- A) _____
- Б) _____
- В) _____
- Г) _____
- Д) _____

4. Перечислите диуретики, применяемые для лечения гипертонической болезни:

- A) _____
- Б) _____
- В) _____
- Г) _____
- Д) _____

5. Назовите 3-4 фармакологические группы потенциально опасные при совместном применении с диуретиками:

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____
- 4) _____

6. Перечислите фармакологические группы лекарственных средств с которыми наиболее часто сочетается применение диуретиков:

- A) _____
- Б) _____

В) _____
Г) _____

7. Укажите 4 основных группы диуретических препаратов:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

8. Определите препарат:

Эффективен при пероральном применении, всасывается достаточно быстро, диуретический эффект развивается ч/з 1-2 ч и длится после приема однократной дозы до 12 ч.; мало эффективен при почечной недостаточности, вызывает выраженную гипокалиемию и гипергликемию. Лечение рекомендуется проводить на фоне диеты, богатой калием.

Препарат: _____

9. Определите препарат:

Салуретик, используемый для лечения гипертонической болезни с недостаточностью кровообращения. Применяется только внутрь (таблетки по 0,025 и 0,1). Резко потенцирует действие резерпина, апрессина и др. вазоактивных гипотензивных средств, в связи с чем часто применяется в комбинациях.

Препарат: _____

10. Определите препарат:

Диуретический эффект связан с антагонизмом к гормону надпочечников альдостерону. Применяется как в моно- так и в комбинированной терапии гипертонической болезни и при гиперальдостеронизме. Наиболее часто вызывает гормональные нарушения и вызывает гиперкалиемию.

Препарат: _____

11. Определите препарат:

Обладает мощным натрийуретическим эффектом, эффективен при почечной недостаточности, в меньшей степени вызывают гипокалиемию; диуретический эффект при приеме внутрь возникает ч/з 30-60 мин.; действует до 6 ч, часто назначается большим с повышенной чувствительностью к тиазидным диуретикам и сульфаниламидам. Применяется при гипертонических кризах с отеках легких, черепномозговых травмах, отеках мозга, отравлениях лекарственными средствами.

Препарат: _____

12. Определите препарат (а) и укажите его генерик (б):

Диуретик предназначенный специально для лечения гипертонической болезни, т.к. эффективен при всех ее стадиях, в т.ч. у больных сахарным диабетом. Избирательно накапливается в сосудистой стенке, действует длительно (24 часа), назначается 1 раз в сутки.

а) _____; б) _____

13. Проведите анализ сочетанного применения комбинаций:

а) дихлотиазид + дигитоксин: _____

б) спиронолактон + дигитоксин: _____

в) этакриновая к-та + аминогликозиды: _____

г) пиндолол + клопамид: _____

д) эналаприл + дихлотиазид: _____

ЭТАЛОНЫ

контрольных вопросов и заданий по теме «ДИУРЕТИКИ»

1. Показания к применению тиазидных диуретиков:

- А) гипертоническая болезнь;
- Б) отеки при сердечно-сосудистых заболеваниях;
- В) несахарный диабет;
- Г) гипопаратиреоз;
- Д) лечение витамином Д, остеопароз.

2. Диуретики, не требующие приема препаратов калия:

- А) спиронолактон;
- Б) триамтерен;
- В) амилорид.

3. Показания к применению осмотических диуретиков:

- А) отек мозга;
- Б) глаукома;
- В) острое отравление барбитуратами, салицилатами, бромидами;
- Г) цирроз печени;
- Д) профилактика острой почечной недостаточности перед хирургическими операциями (при риске ее возникновения).

4. Диуретики, применяемые для лечения гипертонической болезни:

- А) гипотиазид;
- Б) верошпирон (спиронолактон);
- В) триампур (триамтерен);
- Г) арифон;
- Д) бринальдикс (клопамид).

5. Фармакологические группы потенциально опасные при совместном применении с диуретиками:

- 1) сердечные гликозиды;
- 2) глюкокортикостероиды;
- 3) аминокликозиды;
- 4) адреномиметики.

6. Фармакологические группы лекарственных средств с которыми наиболее часто сочетается применение диуретиков:

А) сосудорасширяющие (вазодилататоры);

- Б) антагонисты кальция (нифедипин и др.);
- В) ингибиторы АПФ (эналаприл, квадрилаприл и др.);
- Г) β – блокаторы (пиндолол, метопролол и др.).

7. Основные группы диуретических препаратов:

- 1. тиазидные;
- 2. калийсберегающие;
- 3. петлевые;
- 4. осмотические.

8. Препарат: дихлотиазид (гипотиазид)

9. Препарат: дихлотиазид (гипотиазид).

10. Препарат: спиронолактон.

11. Препарат: этакриновая кислота (урегит)/

12. а) Индапамид; б) арифон.

13. Анализ сочетанного применения комбинаций:

а) дихлотиазид + дигитоксин: Опасная комбинация. Взаимное усиление в возникновении гипокалиемии и появление аритмий.

б) спиронолактон + дигитоксин: Оправданная комбинация, способствующая устранению сердечных отеков, а также профилактике аритмогенного и гипокалиемического действия дигитоксина. Последнее связано с калийсберегающим действием спиронолактона.

в) этакриновая к-та + аминокликозиды: Опасная комбинация. Взаимное усиление ототоксического действия

г) пиндолол + клопамид: Целесообразная комбинация. Пиндолол, являясь β - блокатором, устраняет аритмогенное действие диуретиков (из-за дефицита калия). Клопамид устраняет, вызванную бета-блокаторами задержку натрия, приводящую к отекам.

д) эналаприл + дихлотиазид: Усиление антигипертензивного эффекта с уменьшением прессорной сосудистой реакции на нагрузку.

Тестовые задания по теме «Мочегонные средства»

1. Укажите тиазидные (тиазидоподобные) диуретики:

1. новурит
2. диакарб
3. оксодолин
4. циклометиазид
5. гипотиазид

2. Установите соответствие:

Фармакологическая группа:	Препараты:
1. осмотические диуретики	А) спиронолактон
2. калийсберегающие диуретики	Б) триамтерен
	В) маннит
	Г) триампур

3. Установите соответствие:

Диуретики по силе действия:	Препараты:
1. «мощные»	А) клопамид
2. «умеренные»	Б) фуросемид
3. «слабые»	В) гипотиазид
	Г) эуфиллин
	Д) диакарб
	Е) этакриновая к-та

4. Укажите правильные ответы. Для дихлотиазида характерно:

1. «мощное» натрийуретическое действие.
2. уменьшение выделения кальция через почки.
3. гипокалиемия.
4. гипогликемия.
5. эффективность не изменяется при наличии алкалоза или ацидоза.

5. Укажите препарат, сочетание которого с диуретиками наиболее оправдано при отеках сердечного происхождения:

1. анаприлин.
2. дигитоксин.

6. Установите соответствие:

Препарат:	Применение:
1. маннит	а) отек мозга
2. дихлотиазид	б) глаукома
	в) несахарный диабет
	г) гипертоническая болезнь
	д) гипопаратиреоз
	е) отравление барбитуратами

7. Установите соответствие:

Препарат:	Применение:
1. диакарб	А) гипертоническая болезнь
2. спиронолактон	Б) отравление барбитуратами
	В) эпилепсия

- Г) гиперальдостеронизм
- Д) отравление салицилатами

8. Укажите правильный ответ. Длительность действия дихлотиазида составляет:

1. 2 часа
2. 6 часов
3. 12 часов
4. 24 часа

9. Установите соответствие:

Препарат:	Патентованное название (синоним):
1. Фуросемид	А) урегит
2. Этакриновая кислота	Б) лазикс
3. Спиринолактон	В) альдактон
	Г) верошпирон

10. Укажите правильные ответы. К «мощным» диуретикам относятся:

1. Дихлотиазид
2. Буметамид
3. Клопамид
4. Этакриновая кислота
5. Фуросемид

11. Укажите правильные ответы. Калийсберегающими диуретиками являются:

1. Триамтерен
2. Диакарб
3. Спиринолактон
4. Ксипамид
5. Оксодолин

12. Укажите правильные ответы. Основными показаниями к применению диакарба являются:

1. Гипертоническая болезнь
2. Глаукома
3. Эпилепсия
4. Отравления барбитуратами
5. Несахарный диабет

13. Укажите «петлевые» диуретики:

1. Фуросемид
2. Этакриновая кислота
3. Маннит
4. Теофиллин
5. Вискальдикс

14. Укажите правильный ответ. Длительность действия оксодолина составляет:

1. 6ч.
2. 12ч.
3. 24ч.
4. более 48ч.

15. Установите соответствие:

Препарат:	Патентованное название (синоним):
1. Буметамид	А) верошпирон
2. Клопамид	Б) юринекс
3. Спиринолактон	В) бринальдикс
	Г) альдактон

16. Найдите ошибку! Основным показанием к применению осмотических диуретиков является:

1. Отек головного мозга
2. Отек легких
3. Отравления барбитуратами
4. Отравления салицилатами
5. Глаукома

17. Найдите ошибку! Основным показанием к применению тиазидных диуретиков является:

1. Гипертоническая болезнь.
2. Отеки при сердечно-сосудистых заболеваниях
3. Несахарных диабет
4. Отравления барбитуратами
5. Гипопаратиреоз

18. Укажите «калийсберегающие» диуретики:

1. Диакарб
2. Верошпирон
3. Триамтерен
4. Оксодолин
5. Арифон

19. Найдите ошибку! Арифон обладает следующими свойствами:

1. Снижает реактивность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II.
2. Увеличивает синтез простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием.
3. Угнетает приток кальция в гладкомышечные клетки сосудов.
4. Уменьшает гипертрофию левого желудочка сердца.
5. Обладает калийсберегающим действием.

20. Укажите правильные ответы. К «умеренным» диуретикам относятся:

1. Гипотиазид
2. Диакарб
3. Буметамид
4. Клопамид
5. Фуросемид

21. Установите соответствие:

Фармакологическая группа:	Действие:
1. Тиазидные диуретики	А) начало 1-2 часа
2. Петлевые диуретики	Б) начало 30-60 мин.
	В) пик эффекта 4-6 час.

- Г) пик эффекта 1-2 час.
- Д) длительность 4-6 час.
- Е) длительность 12-48 час.

22. Укажите правильный ответ. Комбинированный «калийсберегающий» диуретик:

- 1. Альдактазид
- 2. Диазид
- 3. Максизид
- 4. Модуретик
- 5. Все выше перечисленные препараты.

23. Укажите правильные ответы. Спиронолактон обладает следующими свойствами:

- 1. Угнетает активность альдостерона.
- 2. Ингибирует карбоангидразу.
- 3. Не вызывает гипокалиемии.
- 4. Повышает осмотическое давление в почечных канальцах.

24. Укажите правильные ответы. К «слабым» диуретикам относятся:

- 1. Индапамид
- 2. Диакарб
- 3. Оксодолин
- 4. Мочевина
- 5. Эуфиллин

25. Укажите правильные ответы. Ототоксическое действие вызывают следующие диуретики:

- 1. Диакарб
- 2. Фуросемид
- 3. Гипотиазид
- 4. Этакриновая к-та
- 5. Амилорид

26. Укажите правильные ответы. Основными показаниями к применению тиазидных диуретиков являются:

- 1. Гипертоническая болезнь.
- 2. Отеки при сердечно-сосудистых заболеваниях
- 3. Несахарный диабет
- 4. Отравления барбитуратами
- 5. Черепно-мозговые травмы

27. Укажите правильный ответ. Точкой приложения действия в нефроне спиронолактона является:

- 1) клубочек
- 2) проксимальные канальцы
- 3) нисходящий сегмент петли Генле
- 4) толстый сегмент восходящего колена петли Генле
- 5) конечная часть дистальных канальцев и собирательные трубки.

28. Установить соответствие:

Фармакологическая группа:

Препараты:

- | | |
|---------------------------|------------------|
| А). тиазидные диуретики | 1. триамтерен |
| Б). ксантины | 2. дихлотиазид |
| В). производные птеридина | 3. циклометиазид |
| | 4. эуфиллин |

29. Укажите правильные ответы. Механизмы действия маннита:

1. увеличение осмотической концентрации крови дает уменьшение выделений АДГ и альдостерона
2. повышение осмотического давления в проксимальных канальцах дает снижение реабсорбции воды
3. блокада сульфгидрильных групп тиоловых ферментов
4. блокада карбоангидразы
5. усиление клубочковой фильтрации

30. Задача. У больного с выраженной отечностью при биохимическом анализе крови выявлено повышение содержания альдостерона. Какое мочегонное средство целесообразно назначать и почему?

31. Установите соответствие:

- | | |
|-----------------------------|------------------|
| Фармакологическая группа: | Препараты: |
| А). «петлевые» диуретики | 1. спиронолактон |
| Б). осмодиуретики | 2. маннит |
| В). антагонист альдостерона | 3. мочевины |
| | 4. «триампур» |
| | 5. фуросемид |
| | 6. урегит |

32. Диуретик с мощным антигипертензивным эффектом и по структуре близкий к клопамиду, называется _____.

33. Задача. Больному гипертонической болезнью и отечным синдромом был назначен в комплексной терапии диуретик. Через несколько дней появились жалобы на слабость, мышечную дрожь, нарушения сердечного ритма. Причина указанных побочных эффектов и их коррекция.

34. Укажите ошибку. Механизмы действия фуросемида и кислоты этакриновой:

1. блокада карбоангидразы
2. блокада молекулярных каналов для хлора
3. блокада реабсорбции натрия
4. снижение активности антидиуретического гормона

35. Укажите правильные ответы. К мочегонным средствам, действующим на начальную часть дистальных канальцев, относятся:

1. диакарб
2. маннит
3. фуросемид
4. дихлотиазид
5. клопамид
6. оксодолин
7. циклометиазид

36. Установите соответствие в действии диуретиков:

- | | |
|-----------------------------|------------|
| Точка приложения в нефроне: | Препараты: |
|-----------------------------|------------|

- | | |
|--|---------------------|
| А). «петлевые» | 1. фуросемид |
| Б). конечная часть дистальных канальцев и собирательные трубочки | 2. к-та этакриновая |
| В). на всем протяжении нефрона | 3. триамтерен |
| | 4. амилорид |
| | 5. спиронолактон |
| | 6. маннит |

37. Укажите правильные ответы. К «клубочковым» диуретикам, относятся:

1. сердечные гликозиды
2. эуфиллин
3. амилорид
4. кофеин
5. спирт этиловый
6. мочевины

38. Укажите ошибку. Диуретики, назначаемые при отеке легких, мозга:

1. фуросемид
2. маннит
3. мочевины
4. кислота этакриновая
5. дихлотиазид

39. Укажите правильные ответы. Калийсберегающими диуретиками, являются:

1. диакارب
2. спиронолактон
3. дихлотиазид
4. фуросемид
5. амилорид
6. триамтерен
7. маннит

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	3, 4, 5	21	1-А, В, Е; 2-Б, Г, Д
2	1-Б; 2-А, Б, Г	22	5
3	1-Б, Е; 2-А, В; 3-Г, Д	23	1, 3, 4
4	2, 3, 5	24	2, 5
5	1	25	2, 4
6	1-А, Б, Е; 2-В, Г, Д	26	1, 2, 3
7	1-Б, В, Д; 2-А, Г	27	5
8	3	28	А-2, 3; Б-4; В-1
9	1-Б; 2-А; 3-В, Г	29	1, 2
10	2, 4, 5	30	спиронолактон, являющийся прямым антагонистом альдостерона
11	1, 3	31	А-5, 6; Б-2, 3; В-1, 4
12	2, 3, 4	32	индапамид (арифон)
13	1, 2	33	Гипокалиемию. Необходимо назначение калия хлорида, аспаркама, панангина, калия оротата.
14	4	34	4
15	1-Б; 2-В; 3-А, Г	35	4, 5, 6, 7
16	2	36	А-1, 2; Б-3, 4, 5; В-6
17	4	37	1, 2, 4
18	2, 3	38	5
19	5	39	2, 5, 6
20	1, 4		

12 Средства, влияющие на функцию органов дыхания

Болезни органов дыхания являются самой частой патологией детского возраста и составляют более 60% всей заболеваемости у детей (Минздрав РФ, 2000).

Особенностью воспалительных заболеваний респираторной системы у детей является то, что воспаление трахеобронхиального дерева сопровождается гиперсекрецией слизи и появлением кашля – универсального защитного механизма, обеспечивающего очищение трахеи и бронхов.

12.1. Противокашлевые средства

Кашель - это хорошо известный, но весьма сложный по своему механизму рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей.

Применение противокашлевых препаратов целесообразно тогда, когда кашель неэффективен (непродуктивен) или способствует ретроградному движению секрета вглубь легких (хронический бронхит, эмфизема), а также при рефлекторном кашле. Это особенно актуально в педиатрии, т.к. и сам детский организм и заболевания в этом возрасте имеют свои особенности, а механизмы и причины возникновения кашля у детей могут существенно отличаться от таковых у взрослых. Рациональный выбор и применение противокашлевой терапии в педиатрии предполагает знание *двух основных моментов*:

1. *причины кашля и особенностей механизма формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте*
2. *знание механизмов действия используемых противокашлевых препаратов.*

Причины возникновения кашля у детей:

Чаще всего кашель является одним из симптомов инфекционного процесса (табл. 33).

Другие причины: бронхоспазм, обструкция дыхательных путей вязким бронхиальным секретом, аспирация инородными телами, жидкостями, отек легочной паренхимы.

Следует учитывать, что существуют и внелегочные причины кашля (рефлекторный, психогенный, опухоль, киста тимуса, увеличение щитовидной железы).

Эффективность противокашлевой терапии заключается в усилении кашля при условии перевода сухого непродуктивного кашля во влажный (продуктивный).

Таблица 33

Заболевания дыхательных путей у детей, сопровождающиеся кашлем

<i>Инфекционно-воспалительный процесс в верхних отделах дыхательных путей</i>	<i>Инфекционно-воспалительный процесс в нижних отделах дыхательных путей</i>
ОРВИ	Бронхит
Острый ларингит	Трахеиты, ларинготрахеиты

Ангины,	Коклюш
Синусит	Пневмония
Фарингиты	Плеврит
Аллергический ринит	Муковисцидоз

Подавление кашлевого рефлекса в случае продуктивного кашля проводится у детей в особых ситуациях, когда кашель навязчивый, очень интенсивный и изнуряет малыша, сопровождается рвотой, нарушает сон ребенка, или когда возникает высокая степень риска развития аспирации, например, у детей с тяжелой патологией ЦНС.

Классификация противокашлевых препаратов



Средства центрального, наркотического типа действия (табл. 34).

Применяются в педиатрии крайне редко, в условиях стационара и по особым показаниям: сухой, навязчивый кашель, сопровождающийся болевым синдромом (сухой плеврит, коклюш), при онкологических заболеваниях дыхательного тракта, для подавления кашлевого рефлекса при проведении бронхографии, бронхоскопии (из расчета 1 мг на 1 год жизни через 6-8 ч).

Недостаток: подавляя кашлевой рефлекс, они замедляют освобождение дыхательных путей от секрета, ухудшают аэродинамику респираторного тракта и процессы оксигенации легких.

Таблица 34

Противокашлевые препараты

Препараты центрального действия (тормозят или подавляют кашлевой рефлекс, угнетают кашлевой центр в продолговатом мозгу)		Препараты периферического действия (подавляют чувствительность кашлевых рецепторов или афферентные пути регуляции)
наркотические	ненаркотические	<ul style="list-style-type: none"> • местные анестетики (лидокаин) • смешанного действия (либексин)
кодеин, дионин, морфин и др.	синекод, глауцин (глау-вент)	
• снижают возбудимость кашлевого центра;	• уменьшают рефлекторную стимуляцию кашлевого рефлекса	

<ul style="list-style-type: none"> • угнетают дыхание; • угнетают рефлекс; • вызывают привыкание; • обладают снотворным эффектом; • вызывают атонию кишечника 	<ul style="list-style-type: none"> • обладают противокашлевым действием; • обладают спазмолитическим действием; • не угнетают дыхание; • не тормозят моторику ЖКТ; • не вызывают привыкания; • не влияют на качество сна 	
--	--	--

Кодеин выпускается в виде основания, а также кодеина фосфата. Входит в состав ряда комбинированных препаратов: микстура Бехтерева (*настой горюцвета, натрия бромид и кодеин*), таблетки «**Кодтерпин**» (*терпингидрат или гидрокарбонат натрия*) и др.

Противопоказания: продуктивный кашель, кодеин противопоказан детям до 2-х летнего возраста (происходит угнетение дыхания), продуктивный кашель у детей с поражением ЦНС, инфекция нижних дыхательных путей, отек легких, инородные тела, аспирация. Подросткам также опасно назначение кодеина из-за возможности развития наркотической зависимости.

Препараты ненаркотического действия (табл. 34) в детской практике используются более широко, но не всегда обоснованно. Показанием в педиатрии является необходимость подавления кашля, например у детей раннего возраста при коклюше и в случаях очень интенсивного продуктивного кашля при излишне обильном и жидком бронхиальном секрете, когда имеется реальная угроза аспирации.

Глауцина гидрохлорид (глаувент) можно назначать детям с 3 лет (3 мг на 1 год жизни). Действие заключается в угнетении кашлевого центра, седативном действии на ЦНС. Ослабляет спазм гладкой мускулатуры бронхов при бронхите. Назначают для подавления кашля при трахеитах, фарингитах, острых бронхитах, коклюше. При употреблении возможно угнетение дыхания, задержка отделения секрета из бронхов и отхаркивания мокроты. Возможно умеренное понижение АД (*обладает α - адреноблокирующим действием, поэтому не назначают лицам, страдающим гипотензией*).

Бронхолитин – комбинированный противокашлевый препарат, содержащий глауцин гидрохлорид, эфедрин, эфирное масло шалфея. Его использование у детей оправдано лишь при отсутствии выраженных изменений слизистой нижних отделов бронхиального дерева, так как входящий в его состав эфедрин «подсушивает» слизистую бронхов, повышает вязкость бронхиального секрета и усугубляет нарушение мукоцилиарного транспорта, поэтому затрудняется отделение мокроты при наличии бронхита и пневмонии. Кроме того, эфедрин оказывает возбуждающее действие на ЦНС, нарушает сон ребенка и способствует усилению непродуктивного кашля и одышки.

Синекод – новое синтетическое соединение *бутамира* *цитрат*. Прием внутрь обеспечивает быструю адсорбцию. Метаболиты также обладают противокашлевыми свойствами и интенсивно связываются с плазмой (около 95%) при отсутствии кумуляции.

Улучшает спирометрические показатели и газовый состав крови, особенно эффективен при лечении, в том числе при коклюше. Не влияет на дыхательный центр, тонус кишечника и не вызывает лекарственной зависимости.

Детям раннего возраста синекод назначают 3-4 раза в сутки *в каплях*: от 2 мес. до 1 года - по 10 капель, от 1 до 3 лет - по 15 капель, старше 3 лет - по 25 капель. *Сироп* назначают: детям 3-6 лет - по 5 мл, 6-12 лет - по 10 мл, 12 лет и старше - по 15 мл 4 раза в сутки перед едой.

Противокашлевые средства периферического действия (*растительного и синтетического происхождения*).

Оказывают влияние на *афферентный* или на *эфферентный* компоненты кашлевого рефлекса, либо имеют сочетанное действие.

Противокашлевые препараты с афферентным эффектом действуют как мягкие анальгетики или анестетики на слизистую оболочку дыхательных путей и уменьшают рефлекторную стимуляцию кашлевого рефлекса. Кроме того, они изменяют образование и вязкость секрета, расслабляют гладкую мускулатуру бронхов.

Либексин. Оказывает преимущественно периферическое действие, но имеется и центральный компонент (*подавляет чувствительность кашлевых рецепторов и афферентные пути регуляции*). Проявляет анестезирующее действие на слизистую верхних дыхательных путей и облегчает отделение мокроты. Имеет легкий бронхолитический эффект. На ЦНС препарат не влияет.

По противокашлевому эффекту уступает кодеину, но не вызывает развития лекарственной зависимости.

Применение либексина у детей раннего возраста (25-50 мг в сутки):

1. коклюш;
2. интенсивный продуктивный кашель при обильном и жидком бронхиальном секрете, когда имеется реальная угроза аспирации.

Применение либексина в старшем возрастном периоде:

1. кашель с умеренным бронхоспазмом. При этом он применяется самостоятельно или как дополнение к бронхолитикам;
2. кашель, связанный с раздражением слизистых верхних отделов дыхательных путей вследствие инфекционного воспаления (*результат назначения обычно усиливается при сочетании с обволакивающими препаратами*).

Либексин достаточно эффективный препарат при трахеите, бронхите, гриппе, плеврите, пневмонии, бронхиальной астме, эмфиземе легких.

К побочным эффектам можно отнести излишнюю анестезию слизистых. У маленьких детей может уменьшать отделение мокроты.

Местноанестезирующие средства являются средствами афферентного действия, но используются у детей в условиях стационара, в частности для торможения кашлевого рефлекса при проведении бронхоскопии или бронхографии.

Кроме того, к периферическим противокашлевым средствам относятся **обволакивающие средства**. Действие их основано на создании защитного слоя на слизистой оболочке носа и ротоглотки.

Применяется в виде *таблеток для рассасывания во рту, сиропов или чаи, содержащие растительные экстракты эвкалипта, акации, лакрицы, дикой вишни и др.* Аналогичным действием обладают глицерин, мед и др.

Использование в педиатрии антигистаминных препаратов (с опосредованным противокашлевым действием) имеет весьма ограниченные показания. Их не рекомендуется применять при лечении кашля у детей, особенно раннего возраста, так как их «высушивающее» действие на слизистую бронхов усиливает непродуктивный кашель, вызываемый и без того вязким характером секрета.

По тем же причинам у детей не применяются противоотечные средства (деконгестанты), используемые при остром рините и кашле у взрослых.

12.2. Отхаркивающие средства

Относятся к препаратам **эфферентного действия**. Большинство из отхаркивающих препаратов усиливает секрецию слизи за счет рефлекторного раздражения желез слизистой бронхов (рис. 13).

Отхаркивающие средства рефлекторного действия – **растительные экстракты** *алтея, солодки, аниса, багульника, девясила, душицы, ипекакуаны, мать-и-мачехи, чабреца, подорожника, тимьяна, термопсиса, сосновых почек, фиалки и др.*

Разносторонний эффект лекарственных растений позволяет проводить симптоматическое лечение разнообразных симптомов, которые нередко сопутствуют респираторным вирусным заболеваниям у детей.

Применяют при острых бронхитах, пневмонии, коклюше в младшем детском возрасте в качестве отхаркивающих и смягчающих кашель.



Растительные экстракты входят в состав различных лекарственных форм и принимаются *per os* в виде:

- настоев;

- капель;
- сиропов: *«Бронхикум»* на основе меда, тимьяна, шиповника, корня пимпеллы, первоцвета и гринделлии; *«Эвкабал»* на основе подорожника и тимьяна, *«Пертуссин»* на основе чабреца, тимьяна и калия бромида.
- таблеток (*«Таблетки от кашля»* на основе термонсиса и гидрохлорида натрия; *«Мукалтин»* - смесь полисахаридов из травы алтея, с обволакивающим действием и др.);
- капли (*«Бронхикум»* на основе тимьяна, мыльнянки, коры квебрахо и ментола);
- грудных элекси́ров, например, на основе солодки (*«Глицирам»*);
- грудных сборов;
- сухой микстуры от кашля для детей (экстракт корня алтея сухой 4,0, экстракт корня солодки сухой 1,0, натрия гидрокарбоната 2,0, натрия бензоата 2,0, аммония хлорида 0,5, масла анисового 0,05).

Необходимо заметить, что растительное происхождение лекарственного средства еще не означает его полной безопасности для ребенка, особенно раннего возраста. Так, **препараты аниса, солодки и душицы** обладают довольно выраженным слабительным эффектом и не рекомендуются при наличии у больного ребенка диареи, а **препараты ипекакуаны и травы термонсиса** усиливают деятельность рвотного и дыхательного центров продолговатого мозга. Поэтому у детей первых месяцев жизни, у детей с поражением ЦНС использовать их не следует: они могут стать причиной аспирации, асфиксии, образования ателектазов или усилить рвоту, связанную с кашлем.

Механизм действия. Содержащиеся в растительных препаратах рефлекторного действия алкалоиды (*в термонсисе - сапонины*) при введении внутрь вызывают раздражение рецепторов слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом рефлекторно (*по блуждающему нерву*) усиливается секреция бронхиальных желез, повышается перистальтика бронхов и активность мерцательного эпителия (рис. 13). Мокрота становится обильной, жидкой, с меньшим содержанием белка, ее отделение облегчается.

Йодиды (калия йодид, натрия йодид, йодированный глицерол) оказывают прямое действие на секреторные бронхиальные клетки и выделяются в просвет бронхиального дерева, где стимулируют секрецию бронхиальных желез, а попадая в мокроту, разжижают и облегчают ее отделение и значительно увеличивают ее объем. Активируют моторную функцию бронхиол и реснитчатого эпителия слизистой бронхов и усиливают перистальтику бронхов (рис. 13).

Использование этих препаратов в педиатрии также должно быть ограничено, так как отхаркивающий эффект йодидов наблюдается лишь при назначении их в дозах, близких к непереносимым, что всегда опасно для детской практики. Часто вызывают побочные эффекты (непереносимость, тошнота, рвота) и имеют неприятный вкус.

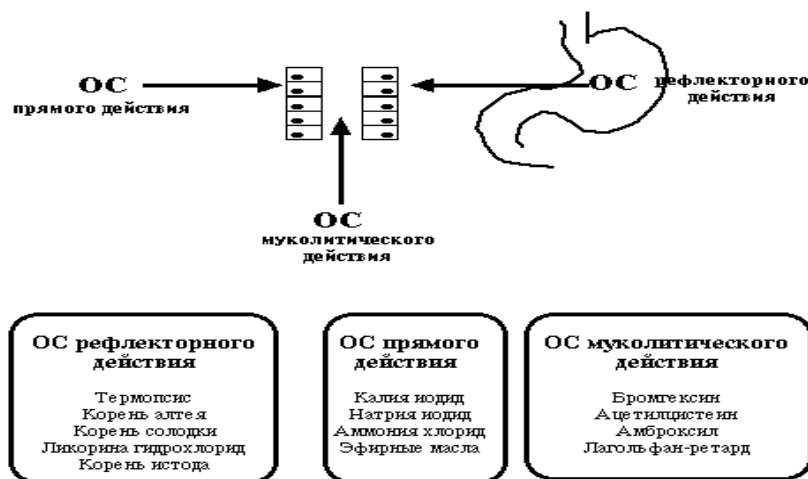


Рис. 13. Классификация и механизмы действия отхаркивающих средств

Одним из эффективных афферентных противокашлевых средств периферического действия при непродуктивном кашле является увлажнение слизистых, так называемый «метод увлажнения».

Это распространенный метод в педиатрической практике, особенно в домашних условиях, - *регидратация дыхательных путей с использованием увлажненных аэрозолей и паровых ингаляций* с добавлением медикаментов (бензоат натрия, гидрокарбонат натрия, хлорид аммония, растительные экстракты, эвкалипт), которые уменьшают раздражение слизистой и снижают вязкость бронхиального секрета. Например, паровая ингаляция с «Бронхикум», содержащим смесь эфирных масел (эвкалиптовое, хвойное, тимьяна), наряду с отхаркивающим, муколитическим действием оказывает антимикробный и противовоспалительный эффект, распространяющийся при ингаляции и на верхние и на нижние дыхательные пути.

Противопоказания: сухой плеврит, инородные тела дыхательных путей, отек легких.

Аммония хлорид, натрия гидрокарбонат, эфирные масла. Подщелачивают содержимое бронхов, что способствует разжижению и лучшему отхождению мокроты.

Таким образом, чаще всего отхаркивающие средства у детей используют в следующих случаях:

1. при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей с выделением вязкой мокроты;
2. в комплексной терапии (*совместно с антибиотиками, бронхолитиками и др.*) больных с пневмонией, туберкулезом легких, бронхиальной астмой (*при повышении вязкости мокроты, присоединении гнойной инфекции*);
3. профилактика послеоперационных осложнений при операциях на органах дыхания и после интратрахеального наркоза.

Следует подчеркнуть, что у детей, особенно раннего возраста, непродуктивный кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия бронхов и сокращения бронхиол. Поэтому целью назначения противокашлевой терапии в подобных случаях является *разжижение мокроты, снижение ее адгезивности*

Наиболее эффективными противокашлевыми препаратами с эфферентным периферическим действием являются средства, **способствующие снижению вязкости мокроты** (муколитики, секретолитики).

Помня о том, что эффективность кашля зависит от таких свойств бронхиального секрета, как вязкость и эластичность, муколитики применяют в комплексном лечении и особенно больных детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких.

Муколитики (табл. 35) являются препаратами выбора при наличии вязкой, слизисто-гнойной или гнойной мокроты и у детей с пониженным синтезом сурфактанта (ранний возраст, недоношенность, длительное течение бронхита, пневмония, муковисцидоз и др.). Муколитики противопоказаны при бронхоспазме.

Особенности действия муколитиков

Особенностью муколитиков является то, что, разжижая мокроту, они практически не увеличивают ее объем.

В педиатрической практике в настоящее время широко применяются производные алкалоида *вазицина*. При приеме внутрь он превращается в активный метаболит *амброксол*, который уменьшает вязкость секрета бронхиальных желез.

К производным вазицина относятся такие фармакологические препараты, как *бромгексин, лазолван, бизолвон, мукосолван*.

Отличительная особенность препаратов этой группы - возможность их ингаляционного применения у детей. Ингаляция растворов дает положительный эффект через 10-20 мин после приема и сохраняется в течение 6-8 ч. Курс лечения обычно 7-10 дней.

Таблица 35

Классификация муколитиков по механизму действия

<i>Прямого действия</i>	<i>Непрямого действия</i>
1. протеолитические ферменты: <i>(разжижающее действие основано на разрыве пептидных связей молекул белков бронхиального секрета):</i> трипсин, химотрипсин рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, дорназе	1. <i>изменяющие биохимический состав и продукцию слизи –</i> ацетицистеин (АЦЦ, АЦЦ-лонг, флуимуцил, мукобене), карбоксицистеин (флюдитек), бромгексин
	2. <i>изменяющие адгезию гелеобразного слоя –</i> амброксол (амброгексал, халиксол, амробене), бикарбонат натрия
2. другие - аскорбиновая кислота, гипертонический раствор, неорганические йодиды	3. <i>влияющие на солевой слой и гидратацию -</i> вода, соли натрия, соли калия
	4. <i>летучие вещества и бальзамы -</i> терпены

Механизм действия. Бромгексин, амброксол, ацетилцистеин и карбоцистеин нарушают целостность дисульфидных связей кислых мукополисахаридов геля мокроты, тем самым разжижая ее.

Лазолван дополнительно стимулирует секреторную активность серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, усиливает движение ресничек мерцательного эпителия, увеличивая мукоцилиарный транспорт мокроты (рис. 13).

Ацетилцистеин, проникая внутрь клетки дезацетируется, освобождая аминокислоту (L-цистеин), которая необходима для синтеза глутатиона, как важного антиоксидантного фактора внутриклеточной защиты и поддержания функциональной активности и морфологической целостности легочной ткани.

Бромгексин и амброксол обладают также способностью стимулировать выработку эндогенного легочного **сурфактанта** (антиателектатического фактора), который обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания, защищает их от воздействия внешних неблагоприятных факторов, улучшает «скольжение» бронхолегочного секрета по эпителию слизистой бронхов.

Склонность к недостаточности синтеза сурфактанта обосновывает использование таких препаратов как амброксол в неонатологической практике и у детей первых недель жизни.

Способ применения лазолвана у детей:

- р-р для ингаляций - детям старше 5 лет - по 1–2 ингаляции в день.
- перорально детям обычно назначается сироп: до 2 лет - 2,5 мл 3 раза в день, старше 5 лет - по 5 мл 2–3 раза в день;
- внутримышечно детям в возрасте до 2 лет - по 0,5 ампуле 2 раза в день, от 2 до 5 лет - по 0,5 ампулы 3 раза в день.



Побочное действие: кожная сыпь, крапивница, боль в эпигастрии, рвота. Противопоказания: первый триместр беременности, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Но одним из недостатков ацетилцистеинов и, отчасти, бромгексина является их способность усиливать у детей бронхоспазм, поэтому использование этих препаратов в острый период бронхиальной астмы противопоказано.

Современные муколитические препараты, содержащие ацетилцистеин и карбоцистеин, обладают разносторонним универсальным действием. С одной стороны они улучшают регенерацию слизистых дыхательных путей, с другой, уменьшают патологическую вязкость слизи.

Ацетилцистеин (флуимуцил), *бромгексин* и *амброксол* широко используются в педиатрии при лечении кашля, вызванного заболеваниями нижних отделов дыхательных путей с повышенной продукцией густого вязкого секрета, особенно у детей первых пяти лет жизни, у которых повышенная вязкость бронхиального секрета является основным патогенетическим фактором формирования кашля.

Препараты ацетилцистеина в качестве муколитика назначается подросткам старше 14 лет – по 200 мг АЦЦ 2-3 раза в день (400-600 мг в день) или 600 мг 1 раз в день. Детям 6-14 лет – по 200 мг 2 раза в день или по 100 мг 3 раза в день (300-400 мг в день). Детям 2-5 лет – по 100 мг 2-3 раза в день (200-300 мг в день); в возрасте до 2 лет назначают по 50-100 мг 1-2 раза в сутки.

При муковисцидозе детям старше 6 лет – по 200 мг 3 раза в день (600 мг в день), а в возрасте 2-5 лет – по 100 мг 4 раза в день (400 мг в день).

АЦЦ® - основной антидот при отравлении парацетамолом, а также эффективен при отравлениях различными органическими и неорганическими соединениями.

Проявляет фармацевтическую несовместимость с антибиотиками (пенициллинами, цефалоспорины, эритромицином, тетрациклином и амфотерицином В), поэтому их следует применять не ранее, чем через 2 часа после приема внутрь АЦЦ.

Карбоцистеины (мукодин, мукопронт, флюдитек pro infantibus). Карбоцистеин, нормализуя количественное соотношение кислых и нейтральных муцинов бронхиального секрета, восстанавливает вязкость и эластичность слизи. Под действием препарата происходит регенерация слизистой оболочки, восстановление ее структуры, уменьшение количества бокаловидных клеток, а значит, и уменьшение количества вырабатываемой слизи.



Протеолитические ферменты и **дорназе** более эффективно разжижают гнойную мокроту, поэтому имеют преимущества при хронических бронхитах, бронхоэктазах, муковисцидозе, других ферментопатиях, для которых характерно повышение вязкости, гнойный или слизисто-гнойный характер мокроты.

*В настоящее время в педиатрии используются препараты **гвайфенезина** в дозе от 100 до 200 мг на прием каждые 4 часа. Он входит в такие средства, как **колдрекс-бронхо**, **робитуссин** - микстура от кашля, **туссин** (комбинированный препарат: гвайфенезин, глицерин, лимонная к-та, бензоат натрия, кукурузный сироп).*

Гвайфенезин может быть использован у детей старше 3 лет. По своему действию гвайфенезин занимает промежуточное положение между отхаркивающими и муколитическими препаратами.

В отличие от описанных выше отхаркивающих средств, действие гвайфенезина основано на снижении поверхностного натяжения и прилипания мокроты к слизистой бронхов и снижении ее вязкости за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов слизи.

Применение препаратов на основе гвайфенезина: заболевания верхних отделов дыхательных путей, инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов дыхательных путей у детей старше 3 лет, кашель с бронхоспазмом (в сочетании с бронхолитиками и противовоспалительными препаратами).

Комбинированные препараты от кашля содержат более двух лекарственных компонентов. Ряд комбинированных препаратов (**бронхолитин**, **стоптуссин**, **синекод**, **лорейн**) содержат в своем составе противокашлевой препарат центрального действия, антигистаминный препарат, отхаркивающий и деконгестант.

Часто они также включают бронхолитик (**солутан**, **трисолвин**) и/или жаропонижающий компонент и антибактериальные средства (**лорейн**).

Такие препараты облегчают кашель при бронхоспазме, кашель при респираторной вирусной и бактериальной инфекции, но назначать их следует по строгим показаниям.

Часто комбинированные препараты противопоказаны детям раннего возраста, особенно первых месяцев жизни.

Кроме того, в комбинированных препаратах, могут сочетаться противоположные по своему действию медикаментозные средства, например антигистаминные препараты и отхаркивающие.

При инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и бронхов с кашлем, трудно отделяемой мокротой с успехом используют комплексный препарат **«Бронхосан»**, содержащий бромгексин и эфирные масла (анис, фенхель, душица обыкновенная, мята перечная, эвкалипт, ментол).

Кроме того, «Бронхосан» обладает обезболивающим, противовоспалительным, тонизирующим, спазмолитическим действиями. Повышает двигательную и секреторную активность пищеварительных и потовых желез, расширяет сосуды сердца, головного мозга, легких, повышает аппетит, уменьшает тошноту, рвоту, усиливает перистальтику кишечника.

Назначается внутрь 4 раза в сутки детям до 2 лет в дозе 5 капель; от 2 до 6 лет - 10 капель, смешивая с небольшим количеством жидкости.

Общие рекомендации использования и правила выбора противокашлевых средств у детей (рис. 14):

1. Муколитики являются препаратами выбора при наличии вязкой, слизисто-гнойной или гнойной мокроты и у детей с пониженным синтезом сурфактанта (ранний возраст, недоношенность, длительное течение бронхита, пневмония, муковисцидоз, дефицит альфа₁ - антитрипсина). Отхаркивающие средства способствуют удалению скудной мокроты, муколитики - отхождению вязкой мокроты (!). Противокашлевые препараты при продуктивном кашле нарушают эвакуацию мокроты.

2. Если основная жалоба - собственно кашель, всегда лучше использовать один препарат и в полной дозе. Например, для облегчения кашля, связанного с явлениями острой инфекции ВДП, показаны таблетки или сиропы с обволакивающим периферическим действием или их сочетание (у детей старшего возраста и подростков) с ненаркотическими препаратами центрального действия типа либексина.

3. При остром ларингите, трахеите, бронхите и пневмонии для усиления бронхиальной секреции и разжижения вязкой мокроты наиболее эффективно использование увлажнения дыхательных путей - одно из эффективных противокашлевых мероприятий. Прежде всего, это использование аэрозолей и паровых ингаляций, которые уменьшают раздражение слизистой и снижают вязкость бронхиального секрета. Ингаляции водяного пара с добавлением медикаментов (хлорид или бензоат натрия, гидрокарбонат натрия, хлорид аммония, эвкалипт) - самый простой, доступный и распространенный метод увлажнения.



Рис. 14. Алгоритм кашля и его лечение у детей

4. В случае течения у детей ОРВИ, кашля с явлениями выраженного **бронхоспазма** и обструкции дыхательных путей целесообразно наряду с увлажнением и приемом муколитиков назначать бронхолитики (ингаляции эуфиллина с помощью небулайзера) или таблетированных β_2 - адrenoблокаторов. Целесообразно также сочетать наряду с увлажнением прием противоаллергических и противовоспалительных препаратов, но не показаны противокашлевые препараты центрального действия и муколитики типа ацетилцистеина.

5. **Ацетицистеин, бромгексин и амброксол** могут быть широко использованы в педиатрии при лечении кашля, вызванного заболеваниями нижних отделов дыхательных путей (трахеиты, ларинготрахеиты, бронхиты, пневмонии и др.), особенно у детей первых пяти лет жизни, у которых повышенная вязкость бронхиального секрета является основным патогенетическим фактором формирования кашля.

6. У детей раннего возраста, детей с выраженным рвотным рефлексом, с высоким риском аспирации, противопоказаны отхаркивающие препараты, увеличивающие объем секрета и усиливающие рвотный и кашлевой рефлекс.

7. Для целенаправленного подавления непродуктивного кашля, например при коклюше, возможно использование противокашлевых ненаркотических средств центрального действия (**либексин**).

8. Рекомендуется сочетать муколитическую терапию с методиками, способствующими эвакуации мокроты. Эффективно помогают удалению мокроты массаж грудной клетки с похлопыванием по ней ладонью, сложенной «лодочкой», у маленьких детей - массаж пальцами межреберий, а также сжимание грудной клетки на выдохе.

9. Нецелесообразно (!) использование препаратов, содержащих комбинацию противокашлевых и отхаркивающих средств.

12.3. Бронхолитические средства

Стимуляторы адrenoрецепторов (см. также главу 3.1.). Действие адrenomиметиков связано с влиянием на аденилатциклазу. Последняя способствует образованию α -АМФ (рис. 15), закрывающий кальциевый канал в мембране клетки и тем самым тормозит поступление кальция в клетку. Увеличение внутриклеточного α -АМФ и снижение внутриклеточного Са влечет за собой расслабление гладкомышечных волокон бронхов, а также торможение освобождения гистамина, серотонина, лейкотриенов и других БАВ из тучных клеток и базофилов.

1. α - β -адреностимуляторы:

- **адреналин** (0,3-0,4 мл подкожно). При таком способе введения препарат действует достаточно быстро и эффективно, но непродолжительно;

- **эфедрин** (действует более продолжительно). Используется для купирования бронхоспазма (парентерально) и для его профилактики (таблетки).

2. β -адреностимуляторы: *изадрин, орципреналин (алупент, астмопент)*):

- **селективные β_2 – адреностимуляторы:** *сальбутамол, фенотерол (беротек), тербуталин;*
- **β_2 стимуляторы длительного действия (типа ретард):** *формотерол, сальмотерол.*

Адреналин у детей младшего возраста в качестве бронхолитика применения не находит, так как из-за низкой чувствительности β – рецепторов возможно извращение эффекта (вместо расслабления – бронхоспазм).

Изадрин используют у детей в качестве бронхолитического средства для купирования приступов бронхиальной астмы. У детей младшего возраста изадрин в меньшей степени, чем у взрослых, увеличивает силу сердечных сокращений, истощает энергетические ресурсы, но при этом может вызывать тяжелые нарушения ритма сердца. Отмечены ишемические явления в миокарде детей после инфузии и ингаляции изадрина.

Как и у взрослых, у детей показаны для лечения бронхиальной астмы избирательные β_2 -адреномиметики – **беротек, орципреналин, сальбутамол**. Особенно высокую оценку у педиатров нашел сальбутамол, но у детей до 1,5 лет он менее эффективен, чем в старшем возрасте.

У детей применяются **сальмотерол** (с 4 лет в дозе 50 мкг 2 раза в сутки) и **формотерол** (в зависимости от формы, после 5 или 6 лет, 1-2 раза в сутки).

Формотерол характеризуется быстрым началом действия (3 минуты) и максимальным эффектом, развивающимся через 30-60 мин после ингаляции.

Эффект формотерола сохраняется более 12 часов. Быстрое начало действия позволяют использовать его у детей, как в период обострения, так и для длительной терапии при наличии ночных приступов и перед физической нагрузкой.

У сальмотерола начало действия более медленное со значительным нарастанием бронхолитического эффекта через 10-20 мин после ингаляции.

Холиноблокаторы (см. также главу 2.1.). Использование атропина у детей вообще нежелательно - сгущает мокроту, делая ее более вязкой и трудно удаляемой.

Основными препаратами холинолитического действия, применяемыми с бронхолитической целью являются **атровент, беродуал (беротек + атровент)**. Все они выпускаются в виде аэрозолей и применяются в основном для купирования приступов удушья. Дозы - 1-2 ингаляционно 3-4 раза в день. Побочные действия: тахикардия, экстрасистолия, сухость во рту.

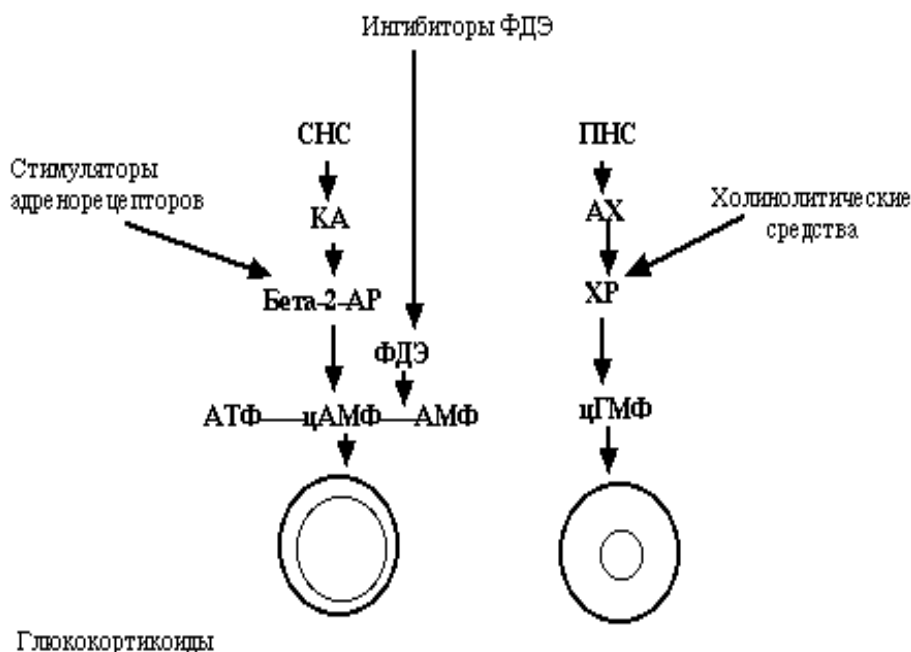


Рис. 15. К механизму действия бронхолитиков

Ингибиторы фосфодиэстеразы (табл. 36). Традиционно механизм бронхолитического действия данной группы препаратов связывают с ингибированием ФДЭ, накоплением в слизистой бронхов α -АМФ, который приводит к устранению бронхиальной обструкции (Рис. 15). Более аргументирована в современных условиях точка зрения, что теофиллин блокирует аденозиновые рецепторы и устраняется, таким образом, бронхосуживающее действие аденозина.

Таблица 36

Классификация ингибиторов фосфодиэстеразы

Препараты короткого действия	Препараты длительного действия		
	I поколение	II поколение	III поколение
1. Теофиллин (применяется перорально, ректально)	• Дипрофиллин	• Теотард • Теолонг • Теопэк	• Эуфилонг • Армофиллин • Филотеллин-ретард
2. Эуфиллин		• Ротафил	

Эуфиллин (таб.-0,15; амп. 1 мл 24% р-ра (в/м); 10 мл 2,4% в/в). Является в настоящее время основным миотропным средством при бронхиальной астме. Применяются в основном в/в для купирования приступов удушья и в меньшей степени для их предупреждения. Эуфиллин и теофиллин применяются при сочетании кашля с бронхоспазмом.

Эуфиллин снижает давление в малом круге кровообращения, улучшает кровоток в сердце, почках, головном мозге. Отмечается умеренный диуретический эффект. Оказывает возбуждающее действие на ЦНС.

Внутримышечное введение препарата болезненно. Возможно появление головокружения, сердцебиения и снижение артериального давления.

Перорально усваивается плохо, кроме того, вызывает диспепсические расстройства и обладает ulcerогенным действием.

Целесообразно применение перорального состава под названием **эликсофиллин** (раствор эуфиллина или теофиллина в спирте).

Препараты пролонгированного действия применяются для предупреждения приступов бронхиальной астмы, при хроническом обструктивном бронхите. Суточная доза принимается в два приема. Рекомендуется постепенное повышение доз: 1-3 дни по 400мг/сутки; 4-6 дни - 600мг/сутки; 7-9 дни 800 мг/сутки.

Препараты теофиллина пролонгированного действия используют с профилактической целью (под контролем концентрации теофиллина в слюне).

Стабилизаторы мембран тучных клеток препятствует процессу дегрануляции тучных клеток и высвобождению из них спазмогенных соединений (гистамина, лейкотриенов и др. БАВ):

1. Кромогликат натрия (интал)
2. Кетотифен (задитен)
3. Недокромил натрия (тайлед) – обладает выраженным противовоспалительным действием.

Эффективность мембрано-стабилизирующих препаратов высока у детей с легким и среднетяжелым течением БА.

Интал. Применяется исключительно с профилактической целью для предупреждения приступов бронхиальной астмы или приступов удушья при обструктивном бронхите в фазу ремиссии. На фоне применения интала снижается возбудимость миоцитов бронхов, уплотняются мембраны этих клеток.

Плохо всасывается в ЖКТ, применяется ингаляционно (*порошок 20 мг из капсулы заряжается в специальный ингалятор - спинхайлер*) 4 раза в день в течение 3-4 недель. В случае улучшения самочувствия суточную дозу снижают до 1-2 капсул. Продолжительность действия препарата около 5 часов.

Побочные эффекты (редко): раздражение слизистой носа, горла, сухость во рту, кашель.

Кетотифен. Новый, противоаллергический препарат, аналогичный инталу, но в более удобной лекарственной форме. Обладает слабыми противогистаминными свойствами, оказывает прямое спазмолитическое действие на стенки бронхов. Эффективен как при атопической, так и при инфекционно-аллергической бронхиальной астме. Хорошо всасывается, назначают по 1 мг 2 раза в день. Максимальный эффект проявляется через несколько недель от начала терапии. Побочные эффекты как у интала, но проявляются более часто.

12.4. Средства терапии бронхиальной астмы

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 4 до 8 % населения страдают БА, в том числе 5-10 % дети. За последние 10 лет заболеваемость бронхиальной астмой во всем мире возросла на 50 %, в том числе сре-

ди детей – на 30 %. Сейчас во всем мире от астмы страдает более 150 миллионов людей, в России - более 5 миллионов, в том числе и детей. Около 2 % всех лиц детского возраста в РФ страдают бронхиальной астмой, а количество детей с астматическим симптомом более 15%.

Классификация бронхолитиков, применяемых при бронхиальной астме:

Препараты I ряда:

1. **Аэрозоли β -симпатомиметиков и холинолитиков**
2. **Теофедрин**
3. **Эликсофиллин**

Препараты II ряда:

- инъекции **адреналина, эфедрина, эуфиллина**

Препараты III ряда:

1. **Глюкортикоиды**
(в/в, ингаляции)

Этиотропная терапия. Заключается в устранении выявленных факторов риска заболевания: аллергенов, отказ от приема НПВС, смена климата, смена места учебы, профилактика инфекционных поражений дыхательной системы, нормализация психологического статуса, ограничение физических нагрузок

Современные принципы терапии бронхиальной астмы предусматривают широкое применение **ингаляционных ГКС** (табл. 37), особенно при тяжелых формах заболевания, т.к. во-первых, они обладают выраженным местным противовоспалительным действием, во-вторых, способствуют уменьшению отека слизистых оболочек дыхательных путей и гиперреактивности бронхов.

Ингаляционные кортикостероиды уменьшают число обострений бронхиальной астмы у детей всех возрастных групп - в раннем и дошкольном возрасте, у школьников. Они не оказывают бронхолитического эффекта, тем не менее, улучшают показатели функции внешнего дыхания. При назначении адекватных доз ингаляционных ГКС не наблюдается выраженных системных эффектов. Системное влияние ингаляционных ГКС на костный метаболизм детей определяются редко и только при использовании высоких доз (800 мкг ежедневно).

У детей с 4 лет используется комбинация *флутиказона пропионата и сальметерола* и с 12 лет - комбинация *будесонида и формотерола*

Флутиказона пропионат вызывают у детей наименьшее число системных побочных эффектов. Е:

Таблица 37

Ингаляционные ГКС, применяемые при бронхиальной астме у детей

действующее вещество	торговое название	форма выпуска
Беклометазон	бекотид, бекломет, беклазон	дозированный аэрозоль с разными дозами 50, 100 и 250 мкг активного вещества;
	бекодиск	в дисках 50 и 100 мкг
Будесонид	будесонид, бенакорт	дозированный аэрозоль 50 и 100, 200 мкг в 1 дозе
	пульмикорт турбухалер	порошок для ингаляций в турбухалере по 100, 200 мкг в 1 дозе
	пульмикорт суспензия	суспензия для ингаляций в дозе 0,25, 0,5 мг
Флутиказон	фликсотид	дозированный аэрозоль 25, 50, 125, 250 мкг в 1 дозе

Начиная с 6-месячного возраста, из всех ингаляционных ГКС только суспензия будесонида может использоваться через небулайзер, что приводит к быстрому уменьшению бронхиальной обструкции.

В качестве средств базисной терапии БА у детей успешно используются новейшие **антилейкотриеновые препараты**: монтелукаст (*сингуляр*) и зафирлукаст (*аколат*).

Комбинированные препараты двойного действия:

- Беродуал** (*фенотерол + ипратропий бромид*).
- Дитек** (*фенотерол + кромолин натрия*). Ингибирует развитие аллергической реакции немедленного типа и позволяет сочетать два терапевтических принципа: профилактику и купирование приступов бронхиальной астмы.
- Симбикорт** (*будесонид + формотерол*). Назначают 2 раза в день (по 1 вдоху x 2 раза).
 - **«Симбикорт I»** (80 мкг будесонида и 4,5 мг формотерола) рекомендован детям 6-12 лет;
 - **«Симбикорт II»** (160 мкг будесонида и 4,5 мг формотерола) - рекомендован детям с 12 лет.

В педиатрической практике в области пульмонологии и аллергологии противоастматические препараты могут вводиться различными путями, но предпочтение отдается **ингаляционному пути** введения, при котором препарат доставляется непосредственно в дыхательные пути и быстро начинает действовать, а системные побочные эффекты отсутствуют или минимальны. Некоторые препараты, не абсорбируются из ЖКТ и могут доставляться только ингаляционным путем (*кромоны или ипратропия бромид*).

Проблемы использования дозирующих аэрозольных ингаляторов, особенно в раннем детском возрасте сегодня решают спейсеры, исполь-

зование которых снижает биодоступность и риск развития системных побочных эффектов ингаляционных кортикостероидов.

Шире стали применяться *сухие порошкообразные ингаляторы (циклохалер, мультидиск, турбухалер).*

В настоящее время особенно широко применяются ингаляционная терапия с применением **небулайзеров**. Предпочтение небулайзерам в качестве средств доставки лекарственных веществ отдается у маленьких детей со сниженной способностью к вдыханию и у детей всех возрастов при тяжелых обострениях бронхиальной астмы.

В основу данных приборов заложен принцип распыления лекарственных препаратов в жидких лекарственных формах (растворы и суспензии) в аэрозольный туман с помощью сжатого воздуха или ультразвука. По эффективности они значительно превосходят спейсеры, поскольку под действием сжатого воздуха достигается наибольшая равномерность состава аэрозоля, и препарат доставляется глубоко и в нужные участки дыхательных органов ребенка.

Преимущества небулайзерной терапии:

1. легкая техника ингаляций и целенаправленная доставка препарата в дыхательные пути;
2. возможности применения у детей, особенно первых лет жизни;
3. отсутствие необходимости в координации дыхания с поступлением аэрозоля;
4. возможность использования высоких доз препарата и получение фармакодинамического ответа за короткий промежуток времени (5–10 минут);
5. непрерывная подача лекарственного аэрозоля с мелкодисперсными частицами;
6. быстрое и значительное улучшение состояния вследствие эффективного поступления в бронхи лекарственного вещества;
7. выгодно при тяжелом состоянии (отсутствие эффективного вдоха)

Таким образом, для купирования острого приступа бронхиальной астмы применяются следующие препараты:

Тестовые задания по теме «Средства, влияющие на функцию органов дыхания»

1. Укажите правильные ответы. Муколитиками являются такие препараты, как:

1. бромгексин
2. кодеин
3. либексин
4. ацетилцистеин
5. трипсин
6. терпингидрат

2. Установите соответствие:

фармакологическая группа

препараты

- | | |
|---|---------------|
| 1. наркотические противокашлевые центральные действия | а) глауцин |
| | б) кодеин |
| 2. ненаркотические противокашлевые центральные действия | в) этилморфин |
| | г) тусупрекс |
| 3. периферического действия | д) либексин |

3. Укажите правильные ответы. Противокашлевые средства центрального типа действия с наркотическим эффектом:

1. кодеин
2. глауцин
3. этилморфин
4. либексин
5. тусупрекс

4. Укажите соответствия в выборе препаратов терапии бронхиальной астмы:

<i>фармакологическая группа</i>	<i>препараты</i>
1. Адреномиметики	А. эфедрин
2. М-холиноблокаторы	Б. изадрин
3. Миотропные спазмолитики	В. сальбутамол
	Г. атровент
	Д. метацин
	Е. эуфиллин

5. Составьте краткую характеристику препарата «Кодеин»:

А. тип действия препарата:

1. противокашлевой
2. анагетик
3. отхаркивающий

Б. производное:

1. фенантрена
2. изохинолина

В. лекарственная зависимость:

1. вызывает пристрастие
2. не вызывает лекарственной зависимости

Г. наличие анальгезирующего эффекта:

1. есть анальгезирующий эффект
2. нет анальгезирующего эффекта

Д. действие на дыхательный центр:

1. вызывает угнетение дыхания
2. возбуждает дыхательный центр

6. Укажите, к какой группе стимуляторов дыхания по механизму действия относится цититон:

1. прямо возбуждает дыхательный центр
2. рефлекторного типа действия
3. смешанного типа действия

7. Установите соответствие:

<i>фармакологическая группа:</i>	<i>препараты:</i>
А - наркотические противокашлевые центрального действия	1. глауцин

- Б - ненаркотические противокашлевые центрального действия
В - периферического действия
2. кодеин
 3. этилморфин
 4. тусупрекс
 5. либексин

8. Укажите правильные ответы. Отхаркивающие средства рефлекторного действия:

1. терпингидрат
2. препараты алтея
3. натрия йодид
4. калия йодид
5. натрия гидрокарбонат
6. мукалтин
7. препараты термопсиса

9. Укажите ошибку. Прямые стимуляторы дыхательного центра:

1. бемеград
2. этимизол
3. кофеин
4. цититон

10. Укажите правильные ответы. Бета - адреномиметики, применяемые в терапии бронхиальной астмы:

1. адреналин
2. атропин
3. эфедрин
4. изадрин
5. сальбутамол
6. фенотерол
7. тербуталин

11. Задача: Больному был назначен противокашлевой препарат, он разжевал таблетку и проглотил. Вскоре почувствовал «онемение» во рту.

- А). Какой препарат был назначен?
Б). Особенности его назначения.

12. Укажите правильные ответы. Отхаркивающие средства рефлекторного действия:

1. мукалтин
2. препараты термопсиса
3. препараты алтея
4. терпингидрат
5. натрия йодид
6. калия йодид
7. натрия гидрокарбонат

13. Укажите правильные ответы. Рефлекторные стимуляторы дыхательного центра:

1. бемеград
2. лобелии
3. цититон

4. кордиамин
5. камфара
6. этимизол

14. Установите соответствие:

<i>фармакологическая группа:</i>	<i>препараты:</i>
А – М-холиноблокаторы	1. ипратропиума бромид
Б – адреномиметики	2. метацин
В – миотропные спазмолитики	3. изадрин
	4. эфедрин
	5. сальбутамол
	6. эуфиллин
	7. теофиллин

15. Впишите недостающие названия препаратов. Противокашлевые препараты наркотического действия (2) - это: _____ и _____

16. Задача: При продолжительном применении отхаркивающего средства у пациента появились следующие явления: насморк, кашель, слезотечение, повышенное слюноотделение, кожный зуд. **Какой препарат был применен, причина побочных эффектов?**

17. Укажите правильные ответы. Муколитиками, являются:

1. бромгексин
2. кодеин
3. либексин
4. ацетилцистеин
5. трипсин
6. терпингидрат

18. Впишите недостающие слова. Глауцин и тусупрекс относятся к группе _____ средств, не обладающих _____ действием.

19. Укажите правильные ответы. Селективные β_2 -адреномиметики:

1. изадрин
2. эфедрин
3. фенотерол
4. сальбутамол
5. тербуталин
6. анаприлин

20. Впишите недостающие слова. При отеке легких целесообразно назначить ингаляционно пеногасители и чаще всего это _____.

21. Задача: При угнетении дыхания во время глубокого наркоза пациенту был введен цититон. Однако положительного эффекта не было.

А). С чем это связано?

Б). Применение каких препаратов будет более оптимальным ?

22. Установите соответствие:

<i>фармакологическая группа:</i>	<i>препараты:</i>
А – стимуляторы дыхательного центра	1. кодеин

Б – отхаркивающие
В – противокашлевые

2. либексин
3. тусупрекс
4. бромгексин
5. мукалтин
6. трипсин
7. бемеGRID
8. кофеин

23. Укажите правильные ответы. Для снятия приступа бронхиальной астмы используют:

1. эуфиллин
2. теофиллин
3. кодтерпин
4. бромгексин
5. изадрин
6. тербуталин
7. сальбутамол

24. Укажите правильные ответы. Стимуляторы дыхания смешанного типа действия:

1. бемеGRID
2. лобелии
3. кофеин
4. кордиамин
5. карбоген
6. сульфокамфокаин

25. Задача: При трахеобронхите больному, в анамнезе у которого был гастрит, назначили настой травы термопсиса. После нескольких дней приема резко обострилась симптоматика гастрита.

А) Как это можно объяснить?

Б) Что более целесообразно назначить в качестве отхаркивающего в данном случае?

26. Укажите правильные ответы. При отеке легких следует применять:

1. строфантин
2. адреналин
3. спирт этиловый (ингаляционно)
4. фуросемид
5. анаприлин
6. маннитол

27. Укажите правильные ответы. При бронхиальной астме, целесообразно:

1. стимулировать М – холинорецепторы
2. блокировать М – холинорецепторы
3. стимулировать α_1 – адренорецепторы
4. стимулировать β_2 – адренорецепторы
5. ингибировать фосфодиэстеразу
6. ингибировать холинэстеразу

28. Укажите правильные ответы. Кромолин натрия (интал):

1. применяется ингаляционно

2. применяется в таблетках
3. стабилизирует мембраны тучных клеток
4. блокирует β_2 – адренорецепторы
5. применяется при отеке легких
6. применяется при бронхиальной астме

29. Укажите правильные ответы. Ацетилцистеин:

1. содержит в составе сульфамидную группу
2. содержит в составе сульфгидрильную группу
3. синоним препарата «Флюдитек»
4. синоним препарата «Лазолван»
5. обладает противокашлевым действием
6. снижает вязкость мокроты

30. Укажите правильные ответы. При приступе бронхиальной астмы можно назначать следующие рациональные сочетания:

1. адреналин + атропин
2. сальбутамол + пропранолол
3. теофиллин + преднизолон
4. платифиллин + фенотерол
5. атропин + ацеклидин
6. лобелин + кодеин

31. Задача: В середине оперативного вмешательства с применением эфирного наркоза появились признаки угнетения дыхания.

Какой препарат целесообразно использовать для стимуляции дыхания и при этом не снизить глубины наркоза и не вызвать пробуждения?

32. Найдите ошибки. Аналептики – это средства:

1. возбуждающие вегетативные ганглии
2. вызывающие судороги
3. возбуждающие центры продолговатого мозга
4. угнетающие болевую чувствительность
5. обладающие оживляющим и пробуждающим действием
6. применяемые для стимуляции дыхания

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1, 4, 5	17	1, 4, 5
2	1-Б, В; 2-А, Г; 3-Д	18	противокашлевых средств центрального действия; наркотическим
3	1, 3	19	3, 4, 5
4	1-А, Б, В; 2-В, Г; 3-Е	20	этиловый спирт
5	А-1; Б-1; В-2; Г-2; Д-1	21	А – во время глубокого наркоза имеет место арефлексия, а цититон, как препарат рефлекторного действия, не проявляет эффект. Б – целесообразно ввести аналептики, непосредственно возбуждающие дыхательный центр: бемеград, этимизол, кофеин
6	2	22	А- 7, 8; Б- 4, 5, 6; В- 1, 2, 3

7	А- 2, 3; Б-1, 4; В-5	23	1, 2, 5, 6, 7
8	3, 4, 5	24	4, 5, 6
9	4	25	А – препараты термопсиса возбуждают рецепторы слизистой желудка, что приводит к усилению секреции и вызывают обострение гастрита; Б – наиболее целесообразно использовать муколитики или отхаркивающие средства резорбтивного действия
10	4, 5, 6, 7	26	1, 3, 4, 6
11	А) либексин; Б) принимать не разжевывая	27	2, 4, 5
12	1, 2, 3, 4	28	1, 3, 6
13	2, 3	29	2, 4, 6
14	А- 1, 2; Б-3, 4,5; В- 6, 7	30	1, 3, 4
15	кодеин и этилморфин	31	Лучше применять этимизол , который стимулирует дыхательный центр, не снижая глубины наркоза
16	Йодиды – натрия йодид или калия йодид. Йод, выделяясь слизистыми, раздражает оболочки и приводит к указанным эффектам при длительном применении	32	1, 4

13 Средства, влияющие на функцию органов пищеварения

В настоящее время имеется ряд нерешенных вопросов, касающихся стандартов (формуляров) по ведению детей с заболеваниями органов пищеварения.

13.1. Средства, повышающие моторику желудка и кишечника

1. М-холиномиметики (**ацеклидин**) и АХЭ средства – (см. главу 2.1.)
2. Рвотные средства.
3. Слабительные средства.

Рвотные средства применяют ограниченно, в тех случаях, когда противопоказано промывание желудка. В малых дозах эти вещества могут применяться как отхаркивающие средства.

Апоморфин. Может вызвать у детей сонливость, угнетение дыхания, падение АД, поэтому не применяется у детей до 5 лет.

Средства рефлекторного действия (*содержат сапонины, обладают отхаркивающим действием в малых дозах*): препараты травы термопсиса, ипекакуаны, корня истода, корневище с корнями синюхи, ликорина гидрохлорид.

Прокинетики (рис. 16, 17). При нарушениях гастродуоденальной моторики - желудочно-пищеводных рефлюксах, нарушениях моторики же-

лудка назначают **метоклопрамид** (*церукал*). У грудных детей метоклопрамид находит применение и для профилактики срыгивания.

Детям старшего возраста церукал назначают для подавления рвоты, тошноты и нарушения гастродуоденальной моторики при желудочно - пищеводных рефлюксах, хроническом гастрите, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

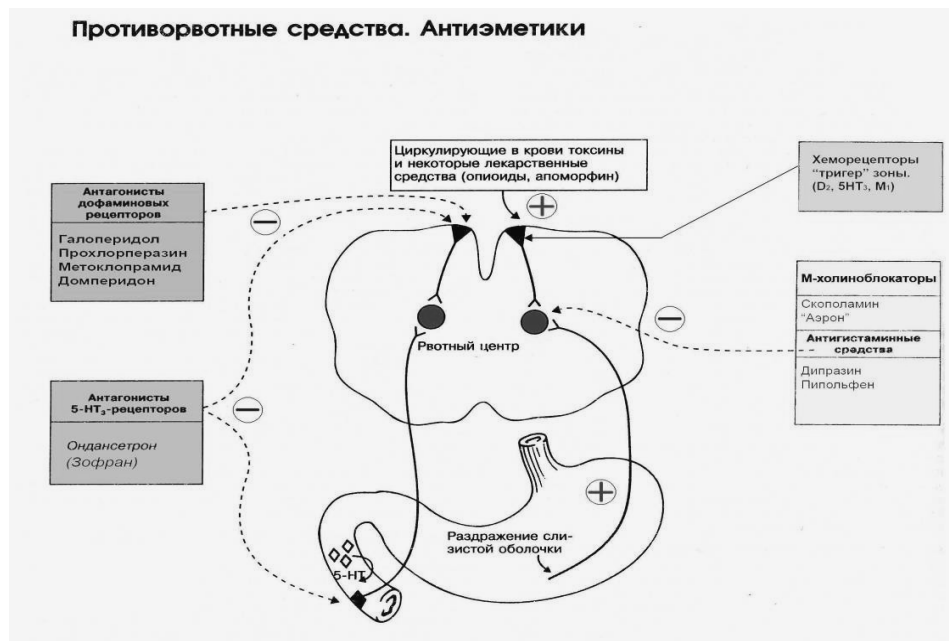
Максимальная РД для внутреннего и парентерального применения детям 3-14 лет – 0,1 мг/кг массы. 3-4 раза в сутки за 30 мин. до еды. Максимальная СД 0,5 мг/кг массы тела. Побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, вялость.



Рис. 16. Причины, вызывающие рвоту

В последнее время отдают предпочтение прокинетикам, имеющим меньше побочных действий, чем метоклопрамид – **домперидон** (*мотилиум*). Его назначают детям старше 5 лет при хронических диспепсических явлениях - по 10 мг 3-4 раза в сутки внутрь за 30 мин. до еды.

Нередко хорошее противорвотное действие оказывает в/м введение **пипольфена** (*диπραзин*).



Ондансетрон (зофран). Селективный антагонист серотониновых 5HT₃- рецепторов

Внутривенно ондансетрон детям назначают непосредственно перед химиотерапией с последующим приемом внутрь 4 мг каждые 12 час. (в виде сиропа, таблеток или лингвальных таблеток). Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты: в/в, медленно в дозе 0.1 мг/кг до, во время или после вводного наркоза.



Слабительные средства

Основные причины хронических запоров у детей:

1. нарушения дефекации органического характера - пороки развития кишечника (*аганглиоз стенки кишки, стриктуры ануса, и др.*), некоторые хирургические заболевания (*парапроктит, анальные трещины*);

2. метаболические и функциональные нарушения (*перинатальное поражение ЦНС, диетические погрешности, дефицит в организме калия, гормонов щитовидной железы, обезвоживание и др.*);

3. прием лекарственных препаратов, имеющих обстипационный побочный эффект (*опиоиды, холиноблокаторы, противосудорожные, антацидные, мочегонные*).

Классификация слабительных средств

1. **Вызывающие химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки толстой кишки** – группа антрахинонов (действие ч/з 10 часов):

- корень ревеня
- кора крушины (*рамнил*)
- лист сенны (*кафиол, регулакс, глаксена*)
- касторовое масло (действие ч/з 5 ч.)

2. **Синтетические препараты** (действие ч/з 7 ч.):

- гуталакс
- фенолфталеин
- бисакодил

3. **Обладающие осмотическими свойствами** – солевые слабительные (действие ч/з 3-4 ч.): натрия сульфат, магния сульфат, нормазе/лактолоза).

4. **Увеличивающие объем содержимого кишечника:** *агар-агар, морская капуста, семена льна, целлюлоза (метил-целлюлоза)*. Имеют ограниченное значение для педиатрической практики;

5. **Средства, способствующие размягчению каловых масс:** *вазелиновое масло, жидкий парафин*.

Многие педиатры при лечении запоров у детей традиционно отдают предпочтение препаратам 1-ой и 2-ой групп. Многие препараты 2-ой группы не рекомендованы к употреблению у детей в возрасте до 10 лет (за исключением гуталакса), который последнее время занимает особое место среди препаратов для лечения запоров.

Характеристика некоторых слабительных препаратов, применяемых для лечения запоров у детей.

Листья сенны (*содержат эмодин, хризофановую кислоту и другие вещества*). Слабительное действие наступает обычно через 6 - 10 ч. Применяют при хронических запорах у детей и взрослых. Рекомендуется принимать вечером, перед сном.

Режим дозирования. Детям 2-4 лет водный настой листьев сенны (Infusum foliorum Sennae) из 5 - 10 г на 100 мл воды; назначают по 1 ч.л. на приём, 5-7 лет 1 дес. ложка, 8-14 лет 1 ст.л. на приём, подросткам и взрослым 1 ст. л. 2 - 3 раза в день.

Их не применяют при спастических запорах (*могут вызвать боль в толстой кишке*) и не рекомендуется пользоваться длительно. Антрахиноны нельзя назначать кормящим матерям (*проникают в молоко матери*). В условиях кислой реакции мочи могут окрашивать ее в интенсивно желтый цвет, а в условиях щелочной – в красный цвет.

Гуталакс® (в 1 мл=15 капель содержится 7,5 мг пикосульфата натрия.). Натрий пикосульфат активируются в толстой кишке под воздействием бактериальных сульфатаз, и образующееся при этом вещество стимулирует нервные окончания слизистой кишки, усиливая ее моторику. У детей грудного возраста препарат неэффективен из-за незначительного количества бактериальной флоры и сульфатаз.

Гуталакс – лекарственное средство первого выбора для лечения функциональных запоров и задержки стула у детей:

1. запоры, связанные с длительным пребыванием на постельном режиме;

2. при изменении режима питания;

3. при запорах во время общих заболеваний;

4. для очищения кишечника при подготовке к операциям;

5. облегчения дефекации при геморроях.

Дозировка:

- детям старше 10 лет – 10-20 капель вечером;

- детям 4-10 лет – 5-10 капель вечером;

- в возрасте до четырех лет рекомендуется дозировка из расчета 1 капля на 2 кг массы тела;

- эффект наступает через 6–12 часов.

Препарат рекомендуется принимать на ночь.

Противопоказания: острые хирургические заболевания органов брюшной полости, кишечная непроходимость.

Бисакодил. Производное дифенилметана. Обладает слабительным и ветрогонным действием, связанным с повышением секреции слизи в толстом кишечнике, ускорением и усилением его перистальтики. После приема внутрь эффект развивается через несколько часов, а при применении свечей – в течение первого часа.

Применение:

1. регулирование стула при геморрое, проктите, анальных трещинах;

2. подготовка к хирургическим операциям, инструментальным и рентгенологическим исследованиям;

3. запоры после операций, родов.

Назначают внутрь однократно на ночь или утром за 30 мин. до еды, или ректально в тех же дозах

- детям в возрасте 2-8 лет – по 5 мг,

- 8-14 лет – по 10 мг,

- подросткам и взрослым – по 5-15 мг.

Противопоказания:

1. не назначают детям в возрасте до 1 года;

2. кишечная непроходимость и спастический запор;

3. ущемленная грыжа;

4. острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, перитонит, кровотечения в ЖКТ;

5. цистит;

6. выраженная гипертермия;

7. печеночная и/или почечная недостаточность
8. беременность;
9. не назначают одновременно с антацидами.

Фенолфталеин. Детям до 1 года не назначают в связи с возникновением у них колик, сердцебиений, нарушений дыхания, падения АД.

Лактулоза. Синтетический дисахарид. Не распадается в желудке и не разрушается и не всасывается в тонком кишечнике. Стимулирует перистальтику только толстого кишечника, где расщепляется под действием флоры на низкомолекулярные органические кислоты (молочную, уксусную, пропионовую и масляную), что приводит к понижению рН в просвете толстого кишечника и стимулирует размножение молочнокислых бактерий и приводит к гибели патогенной микрофлоры. Наряду с этим увеличивается объем каловых масс. Эффект развивается через 24-48 ч. *Детям при запорах по 7,5 мл внутрь 1 раз в сутки после завтрака.*

Препараты лактулозы можно назначать грудным детям, а также беременным и кормящим женщинам. Не следует принимать больным детям с острыми воспалительными заболеваниями кишечника.

При поносах неинфекционного происхождения у детей, как и у взрослых, применяют **холестирамин** – анионообменную смолу, образующую в кишечнике невсасывающиеся комплексы с желчными кислотами и микробными токсинами.

При этом необходимо помнить, что слабительные, холестирамин и ему подобные липидо-снижающие препараты нарушают абсорбцию витаминов А, Д, Е.

Масло вазелиновое (*парафин жидкий*). При приеме внутрь не всасывается и размягчает каловые массы. Увеличивает объем кишечного содержимого и стимулирует опорожнение кишечника.

Показано детям с условно-рефлекторными или «сдерживающими» запорами. При хронических запорах подросткам назначают внутрь 2 – 3 р. в день между приемами пищи. Курс не более 7 дней. У детей доза уменьшается в соответствии с возрастом:

<i>Возрастная группа</i>	<i>Дозировка (флаконы по 25, 30, 40, 50 мл.)</i>
<i>До 1 года</i>	<i>2,5 – 5 мл</i>
<i>1 – 3 года</i>	<i>5 – 10 мл</i>
<i>> 4 лет</i>	<i>10 – 15 мл</i>

Противопоказания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острые воспалительные и деструктивные заболевания органов брюшной полости, геморрой, период беременности.

Побочные действия: тошнота, анорексия, гиповитаминоз жирорастворимых витаминов А, Д, К.

Длительное применение вазелинового масла может нарушить процесс пищеварения. Более удобны вязкие эмульсии. Нельзя назначать при

отравлении фосфором и фосфорорганическими соединениями и не сочетать с жирорастворимыми антигельминтными средствами.

Масло касторовое (масло из семян клещевины). При приеме внутрь расщепляется липазой в тонком кишечнике с образованием рицинолевой кислоты (вызывает раздражение хеморецепторов кишечника) и глицерина (размягчает каловые массы). Слабительный эффект наступает через 5-6 ч.

В качестве слабительного средства касторовое масло назначают внутрь подросткам и взрослым по 15-30 г, детям - по 5-15 г на прием. В форме готовых желатиновых капсул по 1,0 детям назначают однократно от 5 до 30 капс., которые принимают в течение 30 мин.

В составе мазей и бальзамов назначают местно при ожогах, кожных ранах, язвах, выпадении волос.

Противопоказания: острые заболевания органов брюшной полости (аппендицит, перитонит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит и другие), период беременности.

В качестве слабительного противопоказано при отравлениях жирорастворимыми веществами (фосфор, бензол и др.). Не следует сочетать с жирорастворимыми противогельминтными препаратами.

Солевые слабительные оказывают эффект через 4-6 часов.

Противопоказаны грудным детям (могут вызвать опасную дегидратацию) и при беременности, так как бурная перистальтика может стимулировать сократительную активность матки.

В целом, слабительные средства желателно назначать натощак. При длительном приеме слабительных развивается гипокалиемия, поэтому прием слабительных рекомендуется сочетать с приемом препаратов калия.

У новорожденных и маленьких детей используются *ветрогонные средства (препараты укропа и тмина)*.

Горечи для повышения аппетита в педиатрии назначают детям старше 2 лет. Для повышения аппетита у детей, страдающих гипотрофией, анорексией, а также у ослабленных детей, назначают **карнитин** – биогенное вещество, выделенное из экстрактов мышечной ткани, которое обладает также и анаболизующим эффектом (стимулирует рост).

Фитопрепарат «Плантекс» (экстракт плодов фенхеля сухой 250 мг). Стимулирует пищеварение и уменьшает газообразование. Плоды и эфирное масло фенхеля увеличивают секрецию желудочного сока и усиливают перистальтику ЖКТ, предупреждают скопление газов и способствуют их отхождению, оказывают спазмолитическое действие

Детям с 2 недель жизни до 1 года - 1-2 пакетика/сут. (5-10 г гранул) в 2-3 приема. От 1 года до 4 лет - 2-3 пакетика/сут. в 2-3 приема. Плантекс можно применять в течение 1 месяца.

13.2. Противоязвенные препараты

Язвенная болезнь - хроническое, рецидивирующее заболевание, склонное к прогрессированию, с вовлечением в патологический процесс, наряду с желудком и 12-перстной кишки, других органов системы пищеварения.

Относится к наиболее распространенным заболеваниям пищеварительной системы, в странах Европы ей страдают от 5 до 20% населения. В развитии этого заболевания весомую роль играют наследственность, а также социально-экономические и демографические факторы.

Таблица 38

Патогенез язвенной болезни

факторы агрессии	факторы защиты
<p>эндогенные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • соляная кислота, пепсин, гастрин • гистамин (табл. 39) • желчные кислоты, лизолецитин и др. <p>экзогенные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • алкоголь • НПВС • <i>Helicobacter pylori</i> и др 	<p>PgI₂ – адекватный кровоток в слизистой.</p> <p>PgE₂ – регулирует защиту слизистой:</p> <ul style="list-style-type: none"> • слой слизи, покрывающий всю поверхность слизистой • бикарбонаты, нейтрализующие рН до 7 около поверхности слизистой • сурфактант-подобные вещества, покрывающие слизистую гидрофобным барьером.

Таблица 39

Локализация гистаминовых рецепторов

рецептор	орган	функции
H ₂	Париеальные клетки желудка	Стимуляция секреции HCL
H ₂	Секреторные клетки слюнных желез	Стимуляция секреции слюны
H ₁	Мускулатура кишки	Сокращение
H ₂ (небольшое количество)	Мускулатура кишки	Расслабление
H ₁ и H ₂	Поджелудочная железа	Стимуляции секреции

Таблица 40

Основные группы противоязвенных препаратов

Механизм действия	Группы препаратов	Основные эффекты
Ингибиторы секреции HCl	<ul style="list-style-type: none"> • Блокаторы H₂-гистаминорецепторов • M-холиноблокаторы (<i>пирензепин</i>) • Блокаторы протонного насоса – омепразол (<i>омез, ланзап, лосек</i>), лансопразол • Простагландины (PgI₁, PgE₂) – мизопростол (<i>сайтотек</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • подавление секреции HCL • подавление активности пепсиногена (пепсина) • подавление рефлюкса желчи
Нейтрализующие HCl (антацидные средства)	<ol style="list-style-type: none"> 1. всасывающиеся 2. невсасывающиеся 	нейтрализация HCL, подавление рефлюкса желчи и ее адсорбция

Гастропротекторы (цитопротекторы)		
Препараты, образующие защитную пленку над язвой	<ul style="list-style-type: none"> • Сукральфат (вентер) • <i>Препараты висмута</i> (Денол, десмол, вентрисол) • Смекта 	2. изменение качества и объема слизи 3. увеличение образования бикарбонатов
Препараты, стимулирующие защиту слизистой	<ul style="list-style-type: none"> • Простагландины (сайтотек) • Карбеноксолон • AL-содержащие антациды 	4. улучшение микроциркуляции 5. повышение резистентности и регенерации эпителия 6. увеличение содержания сурфактанта, PG и др
Антихеликобактеры	<ul style="list-style-type: none"> • Метронидазол • Амоксициллин • Кларитромицин • Тетрациклин 	деколонизация и иррадиация <i>H. pylori</i>

Классификация блокаторов H₂ – гистаминорецепторов

I поколение: (1970г.): **циметидин** (гистодил, гастромет, ацилок)

II поколение: (1979г.): **ранитидин** (зантак, ранисан)

III поколение: (1985г.): **фамотидин** (квamatел, фамосан, ульфамид)

IV поколение: **роксатидин** (роксан)

V поколение: **низатидин** (аксид)

Основные различия между поколениями H₂-блокаторов

1. По селективности действия на H₂-рецепторы: ранитидин и фамотидин, по сравнению с циметидином обладают большей селективностью действия на H₂-рецепторы.

2. По силе действия: фамотидин в 40 раз сильнее циметидина и в 8 раз сильнее ранитидина. Различия в силе действия оценивается по снижению секреции HCl эквивалентными дозами препаратов (табл. 42).

3. По липофильности: среди всех H₂-блокаторов наиболее липофильным лекарственным веществом является циметидин, что определяет его способность проникать в разные органы и, воздействуя на H₂-рецепторы этих органов, вызывать побочные эффекты. Ранитидин и фамотидин - высокогидрофильны, плохо проникают в ткани и оказывают преимущественное действие на H₂-рецепторы париетальных клеток слизистой желудка, уменьшая секрецию HCl.

4. По переносимости: максимальное количество побочных эффектов присуще циметидину (содержит имидазольную группу), вступающего кроме того, во взаимодействия с другими средствами, преимущественно за счет угнетения их метаболизма в печени.

Ранитидин и фамотидин, вследствие модификации химической структуры (ранитидин содержит фурановую группу, фамотидин - тиазольную) характеризуются меньшим числом побочных эффектов и не воздействуют на активность печеночных ферментов. Частота побочных эффектов: циметидин 3,2%, ранитидин 2,7%, фамотидин 1,3%.

Лекарственные средства, действующие на желудочно-кишечный тракт. Противоязвенные средства

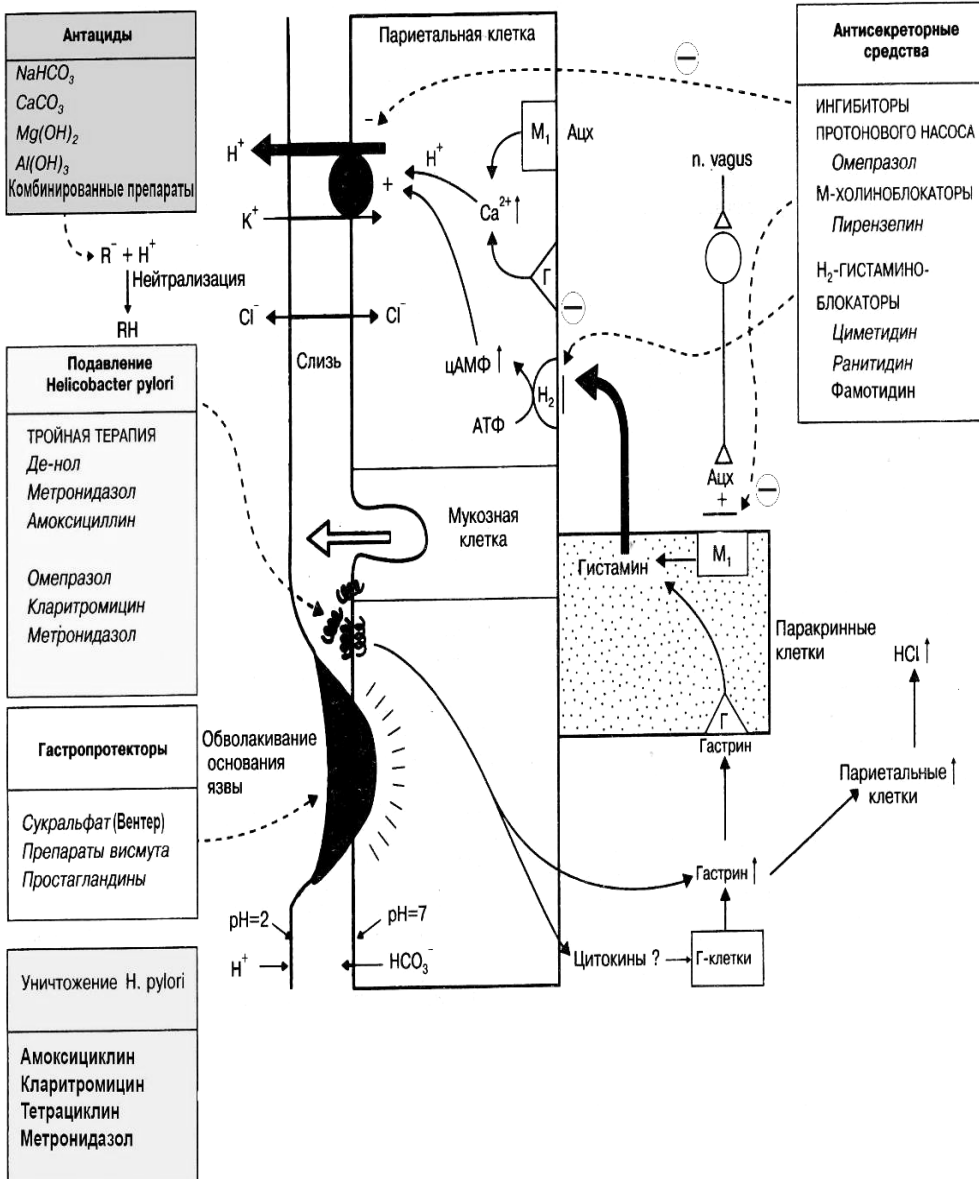


Рис. 18. Механизм действия противоязвенных препаратов

Таблица 41

**Сравнительная фармакокинетика блокаторов H₂-
гистаминорецепторов**

Показатели	Циметидин	Ранитидин	Фамотидин	Роксатидин	Низатидин
Биодоступность (%)	60-70	40-80	40-50	>90	>90
Связь с белками плазмы (%)	15-20	15	15-20	15	35
Терапевтическая концентрация, приводящая к 50% ингибированию секреции HCL (нг/мл)	500	165	13	100	295
C max (нг/мл)	700-1500	100-200	40-80	200	1400-3600
T max (ч)	0,5-1,5	2-3	1-3	2	0,5-3
T ½	1,5-2	2-2,5	2,5-3,5	6	1-2
Метаболизм	30-40%	40%	минимальный пресистемный	минимальный пресистемный	минимальный пресистемный
Экскреция почками (% в неизменном виде)	До 50 (р/о) До 75 (п/э)	30 (р/о) 70 (п/э)	35 (р/о) 75 (п/э)	50	60

Примечание: р/о – per os; п/э – парентерально

Фармакокинетика. H₂-гистаминоблокаторы различаются по биодоступности, периоду полувыведения и длительности действия, степени печеночного метаболизма и др. (табл. 41).

Таблица 42

Сравнительная эффективность блокаторов H₂-гистаминорецепторов

Показатель	Циметидин	Ранитидин	Фамотидин
Эквивалентные дозы (мг)	800	300	40
Степень ингибирования продукции H ⁺ за 24 часа	40-60%	70%	90%
Длительность ингибирования ночной секреции (час)	2-5	8-10	10-12

Характеристика препаратов:

Циметидин обладает наименьшей гидрофильностью, что обуславливает короткий T ½ и значимый метаболизм в печени. Подвергаясь метаболизму, активирует микросомальные ферменты цитохрома P-450, что приводит к замедлению скорости метаболических превращений ряда других одновременно применяемых лекарственных препаратов.

С другой стороны, обладая умеренной липофильностью циметидин лучше других H₂-блокаторов проникает в ткани и биологические жидкости (ЦНС, сердце, бронхи, грудное молоко и т.д.). Обладает отрицательными хроно-, инотропными эффектами, угнетает активность микросомальных ферментов печени (удлиняет действие снотворных, транквилизаторов, анаприлина), а также способствует компенсаторному освобождению гистамина (ухудшает

состояние больных детей с бронхиальной астмой). Поэтому у детей циметидин используются редко.

Кроме нарушения функции печени и почек, гематологических изменений, иммунологических отклонений у детей отмечались выраженные нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения.

Большим недостатком циметидина является негативное действие на железы внутренней секреции, что отражается на формировании гонадотропной функции у детей (вытеснение из связи с рецепторами тестостерона), что ведет к у мальчиков - к задержке полового созревания, олигоспермии, импотенции, гинекомастии.

Новые поколения лекарственных средств, таких как ранитидин и, особенно, фамотидин более эффективны и безопасны в детском возрасте, за исключением индивидуальной непереносимости. Они гидрофильные, им не свойственны нежелательные лекарственные взаимодействия (отсутствие влияния на микросомальные ферменты печени), они в меньшей степени проникают в органы и ткани, что снижает частоту и выраженность побочных явлений.

Побочные эффекты (табл. 43):

По механизму развития выделяют 4 группы побочных эффектов:

1. Связанные с селективностью действия отдельных препаратов на H₂-рецепторы и воздействием на H₂-рецепторы локализованные в разных органах.
2. Связанные с нарушением метаболизма андрогенов.
3. Связанные с антисекреторным действием и влиянием на ЖКТ.
4. Связанные с особенностями метаболизма в печени.

Причина нежелательных реакций в том, что H₂-рецепторы широко представлены в клетках печени, эндокринных железах, нервной ткани и даже лимфоцитах.

Таблица 43

Побочные эффекты H₂-гистаминоблокаторов (Леонов М.В., Белоусов Ю.Б., 1996)

Побочные эффекты	Проявления	Причины
Желудочно-кишечные	<ul style="list-style-type: none"> • диарея, запор 	Уменьшение продукции HCl, нарушение превращения пепсиногена в пепсин, угнетение функции поджелудочной железы и выделения желчи.
Гематологические	<ul style="list-style-type: none"> • лейкопения, тромбоцитопения, анемия 	Результат идиосинкразии
Эндокринные	<ul style="list-style-type: none"> • гинекомастия • импотенция • увеличение пролактина в крови 	Вытеснение тестостерона из связи с белками (увеличение [с])
Сердечно - сосудистые	<ul style="list-style-type: none"> • аритмии, гипотония, коронарораспизм, а-в блокада 	Блокада H ₂ -рецепторов миокарда и сосудистой стенки.

Печеночные	<ul style="list-style-type: none"> • увеличение активности трансаминаз • гепатит • взаимодействие с цитохромом P450 	Особенности метаболизма в печени
Неврологические	<ul style="list-style-type: none"> • головная боль, сонливость, психозы 	Результат проникновения через ГЭБ
Дыхательные	<ul style="list-style-type: none"> • бронхоспазм 	Подавление бронхорасширяющих влияний
Синдром отмены	обострение процесса	Резкое прекращение приема препарата

Таблица 44

Взаимодействия блокаторов H₂-гистаминорецепторов

Препарат	Взаимодействующее лекарственное средство	Результат (эффект) взаимодействия
Циметидин	Кетоконазол, антипирин, аминазин, препараты железа	Снижается их всасывание (прием препаратов за 1-2 часа до приема H ₂ -блокаторов).
	Al-Mg-содержащие антациды и сукральфат	Всасывание H ₂ -блокаторов снижается (прием антацидов через 2 часа после H ₂ -блокаторов)
	Хинидин, новокаинамид, сахароснижающие пр-ты	Снижается почечная экскреция (клиренс) и усиливается антиаритмическое и гипогликемическое действие.
	Варфарин и др. кумарины	Усиление антикоагулянтного действия, кровотечения.
	Трициклические антидепрессанты	Передозировка (сухость во рту, нарушения зрения, задержка мочи, тахикардия, ортостатическая гипотония)
	Карбамазепин	Усиление эффекта
	Бензодиазепины (кроме нозепама)	Усиление эффекта
	Дигоксин	Увеличение концентрации СГ и возникновение передозировки
	Теofilлин	Снижение клиренса, увеличение концентрации в 2 раза, передозировка
	Спирт этиловый	Замедление метаболизма и усиление влияния на ЦНС.
Циметидин, Ранитидин	Пропранолол	Снижение пресистемного метаболизма, увеличение концентрации и усиление кардиодепрессивного действия
	Верапамил, дилтиазем, нифедипин	Снижение пресистемного метаболизма, увеличение концентрации в 2 раза, усиление эффектов
	Лидокаин	Увеличение концентрации, передозировка
	Морфин	Передозировка, угнетение дыхания
	Салицилаты	Усиление эффектов

Ликвидация *H.pilori*

Инфекция H.pilori стала часто встречаться и распространяться по всему миру. На Западе 30-50% взрослого населения инфицированы *H.pilori*, особенно пациенты в возрасте 50-55 лет. В развивающихся странах уже к 10-му году жизни инфицированность составляет 90% населения.

H.pilori вырабатывает агрессивные ферменты (уреазу и протеазы), повреждающие защитный слой слизистой желудка (Рис. 15), нарушает секреторные функции

клеток и продукцию слизи (защитный фактор) и т.д. Кроме того, бактерия *H. pylori* усиливает язвообразование при использовании НПВС.

Эрадикационная терапия при язвенной болезни является абсолютно необходимым лечебным мероприятием.

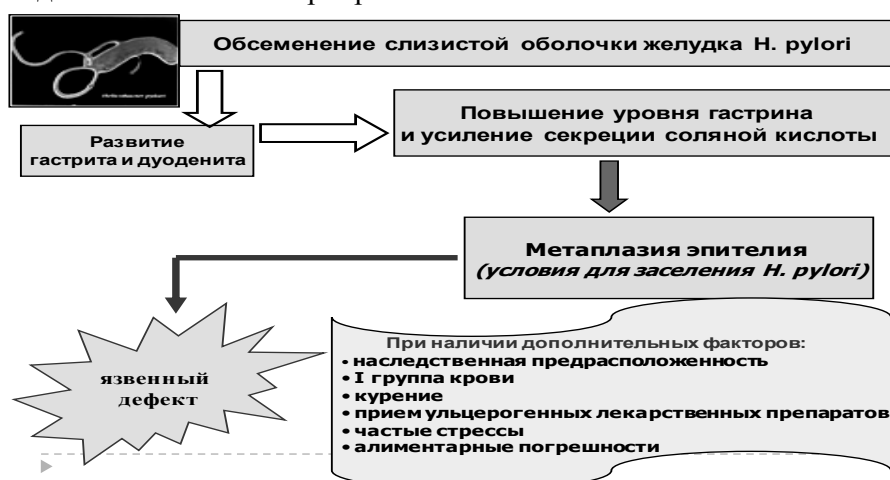


Рис. 19. Механизм развития язвенного дефекта

Схемы антибактериальной терапии язвенной болезни против *H. pylori*

Первым базисным препаратом, содержащим висмут, является Де-нол. Антибактериальное действие Де-нола проявляется в кислой среде при pH 3,5, когда висмут хорошо проникает через слой слизи и приводит к гибели микроорганизмов. Однако монотерапия Де-нолом способствует уменьшению числа бактерий на 30-50%, что указывает на необходимость проведения комбинированной терапии.

В качестве второго препарата, обладающего наибольшей активностью в кислой среде, применяют метронидазол или тинидазол, который увеличивает антимикробный эффект Де-нола.

В качестве третьих препаратов для комбинированной терапии используют полусинтетические пенициллины (амоксциллин), «новые» макролиды (кларитромицин) и тетрациклин.

С целью повышения действия антибиотиков (для повышения pH среды), в схему лечения целесообразно добавлять антисекреторные препараты (омепрозол, H₂-блокаторы).

На основании Маастрихтского соглашения 2000 г. антихеликобактерную терапию принято разделять на два этапа – **терапию первой и второй линии**. Вторая линия проводится при неэффективности терапии первой линии.

1. Тройная терапия препаратами висмута

- Де-нол (коллоидный оксид висмута) по 120 мг 4 раза в день;
- тетрациклин по 250-500 мг 4 раза в день;
- метронидазол по 200-500 мг 3 раза в день;

Курс 1-2 недели. Эффективность 80-89%. Недостаток схемы - снижение эффективности при наличии устойчивости к метронидазолу.

2. Тройная терапия с применением H₂-блокаторов.

- ранитидин по 300 мг 1 раз в день;
- амоксициллин по 2250 мг в день;

- метронидазол по 1500 мг в день.

Курс 2 недели. Эффективность 90%.

3. Тройная терапия с ингибиторами протонного насоса.

- омепразол (лосек) по 20 мг 1-2 раза в день;

• амоксициллин по 750-1500 мг 2 раза в день или кларитромицин - 250 мг 2 раза в день;

- метронидазол по 250-500 мг 2 раза в день.

Курс 2 недели. Эффективность 80-90%. Недостаток схемы - снижение эффективности при наличии устойчивости к метронидазолу.

В случае устойчивости к метронидазолу применяют как вариант:

- омепразол по 20 мг 1-2 раза в день;
- кларитромицин - 250-500 мг 2 раза в день;
- амоксициллин - 1000 мг 2 раза в день;

Курс 1 неделя. Эффективность 88%. Недостаток схемы - снижение эффективности при наличии устойчивости к кларитромицину.

4. Квадротерапия:

- омепразол 20 мг 2 раза в день;
- Де-нол (коллоидный оксид висмута) по 120 мг 4 раза в день;
- тетрациклин по 500 мг 4 раза в день;
- метронидазол по 500 мг 3 раза в день.

Курс 1-2 недели. Эффективность 96 %, несмотря на резистентность к метронидазолу.

Рекомендуемые у взрослых схемы лечения и третичной профилактики в детском возрасте не всегда оказываются эффективными и обоснованными.

Препараты, которые применяются для эрадикации *H. pylori* у детей:

1. Препараты висмута (Де-нол, отечественный препарат **Гастронорм**) в разовой дозе 4 мг на 1 кг массы дважды в день, или по 120 мг 2 раза в день (до 7 лет), 240 мг 2 раза в день (после 7 лет).

2. Антибиотики:

• **амоксициллин** (*флемоксин - солютаб*) в СД – 1,0-2,0. Для детей до 7 лет 500 мг 2 раза в день, после 7 лет 1000 мг 2 раза в день.

• **кларитромицин** (*клацид*) – по 7,5 мг/кг массы тела в сутки в 2 приёма (не более 500 мг/сут.).

• **рокситромицин** – 5-8 мг на 1 кг веса в сутки в 2 приёма (максимальная доза – до 300 мг).

3. **Метронидазол** 250 (до 7 лет) 500 мг (после 7 лет) 2 раза в день или 20-40 мг на 1 кг веса

4. **Нитрофураны:** фуразолидон по 0,05-0,1 г 4 раза в день (до 20 мг на 1 кг веса в сутки)

Имеются сведения о невозможности применения тетрациклина для эрадикации инфекции *H. pylori* у детей до 12 лет, а применяемый для лечения метронидазол все чаще оказывается малоэффективным в связи с развитием микробной резистентности, поэтому педиатры вновь стали использовать фуразолидон и фурагин.

После окончания антихеликобактерной терапии могут назначаться на 3-4 недели:

Цитопротекторы: смекта, сукральфат (вентер), препараты корня солодки (ликвиритон);

Репаранты: облепиховое масло, солкосерил и др.

Прокинетики: домперидон (мотилиум) показаны при нарушениях моторики (рефлюксы, дуоденостаз) на 10-14 дней;

Седативные препараты: персен – на 3 недели; водная настойка валерианы

Антистрессовые средства (сибазон) – на 3 недели. При астенодепрессивных проявлениях у детей старшего возраста и подростков может назначаться мягкий антидепрессант растительного происхождения – деприм по 1-2 таблетки в сутки в первую половину дня.

Симптоматическое лечение назначается при наличии остаточных проявлений болевого и диспепсического синдромов: спазмолитики (дротаверин, галидор, М₂-холинолитики) на 10-15 дней, поливитаминные препараты — до 4 недель.

Характеристика противоязвенных препаратов.

Пирензепин (гастроцепин) - производное бензодиазепина. Селективный блокатор М₁ – холинорецепторов обкладочных и основных клеток, оказывающий только периферическое действие. Угнетает секрецию соляной кислоты и пепсиногена, снижает выделение гастрина и оказывает защитное действие на слизистую оболочку желудка.

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме внутрь - 25-35%. Незначительно (на 10%) связывается с белками плазмы. Почти не метаболизируется и выделяется почками в неизменном виде. Период полувыведения имеет индивидуальные вариации от 8 до 20ч.

Фармакодинамика. Блокирует М₁-холинорецепторы парасимпатических ганглиев желудка. Угнетает секрецию соляной кислоты и пепсиногена, снижает выделение гастрина. Оказывает защитное действие на слизистую оболочку желудка.

Дозировка: детям дошкольного возраста 1/2 табл.(0,0125 г) 2 раза в день и школьникам по 1 табл. (0,025 г) 2 раза в день.

Де-нол (гастронорм). В кислой среде желудка образует нерастворимые висмута-белковые комплексы, которые при соприкосновении с поврежденными участками слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки образуют защитную пленку на поверхности язв и эрозий.



Обладает бактерицидным действием по отношению к *Helicobacter pylori* и гастропротективным действием.

Сукральфат (*вентер*) - гастропротектор, выполняющий защитные функции. Не всасывается в ЖКТ и в кислой среде желудка образует клейкую полимерную пастообразную массу, которая обладает щелочными свойствами. Избирательно связывается с некротизированной тканью изъязвленных участков ЖКТ и препятствует воздействию кислоты, пепсина, и желчи на пораженные участки. Непосредственно связывает желчные кислоты. Принимают на пустой желудок по 1 грамму 4 раза в день или по 2,0 2 раза/сутки за час до еды и перед сном. Суточная доза- 8 гр.

Действует только при кислой реакции, поэтому не рекомендуется сочетание с антацидами и H₂-блокаторами. Нарушает всасывание тетрациклина.

Продолжительность действия 5 часов. Назначается детям после 4 лет (!)– до еды по 0.5 г – 1.0 г. 4 раза в сутки (в т.ч. 1 раз на ночь) на протяжении 4-6 недель.

Побочные явления: запоры, сухость во рту. Противопоказан при беременности, кровотечениях из ЖКТ, детском возрасте (до 4 лет).

Мизопростол (*сайтотек*) - синтетический аналог простагландина I₁

Особенности:

1. Угнетает секрецию соляной кислоты.
2. Повышает продукцию слизи и бикарбоната.
3. Проявляет цитопротективное действие.
4. Рекомендуется использовать совместно с НПВС для предупреждения их ulcerогенного действия.

5. Быстро всасывается из ЖКТ, T_{1/2} -1 час, длительность действия не более 4 часов.

Омепразол (*омез, омезол*) - ингибитор «протонового насоса» (H⁺ - K⁺ - Na АТФ-азы). Блокирует конечную стадию образования соляной кислоты и выделение пепсина. Является одним из наиболее сильных ингибиторов желудочной секреции. Угнетает ночную и стимулированную желудочную секрецию на 90-100%. Связывается с белками плазмы крови на 95-96%. Действует до 24 часов. Назначается детям до 10 лет по 0,5-1,5 мг/кг утром и вечером (10 мг 2 раза в день). Старше 10 лет – по 20 мг 2 раза в день. Курс лечения около 2 недель.

Более эффективны современные препараты – лансопразол, рабепразол, некسيوم и др., но в педиатрической практике еще недостаточно апробированы, и поэтому могут применяться только у подростков.

Карбеноксолон - повышает продукцию кишечной слизи и увеличивает ее вязкость, ингибирует ферменты, инактивирующие простагландины.

Хорошо всасывается из ЖКТ, имеет кишечно-печеночную рециркуляцию. Обладает рядом побочных эффектов, связанных с его альдостероноподобным действием – гипертензия, гипокалиемия, отеки.

Антацидные препараты – средства, нейтрализующие соляную кислоту и снижающие кислотность желудочного сока. Оказывают также адсорбирующее и обволакивающее действие.

Системные антациды – средства, способные всасываться, а потому не только дающие эффекты в желудке, но и способные привести к развитию алкалоза в организме в целом.

Не системные антациды – не всасываются, а потому способны нейтрализовать кислотность только в желудке, не влияя на кислотно-основное состояние организма. Действие несистемных антацидов развивается медленнее, но оно более продолжительное.

Классификация антацидов:

Монокомпонентные препараты:

<i>Алюминий-содержащие</i>	<i>Магнийсодержащие</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. фосфалюгель 2. актал 3. рокжель 4. гастривил 5. гелюсил 	<ul style="list-style-type: none"> • магневое молочко • магалфил 400
<i>Применяются при склонности к поносам по 1 доз. ложке 3-4 раза в день в между приемами пищи и на ночь</i>	<i>при склонности к запорам – по 1 доз. ложке 3-4 раза в день и на ночь</i>

Комбинированные препараты:

1. Альмагель
2. Маалокс (сусп., таб.)
3. Гастал
4. Мегалак
5. Намагел черри
6. препараты нового поколения: Топалкан, Протаб

Препараты с антацидным и вяжущим действием: викаир

Препараты с антацидным, вяжущим, противовоспалительным и спазмолитическим действием: викалин.

Характеристика некоторых антацидных препаратов (табл. 45)

Гидрокарбонат натрия ($NaHCO_3$). Как антацидное средство в педиатрии не используется.

При приеме внутрь действует быстро, но вызывает вторичную секрецию CO_2 (!). Применяется в/в для коррекции метаболического ацидоза (отравления, шок, интоксикации и др.) и в ингаляциях для разжижения мокроты.

Карбонат кальция у детей применяют также редко, т. к. он может вызвать слабость, рвоту, головную боль, гиперкальциемию, алкалоз.

Более предпочтительным в детском возрасте является медленное и постепенное снижение кислотности с одновременным усилением резистентности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

В педиатрии отдают предпочтение антацидам, которые не всасываются. Из *антацидных средств* у детей применяют препараты, не изменяющие кислотно-щелочное равновесие.

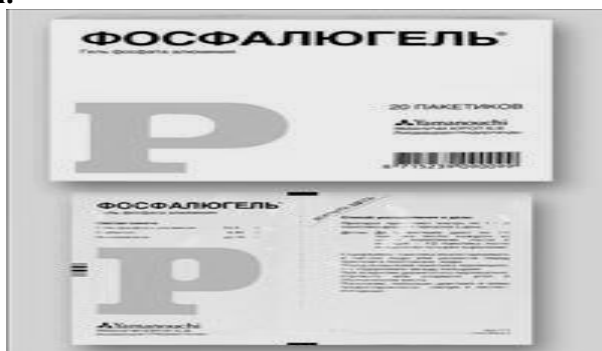
Альмагель. Комбинированный препарат гидроокиси алюминия и гидроокиси магния.



Назначают через 1,5-2 ч. после приема пищи или на ночь. Перед употреблением препарат взбалтывают. Разовая доза для детей до 10 лет – ½ чайн. ложки; 10-15 лет – 1 чайн. ложка.

Маалокс. Сочетание альгедрата и магния гидроксида. Применяется как адсорбирующее, обволакивающее и антацидное. Детям назначают в виде суспензии по 1 чайн. ложке 3 раза в сутки.

Фосфалюгель (коллоидный фосфат Al). Имеет большую буферную емкость и тройной лечебный эффект: **антацидный, обволакивающий и адсорбирующий.**



Антацидный эффект достигается менее чем за 10 минут. Не влияет на метаболизм фосфора. Адсорбирующие свойства фосфалюгеля позволяют удалять из ЖКТ различные бактерии, вирусы, токсины и т.д.

Гели пектина образуют мукоидный, антисептический защитный слой в ЖКТ и ослабляет болевые ощущения.

Фосфалюгель можно назначать совместно с циметидином, кетопрофеном, преднизолоном, амоксициллином.

При одновременном применении с фуросемидом, тетрациклином, дигоксином, изониазидом, индометацином - фосфалюгель назначают через 1-2 часа после них. Возможно периодическое применение при беременности и лактации.

Гастал. (состав: гель гидроксида алюминия-магния карбоната 450 мг, магния гидроксид 300 мг, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, маннит, лактоза, крахмал, ароматизатор вишня).



Характерно быстрое наступление эффекта и длительное действие (до двух часов). Детям 6–12 лет рекомендуется принимать половину дозы для взрослых (½ - 1 таб.) 4-6 раз в сутки. Таблетки следует медленно рассасывать до полного растворения, не глотать целиком.

Топалкан (альгиновая к-та + коллоидный гидроксид Al + гидрокарбонат Mg + гидратированный кремний).

Обладает вспенивающим эффектом, формирует гель на поверхности жидкого содержимого желудка, покрывает слизистую. Действует быстро (5-15 минут) и длительно (2-4 часа).

При длительном приеме Al/Mg - содержащие антациды нарушают функцию кишечного барьера для алюминия и в плазме возрастает его концентрация, что приводит к гипофосфатемии и развитию энцефалопатии, остеомаляции, а также нарушать функцию почек.

Эффективность действия антацидов возрастает при их сочетании с цитопротекторами, которые защищают слизистую желудка от действия факторов агрессии.

Таблица 45

Сравнительная характеристика противоязвенных препаратов

Группа (препарат)	Факторы агрессии			Факторы защиты		H. pilori
	HCl	Пепсин	Цитотоксин	Синтез Pg	Секреция H ₂ CO ₃	
Антациды (гидроокись Al) и др	↓	↓	↓↓	↑	↓	—
Антагонисты H ₂ -гистаминорецепторов	↓↓	↓	—	—	—	—
M-холиноблокаторы	↓	—	—	—	—	—
Омепрозол	↓↓↓	↓	—	—	—	—
Синтетический Pg (мизопростол/сайтотек)	↓	—	—	↑↑	↑	—

Сукральфат	—	↓	↓	↑?	↑	—
Висмут (Де-нол)	—	↓	—	↓?	↑	↓↓

Многие противоязвенные препараты способны вызывать проблемы при длительном применении. Так, омепрозол не пригоден для длительного применения в связи со значительной гипергастринемией. В результате чего происходит гиперплазия клеток слизистой желудка (возможность появления канцерогенеза), а Де-нол вызывает токсическую энцефалопатию.

Лишь современные H₂-блокаторы (II и III поколения) достаточно безопасны при длительном, многолетнем применении. Фамотидин имеет преимущества в противорецидивном лечении из-за низкой частоты побочных эффектов, хорошей переносимости и отсутствием взаимодействий с лекарственными препаратами.

13.3. Средства, влияющие на функцию печени и поджелудочной железы

Желчегонные средства обычно хорошо переносятся детьми и назначаются по тем же показаниям, что и взрослым.

В детской практике, особенно в неонатальный период, находят довольно широкое применение средства, способные индуцировать синтез ферментов печени, участвующих в инактивировании экзогенных и эндогенных веществ, в частности, билирубина.



Наибольшее практическое значение имеют *фенобарбитал* и *зиксорин*. При гипербилирубинемии у новорожденных наиболее опасна билиру-

биновая энцефалопатия (ядерная желтуха), связанная с повышением проницаемости ГЭБ у этих детей. При выявлении антигенной несовместимости между матерью и плодом фенобарбитал назначают за 10-12 дней до родов. Ребенку этот препарат назначают сразу после рождения в течение 3-7 дней.

Нежелательным является ускорение при этом метаболизма витамина Д, фолиевой кислоты, тироксина, стероидных гормонов.

Зиксорин меньше, чем фенобарбитал, угнетает ЦНС. Беременным препарат назначают за 24 ч. до родов, новорожденному – на вторые сутки после рождения в течение 2-5 дней.

Миотропные спазмолитики (рис. 20).

Дротаверин (но-шпа). Миотропный спазмолитик назначается в возрасте от 6 до 12 лет в таблетках по 20 мг 1-2 раза в сутки. Детям старшего возраста разовая доза до 40 мг. При выраженном болевом синдроме назначают в/м и в/в.

Галидор. Назначают внутрь, по 100-200 мг (1-2 табл.) 1-2 раза в сутки на протяжении 3-4 нед. потом переходят на поддерживающую терапию по 100 мг 2 раза в сутки. Детям дошкольного возраста 50 мг 2 раза в день, школьникам 50-100 мг 2-4 раза в день. Максимальная суточная доза – 400 мг. В тяжёлых случаях - в/в медленно, капельно в физиологическом растворе по 50-100 мг 1-2 раза в сутки, в/м 50 мг 1-2 раза в сутки. Средняя продолжительность курса - 3-4 нед.

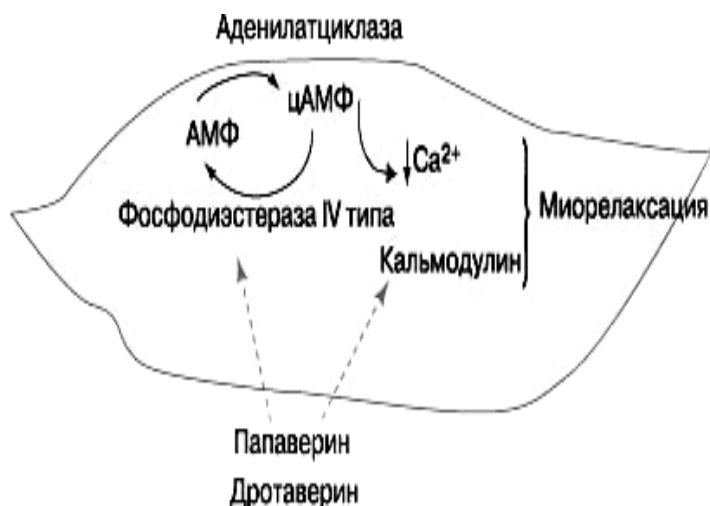


Рис. 20. К механизму действия миотропных спазмолитиков

Лечение панкреатита у детей

В настоящее время в распоряжении педиатра имеется большое число ферментных препаратов, отличающихся по количеству элементов входящих компонентов, энзимной активности, способу производства и формам выпуска.

Все ферменты можно условно разделить на 2 группы: панкреатин в чистом виде и панкреатин + компоненты желчи + гемицеллюлоза. Основным компонентом всех ферментных препаратов, изготовленных из животного сырья, является панкреатин (содержит три фермента: липазу, протеазу и амилазу). Считается эффективным, если в 1 г панкреатина содержится около 40 000 ЕД липазы.

Основные принципы лечения:

Панкреатическая диета (протертая модификация диеты 5 по Певзнеру). В тяжелых случаях исключается питание через рот.

Нутритивная поддержка осуществляется смесями для парентерального питания. В менее тяжелых случаях первые 1-3 дня достаточно воздержаться от приема пищи. Затем разрешается некрепкий несладкий чай с сухарями, компот из сухофруктов, белый хлеб, молоко, галетное печенье, отвар шиповника. Постепенно диету расширяют.

Купирование болевого синдрома. Парентеральное введение спазмолитиков - но-шпы, папаверина, галидора, холинолитиков (платифиллин, метацин и др.). Наркотические анальгетики не назначают т.к. они могут усиливать спазм сфинктера Одди и повышать давление в протоках железы

Подавление желудочной секреции. С этой целью применяют *блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов* - ранитидин, фамотидин, *блокаторы H⁺ - K⁺АТФ-азы* (омепразол, лансопризол и др), *антациды* - маалокс, ренни, гастрал, алмагель и др. Курс лечения антацидами 3-4 недели.

Ингибиторы протеолиза (*контрикал, гордокс*) для уменьшения ферментной интоксикации. Использование антипротеаз в педиатрии целесообразно на начальных этапах панкреатита, т.к. подавляя трипсиновую и кининовую активность, они предотвращают формирование системных осложнений.

Ингибиторы секреции поджелудочной железы. Наиболее эффективны аналоги эндогенного соматостатина – ингибитора экзокринной и эндокринной функции поджелудочной железы: *сандостатин* 50- 500 мкг/мл (курс 5-7 дней) и *октреотид* 100 мкг/мл. Применение октреотида у детей при остром и хроническом панкреатите в фазу обострения дает возможность быстро купировать боль и снизить ферментативную активность.

Ферментная терапия проводится препаратами, не содержащими желчь: *панкреатин, панзинорм, фестал, панцитрат, ликреаза, мезим-форте и др.*

В период обострения хронического панкреатита назначение панкреатических ферментов способствует созданию режима функционального покоя для поджелудочной железы. В период ремиссии заместительная ферментная терапия направлена на ликвидацию нарушений абсорбции жиров, белков и углеводов, которые наблюдаются при тяжелом течении панкреатита.

Панкреатические ферменты применяются во время еды: либо вся доза непосредственно перед приемом пищи, либо в 2 приема (перед едой и между первым и вторым блюдом). Панкреатические ферменты нельзя

назначать после еды. Ориентировочная доза определяется по активности липазы в препарате. На прием пищи назначают 4000-8000 МЕ липазы детям 1-6 лет и 8000-12 000 детям 7-12 лет.

Грозным осложнением длительной неадекватной терапии панкреатическими ферментами у детей являются стриктуры кишечника.

Антибактериальная терапия проводится с целью профилактики инфекционных осложнений и борьбы с ними. Карбапенемы (имипенем), хинолиновые препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин), цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим). Аминогликозиды назначаются редко, из-за малой эффективности.

Инфузионная терапия: внутривенное введение 5% глюкозы, солевых растворов (физраствор) и коллоидов (реополиглюкин, альбумин, плазма).

Симптоматические средства (назначаются при наличии показаний):

- противорвотные препараты - ондансетрон.
- транквилизаторы, антидепрессанты.
- прокинетики назначаются при явлениях дуоденостаза (предпочтение отдается **домперидону**, как селективному препарату с минимальными побочными эффектами со стороны ЦНС).

Тестовые задания по теме «Средства, влияющие на функцию органов пищеварения»

1. Укажите правильный ответ. Инсулин:

1. средство, повышающее аппетит
2. средство, снижающее аппетит
3. средство заместительной терапии
4. «Холеретик»

2. Укажите правильные ответы. Фепранон:

1. производное ГАМК
2. производное фенилалкиламинов
3. анорексигенное средство
4. антацидное средство
5. слабительное средство

3. Укажите правильный ответ. Препарат «Альмагель»:

1. «холеретик»
2. «холекинетик»
3. адаптогенный препарат
4. антацидный препарат

4. Укажите правильный ответ. Пирензепин:

1. простагландин
2. тотальный М – холиноблокатор
3. селективный М₁- холиноблокатор
4. ганглиоблокатор

5. антагонист H₂- гистаминоблокатор.

5. Укажите правильный ответ. Циметидин:

1. слабительное, содержащее антрагликозиды
2. простагландин
3. антагонист H₁- гистаминорецепторов.
4. антагонист H₂- гистаминорецепторов
5. селективный M₁- холиноблокатор

6. Установите соответствие.

<i>Фармакологическая группа</i>	<i>Препараты</i>
1. M – холиноблокаторы	А) пирилен
2. H ₂ - гистаминоблокаторы	Б) пирензепин
3. Ганглиоблокаторы	В) атропина сульфат
	Г) ранитидин
	Д) циметидин

7. Укажите правильный ответ. Магния окись:

1. «холекинетик»
2. слабительное средство
3. антацидное средство
4. гастропротектор

8. Установите соответствие.

<i>Фармакологическая группа</i>	<i>Препараты</i>
1. Стимуляторы образования желчи («холеретики»)	А). холосас
	Б). оксафенамид
	В) атропина сульфат
2. Способствующие выделению желчи («холекинетики»)	Г) магния сульфат
	Д) к-та дегидрохолевая
	Е) папаверина гидрохлорид

9. Установите соответствие.

<i>Группа гастропротекторов</i>	<i>Препараты</i>
1. Обеспечивают механическую защиту слизистой желудка (язвы)	А) ДЕ-НОЛ
	Б) Карбеноксолон
2. Повышающие защитную функцию слизистого барьера и устойчивость слизистой	в) мизопростол (сайтотек)
	г) сукральфат (вентер)

10. Установите соответствие:

<i>Группа противорвотных средств</i>	<i>Препарат</i>
1. Блокаторы центральных M-холинорецепторов	А) Дипразин
2. Блокаторы H ₁ -гистаминорецепторов	Б) Скополамин
3. Блокаторы дофаминовых рецепторов	В) Этаперазин
	Г) Церукал

11. Укажите правильные ответы. Контрикал:

1. стимулирует секрецию поджелудочной железы
2. является средством заместительной терапии
3. угнетает секрецию поджелудочной железы
4. стимулирует образование желчи
5. ингибитор протеолитических ферментов

12. Укажите правильный ответ. Панкреозимин:

1. способствует образованию желчи
2. способствует выделению желчи
3. является антацидным средством
4. средство заместительной терапии при панкреатитах

13. Установите соответствие.

Группа слабительных средств

1. Действующие на протяжении всего кишечника
2. Действующие в толстом кишечнике

Препараты

- а). магния сульфат
- б). экстракт крушины
- в). препараты сенны
- г). масло касторовое
- д). фенолфталеин (пурген)

14. Укажите правильный ответ. Изафенин – это:

1. препарат растительного происхождения
2. препарат животного происхождения
3. препарат, содержащий антрагликозиды
4. синтетический препарат

15. Укажите ошибку. Показания к применению солевых слабительных:

1. остро возникающие запоры
2. отравления химическими веществами
3. пищевые отравления
4. токсикозы беременности
5. процесс дегельминтизации

16. Установите соответствие:

Группы противорвотных средств

1. М-холиноблокаторы
2. антигистаминные
3. нейролептики

препараты

- а) этаперазин
- б) трифтазин
- в) галоперидол
- г) «азрон»
- д) скополамин
- е) дипразин

17. Установите соответствие среди средств, угнетающих секрецию хлористоводородной кислоты в желудке:

Холиноблокаторы

1. М-холиноблокаторы неизбирательного периферического действия
2. Селективный М₁-холиноблокатор
3. Ганглиоблокаторы (Н-холиноблокаторы)

Препараты

- А) пирензепин
- Б) атропина сульфат
- В) метацин
- Г) пирилен
- Д) бензогексоний

18. Укажите правильный ответ. К всасывающимся антацидам относится:

- 1) алмагель
- 2) фосфалюгель
- 3) гастал

- 4) маалокс
- 5) натрия гидрокарбонат

19. Укажите правильный ответ. Холензим относится к группе средств:

- 1) угнетающих моторику кишечника
- 2) повышающих аппетит
- 3) желчегонных
- 4) гепатопротекторов
- 5) понижающих секрецию желез желудка.

20. Укажите соответствия в выборе препаратов терапии гиперацидных состояний:

фармакологические группа	препараты
1. М-холиноблокаторы	А. атропин
2. H ₂ -гистаминоблокаторы	Б. метацин
3. Ганглиоблокаторы	В. циметидин
4. Блокаторы H ⁺ помпы	Г. пирензепин
	Д. бензогексоний
	Е. ранитидин
	Ж. омепразол

21. Солевое слабительное, при парентеральном назначении которого отмечается седативный и гипотензивный эффект, это: _____ (впишите по-русски недостающее слово)

22. Укажите правильные ответы. Антацидными средствами являются:

- 1. магнезия окись
- 2. фосфалюгель
- 3. алюминия гидроокись
- 4. пирензепин
- 5. натрия гидрокарбонат
- 6. альмагель

23. Установите соответствие:

Группы препаратов, содержащие:	Лекарственные средства:
А) желчь	1. Аллохол
Б) желчные кислоты	2. кислота дегидрохолевая
В) соли желчных кислот	3. Холензим
	4. дехолин

24. Укажите правильные ответы. Показания к применению контрикала:

- 1. острый панкреатит
- 2. хронический панкреатит
- 3. гиперацидный гастрит
- 4. панкреанекроз
- 5. хронический гепатит

25. Тиэтилперазин и метоклопрамид относятся к группе _____ средств и по механизму действия являются блокаторами _____.

26. Задача: Больному с гипоацидным гастритом с целью диагностики подкожно ввели вещество, которое способствовало увеличению желудочной секреции. Однако после введения данного вещества у больного появились побочные явления - понижение

артериального давления, зуд и отечность лица.

- А). Какое вещество вводили больному?
- Б). Какие еще препараты можно вводить с диагностической целью?

27. Укажите правильные ответы. При спастических состояниях кишечника применяют:

- 1. но-шпа
- 2. атропин
- 3. прозерин
- 4. бисакодил
- 5. платифиллин
- 6. оксафенамид

28. Установите соответствие:

Группы слабительных:

- А) солевые
- Б) органические синтетические
- В) растительные, содержащие антрагликозиды

Препараты:

- 1. корень ревеня
- 2. сенейда
- 3. кора крушины
- 4. магния сульфат
- 5. натрия сульфат
- 6. бисакодил
- 7. изафенин

29. Укажите правильные ответы. Средства заместительной терапии при недостаточной секреции желез желудка:

- 1. пепсин
- 2. сок желудочный натуральный
- 3. ацидинпепсин
- 4. аллохол
- 6. альмагель
- 7. абомин

30. Укажите ошибку При хроническом панкреатите используют:

- 1. Мезим; 2. Дигестал; 3. Фестал; 4. Панкреатин; 5. Панзинорм; 6. Контрикал.

31. Задача: Больному язвенной болезнью желудка назначили препарат, который уменьшил боли, но появилось сердцебиение, сухость во рту.

- А) Какой препарат был назначен?**
- Б) Причина побочных эффектов?**
- В) Препарат замены селективного действия.**

32. Укажите ошибку Показания к применению солевых слабительных:

- 1. остро возникающие запоры
- 2. пищевые отравления
- 3. отравления химическими веществами
- 4. токсикозы беременности
- 5. процесс дегельминтизации

33. Ингибитор протонного насоса (K^+/H^+ -АТФ-азы) – это _____
(впишите по-русски название препарата)

34. Установите соответствие:

Группы противорвотных средств

- А) М-холиноблокаторы
- Б) антигистаминные
- В) нейролептики

Препараты:

- 1. этаперазин
- 2. трифтазин
- 3. галоперидол
- 4. «аэрон»
- 5. скополамин
- 6. дипразин
- 7. димедрол

35. Для терапии острого панкреатита используют отечественный антиферментный препарат – _____, который является ингибитором _____ ферментов

36. Задача: Больной, страдающий язвенной болезнью желудка, длительно, самостоятельно принимал антацидное средство. В связи с этим начал отмечать появление тошноты, боли в животе. При обследовании выявлены явления значительного алкалоза.

- А). Какое вещество принимал больной?
- Б). С чем связаны эти нежелательные побочные эффекты?
- В) Какими препаратами лучше заменить указанное средство?

37. Мизопростол – это синтетический аналог _____, входит в группу средств _____ секрецию желез желудка и обладающий _____ действием.

38. Укажите ошибки. Противопоказания к применению антацидных средств:

- 1. гипоацидные гастриты
- 2. гиперацидные гастриты
- 3. энтериты
- 4. колиты
- 5. атония кишечника
- 6. язвенная болезнь желудка и 12-й кишки

39. Укажите ошибку. Показания к применению панкреатина, панзинорма:

- 1. хронические панкреатиты
- 2. гиперацидный гастрит
- 3. ахилия
- 4. хронический энтероколит
- 5. заболевания печени

40. Установите соответствие:

Основные показания к применению

- А) хронические запоры вследствие атонии толстого кишечника
- Б) запоры при обострении язвенной болезни и гиперацидных состояниях
- В) геморрой и проктит
- Г) запор при спастическом состоянии толстого кишечника

Препараты:

- 1. оксид магния
- 2. растительные препараты содержащие антрагликозиды
- 3. магния карбонат
- 4. М-холиноблокаторы
- 5. вазелиновое масло
- 6. миоспазмолитики
- 7. слабительные минеральные воды

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1	21	магния сульфат
2	2, 3	22	1, 2, 3, 5, 6
3	4	23	А-1, 3; Б-2; В-4
4	3	24	1, 4
5	4	25	Противорвотных средств, D ₂ -дофаминорецепторов
6	1-Б, В; 2-Г, Д; 3-А	26	А) гистамин Б) пентагастрин, кофеин
7	3	27	1, 2, 5
8	1-А, Б, Д; 2-В, Г, Е	28	А-4, 5; Б-6, 7; В-1, 2, 3
9	1-А, Г; 2-Б, В	29	1, 2, 3
10	1-Б; 2-А; 3-В, Г	30	6
11	3, 5	31	А) М - холиноблокатор (атропин) Б) блокируя вагус, вызывает тахикардию и снижает секрецию всех желез. В) селективный М ₁ - холиноблокатор - пирензепин, не дает указанных побочных эффектов.
12	2	32	4
13	1-А, Г; 2-Б, В, Д	33	омепразол
14	4	34	А-4, 5; Б-6, 7; В-1, 2, 3
15	4	35	контрикал, протеолитических
16	1-Г, Д; 2-Е; 3-А, Б, В	36	А) Натрия гидрокарбонат Б). Na ₂ HCO ₃ вызывает образование CO ₂ и провоцирует повторную секрецию. Прекрасно всасываясь, дает системный алкалоз. В). магния оксид, алюминия гидроокись, альмагель и др
17	1-Б, В; 2-А; 3-Г, Д	37	РgE; понижающих; гастропротективным
18	5	38	2, 6
19	3	39	2
20	1-А, Б, Г; 2-В, Е; 3-Д 4-Ж	40	А-2; Б-1, 3; В-5, 7; Г-4, 6

14 Средства, влияющие на процессы свертывания крови

Свертываемость крови (ГЕМОСТАЗ) – защитная реакция организма, в которой принимают участие большое количество различных факторов свертывания плазмы крови, ее элементов и тканей.

Причины нарушения свертывания крови у детей:

1. генетическая недостаточность факторов коагуляции крови (гемофилия);
2. патологии или снижения числа тромбоцитов (болезнь Виллебранда, болезнь Верльгофа – тромбоцитопеническая пурпура);
3. гипо и апластические анемии, лейкоз;
4. дефицит витамина К (особенно в период новорожденности);
5. прием некоторых лекарств, например салицилатов ребенком или кормящей его матерью;

б. диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВСК) – наиболее опасно для детей.

Начальным механизмом свертывания крови является повреждение кровеносных сосудов (система быстрого гемостаза). Механизм свертывания крови осуществляется в 3 стадии:

1. образование активного тромбопластина;
2. превращение протромбина в тромбин;
3. превращение фибриногена в фибрин.

Выделяют **сосудисто-тромбоцитарный гемостаз** (рис. 21), обеспечивающий прекращение кровотечений из микроциркуляторных сосудов путем образования тромбоцитарных тромбов.

*Пусковым фактором является активный тромбопластин, который выходит из лизированных тромбоцитов, когда они прилипают к сосудистой стенке в месте нарушения ее целостности. Агрегация (слипание) тромбоцитов регулируется системой **тромбоксан – простагландин**:*

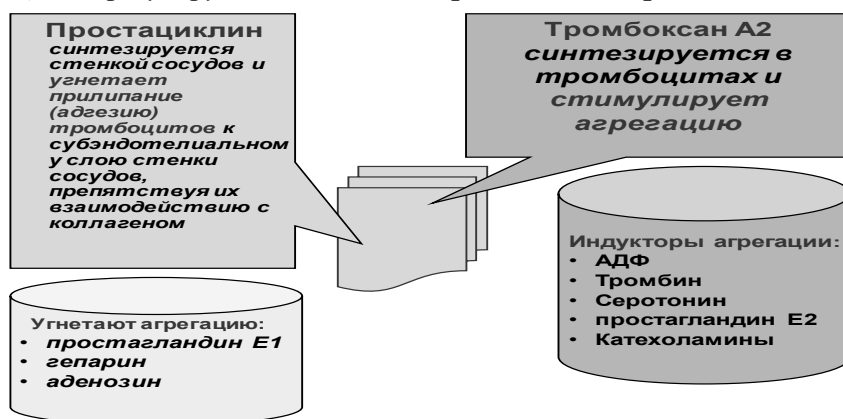


Рис. 21. Схема первичного гемостаза

Коагуляционный (ферментативный) гемостаз – обеспечивает остановку кровотечений путем образования фибринового тромба (остановка кровотечений в крупных сосудах)

Протекает в три фазы (рис. 22):

1. **ФАЗА.** Формирование **тромбоцитарной и эритроцитарной протромбиназы** (процесс запускается тканевым тромбопластином).
2. **ФАЗА.** Появление протромбиназы означает начало второй фазы свертывания крови - образования тромбина (процесс идет мгновенно - 2-5 секунд).
3. **ФАЗА.** Коагуляция. Под влиянием тромбина в третьей фазе происходит превращение фибриногена в фибрин. Образование фибрина и завершает образование кровяного тромба.

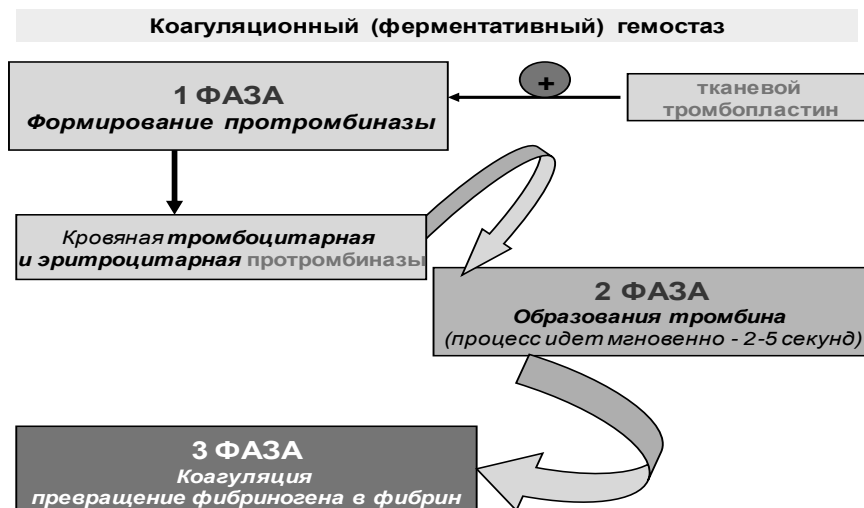


Рис. 22. Схема коагуляционного гемостаза

Кроме того, агрегатное (жидкое) состояние крови обеспечивает **противосвертывающая система (фибринолиз)** – процесс расщепления фибрина, составляющего основу тромба. Повышение фибринолиза эффективно препятствует развитию тромбоза

Процесс фибринолиза активируется в самом начале свертывания крови фактором XII и состоит в превращении неактивного плазминогена в протеолитический фермент плазмин.

Таким образом, агрегатное состояние крови обеспечивается динамическим равновесием потенциалов свертывающей и противосвертывающей систем.

В процессе лечения больных детей с этими состояниями используют **две основных группы средств** (рис. 23): лекарственные средства, понижающие свертываемость крови (**антитромботические средства**) и лекарственные средства, способствующие свертыванию крови (остановке кровотечений) – **гемостатики**.

14.1. Лекарственные средства, понижающие свертываемость крови (антитромботические средства)

1. Антикоагулянты:

а) прямого действия (*гепарин и его препараты, гирудин, цитрат натрия, антитромбин III*)

б) непрямого действия (*неодикумарин, синкумар, фенилин, фепромарон*).

2. Активаторы фибринолизина (фибринолитики):

а) прямого действия (*фибринолизин/плазмин*);

б) непрямого действия (*стрептолиаза, стрептокиназа, урокиназа*)

3. Ингибиторы агрегации (антиагреганты):

а) тромбоцитарные (*АСК, дитиридамол, тиклопидин*)

б) эритроцитарные (*пентоксифиллин, реополиглюкин*)

Лекарственные средства, влияющие на свёртывание крови

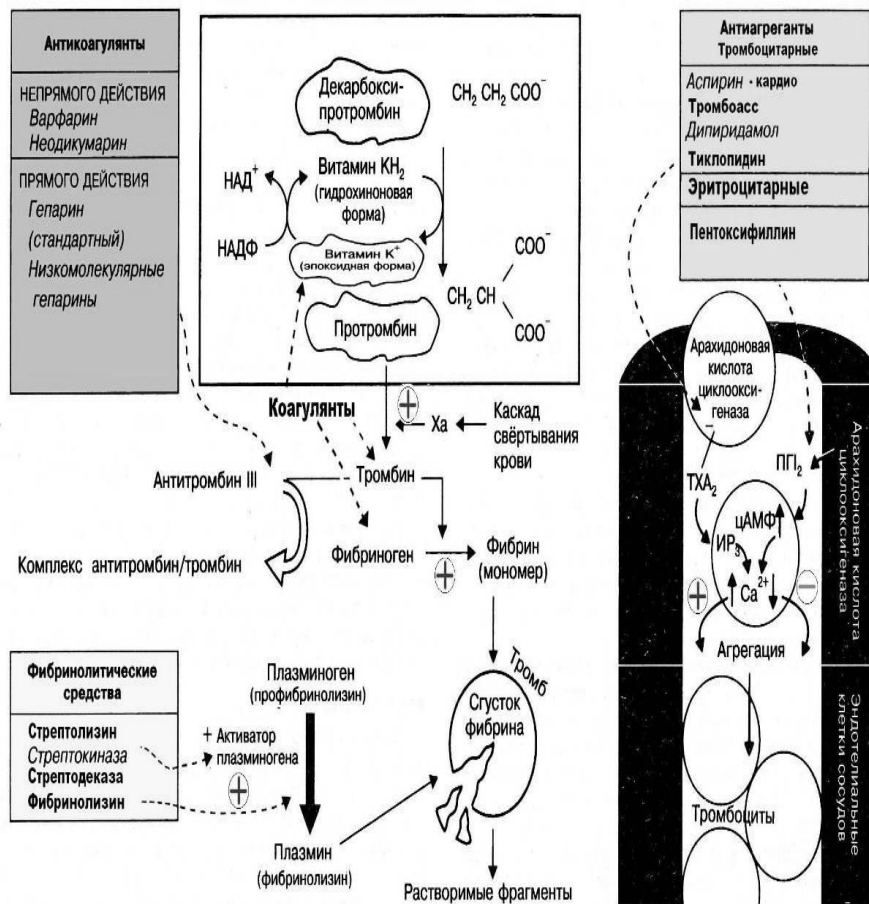


Рис. 23. Классификация и механизм действия лекарственных средств, влияющих на свертывание крови

Антикоагулянты. Их применяют при явлениях гиперкоагуляции (лечение и профилактика тромбозов и тромбоземболий). Наиболее опасно у детей диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВСК). Преимущественно оно наблюдается у новорожденных и детей до года, но может быть и в старшем возрасте. Возникает ДВСК при замедлении кровотока, гипоксии, ацидозе, тромбозе, подавлении фибринолиза, нейротоксикозах, менингококцемии, тяжелых гастроэнтеритах, молниеносной пурпуре (например, в процессе выздоровления от скарлатины и других инфекционных заболеваний).

Из антикоагулянтов особенно большое значение в педиатрии имеет гепарин.

Гепарин - естественный противосвертывающий фактор, вырабатывается тучными клетками (мастоцитами). Производится как новогаленовый лекарственный препарат, получаемый из легких и печени крупного рогатого скота. Выпускается во флаконах по 5 мл (5-10-20 тыс. ЕД/мл).

Механизм действия гепарина. Анионный полиэлектролит, является сильнейшей органической кислотой из-за остатков, входящей в его состав серной кислоты и наличия карбоксильной групп, что придает ему очень *сильный отрицательный заряд*, благодаря которому гепарин соединяется с положительно заряженными факторами свертывания и необратимо угнетает их (рис. 24).

Обладает высокой избирательностью к антитромбину III. Образуется комплекс гепарина с антитромбином III. В частности, комплекс гепарин – антитромбин III препятствует активации XII, XI, IX, VIII факторов, а также протромбина, инактивирует тромбин и др. энзимы, обеспечивающие превращение фибриногена в фибрин. Отрицательный заряд в сосудистой стенке препятствует внутрисосудистому тромбообразованию.



Рис. 24. К механизму действия антикоагулянтов

Фармакодинамика гепарина

1. Умеренно снижает агрегацию тромбоцитов;
2. **Снижает вязкость крови**, уменьшает проницаемость сосудов, чем облегчает и ускоряет ток крови, препятствует развитию стаза (*одного из факторов, способствующих тромбообразованию*).
3. **Снижает содержание сахара, липидов и хиломикрон**ов в крови, обладает антисклеротическим эффектом.
4. **Противоаллергический эффект** (*угнетает синтез иммуноглобулинов, связывает гистамин и серотонин*).

5. Обладает **противовоспалительным и анальгезирующим** эффектами.

6. Обладает также **сосудорасширяющим действием**, в частности на коронарные сосуды сердца и почек, умеренно снижает АД.

7. **Повышает диурез**, выведение ионов натрия, мочевой кислоты, уменьшает выделение ионов калия (*угнетение синтеза альдостерона*).

Показания к применению гепарина:

1. **ургентная терапия:** острые артериальные и венозные тромбозы и тромбоэмболии (*острый инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии, тромбоз флебит вен и др.*);

2. **лечение и для профилактики ДВСК у недоношенных новорожденных**, родившихся в асфиксии. *Следует отметить, что применение гепарина в малых дозах при ДВСК может даже увеличить летальность у детей при этой патологии, т.к. повышается агрегация тромбоцитов;*

3. **операции на сердце и кровеносных сосудах** и при работе с аппаратами искусственного кровообращения, искусственной почки и сердца;

4. **бронхиальная астма** (*развести с водой 1:4, ч/з ультразвуковой ингалятор по 500 ЕД/кг в сутки, 2-3 раза в неделю*);

5. **ожоги и обморожения, трофические язвы** (*улучшение микроциркуляции*);

6. **лечение аутоаллергических заболеваний** типа ревматизма, хронических гломерулонефритов;

7. **профилактика тромбозов** (*п/к по 5 тыс. ЕД каждые 6-8 ч*);

8. **варикозное расширение вен и тромбозы** (*гепарин входит в состав мазей для наружного применения, например гепатотромбин*);

9. у детей его нередко назначают для **снижения отложения фибрина в сосудах почек** и увеличения диуреза при лечении острых гломерулонефритов и других почечных заболеваний.

Иногда назначают при парентеральном питании недоношенных детей (*для лучшего использования жира, в виду активации липопротеиновой липазы*).

Длительное применение гепарина может активировать эффекты паратгормона и приводить к остеопорозу (в 40– 50% случаев).

Предпочтительнее назначать гепарин путем внутривенной инфузии, как можно скорее после постановки диагноза и в достаточно высокой дозе (от 500 – 600 до 1600 – 2000 ЕД/кг в сутки). Максимальный эффект через 5 минут. После одномоментного внутривенного введения концентрация гепарина в крови детей любого возраста время свертывания крови нормализуется через 2-4 часа, поэтому растворы гепарина вводят 6 раз в сутки. Курс 7-10 дней. Не проникает через плацентарный барьер и не секретируется с молоком.

Гепарин назначают как самостоятельно, так и в сочетании с мочегонными, особенно при отеках из-за сердечной недостаточности.

Антагонистом гепарина является **протамина сульфат** (полибрен) – ампулы по 5 мл 1 % р-ра. Образует комплексы с гепарином – 1 мг протамина сульфата

нейтрализует 85 ЕД гепарина. Вводить в/в, медленно. Для нейтрализации 100 ЕД гепарина через 15 мин после введения требуется 0,1-0,12 мл 1 % протамина сульфата. Для нейтрализации 10.000 ЕД гепарина требуется 4-5 мл 1% раствора протамина сульфата.

Низкомолекулярные гепарины.

Фраксипарин, Эноксапарин – гепарины низкомолекулярной массы, применяют с профилактической целью (*контроль протромбинового индекса не нужен*). Биодоступность 100 %.

Кальципарин – пролонгированный препарат гепарина для п/к и в/м введения. Снижают смертность, развитие инфаркта миокарда и стенокардии.

Натрия гидроцитрат – используют только для консервирования крови. Анион лимонной кислоты соединяется и блокирует ионы кальция, что связывает его активность. Поэтому применять цитрат натрия у детей нельзя – возможны судороги, развитие сердечной недостаточности, аритмии и остановки сердца.

Если переливается цитратная кровь в объеме более 500 мл, то необходимо на каждые 50 мл сверх 500 мл объема переливаемой крови добавлять 5 мл 10% раствора хлорида кальция.

Антикоагулянты непрямого действия (пероральные антикоагулянты)

Являются антагонистами витамина К (антивитамины). Подавляют его активность и угнетают синтез проконвертина и протромбина (рис. 24). Выделяют:

<i>производные оксикумарина</i>	<i>производные индандиона</i>
1. Неодикумарин (пелентан)	Омефин Фенилин
2. Дикумарин	
3. Синкумар	
4. Фепромарон	
Формы выпуска:	Формы выпуска:
• неодикумарин (табл. по 0,05 и 0,1)	• омефин (табл. по 0,05)
• синкумар (табл. по 2 и 4 мг).	• фенилин (табл. по 0,03)
• фепромарон (табл. по 0,01)	

Фармакокинетика. Действуют только *in vivo*. Хорошо и почти полностью всасываются в ЖКТ. Начало эффекта через 2-3 часа и достигает максимальных значений через 12-30 часов после приема. Длительность действия от 2 – 10 суток. Протромбиновое время достигает исходного уровня к 5 - 7 дню.

Фармакодинамика. Кроме антикоагулянтного действия расслабляют гладкую мускулатуру сосудов, обладают желчегонным эффектом, снижают активность ферментов поджелудочной железы, тормозят процессы окислительного фосфорилирования (*повышают содержание трансаминаз*), снижают иммунореактивность организма, уменьшают агрегацию тромбоцитов, проявляют анальгетическое и седативное действие, обладают урикозурическим свойством (*нарушают реабсорбцию уратов в почках*).

Применяются для снижения свертываемости крови в целях профилактики и лечения тромбозов, тромбозов и тромбозов (инфаркт миокарда), эмболических инсультов, а также в хирургии для предупреждения тромбозов в послеоперационном периоде.

Побочные эффекты:

1. диспепсический синдром (тошнота, рвота, понос, снижение аппетита);
2. геморрагические эффекты, кровотечения (*необходимо следить за протромбиновым индексом, который должен быть 40-50*). При кровотечениях вводят раствор викасола, витамин Р, рутин, хлорид кальция, а также осуществляют переливание 70-100 мл крови донора;
3. внезапная отмена препаратов, особенно с относительно низкой кумуляцией и быстрым выведением может привести к тромбозу;
4. аллергические реакции;
5. диффузное облысение.

Противопоказаны, новорожденным детям, т.к. из-за недостатка у них витамина К, могут возникнуть тяжелые геморрагии. Они противопоказаны беременным (опасность тератогенного эффекта) и кормящим женщинам (выводятся с молоком).

С осторожностью их применяют у детей старшего возраста для поддержания эффекта гепарина при повышенном риске тромбообразования – митральный стеноз с пароксизмальной аритмией, наличии клапанных протезов и пр. Специфический антагонист – витамин К. Неспецифические антагонисты: витамины – Р, С.

Антикоагулянты непрямого действия, являясь индукторами микросомальных ферментов печени, понижают активность сульфаниламидов (сульфалена). Повышают активность не прямых антикоагулянтов: бутадиион, салицилаты, тиреоидин.

К антитромботическим средствам относятся также фибринолитики.

Фибринолитики прямого действия (действуют in vivo и in vitro)

А) протеазы	Б) активаторы превращения плазминогена в плазмин (активаторы плазминогена)
Фибринолизин (<i>плазмин</i>)	Стрептокиназа
Трипсин	Стрептодеказа
Химотрипсин	Урокиназа

Фибринолитики непрямого действия (действуют in vivo).

1. Никотиновая к-та
2. Компламин

Механизм действия связан с воздействием на сосудистую стенку или ткани, что способствует опосредованному выделению активатора плазминогена.

Лечение фибринолитиками эффективнее, если оно начато не позднее 12 часов от начала образования тромба. Вводят внутривенно капельно, иногда в течение 18 - 24 часов. При применении большого количества

фибринолитиков в организме компенсаторно развиваются процессы свертывания крови, поэтому их необходимо вводить вместе с гепарином. Используя эти средства, постоянно контролируют уровень фибриногена и тромбиновый индекс.

Фибринолизин. Получают из плазмы крови донора. *Представляет собой сухой порошок в герметически закрытых флаконах, содержащих 10.000-20.000-30.000 и 40.000 ЕД фибринолизина, и растворитель во флаконах, содержащих изотонический раствор натрия хлорида (соответственно по 100, 200, 300, 400 мл). Дозируется в единицах действия.*

Как протеолитический фермент он расщепляет фибрин, действуя на поверхности тромба.

В дозах 20.000 – 40.000 ЕД *ликвидирует лишь тромбы в течение первых дней их образования.* Продукты распада фибрина обладают антикоагулянтными свойствами. Как препарат экстренной помощи назначается при тромбозах периферических сосудов: периферическая закупорка сосудов, тромбоз сосудов мозга, глаз, инфаркт миокарда, устранение тромба из сосудистого шунта. Применяют самостоятельно или дополняют к гепарину при лечении ДВСК, сопровождающегося гематурией и уремией. У детей скорее восстанавливается диурез, и исчезают другие симптомы этой патологии.

Побочные эффекты: геморрагические эффекты связаны в основном с его совместным введением с гепарином и устраняются введением протамина сульфата, боли за грудиной, гиперемия лица, падение АД, повышение температуры до 40 градусов (пирогенная реакция), флебиты.

Стрептокиназа (стрептаза, авелизин). *Форма выпуска: ампулы по 250.000 и 500.000 ЕД.* Получают из β - гемолитического стрептококка. Это более активный и дешевый препарат. Способен проникать внутрь тромба (*активируя в нем фибринолиз*), что выгодно отличает его от фибринолизина. Стрептокиназа наиболее эффективна при действии на тромб, который образовался не более семи дней назад (24-72 часа). Длительное введение стрептокиназы вызывает разрушение микротромбов и развитие кровоточивости. Перед введением стрептокиназы рекомендуют назначить преднизолон для предотвращения возможной аллергической реакции.

Стрептодеказа (флаконы по 1 и 1,5 МЕ). Синтезирована в России на базе стрептокиназы. Относится к группе «иммобилизованных» ферментов, обладает пролонгированным фибринолитическим действием. Препарат защищен от естественных ингибиторов. При в/в введении высокая фибринолитическая активность сохраняется в течение 48-72 часов.

Урокиназа – фермент вырабатывается в организме в эпителии почечных канальцев. Повышает фибринолитическую активность крови благодаря прямому активирующему действию на плазминоген (профибринолизин). Эффект ее наступает несколько быстрее, чем при применении стрептоликазы. Действие урокиназы направлено главным образом на лизис фибрина в тромбе, как с наружной поверхности, так и изнутри, проникая в глубину тромба, за счет активации плазминогена.

Считается более современным средством, не обладает антигенными свойствами, не вызывает сенсibilизации и в меньшей степени дает аллергические реакции, чем стрептокиназа.

Антиагреганты (средства препятствующие агрегации тромбоцитов)		
<i>Средства, угнетающие циклооксигеназу</i>	<i>Средства, активирующие аденилатциклазу</i>	<i>Средства, угнетающие фосфодиэстеразу</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Кислота ацетилсалициловая (тромбо-АСС) • Тиклопидин • Антуран 	<ul style="list-style-type: none"> • Простаглицлин 	<ul style="list-style-type: none"> • Дипиридамол (курантил)

Механизм действия АСК. Необратимо блокирует ЦОГ тромбоцитов и быстро снижает образование тромбоксана А₂, что снижает агрегацию тромбоцитов (рис. 18). АСК тормозит агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном, АДФ, адреналином, серотонином. Способность тромбоцитов к агрегации блокируется в течение 3-4 суток.

Необходимо отметить ряд весьма важных для фармакотерапии моментов.

Оптимальная доза для предотвращения слипания тромбоцитов от 20 до 300 мг в сутки или 3,5-4 мг/кг массы больного. Дозы 1000 - 1500 мг АСК в сутки, могут подавить ЦОГ и в сосудистой стенке, где идет образование другого простагландина I₂ (простаглицлин), который предотвращает агрегацию и адгезию тромбоцитов, а также вызывает расширение сосудов.

Таким образом, большие дозы АСК вызывают ингибирование ЦОГ и в тромбоцитах (что желательно), и в сосудистой стенке (что нежелательно). Последнее может спровоцировать тромбообразование. Антиагрегационный эффект длителен, пока живут тромбоциты (6-10 дней). Примерно через неделю восстанавливается новая популяция тромбоцитов, обладающая соответствующим запасом ЦОГ. Поэтому при приеме малых доз АСК свертываемость снижается и кровотечений не возникает.

Воздействие АСК на антиагрегационные свойства эндотелия сосудов продолжается не более суток. Поэтому с целью антиагрегационного действия назначают АСК не ежедневно, а через 3-4 дня.

Должна учитываться различная чувствительность детей к антиагрегационному действию АСК:

- **реактивные больные** (в дозе 0,3 снижает агрегацию на 40-50%)
- **гиперреактивные** (АСК полностью или на 80-90% угнетает агрегацию)
- **ареактивные** (антиагрегационный эффект отсутствует)

Тиклопидин (тиклид) – новый, избирательный антиагрегант, превосходящий по силе действия АСК, стимулирует образование PGE₁, PGD₂, PGI₂.

Антуран. Кроме антиагрегационной активности обладает урикозурическими свойствами. Механизм действия сходен с механизмом действия АСК. Такое действие на тромбоциты оказывает за счет угнетения продукции в тромбоцитах тромбоксана А₂. Эффект сохраняется до 72 ч., однако, в

отличие от АСК эффект носит обратимый характер, и он в меньшей мере действует на антиагрегационную функцию эндотелия сосудов. Подавляет вторичную агрегацию тромбоцитов, вызываемую адреналином и коллагеном, а также первичную агрегацию, вызываемую АДФ и тромбином.

В качестве антиагреганта назначают до 800 мг в сутки внутрь. В крови на 95% связывается с белками. При длительном применении препарата (до 4 лет) не выявлено серьезных побочных эффектов. Обладает антиаритмическим действием.

Дипиридамол (курантил). Предотвращает агрегацию тромбоцитов за счет:

1. накопления ц-АМФ за счет ингибирования фосфодиэстеразы;
2. повышения захвата тромбоцитами аденозина, т.к. ингибируется активность аденозиндезаминазы; аденозин является антагонистом АДФ, одного из индукторов агрегации тромбоцитов.

Таким образом, дипиридамол потенцирует действие аденозина и способствует его сосудорасширяющему и антиагрегационному эффектам.

Применение: профилактика тромбозов при протезировании клапанов сердца, проведение гемодиализа, стенокардия и инфаркт миокарда (*расширяет коронарные сосуды и повышает скорость кровотока, улучшает снабжение миокарда кислородом*).

Дипиридамол применяется также с целью лечения и профилактики не вынашивания беременности. Безопасен на всех сроках беременности.

Высокоэффективно купирует реологические нарушения в плаценте и системном кровотоке. Единственный препарат, оказывающий благоприятное влияние на развитие плаценты, т.к. стимулирует рост новых сосудов в строме ворсин, способствует увеличению эритропоэза в стенке желточного мешка и печени эмбриона. Дипиридамол уменьшает агрессию антител, повышает иммунитет.

Антиагреганты используются у детей преимущественно для лечения ДВСК: ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–150 мг, а дипиридамол в/м по 5 мг/кг в сутки, разделив суточную дозу на 2–3 приема или внутривенно, но при отсутствии гипотонии.

14.2. Лекарственные средства, способствующие свертыванию крови и остановке кровотечений (гемостатики)

1. Коагулянты (средства, стимулирующие образование фибриновых тромбов):

- а) прямого действия (тромбин, фибриноген);*
- б) непрямого действия (викасол, фитоменадион).*

2. Ингибиторы фибринолиза и антагонисты гепарина:

- а) синтетического происхождения: к-та аминокaproновая, амбен;*
- б) животного происхождения: контрикал, трасилол (пантрипин), гордокс.*

3. Гемостатики разных групп:

1. стимуляторы агрегации тромбоцитов: хлористый кальций, адроксон, добезилат-кальций (доксиум).

2. средства, понижающие проницаемость сосудов:

а) синтетические: этамзилат (дицинон);

б) препараты витаминов: к-та аскорбиновая, рутин, кверцетин;

в) растительного происхождения: препараты крапивы, тысячелистника, калины, водяного перца, арники и др.

Тромбин и фибриноген. Белки крови, естественные компоненты, свертывающей системы крови, вызывают эффект *in vitro* и *in vivo*. У детей применяют так же, как у взрослых. Тромбин применяют только местно (флаконы по 10 мл, содержащих не менее 125 ЕД):

- в виде пропитанной раствором тромбина гемостатической губки;
- в виде губки гемостатической коллагеновой;
- в виде желпластина;
- в виде тампона, пропитанного раствором тромбина.

Широко используется в детской стоматологии: остановка кровотечений в челюстно-лицевой хирургии, удаление зубов, кровотечения из десен.

Фибриноген (флаконы объемом 250 или 500 мл, соответственно с 1,0 или 2,0 сухого фибриногена). Назначают обычно в/в, иногда местно в виде пленки, наносимой на кровоточащую поверхность. Используют как средство скорой помощи при массивных кровотечениях. Кроме того, фибриноген нередко назначают детям, вместе с гепарином, для лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, когда в плазме снижается его содержание.

Ингибиторы фибринолиза. Используют в педиатрии по тем же показаниям, что и у взрослых, особенно при состояниях, характеризующихся повышением активности кининов: травматический шок, панкреатит, ожоги, сотрясения мозга, менингиты.

К-та аминокaproновая (флаконы 5%-100 мл). Синтетический препарат, по химической структуре сходна с лизином.

Конкурентно угнетает лизин и препятствует его взаимодействию с профибринолизином, т.е. тормозит превращение профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин) и этим способствует сохранению фибринных тромбов.

Угнетает эффекты высвободившегося фибринолизина. Повышает адгезию тромбоцитов, а также является ингибитором кининов. Обладает противошоковой активностью (ингибирует протеолитические ферменты). Стимулирует обезвреживающую функцию печени. Угнетает образование антител и обладает противоаллергическим действием.

Препарат малотоксичен, быстро выводится из организма с мочой (через 4 часа). После быстрого в/в введения возможны гипотензия, брадикардия, экстрасистолия. Применяется под контролем коагулограммы для остановки кровотечений при операциях, удалении зубов у больных с гемофилией, при шоковых реакциях и как антиаллергическое средство.

Амбен (ПАМБА). *Формы выпуска: ампулы по 5 мл 1% раствора и табл. по 0,25.*

Синтетический препарат, по химической структуре является аналогом ПАБК. Тормозит активацию плазминогена. Начало эффекта через 8 часов (внутрь) и ч/з 4 часа (в/в).

Контрикал (флаконы по 10 000, 30 000, 50 000 ЕД), **пантрипин** (флаконы по 6, 12, 15, 20 и 30 ЕД). Полипептиды, ингибируют протеолитические ферменты (фибринолизин, плазмин, трипсин и др), поэтому часто применяются при воспалительных процессах. Побочное действие: аллергии, эмбриотоксическое действие.

Витамины К. Необходимые для синтеза в печени протромбина, проконвертина_{VII фактор}, а также IX и X факторов.

Наиболее изучены природные витамины К₁ (в растениях), К₂ (продуцируемый бактериями, в т.ч. бактериями кишечника человека и животных) и К₃ (синтетик). Последний, в отличие от природных, растворим в воде.

Фитоменадион (капсулы по 0,1 г и 10% раствор в масле). Синтетический препарат витамина К₁ и по биологической активности сохраняет все его свойства. Быстро всасывается и поддерживает пик концентрации до 8 часов.

Викасол (табл. по 0,015 г, амп. 1%- 1 мл) – не прямой коагулянт, синтетический водорастворимый аналог витамина К₃.

Фармакологический эффект вызывает не сам викасол, а образующиеся из него витамины К₁ и К₂.

Эффект развивается через 12-24 часа. При в/в введении - через 30 минут, при в/м - через 2-3 часа.

Викасол назначается при состояниях чрезмерного снижения протромбинового индекса, и при выраженной К - витаминной недостаточности.

Наиболее часто применяется в период новорожденности, когда из-за стерильности кишечника, отсутствует микрофлора – основной источник витамина К. У детей это проявляется в виде кишечных кровотечений (мелены). Назначают в течение 2–3 дней, что достаточно для ликвидации геморрагии.

Назначение викасола с профилактической целью:

1. детям, матери которых во время беременности получали антикоагулянты (антагонисты витамина К), противосудорожные средства (стимулируют его инактивацию в печени);
2. детям с родовой травмой;
3. детям с заболеваниями печени;
4. детям, длительно получающим высокие дозы сульфаниламидов и АБ широкого спектра действия (*левомицетина, ампициллина, тетрациклина, аминогликозидов, фторхинолонов*), т.к. нарушается всасывание и синтез витамина К;
5. детям, матери которых в конце беременности получали салицилаты;
6. подготовка к тяжелым операциям (за 2-3 дня).

Назначение викасола с лечебной целью:

1. геморрагический синдром с гипопротромбинемией, вызванной снижением функций печени (*гепатиты, циррозы печени*);
2. передозировка антикоагулянтов непрямого действия.

Передозировка викасола у новорожденных и грудных детей вызывает гемолиз и образование метгемоглобина.

Эффекты могут быть ослаблены при одновременном назначении антагонистов викасола: аспирин и др. НПВС, антибиотиков широкого спектра действия.

Наибольшее значение в педиатрии имеют **андроксон и препараты кальция**.

Андроксон (ампулы 0,025% - 1 мл). В качестве активатора агрегации тромбоцитов используют при поверхностных (после удаления миндалин) и капиллярных кровотечениях.

Этамзилат (таблетки по 0,25 г, ампулы 12,5% - 2 мл). Кровоостанавливающее средство, увеличивает количество и физиологическую активность тромбоцитов, укорачивает время кровотечения, понижает ломкость и проницаемость капилляров. При в/в введении остановка кровотечения наступает через 5-15 мин и продолжается 4-6 часов. При в/м введении эффект развивается через 30-60 минут, а при приеме внутрь максимальный эффект отмечается через 3 часа. Показания: кровотечения после хирургических операций, геморрагические диатезы.

Из препаратов кальция с этой целью предпочтительнее применять **кальция глюконат** (порошок, табл. по 0,5 г; ампулы 10% - 10 мл). У детей он менее опасен. Применение **кальция хлорид** (ампулы 10% - 5-10 мл) более опасно и после быстрого внутривенного введения может вызвать коллапс, а также нарушения деятельности сердца (аритмии).

Большинство растительных средств, применяемых в качестве кровоостанавливающих, содержат дубильные вещества, витамины (С, К, Р), эфирные масла и некоторые специфические вещества (алкалоиды, спирты, непредельные жирные кислоты и др.). Сумма веществ, содержащихся в растениях, оказывает стабилизирующее действие на сосудистую стенку и повышает прочность капилляров. Часть из них прямо способствует процессу свертывания крови. Они успешно применяются у детей и подростков при хронических кровотечениях (носовые, кишечные, маточные и др.).

Настой лагохилуса (1:10 или 1:20) назначают внутрь по 1-2 столовой ложке до 6 раз в день и местно; **настойку** по 1 чайной ложке на 1/4 стакана воды 3-5 раз в день. **Экстракт водяного перца** применяют внутрь по 30-40 капель 3-4 раза в день. **Экстракт калины жидкий** по 20-30 капель 2-3 раза в день и **настойку арники** по 30-40 капель 2 раза в день.

Тестовые задания по теме «Средства, влияющие на свертывание крови и фибринолиз»

1. Укажите правильный ответ. Гепарин - это:

1. коагулянт
2. антикоагулянт прямого действия
3. антикоагулянт непрямого действия
4. антиагрегант
5. антифибринолитик

- 2. Укажите правильный ответ.** Дикумарин - это:
1. тромболитик
 2. антикоагулянт прямого действия
 3. антикоагулянт непрямого действия
 4. антиагрегант
 5. антифибринолитик
- 3. Укажите правильные ответы.** Дипиридамо́л - это:
1. антикоагулянт непрямого действия
 2. ингибитор синтеза протромбина
 3. антиагрегант
 4. индуктор аденилатциклазы
 5. ингибитор фосфодиэстеразы
- 4. Укажите правильные ответы.** Натрия гидроцитрат- это:
1. антагонист гепарина
 2. антикоагулянт прямого действия
 3. консервант крови
 4. антикоагулянт непрямого действия
 5. гемостатик
- 5. Укажите правильный ответ.** Кислота аминаокапроновая - это:
1. антикоагулянт прямого действия
 2. фибринолитик
 3. антифибринолитик
 4. консервант крови
- 6. Укажите правильный ответ.** Стрептолиаза является:
1. коагулянтом
 2. фибринолитиком
 3. антикоагулянтом
 4. ингибитором фибринолиза
- 7. Укажите правильные ответы.** Неодикумарин это :
1. антикоагулянт непрямого действия
 2. антикоагулянт прямого действия
 3. антиагрегант
 4. производное индандиона
 5. производные 4-оксикумарина
- 8. Укажите правильный ответ.** Протамина сульфат - это:
1. антагонист неодикумарина
 2. антагонист натрия гидроцитрата
 3. антагонист тромбина
 4. антагонист гепарина
- 9. Установите соответствие:**
- | <i>Фармакологическая группа:</i> | <i>Препараты:</i> |
|--------------------------------------|-------------------|
| 1. антиагреганты | А.-гепарин |
| 2. антикоагулянты прямого действия | Б.- фенилин |
| 3. антикоагулянты непрямого действия | В.- синкумар |
| | Г.- простациклин |

- Д. - дипиридамо́л
- Е. - натрия гидроцитрат

10. Установите соответствие:

- | | |
|---|--|
| <i>Гемостатики:</i>
1. системного действия
2. местного действия | <i>Препараты:</i>
А. - викасол
Б. - тромбин
В. - фибриноген
Г. - губка гемостатическая
Д. - желатин |
|---|--|

11. Укажите правильный ответ: Амбен - это :

1. антикоагулянт непрямого действия
2. гемостатик системного действия
3. фибринолитик
4. ингибитор фибринолиза

12. Закончите определение. При передозировке гепарина применяют антагонист _____ (*впишите, по-русски название препарата*)

13. Укажите правильный ответ. Кислота ацетилсалициловая по механизму действия является:

1. индуктор аденилатциклазы
2. ингибитор циклооксигеназы
3. ингибитор фосфодиэстеразы
4. ингибитор синтеза протромбина

14. Укажите правильные ответы. Ингибиторами фибринолиза являются:

1. стрептокиназа
2. кислота аминапроновая
3. контрикал
4. урокиназа
5. гепарин

15. Укажите правильные ответы. Фибринолитиками являются:

1. гепарин
2. фитоменадион
3. фенилин
4. стрептодеказа
5. стрептокиназа
6. контрикал

16. Укажите правильные ответы. Агрегацию тромбоцитов угнетают:

1. синкумар
2. кислота аминапроновая
3. кислота ацетилсалициловая
4. дипиридамо́л
5. викасол
6. тиклопидин

17. Укажите правильные ответы. Механизм антиагрегационного действия ацетилсалициловой кислоты заключается в следующем:

1. ингибирует образование простациклина
2. повышает синтез простациклина
3. активирует антитромбин III
4. блокирует циклооксигеназу тромбоцитов
5. препятствует образованию тромбосана A_2

18. Укажите правильные ответы. Натрия гидроцитрат:

1. является непрямым антикоагулянтом
2. является прямым антикоагулянтом
3. связывает ионы кальция
4. блокирует тромбин
5. можно заменять хлоридом натрия

19. Укажите правильные ответы. Действие не прямых антикоагулянтов проявляется:

1. через 5-10 минут после приема
2. через несколько часов после приема
3. только *in vivo*
4. только *in vitro*
5. одинаково как *in vivo*, так и *in vitro*

20. Закончите определение. При передозировке непрямыми антикоагулянтами применяют антагонист _____ (*впишите, по-русски название препарата*)

21. Укажите правильный ответ. Для консервирования крови применяется:

1. гепарин
2. фибринолизин
3. железа лактат
4. натрия цитрат

22. Укажите правильные ответы. Тиклопидин:

1. ингибирует агрегацию тромбоцитов
2. снижает агрегацию эритроцитов
3. повышает агрегацию тромбоцитов
4. применяют для профилактики тромбозов
5. применяют при злокачественной анемии
6. применяют при лейкопении

23. Укажите правильные ответы. Клопидогрел:

1. ингибирует агрегацию тромбоцитов
2. действует подобно тиклопидину
3. стимулирует образование тромбосана
4. ингибирует циклооксигеназу
5. нарушает взаимодействие АДФ с рецепторами тромбоцитов
6. влияет на синтез простациклина
7. является пролекарством

24. Укажите правильные ответы. Этамзилат:

1. стимулирует образование тромбопластина
2. восстанавливает проницаемость сосудистой стенки
3. предупреждает гемолиз эритроцитов
4. стимулирует эритропоэз

5. снижает образование тромбосана
6. оказывает гемостатический эффект

25. Укажите правильные ответы. Препараты филлохинона (витамина К) применяют с целью:

1. снижения агрегации тромбоцитов
2. восполнения дефицита факторов свертывания крови
3. остановки острого кровотечения
4. повышение синтеза факторов свертывания крови в печени
5. торможения фибринолиза

26. Укажите правильные ответы. Конкурентными антагонистами витамина К являются

1. натрия цитрат
2. викасол
3. неодикумарин
4. фенилин
5. протамина сульфат
6. кальция хлорид
7. синкумар

27. Укажите правильные ответы. При возникновении во время операции кровотечения, связанного с активацией фибринолиза, следует применить

1. викасол
2. стрептокиназу
3. кислоту аминакапроновую
4. контрикал
5. гепарин

28. Укажите правильные ответы. Дипиридамол:

1. блокирует аденозиндезаминазу
2. расширяет коронарные сосуды
3. тормозит агрегацию тромбоцитов
4. стимулирует агрегацию тромбоцитов
5. стимулирует синтез простаглицлина
6. тормозит синтез простаглицлина
7. активирует фосфодиэстеразу

29. Укажите правильные ответы. Неодикумарин:

1. является антагонистом витамин К
2. действует по конкурентному типу
3. снижает синтез протромбина
4. снижает синтез фибриногена
5. снижает синтез профибринолизина
6. снижает синтез проконвертина
7. нарушает переход протромбина в тромбин
8. инактивирует тромбин

30. Укажите правильные ответы. Кислота ацетилсалициловая обладает действием:

1. жаропонижающим
2. противовоспалительным

3. антиагрегантным
4. бронхолитическим
5. антацидным
6. токолитическим
7. диуретическим
8. анальгезирующим

31. Укажите правильные ответы. Активируют фибринолиз:

1. метилурацил
2. стрептокиназа
3. неодикумарин
4. урокиназа
5. натрия цитрат

32. Укажите правильные ответы. Тромбин с целью остановки кровотечения :

1. применяют внутривенно капельно
2. применяют только место
3. вводят внутримышечно
4. назначают внутрь

33. Укажите правильные ответы. Для остановки различных видов кровотечений, можно применять:

1. гепарин
2. викасол
3. варфарин
4. кислоту аминакапроновую
5. тромбин
6. кислоту ацетилсалициловую

34. Укажите правильные ответы. При передозировке неодикумарина или синкумара:

1. могут возникнуть кровотечения
2. повышается агрегация тромбоцитов
3. следует ввести протамина сульфат
4. необходимо введение препаратов витамина К
5. следует ввести гепарин
6. может возникнуть нарушение функции печени

35. Укажите правильные ответы. Фениндион (фенилин):

1. является непрямым антикоагулянтом
2. является прямым антикоагулянтом
3. нарушает переход протромбина в тромбин
4. блокирует антитромбин III
5. активизирует антитромбин III
6. нарушает синтез протромбина

36. Укажите правильные ответы. Непрямые антикоагулянты:

1. снижают агрегацию тромбоцитов
2. связывают ионы кальция
3. используются для консервации крови
4. похожи по строению на витамин К

5. действуют в печени
6. тормозят синтез факторов свертывания крови

37. Укажите правильные ответы. Стрептокиназа:

1. лидирует образовавшиеся свежие тромбы
2. повышает свертываемость крови
3. активирует переход профибринолизина и фибринолизин
4. действует подобно контрикалу
5. дозируется в единицах действия
6. переводит протромбин в тромбин

38. Укажите правильные ответы. Варфарин понижает свертывание крови, так:

1. связывает кальций крови
2. является непрямым антикоагулянтом
3. ингибирует активность тромбопластина
4. замедляет переход протромбина в тромбин
5. снижает синтез протромбина и других плазменных факторов
6. является конкурентным антагонистом витамина К

39. Укажите правильные ответы. Механизм противосвертывающего действия гепарина определяется:

1. связыванием ионов кальция
2. высоким отрицательным зарядом его молекулы
3. инаktivацией тромбина
4. связыванием с антитромбином III
5. торможением фибринолиза
6. уменьшением синтеза протромбина

40. Установите соответствие:

Фармакологическая группа:

Препараты:

- | | |
|-------------------|--------------------------|
| А. Гемостатики: | 1. викасол |
| Б. Фибринолитики: | 2. урокиназа |
| | 3. стрептокиназа |
| | 4. кислота аминапроновая |
| | 5. тромбин |

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	2	21	4
2	3	22	1, 2, 4
3	3, 5	23	1, 2, 5, 7
4	2, 3	24	1, 2, 6
5	3	25	2, 4
6	2	26	3, 4, 7
7	1, 5	27	3, 4
8	4	28	1, 2, 3
9	1-Г, Д; 2-А, Е; 3-Б, В	29	1, 2, 3, 6
10	1-А, В, Д; 2-Б, Г	30	1, 2, 3, 8
11	4	31	2, 4

12	протамина сульфат	32	2
13	2	33	2, 4, 5
14	2, 3	34	1, 4, 6
15	4, 5	35	1, 6
16	3, 4, 6	36	4, 5, 6
17	4, 5	37	1, 3, 5
18	2, 3	38	2, 5, 6
19	2, 3	39	2, 3, 4
20	викасол (вит. К)	40	А - 1,4,5; Б - 2,3

15 Антибиотики

Разумное применение антибиотиков в педиатрии – одно из приоритетных направлений фармакотерапии последнего десятилетия.

Исследователи Центра по контролю и профилактике заболеваний США отметили значительное снижение количества назначений пероральных антибиотиков у детей до 15 лет (с 838 назначений на 1000 детей в 1990 году до 503 в 2000 году).

Самое большое снижение в назначениях антибиотиков наблюдалось при посещениях врача по поводу инфекций верхних дыхательных путей.



В связи с особенностями физиологии детского организма использование ряда антибиотиков в педиатрии запрещено или ограничено из-за высокого риска развития тяжелых, часто специфичных для возраста побочных реакций.

В первую очередь это касается применения антибактериальных средств у новорожденных детей, особенно недоношенных, что обусловлено незрелостью ферментативных систем печени и механизмов клубочковой фильтрации почек, а также изменением распределения лекарственных средств в организме вследствие большего объема внеклеточной жидкости у новорожденных.

В педиатрии наибольшее применение находят малотоксичные антибиотики, к которым относятся естественные пенициллины (соли бензилпе-

нициллина, феноксиметилпенициллин, бициллины), их полусинтетические аналоги (метициллин, оксациллин, диклоксациллин, ампициллин), цефалоспорины (цефалексин, цефалоридин), макролиды (эритромицин, олеандомицин), линкомицин.

Значительно реже детям назначаю более токсичные препараты: левомицетин, тетрациклины (морфоциклин, метациклин, доксициклин, миноциклин), стрептомицин и аминогликозиды (мономицин, канамицин, гентамицин). Только по жизненным показаниям используют наиболее опасный антибиотик ристомидин.

К выбору антибиотика для ребенка, предъявляется ряд особых **требований**:

1. высокая степень безопасности;
2. системность действия, так как нередко тяжелая инфекция у ребенка, особенно первых месяцев жизни, приводит к развитию менингита и/или сепсиса;
3. минимальное воздействие на нормальный биоценоз слизистых, прежде всего ЖКТ;
4. четкое знание антимикробного спектра и фармакодинамики препарата.

Механизм действия пенициллинов (рис. 25). Как и многие антибиотики, пенициллины являются **селективными ингибиторами синтеза пептидогликана**. Это гигантская молекула охватывает всю клетку микроба и является *основой его клеточной стенки*.

Мишенями действия пенициллинов являются белки клеточной стенки микроба – эндопептидаза и глюкозидаза, выполняющих роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана

Связывание ферментов с антибиотиками сопровождается образованием брешей в мукопептидной оболочке, через которые в клетку поступают молекулы АБ. Поврежденные мукопептиды разрушаются энзимами, что приводит к образованию *протопластов* (клеток, лишенных оболочек) или *сферопластов* (клеток с дефектной оболочкой). В результате происходит расщепление β - лактамного кольца, что приводит к классическому бактерицидному эффекту.

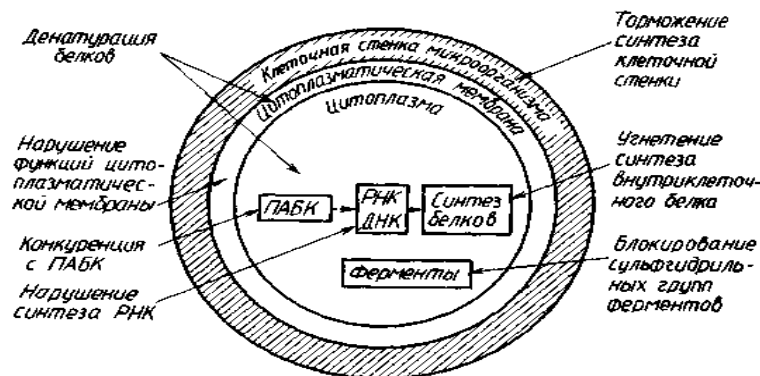


Рис. 25. Основные механизмы действия противомикробных средств.

15.1. β -лактамы антибиотики

1. Пенициллины
2. Цефалоспорины
3. Карбапенемы (*имипенем, меропенем*)
4. Монобактамы (*азтреонам*)

Пенициллины. Классификация

ПРИРОДНЫЕ , влияющие преимущественно на Гр "+" флору – 1 генерация:		
короткого действия		длительного действия
1. бензилпенициллин		бензатин-бензилпенициллин (<i>бициллины 1,5; ретарпен</i>)
2. феноксиметилпенициллин (<i>оспен, фау-пенициллин</i>)		
ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ		
2 генерация: антистафилококковые, резистентные к пенициллиназе (Гр ^{«+»} флора)	3 генерация: аминопенициллины; кислотостойчивые (на Гр ^{«+»} и Гр ^{«-»} флору)	4 генерация: антисинезные
оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин	ампициллин, амоксициллин (<i>флемоксин солютаб</i>), пивампициллин	<i>Карбоксипенициллины</i> – карбенициллин, тикарциллин; <i>Уреидопенициллины</i> – азлоциллин, пиперациллин
КОМБИНИРОВАННЫЕ		
<i>Широкого спектра</i>	<i>с ингибиторами β-лактамаз (защищенные пенициллины)</i>	
«Ампиокс» (ампициллин + оксациллин)	<ul style="list-style-type: none"> • «Уназин» (ампициллин + сульбактам) • «Амоксиклав» (амоксициллин + клавуланат) • «Тиментин» (тикарциллин + клавуланат) • «Газомицин» (пиперациллин + тазобактам) 	

Общие свойства пенициллинов:

1. Мощное бактерицидное действие в отношении ряда клинически значимых возбудителей (стрептококки, менингококки, гонококки и др.).
2. Низкая токсичность.
3. Хорошее распределение в организме больного, выведение через почки.
4. Широкий диапазон дозировок.
5. Высокая алергогенность и перекрестная аллергия между пеницилинами и частично, с цефалоспоридами.
6. Дешевизна.

Бензилпенициллин (Пенициллин G, Кристапен, Специллин). Является первым природным антибиотиком, основой молекулы которого является 6-аминопенициллановая кислота.

Бензилпенициллин широко используется в педиатрии. Он малотоксичен, его можно вводить в большой дозе, что способствует преодолению устойчивости к нему.

Преимущественно, бензилпенициллин вводят внутримышечно, но в тяжелых случаях внутривенно капельно.

У детей первых дней жизни, из-за недостаточного развития процессов фильтрации и активной секреции в почках, эффективная концентрация бензилпенициллина в плазме крови сохраняется 12 часов, а у старших (даже недоношенных) только 4–6 часов, что требует соответствующих интервалов введения. Препарат также вводят в очаг воспаления (в полость плевры, легкие, полость сустава), часто применяют в виде аэрозоля.

Пенициллины эффективны при всех формах и стадиях сифилиса, однако бициллины можно назначать только детям старше 2-х лет. Беременным женщинам, больных сифилисом, назначают только пенициллины.

Фармакокинетика. Огромное влияние на фармакокинетику (абсорбцию, распределение, метаболизм, экскрецию) антибактериальных препаратов оказывают *гестационный и хронологический возраст ребенка*, который кроме того определяют спектр возбудителей инфекционного процесса, от чего и зависит выбор препарата.

Бензилпенициллин, карбоксипенициллины и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются под влиянием соляной кислоты желудочного сока и β -лактамазами кишечной флоры, поэтому применяются только парентерально. Применение бензилпенициллина внутрь малоэффективно, даже у детей раннего возраста с низкой кислотностью желудочного сока.

Быстро всасывается при внутримышечном введении, пик концентрации в крови развивается через 15-30 мин. Продолжительность действия 3-4 час.

Пенициллины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях. Уровень концентрации препарата находится в зависимости от состояния функции печени и почек. При нарушении функции по-

чек показатель T ½ достигает 6-10 час., а у больных одновременно с нарушением функции почек и печени T ½ увеличивается до 20 - 30 час.

Плохо проходят через ГЭБ и гематофтальмический барьер, а также в предстательную железу. При воспалении оболочек мозга проницаемость через ГЭБ увеличивается.

Выводится с мочей в биологически активной форме (50-70%) и в виде метаболитов. В значительных количествах БП экскретируется с желчью с концентрацией в ней в 3-5 раз выше, чем в крови. Небольшие количества могут выделяться с молоком, потом, слюной.

Спектр активности природных пенициллинов

Высокочувствительные:

- Гр^{«+»} кокки: *стрептококк* и *пневмококк*. В настоящее время появились штаммы, устойчивые к низким дозам пенициллинов.
- Гр^{«+»} палочки: возбудитель дифтерии и сибирской язвы.
- Гр^{«-»} кокки (*гонококк*, *менингококк*).
- Спирохеты (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*).
- Анаэробные бактерии (*актиномицеты*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*).

Чувствительные:

- Гр^{«-»} бактерии (*Neisseria spp.*, *P. Multocida* и др.).

Малочувствительные: энтерококки.

Резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди большинства штаммов стафилококков (60-90%). Она связана с продукцией β - лактамаз.

Применение:

1. Стрептококковые инфекции и их последствия, вызванные:

- *Str. pyogenes*: ангина, рожистое воспаление, круглогодичная профилактика ревматизма;
- β - гемолитический стрептококк – скарлатина;
- *зеленящий стрептококк* – септический эндокардит (в сочетании с АГ);
- *Str.pneumoniae*: внебольничная («домашняя») пневмония, менингит у взрослых и детей старше 2 лет, сепсис.

2. Сифилис, гонорея.

3. Анаэробные клостридиальные инфекции: газовая гангрена, столбняк.

4. Актиномикоз.

Формы выпуска: флаконы по 125, 250, 500 тыс. и 1 млн. ЕД порошка для растворения.

Феноксиметилпенициллин (ФМП). По спектру активности не отличается от пенициллина. У детей используется для приема внутрь. Кислотоустойчив и меньше разрушается в ЖКТ. Всасывается в ЖКТ на 60% пища значительно снижает его биоусвояемость. Однако феноксиметилпенициллин не создает больших концентраций в крови и эффективен только при легких формах заболеваний. Прием 0,5 г ФМП внутрь равноценно введе-

нию 300 тыс. ЕД пенициллина в/м. Формы выпуска: таблетки по 0,1 и 0,25 г.

Часто применяется в амбулаторной педиатрической практике при «легких» инфекциях ВДП – стрептококковая ангина, бронхит, долечивание «домашней» пневмонии и при инфекциях полости рта и мягких тканей. Таблетки: от 1 года до 6 лет по 250 мг 3 раза в сутки, от 6 до 12 лет по 500 мг 3 раза в сутки (20-40 мг/кг/сут). Сироп: детям от 1 - 6 лет назначают по 0,375 МЕ 3 раза в день; от 6 до 12 лет - по 0,75 МЕ 3 раза в день. Курс 7-10 дней.

Бензитин - феноксиметилпенициллин (оспен). По сравнению с ФМП более стабилен в ЖКТ, быстрее всасывается и лучше переносится. Дозировка: дети до 10 лет - 50-100 тыс. ЕД/сут; дети старше 10 лет - 3 млн ЕД/сут в 3-4 приема. *Формы выпуска: табл. по 250 и 500 тыс. ЕД; суспензия 750 тыс. ЕД/5 мл.*

Препараты пролонгированного действия (депо-пенициллины). Бициллины вводят только внутримышечно. Очень медленно всасываются при в/м введении и не создают по сравнению с бензилпенициллином, высоких концентраций в сыворотке крови. Это ограничивает назначение препарата детям только для лечения тонзиллофарингита, сифилиса, а также для круглогодичной профилактики ревматизма. Терапевтические концентрации в крови сохраняются в течение 2-4 недель.

1. Новокаиновая соль бензилпенициллина (продолжительность действия 24 час).

2. Бензатин-бензилпенициллин (Бициллин-1, Ретарпен, Экстанциллин) – продолжительность действия 3-4 недели).

3. Комбинированные препараты. Бициллин-5. Применяется по 1,5 млн. ЕД x 1 раз в месяц, в/м.

Нежелательные реакции: аллергические реакции, в т.ч. непереносимость новокаина, болезненность и инфильтраты на месте введения.

У детей младшего возраста назначение препаратов требует особой осторожности, так как возможно возникновение очень тяжелых аллергических осложнений, а также тромбообразования при попадании препарата непосредственно в кровь – синдром Онэ - ишемия и гангрена конечности при случайном введении в артерию; синдром Николау - эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену.

Ретарпен (экстанциллин). Новый депо-пенициллин, обладающий наибольшей продолжительностью действия (около 28 суток). Рекомендован ВОЗ и МЗ РФ как основной препарат для лечения и профилактики сифилиса.

Назначается также в качестве монотерапии:

- для профилактики ревматизма (2,4 млн. ЕД в/м каждые 4 недели);
- лечения скарлатины и рожи;

Форма выпуска: по 0,6 - 1,2 - 2,4 млн. МЕ во флаконе.

Полусинтетические пенициллины очень широко используют в педиатрической практике в случаях инфекций, вызванных пенициллиноустой-

чивыми формами микроорганизмов, особенно стафилококков. В связи с этим, полусинтетические пенициллины считаются в настоящее время препаратами выбора при лечении стафилококковой инфекции. В последние годы выделены штаммы стафилококка, устойчивые и к оксациллину. В этом случае клинический эффект может быть достигнут при увеличении суточной дозы оксациллина до 12-16 г/сутки и их сочетание с аминогликозидами.

Кроме того, *оксациллин*, *диклоксациллин* и *ампициллин* при нетяжелых инфекциях можно назначать детям внутрь.

В России основным препаратом этой группы является **оксациллин** (стапенор, криптоциллин). Отличие от других пенициллинов:

1. устойчивый к действию пенициллиназы (продуцируют более 90% штаммов *Staph. aureus*);
2. проявляет эффективность в отношении штаммов устойчивых к действию пенициллина, ампициллина, карбенициллина, амоксициллина;
3. устойчивый в кислой среде, но всасывается из ЖКТ всего 20-30%; пища ухудшает всасывание;
4. плохо проникает через ГЭБ.

Нежелательные реакции: диспепсические расстройства, повышение активности трансаминаз печени (особенно в дозах 6 г/сутки), снижение уровня гемоглобина, гематурия у детей.

Дозировка: внутрь по 0,5 х4 раза в день за 1-1,5 час до еды; парентерально 4-12 г/сутки в 4 введения. *Формы выпуска: табл. и капс. по 0,25; флаконы по 0,25-0,5г (порошок для растворения).*

Ампициллин (пентрексил, кампициллин, доктациллин, стандациллин). Полусинтетический пенициллин с расширенным спектром активности.

Отличия в спектре действия от пенициллина.

1. Действует на ряд Гр[←] бактерий:

- кишечную палочку (*наиболее частый возбудитель инфекций МВП, в т.ч. тифлозонефрита*);
 - сальмонеллы, шигеллы, палочку инфлюэнции (2-3-й по частоте возбудитель пневмонии, отита, менингита);
2. высокоактивен в отношении энтерококков (*частые возбудители хронических инфекций МВП и септического эндокардита*);
3. *H. pylori*.

Слабее действует на стрептококки, спирохеты и не действуют на синегнойную палочку и анаэробы.

Фармакокинетика. Устойчив в кислой среде желудка, всасывается в ЖКТ на 30-40% при приеме натощак. Разрушается стафилококковой пенициллиназой. При приеме после еды биодоступность в 2 раза ниже. Плохо проходит через ГЭБ. Выводится с мочей и желчью. С белками плазмы связывается на 10-20 %. Только 7,5 % принятого внутрь ампициллина попадают в бронхи и слизистую оболочку носа.

Побочные эффекты:

1. Аллергические реакции (реже дает стадациллин).
2. Ампициллиновая сыпь (5-10%) не связанная с аллергией на пенициллины. *Имеет макулопапулезный характер, не сопровождается зудом и может пройти без отмены препарата. Предрасполагающим фактором для ее развития является инфекционный мононуклеоз (одна из разновидностей ангина), при котором частота появления сыпи составляет 75-100%. Подобные реакции могут возникнуть на 1-5-8-10 и 12 день, даже если к этому моменту ампициллин был уже отменен. Это происходит из-за того, что продукты распада ампициллина обладают патологической активностью.*
3. Дисбактериоз.
4. Диспепсические расстройства у 20-30% детей (боли в животе, поносы, не усвоение пищи и др.).

Применение:

1. Инфекции ВДП и НДП (отит, синусит, бронхит, пневмония).
2. Менингит.
3. Кишечные инфекции (сальмонеллез, шигеллез).
4. Инфекции желчевыведительных путей.
5. Инфекции МВП.

Дозировка: по 0.5x4 раза в день за 1-1.5 час до еды; парентерально: 2-6 г/сут на 4 введения.

Форма выпуска: табл. по 0,25; флакон по 0,25 и 0,5 г (Na соль). Ампициллин можно растворять только в воде для инъекций или в физиологическом растворе натрия хлорида. Использовать только свежеприготовленные растворы (хранение больше 1 часа резко снижает активность препарата).

Амоксициллин. Производное ампициллина с улучшенной фармакокинетикой. Характеризуется наилучшим всасыванием в ЖКТ (75% и более), причем, пища значительно уменьшает биодоступность. При приеме внутрь всасывается в 2,5 раза лучше ампициллина. Не применяется при кишечных инфекциях, т.к., не создает высоких концентраций в нижних отделах ЖКТ.

Часто применяемый в педиатрической практике препарат:

- до 1 года - 250 мг/сут за 2 приема,
- от 1 до 6 лет - 500 мг/сут за 2 приема,
- 10-14 лет - 1 г/сут за 2 приема.

Наиболее высокую степень всасывания (93-95 %) имеют специальные растворимые таблетки (*флемоксин сольтаб*). Дает высокие и стабильные концентрации в крови, моче, мокроте. Реже, чем от ампициллина возникает диарея.

В настоящее время считается оптимальным средством в детской амбулаторной практике:

- лечение инфекций ЛОР-органов (синуситы, средний отит);
- лечение инфекций верхних дыхательных путей;

- лечение острых инфекций почек и мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит, простатит);
- иррадикация *H. pylori*.

Метициллин. При назначении больше 10 дней приводит к развитию лейкопении. У некоторых детей возникает микро- и макрогематурия.

При лечении новорожденных детей, когда трудно выделить возбудителя заболевания, широко, используют комбинированный препарат **ампиокс**, состоящий из ампициллина и оксациллина (последний подавляет инактивацию ампициллина пенициллиназой). Этот препарат обладает широким спектром действия, оказывает бактерицидный эффект и обладает низкой токсичностью.

Комбинации пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз

Ингибиторы ферментов класса бета-лактамаз (сульбактам, клавуланат, тазобактам и др.) - специфические вещества, избирательно подавляющие активность ферментов, образующихся при жизнедеятельности возбудителей (особенно, стафилококков) и препятствующие их разрушающему действию на бета-лактамное кольцо антибиотиков.

1. **УНАЗИН** (ампициллин + сульбактам) в соотношении 2:1.

2. **АМОКСИКЛАВ** (амоксициллин + клавуланат). Применяется парентерально (соотношение 5:1) и энтерально (соотношение 2:1).

Особенности уназина:

1. Действует на все микроорганизмы, чувствительные к ампициллину, пенициллину и некоторые метициллиноустойчивые штаммы.

2. Обладает высокой эффективностью против Гр^{«-»} возбудителей, продуцирующих бета-лактамазы.

3. Превосходит ампициллин по действию на энтерококк.

4. Обладает высокой антианаэробной активностью.

5. Не действует на синегнойную палочку.

6. Применяется преимущественно парентерально. Для приема внутрь применяется пролекарство **Сультамициллин** (уназин оральный), представляющий собой двойной эфир ампициллина и сульбактама.

7. Биосвоаемость 80%.

8. Концентрация в крови в 2 раза выше, чем при приеме такой же дозы ампициллина.

Применение:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- инфекции МВП;
- инфекции ЖВП;
- тазовые инфекции и сепсис;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.

Дозировка:

- внутрь по 375-750 мг 2 раза в сутки;

- в/м - от 1,5-3,0 г/сут до 12,0 г/сут в 3-4 введения (лучше разводить 1% раствором лидокаина).

Форма выпуска: табл. по 375 мг сультамициллина; порошок для приготовления оральной суспензии 250мг/5мл; флаконы по 0,75 г порошка для инъекций.

Амоксиклав (аугментин). Применяется в амбулаторной педиатрической практике при лечении ЛОР-инфекции (синуситы, средний отит, тонзиллит), инфекциях дыхательных путей (бронхитах, пневмонии), инфекции мочевого тракта, гинекологической инфекции, инфекции кожи и мягких тканей.

Прием пищи не влияет на всасываемость препарата. Прием одновременно с пищей может уменьшить явления диспепсии. Не рекомендуется применение в I триместре беременности. *Детям назначают **таблетки и сироп** по 20-40 мг/кг 3 раза в сутки.*

Побочные эффекты пенициллинов

1. *Аллергические реакции:* крапивница, сыпь, отек Квинке, эозинофилия. Наиболее опасен анафилактический шок (чаще при использовании бензилпенициллина), дающий до 10% летальности. Особенно опасны аллергические проявления при наличии у ребенка бронхиальной астма, аллергического диатеза и др. Применение естественных и полусинтетических пенициллинов у детей требует учитывать наличие внутри группы перекрестной аллергии.

2. *Местные реакции:* болезненность и инфильтрат при в/м введении. При в/в использовании карбенициллина часто возникают флебиты.

3. *ЦНС:* головная боль, тремор, судороги (чаще у детей с почечной недостаточностью при применении карбенициллина или при эндолюмбальном введении очень больших доз более 10 тыс. ЕД бензилпенициллина).

4. *ЖКТ:* боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при использовании ампициллина и защищенных пенициллинов).

5. *Нарушения электролитного баланса:* гипернатриемия (карбенициллин) может сопровождаться повышением АД, появлением или усилением отеков, особенно у детей с сердечной недостаточностью.

6. *Печень:* повышение активности трансаминаз, может сопровождаться лихорадкой, тошнотой, рвотой (чаще при использовании оксациллина в дозах более 6 г/сут.).

7. *Почки:* транзиторная гематурия у детей (чаще при использовании оксациллина).

8. *Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз* (при применении амино-, карбокси-, уреидо- и ингибиторозащищенных пенициллинов).

Цефалоспорины

Это один из наиболее обширных и высокоэффективных классов современных антибиотиков с низкой токсичностью, полученных на основе 7-аминоцефалоспориновой кислоты. В 70-х годах были синтезированы первые цефалоспорины с высокой биодоступностью и стало возможным

использование их внутрь. Цефалоспорины становятся одними из самых широко используемых в клинической практике антибактериальных препаратов.

Сегодня цефалоспорины широко используются в педиатрии, причем как амбулаторно (оральные), так и при тяжелых инфекционных заболеваниях, приводящих к госпитализации больных детей, и в случаях развития нозокомиальных инфекций.

Общие свойства цефалоспоринов:

1. Мощное бактерицидное действие.
2. Низкая токсичность.
3. Широкий терапевтический диапазон.
4. Редкая перекрестная аллергия с пенициллинами (5-10% больных).
5. Не действует на энтерококки, и MRSA.
6. Устойчивость к пенициллиназе.

По способу применения цефалоспорины разделяются на *оральные* и *парентеральные* (табл. 46).

Зарегистрированные в РФ цефалоспорины вне зависимости от возрастных ограничений (в т.ч. препараты, которые не разрешены для применения у детей) делятся на 4 поколения:

Табл. 46

Классификация цефалоспоринов

1 поколение (преимущественная активность против Гр ^{«+»} кокков)	
<i>оральные</i>	<i>парентеральные</i>
Цефалексин (<i>орациф, споридекс</i>) Цефадроксил	Цефазолин (<i>кефзол</i>) Цефалотин (<i>кефлин</i>) Цефалоридин
2 поколение – преимущественная активность против Гр ^{«-»} кокков, Гр ^{«-»} бактерий (<i>E. coli, Proteus vulgaris, Enterobacter</i>)	
<i>оральные</i>	<i>парентеральные</i>
Цефуроксим-аксетил (<i>кетоцеф</i>) Цефаклор (<i>альфацет, цеклор</i>)	Цефотаксим (<i>клафоран</i>) Цефуроксим (<i>зиннат</i>)
3 поколение (спектр 2 поколения и выраженная антисинегнойная активность)	
<i>парентеральные</i>	<i>с антипсевдомонадной активностью</i>
Цефтриаксон (<i>лонгацеф, роцефин</i>)	Цефтазидим (<i>фортум</i>) Цефоперазон (<i>цефобид</i>) Цефодизим (<i>модивид</i>)
4 поколение (высокая активность против Гр ^{«+»} и Гр ^{«-»} анаэробов и спектр 2 и 3 поколений)	
Цефпиром (<i>кейтен</i>) Цефепим (<i>максипим</i>)	

Препараты I-го поколения

Из парентеральных препаратов **I-го поколения** в педиатрии в основном используются *Цефалотин* (кефлин) и *Цефазолин* (кефзол), которые продемонстрировали высокую безопасность.

Цефазолин (кефзол). Наиболее известный ЦС I поколения и рассматривается как основной для этой группы антибиотиков.

Спектр активности:

1. Гр^{«+»} кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA).
2. Гр^{«-»} кокки: гонококки, менингококки.
3. Гр^{«-»} бактерии: кишечная палочка
4. Анаэробы.
5. Не действует на энтерококки, синегнойную палочку.

Фармакокинетика. При парентеральном введении хорошо проникает в различные органы и ткани. Наибольшая концентрация создается в печени, почках, легких, поджелудочной железе, миокарде. Концентрация в желчи выше, чем в крови. Проникает плацентарный барьер и в молоко матери.

Цефазолин в максимальных концентрациях, проникает в достаточных количествах через ГЭБ при наличии воспаления в мозговых оболочках. Используется в лечении стафилококковых (внебольничных) и стрептококковых менингитах у детей первых месяцев жизни.

При пневмококковых менингитах эффективность препарата невысокая, а при менингитах, вызванных S. agalactiae (стрептококки группы В), он вообще не эффективен.

Терапевтическая концентрация сохраняется 8-12 часов. Выводится почками за 24 часа. При нарушении функции почек выведение замедляется. Вводится по 1,0 -2,0 г каждые 8-12 час.

Четыре препарата 2 и 3 поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим и цефоперазон) обладают системным действием и проходят ГЭБ. Причем в условиях воспаления мозговых оболочек их способность проникать в ликвор и ткань мозга приблизительно одинакова.

Наиболее оптимально требованиям педиатрии отвечает парентеральный препарат 2-го поколения – *Цефотаксим*, т.к. его антимикробный спектр во многом сходен и охватывает почти всех возбудителей тяжелых внебольничных детских инфекционных заболеваний.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОРАЛЬНЫХ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ <i>которые разрешены для использования в педиатрии.</i>		
I поколение обладают высокой активностью в отношении стафилококков, стрептококков, кишечной палочки, но разрушаются β-лактамазами	II поколение стабильны к действию β-лактамаз и более широкого спектра	III поколение
1. Цефалексин <i>(Орацеф, Споридекс)</i> 2. Цефиксим	1. Цефрадин 2. Цефаклор <i>(Альфацет)</i> 3. Цефуросксим • для приема внутрь - цефуросксим аксетил <i>(Кетоцеф)</i>	1. Цефадроксил аксетил <i>(старше 12 лет)</i>

Цефалоридин, цефалексин назначают детям, плохо переносящим пенициллины. Их можно назначать детям с первых недель жизни. У некоторых детей цефалоспорины нарушают функцию почек. Нефротоксичность этих препаратов возрастает при одновременном назначении фуросемида и этакриновой кислоты.

Цефалоспорины I поколения, обладают способностью ингибировать ферменты печени, с чем, например, связывают развитие желтухи у детей и повышение уровня печеночных ферментов.

Препараты II поколения

Цефотаксим (клафоран). Основной представитель парентеральных ЦС II поколения. Хорошо проникает в ткани и ГЭБ. Метаболизируется в печени, причем метаболит обладает выраженной антимикробной активностью.

В тяжелых случаях сочетают с аминогликозидами II-III поколения или с метронидазолом. Вводится парентерально 3 раза в день (3-6 г/сут). При менингите 8-12 г/сут в 4-6 введений.

Цефаклор (альфацет). В настоящее время является самым распространенным в мире ЦС для приема внутрь. Широко применяется у детей (наличие сладкой суспензии). Хорошо всасывается, независимо от времени приема пищи. Применяется по 0,25-0,5 г каждые 8 часов.

Препараты III и IV поколений

Парентеральные цефалоспорины 3-го и особенно, 4-го поколений применяются в педиатрии пока ограниченно, в основном в стационаре, так как они показаны главным образом при тяжелой гнойно-воспалительной патологии, в первую очередь, при нозокомиальной инфекции.

Цефтриаксон и цефоперазон выводятся из организма двумя путями: с мочой и с желчью. Это делает их высокоэффективными при инфекции ЖКТ и желчных путей, органов брюшной полости.

Эти препараты практически лишены гепатотоксического эффекта и поэтому более безопасны при применении у новорожденных детей, недоношенных первых трех месяцев жизни, больных детей с нарушением функции печени.

Применяются Цефтриаксон – однократно в сутки, Цефоперазон и Цефтазидим – не менее 2 раз в сутки, Цефотаксим целесообразно вводить 3 раза в день

Цефотаксим, Цефтазидим, Цефтриаксон и Цефоперазон проникают ГЭБ и обладают системным действием в условиях воспаления мозговых оболочек. Все 4 препарата отрицательно влияют на биоценоз, их применение может сопровождаться развитием диареи.

Цефтазидим (форгум). Высокоактивен (!) против синегнойной палочки. Превосходит пиперациллин. Менее активен против Гр⁺⁺ кокков. Дозировка: 3-6 г/сут в 2-3 введения.

Цефтриаксон (лонгацеф). По спектру близок клафорану. Имеет самый длительный T_{1/2} (5-7 ч.). Не рекомендуется использовать при инфек-

циях ЖВП (способствует образованию желчных камней). Дозировка: 1-2 г/сут в 1-2 введения;

Цефоперазон (цефобид). Действует на синегнойную палочку, но слабее фортума. Имеет двойной механизм выведения: с желчью (в основном) и с мочей. Хуже проникает через ГЭБ. Обладает тетурамоподобным эффектом, который сохраняется в течение 48 ч. после отмены препарата. Дозировка: 4-12 г/сут в 2-3 введения (при синегнойной инфекции вводится каждые 6 часов).

Модивид. Новый парентеральный цефалоспорин третьего поколения, объединяющий в себе преимущества широкого спектра действия и устойчивости к большинству бета-лактамаз. В педиатрии пока применяется редко.

Особенности:

1. Биодоступность при в/м введении достигает 100%.
2. Максимальная концентрация в крови ч/з 1,5 часа.
3. Период полувыведения 4 часа.
4. Сохранение терапевтической концентрации в сыворотке крови, жидкостях и тканях организма до 24 часов.
5. Усиливает механизмы иммунного ответа на инфекцию.
6. Способен проникать внутрь Гр^{«-»} бактерий.
7. Высокая стабильность к действию β - лактамаз.
8. Высокая активность в отношении возбудителей инфекций мочевых путей и респираторных инфекций.
9. Малая частота побочных эффектов: отсутствует нефротоксическое действие; не оказывает действия на свертывание крови и метаболизм билирубина; не взаимодействует с алкоголем.

Некоторые препараты (цефуроксим), имеют две лекарственные формы: для приема внутрь - цефуроксим аксетил (зиннат) и для парентерального введения - цефуроксим (зинацеф), т.е. они могут быть использованы в двухступенчатой терапии, когда в острый период заболевания лечение начинается с парентерального введения препарата, а затем, на 2-3-и сутки терапии, переходят на прием антибиотика внутрь.

Назначение детям первого года жизни цефалоспоринов 2, 3 и 4-й генерации, оказывающих непосредственное воздействие на микрофлору кишечника, может нарушить процессы становления нормобиоза. Следствием этого становится развитие ферментативной недостаточности и энтероколита («постантибиотическая диарея»).

Особенно опасно развитие осложнений вирусно-микробной или вирусно-грибковой этиологии – псевдомембранозного энтероколита (*например, цефалоспорины с двойным путем выведения – цефтриаксон и цефоперазон*).

Частота развития кишечных осложнений, особенно у новорожденных детей при использовании цефоперазона может достигать 6-10%, а при использовании цефтриаксона - 14-18%. Эти же антибиотики способствуют бурному размножению грибов рода *Candida*.

Карбапенемы

Имипенем, меропенем. Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими β - лактамами ввиду их антагонизма

Имипенем/циластатин комбинированный препарат: *имипенем + ингибитор дипептидазы*

Показания:

- инфекции, вызванные Гр « \leftrightarrow » бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам;
- смешанные инфекции;
- сепсис, вызванный Гр « \leftrightarrow » бактериями у лиц с иммунодефицитом.

Применяют у детей в виде в/в инфузии 60 –100 мг/кг/сут; дозу разделяют на 4 введения.

Меропенем. Применяется как резервный антибиотик при инфекции брюшной полости, включая осложненный аппендицит и перитонит у детей и взрослых (в/в 20 мг/кг каждые 8ч; максимальная доза 1,0), а также при менингите у детей старше 3 мес., вызванного *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*.

Дозировка: новорожденным по 15-20 мг/кг в сутки; от 3 мес. до 12 лет по 40 мг/кг каждые 3 раза в сутки (максимальная доза 2,0).

Преимущества меропинема перед имипинемом

1. Важным преимуществом является его большая безопасность при использовании в детском возрасте. По данным Института педиатрии РАМН, меропинем с 1998 г. эффективно используется в неонатологии у детей с гнойно-септическими процессами, включая менингиты, что позволило отказаться от комбинированной антибиотикотерапии в пользу монотерапии меропинемом.

2. Практически не обладает судорожным действием на ЦНС (*имипинем - потенцирует судорожный синдром*)

3. Не обладает нефротоксическим действием.

4. Меропинем в 5-10 раз активнее в отношении Гр « \leftrightarrow » микроорганизмов

Монобактамы.

Азтреонам, азакам. Относятся к β - лактамным антибиотикам с отсутствием перекрестной аллергии.

Применяются в случаях устойчивости к пенициллинам и цефалоспорином при лечении инфекциях кожи и подкожной клетчатки, мочевых путей, органов брюшной полости и малого таза, при сепсисе. Детям назначается по 30 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1 нед. При муковисцидозе – в/м, в/в по 50мг/кг 3-4 раза в сутки.

15.2. Макролиды

Антибиотики группы макролидов применяются в педиатрии уже более полувека. Первый препарат этой группы – эритромицин, появился в начале 1950-х гг. и практически сразу же стал широко использоваться для лечения инфекций различной локализации не только у взрослых, но и у детей.

Классификация

природные: 1 поколение	полусинтетические: 2 поколение
Эритромицин (<i>эрацин, эритран</i>) Олеандомицин (применяется редко или в виде олететрина) Джосамицин (<i>вильпрафен</i>)	Азитромицин (<i>сумамед</i>) Кларитромицин (<i>клацид</i>) Мидекамицина ацетат (<i>макропен</i>) Спирамицин Рокситромицин (<i>рулид</i>)

Общие свойства

1. Бактериостатическое действие.
2. Преимущественная активность против Гр^{«+»} кокков.
3. Активность против не бактериальных возбудителей (микоплазмы, хламидии, спирохеты).
4. Очень низкая токсичность.
5. Отсутствие перекрестной аллергии с β-лактамами антибиотиками.

Применение макролидов в педиатрии

Эритромицин имеет широкий спектр антимикробного действия и является одним из наиболее безопасных антибиотиков.

Он до сих пор считается препаратом первого ряда в педиатрии при легионеллезе, коклюше, дифтерии, скарлатине, стрептококковых, стафилококковых и пневмококковых инфекциях НДП (пневмония, бронхит), бактериальных инфекциях, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, при энтерите, вызванном *Campylobacter jejuni*.

Его также применяют для лечения сифилиса у детей и инфекции урогенитального тракта (за исключением гонококковых инфекций), вызванных *Ureaplasma urealyticum*; а также для профилактики эндокардита у пациентов с аллергией к β – лактамным антибиотикам.

Часто применяется как препарат выбора или альтернативу в случаях аллергии у детей на β – лактамные антибиотики, а также в случае неэффективности последних в течение 72 часов терапии. Хорошо проникает в бронхиальный секрет, желчь. Плохо проникает через ГЭБ и ГОБ. Выводится преимущественно через ЖКТ. Целесообразно назначать при острых инфекциях (курс лечения 7-10 дней).

Вместе с тем имеет ряд существенных недостатков, ограничивающих его применение у детей:

1. неустойчивость в кислой среде желудка;
2. плохая биодоступность при приеме внутрь, которая в значительной степени снижается под влиянием пищи;
3. короткий период T_{1/2}, что требует четырехкратного приема в сутки (низкая комплаентность);
4. частые побочные эффекты со стороны ЖКТ (до 20–30 %);
5. высокий риск лекарственных взаимодействий;
6. горький вкус (особенно важно в применении у детей младшего возраста).

При назначении ребенку эритромицина внутрь, таблетку нельзя делить на части, так как нарушение защитной оболочки приводит к разрушению препарата кислым содержимым желудка и значительному снижению его активности.

Сегодня появились пероральные препараты устойчивые в кислой среде (эритромицина-эстолат, -лактобионат, -пропионат, -стеарат).

Для улучшения биодоступности эритромицина применяют гранулы с кишечнорастворимым покрытием и ректальные свечи (*биодоступность увеличивается в 2 раза*) или препарат можно вводить детям в виде ректальных свечей.

Формы выпуска: таблетки по 0,1 -0,2 -0,25; табл. и гранулы с кишечнорастворимым покрытием (0,1-0,25); свечи по 0,06 и 0,125; мазь (10 тыс. ЕД); флаконы по 0,05, 0,1 и 0,2 (порошок для растворения).

При выборе препарата из группы макролидов, особенно у детей раннего возраста, предпочтение отдается **полусинтетическим препаратам** (*спирамицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин, джозамицин*). Они лишены недостатков, присущих эритромицину. Для них характерна меньшая кратность приема, при их применении значительно реже развиваются нежелательные и побочные эффекты, что обеспечивает возможность их применения в педиатрии.

Азитромицин (сумамед). Пероральный препарат, хорошо всасывается в ЖКТ и по спектру активности близок к эритромицину. Более активен в отношении Гр^{«-»} возбудителей.

Концентрация в тканях в десятки раз выше, чем в крови. Накапливается в лейкоцитах и транспортируется с ними в очаги воспаления. За счет длительного T_{1/2} возможно назначение 1 раз в сутки, а эффект сохраняется в течение 5 сут после отмены. Выделяется, преимущественно с желчью, частично с мочей. В отличие от эритромицина не взаимодействует с другими препаратами. Показания к применению как у эритромицина, а так же при гонорее.

В 1995 году азитромицин был одобрен для применения у детей при остром среднем отите в виде оральной суспензии азитромицина для использования как в режиме 3 дневного применения, так и в режиме однократного приема (США, 2002). В сравнительном исследовании было показано, что лечение в режиме однократного приема азитромицина является столь же эффективным, как использование Амоксиклава (amoxicillin/clavulanate) 2 раза в день на протяжении 10 дней.

Вообще, лечение детей в режиме однократной дозы азитромицина реже вызывает число побочных явлений.

Рокситромицин (рулид). Является полусинтетическим макролидом второй генерации. Имеет широкий спектр антибактериальной активности и выраженность клинического и бактериологического эффектов не уступает другим макролидам:

1. Гр^{«+»} кокки, например самого распространенного возбудителя респираторных инфекций у детей – *S. pneumoniae*, а также *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae* и *M. pneumoniae*;

2. возбудители коклюша, дифтерии;
3. хеликобактер, листерия, спирохеты, уреоплазмы и анаэробы;
4. атипичные возбудители пневмоний и бронхитов у детей (хламидии, микоплазмы и легионеллы);
5. умеренная активность в отношении гемофильной палочки;
6. некоторые простейшие.

Рокситромицин имеет существенные преимущества перед эритромицином, в т.ч. по фармакокинетическим характеристикам.

Он более кислотоустойчивый, обладает высокой биодоступностью, которая не зависит от приема пищи, имеет более длительный (12- 20 часов) период $T_{1/2}$ у детей, который не повышается при увеличении дозы, поэтому принимается препарат 1–2 раза в день.

Рокситромицин быстро всасывается и создает более высокие и стабильные концентрации в крови уже через 15 минут после введения внутрь, а через 1,5–2 часа его уровень достигает максимального значения. В значительной степени проникает в различные органы и ткани, особенно легкие, бронхи, небные миндалины, аденоиды, носовые полипы, а также органы малого таза и простату.

Рокситромицин превосходит другие макролиды по степени аккумуляции в нейтрофилах, где создает высокие концентрации и модифицирует их функции, повышая фагоцитоз.

Отмечается отличная переносимость и низкая частота побочных эффектов (рис. 26), что важно для педиатрической практики (например, хорошая переносимость рокситромицина детьми до года).



Рис 26. Частота нежелательных реакций макролидов у детей.

Оказывает выраженный постантибиотический эффект (*ингибирование жизнедеятельности бактерий после прекращения их контакта с антибактериальным препаратом*), что усиливает и удлиняет его антибактериальное действие. Так постантибиотический эффект в отношении грамположительных микроорганизмов длится до 6–8 часов.

Обладает благоприятным действием на иммунную систему. Проявляет противовоспалительную активность, обусловленную его антиоксидантными свойствами.

При хронических обструктивных заболеваниях легких эффективность рокситромицина у детей составляет 93–96%.

Рулид может усиливать периферическое (сосудосуживающее) токсическое действие препаратов спорыньи, с развитием эрготизма.

Детям с массой тела до 40 кг рокситромицин назначают в дозе 5–8 мг/кг/сут, при массе тела 40 кг и более – 150 мг 2 раза в день. В случаях выявления у детей в мокроте грибковой инфекции, преимущественно *Candida albicans* требуется назначение *противогрибковых препаратов* (кетоконазол, флюконазол). Форма выпуска: *таблетки, покрытые оболочкой по 50, 100, 150 мг.*

РоксиГЕКСАЛ (*зарегистрирован в России в 2004 г*). Идентичен оригинальному препарату по параметрам биодоступности и биоэквивалентности, решает проблемы фармакоэкономических параметров (*цена, доступность*) и комплаентности (*готовность пациента следовать рекомендациям доктора*).

Имеет 3 дозировки (50, 150 и 300 мг) для разных возрастных групп, обеспечивает высокую комплаентность.

Существующая левформа рокситромицина для детей **Роксид Кидтаб for children** в виде табл. по 0,05 № 12 применяется по 1 табл. 2 раза в день (при тонзиллите). Средняя доза - 5-8 мг/кг/сут; Курс - не более 10 дней.

15.3. Аминогликозиды

Антибиотики олигосахаридной природы. Обладают широким спектром действия.

<u>I поколение:</u>	<u>II поколение:</u>	<u>III поколение:</u>
Стрептомицин	Гентамицин (<i>гарамизин</i>)	Амикацин (<i>амикин</i>)
Неомицин	Тобрамицин (<i>бруламицин</i>)	Сизомицин (<i>баймицин</i>)
Канамицин		

Препараты для наружного применения, содержащие аминогликозиды:

1. «Тридерм» - (*бетаметазон + клотримазол + гентамицин*);
2. «Целестодерм» - (*бетаметазон + гентамицин*);
3. «Флуцинар» - (*флюоцинолона ацетат + неомицин*).

Общие свойства

1. Обладают мощным и более быстрым бактерицидным действием, чем β - лактамные антибиотики.
2. Очень редко вызывают аллергические реакции.

3. Чрезвычайно токсичные, особенно при резорбтивном действии.

4. Основное клиническое значение – лечение нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными Гр^{«-»} возбудителями: *синегнойная палочка* (АГ I и II) и *микобактерии туберкулеза* (стрептомицин и канамицин).

• анаэробы: *не чувствительны*. Только при совместном использовании с пенициллинами или цефалоспоридами наблюдается синергизм в отношении некоторых Гр^{«-»} и Гр^{«+»} аэробов.

Фармакокинетика. Практически не всасываются в ЖКТ. Хорошо всасываются при в/м введении, при котором быстро распределяются в организме детей. Парентерально аминогликозиды могут применяться у детей первого года жизни только по жизненным показаниям.

По сравнению с β - лактамами хуже проходят через тканевые барьеры, в бронхиальный секрет и желчь. Аминогликозиды проходят через плаценту и могут оказывать нефротоксическое действие на плод. Высокая вероятность развития необратимой двухсторонней врожденной глухоты у детей, матери которых во время беременности получали стрептомицин, тобрамицин. В спинномозговой жидкости новорожденных достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых. Проникают в грудное молоко (*возможно подавление микрофлоры кишечника ребенка при грудном вскармливании*).

Аминогликозиды не метаболизируются в печени и выводятся с мочой в неизменном виде. Период полувыведения у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2-4 ч, у новорожденных - 5-8 ч, у детей - 2-4 ч.

Следует соблюдать осторожность при использовании АГ у недоношенных и новорожденных. В результате пониженной функции почек у них отмечается более длительный период полувыведения, что может привести к накоплению и токсическому действию АГ. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 70 ч и более.

Побочные эффекты

1. **Ототоксичность** – понижение слуха, шум, звон или ощущение «заложенности» в ушах. *Факторы риска*: дети грудного возраста, особенно недоношенные, заболевания (поражения) вестибулярного аппарата, почечная недостаточность, родовая травма, сочетание с другими ототоксическими препаратами (амфотерицин В, полимиксин В, ванкомицин, этакриновая к-та, фуросемид, циклоспорин). *Меры профилактики*: контроль слуховой функции, назначение унитиола, тиамин.

2. **Нефротоксичность**. Проявляется повышенной жаждой, значительным увеличением или уменьшением количества мочи, повышением уровня креатинина в сыворотке крови. *Факторы риска*: исходные нарушения функции почек, высокие дозы, длительный курс лечения, одновременное применение других нефротоксичных препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, ванкомицин, петлевые диуретики, циклоспорин). *Меры профилактики*:

определение креатинина сыворотки крови и расчет клубочковой фильтрации каждые 3 дня.

3. Нервно-мышечная блокада (*курареподобный эффект*) – релаксация и угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц.

Факторы риска: исходные неврологические заболевания (паркинсонизм, миастения), одновременное или предшествующее введение миорелаксантов, средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата, а также ботулизм и нарушение функции почек. Наиболее опасна остановка дыхания из-за паралича дыхательной мускулатуры. *Меры помощи:* нервно-мышечный блок устраняют назначением в/в кальция хлорида с прозеринном на фоне атропина.

4. При использовании повышенных доз у грудных детей отмечалось **угнетение ЦНС** (*ступор, вялость, глубокое угнетение дыхания или кома*).

Кроме того, дополнительными факторами риска развития нежелательных реакций могут быть гипокалиемия и дегидратация (*объем распределения АГ уменьшается*), быстрая в/в инфузия.

Аминогликозиды нельзя смешивать в одном шприце с β -лактамами антибиотиками или гепарином вследствие физико-химической несовместимости.

Стрептомицин. Обладает высокой ототоксичностью. Наиболее нефротоксичный препарат среди АГ. В настоящее время показания резко ограничены:

- туберкулез;
- септический эндокардит, вызванный зеленым стрептококком или энтерококком (*в сочетании с пенициллином, но лучше - гентамицин + пенициллин*);
- бруцеллез, туляремия, чума (*в сочетании с тетрациклином*).

Канамицин. Наименее токсичный АГ I поколения. В отличие от АГ II и III поколений действует на микобактерию туберкулеза. Не действует на синегнойную палочку. Применяется в/м и в/в.

Гентамицин. Основной АГ II поколения. Активен к микрофлоре, устойчивой к действию АГ I поколения. Более нефротоксичен, чем канамицин.

Sol. Sisomycini sulfatis pro infantibus 1 % -2 мл. В/м 3 раза/сутки. СД детям от 1 года до 14 лет 1-2 мг/кг. Курс 7-10 дней.

15.4. Антибиотики широкого спектра действия

Тетрациклины. Из-за высокой токсичности не находят широкого применения в педиатрии, особенно у детей до 3–5 лет. В педиатрической практике используют только при невозможности назначения менее опасных антибиотиков узкого спектра.

Классификация

- **Природные:**
 1. тетрациклин;
 2. окситетрациклин (*мазь*).

- **Препараты для наружного применения:**

1. тетрациклин + триампценолона ацетат («Полькортолон»);
2. окситетрациклин + гидрокортизон («Оксикорт»).

- **Полусинтетические:**

1. метациклин (рондомицин);
2. доксициклин (вibraмицин);
3. миноциклин.

Общие свойства: бактериостатическое действие, широкий спектр активности и высокая частота побочных эффектов.

Основной путь введения тетрациклинов – через рот, поэтому следует подчеркнуть, что одновременное назначение молока, препаратов кальция, железа, магния и алюминия приводит к образованию комплексных соединений, плохо всасывающихся в кишечнике. Это снижает активность препаратов.

Повторное применение тетрациклинов приводит к их кумуляции и появлению побочных эффектов, ограничивающих использование препаратов у детей младшего возраста.

Применение:

1. инфекции НДП (*обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония*);
2. кишечные инфекции (холера);
3. гинекологические инфекции (аднексит);
4. инфекции МВП и ЖВП;
5. инфекции глаз (*актиномикоз*) и кожи (*угри, раны*);
6. сифилис (*при аллергии к пенициллину*);
7. хламидиоз и микоплазмоз половых органов (*уретрит, простатит*);
8. риккетсиозы (*сыпной и возвратный тиф*), ООИ (*чума, холера*);
9. бруцеллез, сибирская язва, чума, туляремия (*в сочетании со стрептомицином или гентамицином*);
10. эрадикация *H.pylori* при язвенной болезни желудка (*в сочетании с аминопенициллинами и антисекреторными ЛС*).

Побочные эффекты

1. Изменение нормальной микрофлоры в кишечнике способствуют **возникновению гиповитаминозов В₂, В₆, К, фолиевой кислоты**, а также появлению **дисбактериоза** (кандидоза), в т.ч. орального и генитального. Кумуляция в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта нарушает регенерацию эпителия, процессы переваривания и усвоения пищи. У детей наблюдается исчезновение аппетита, тошнота, рвота, понос.

2. **Нарушение образования костной и зубной тканей, изменение окраски зубов** (*желтое или серо-коричневое*), дефекты эмали. Образуются комплексные соединения с кальцием, тетрациклины накапливаются в костной ткани, зубах. Назначение их детям первых месяцев жизни может

привести к более позднему прорезыванию зубов, нарушению строения дентина и эмали, склонности к кариесу.

3. Фотосенсибилизация (доксциклин): *сыпь и фотодерматит под влиянием солнечного света, часто в сочетании с поражением ногтей.*

4. **Гепатотоксичность**, особенно в младшем возрасте. В печени легко нарушаются процессы синтеза белка, возникает гипопроотеинемия, гипопротромбинемия, снижается обезвреживающая функция, что приводит к повышению содержания в крови остаточного азота, билирубина.

5. Аллергические реакции.

6. Нарушение белкового обмена (катаболизм).

7. Диспепсия, эрозия пищевода.

8. Повышение внутричерепного давления, приводящее у детей к явлениям менингизма.

9. Нефротоксичность.

10. Тератогенность (*тетрациклины противопоказаны беременным и кормящим женщинам*).

Левомецетин у детей до 3 лет используют ограниченно. В период новорожденности, в связи с низкой активностью глюкуронидазы печени, обезвреживание препарата происходит медленно, что способствует задержке препарата в организме, кумуляции его в плазме и тканях ребенка.

При введении его в дозе больше 25 мг/кг сутки могут возникнуть токсические эффекты. Поэтому детям первого месяца жизни либо не следует назначать левомецетин совсем, либо назначать в суточной дозе не больше 25 мг/кг. Начиная со второго месяца жизни ребенка эту дозу можно увеличить до 50 мг/кг.

При лечении кишечных заболеваний предпочтение у детей имеет **стеарат левомецетина**, который плохо всасывается в ЖКТ и лишен горького вкуса. При невозможности назначения левомецетина ребенку через рот, его можно вводить ректально в виде свечей или использовать **сукцинат натрия левомецетина для инъекций**.

Могут наблюдаться аллергические реакции, тяжелые нарушения функции желудочно-кишечного тракта, нарушение процессов созревания и дифференцировки лейкоцитов, лейкопения и агранулоцитоз, анемии, тромбоцитопении.

При интоксикации левомецетином у детей описаны тяжелые расстройства кровообращения, связанные с токсическим действием на сердце и сосуды, так называемый «серый коллапс».

Возможно нарушение синтеза гормонов щитовидной железы и развитие гипотиреоза.

Левомецетин противопоказан при угнетении кроветворения и функции печени, беременным и кормящим женщинам. Не следует сочетать его с другими препаратами, отрицательно влияющими на кроветворение, например, с сульфаниламидами.

Таблица 47

Взаимодействия антибиотиков

Препарат	Взаимодействующее лекарственное средство	Результат (эффект) взаимодействия
Пенициллины	<i>Аминогликозиды</i>	Выраженный синергизм, но их нельзя смешивать в одном шприце (инактивация АГ)
	<i>Тетрациклины</i>	Нежелательная комбинация
	<i>Сульфален</i>	Повышается степень связывания сульфалена с белками плазмы
	<i>Преднизолон</i>	Снижается [с] пенициллина в тканях
	<i>Инсулин</i>	Снижается [с] пенициллина в тканях
	<i>Бутадион</i>	Уменьшает почечный клиренс (выведение) пенициллина
	<i>Кислоты, щелочи, Спирты, КМnO4, Перекись водорода, соли тяжелых металлов</i>	Химический антагонизм (инактивация и разрушение)
Ампициллин, Ампиокс	<i>Вода, р-р NaCl</i>	Растворители ампициллина (!)
Карбенициллин, Азлоциллин, Пиперациллин	<i>Аминогликозиды II и III поколения</i>	Синергизм антимикробного действия, но нельзя смешивать в одном шприце (!)
Эритромицин, Кларитромицин, Мидекамицин	<i>Варфарин и др. непрямые антикоагулянты</i>	Усиление гипопротромбинемии
Эритромицин, Кларитромицин, Мидекамицин, Джосамицин	<i>Карбамазепин (финлепсин)</i>	Повышение активности карбамазепина из-за увеличения его концентрации в сыворотке крови (торможение метаболизма)
Эритромицин, Кларитромицин, Рулид	<i>Сердечные гликозиды (дигоксин)</i>	Повышение токсичности гликозидов (торможение метаболизма)
Эритромицин, Кларитромицин, Джосамицин	<i>Антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол)</i>	Высокий риск развития желудочковых аритмий
Эритромицин, Кларитромицин, Джосамицин	<i>Теофиллин</i>	Повышение токсичности теофиллина
Эритромицин, Рокситромицин	<i>Бензодиазепины (триазолам, мидазолам)</i>	Усиление седативного эффекта
Эритромицин, Кларитромицин	<i>Дизопирамид (ритмилен, ритмодан)</i>	Повышение риска развития токсичности дизопирамида
Эритромицин	<i>Бромкриптин, Метилпреднизолон, вальпроаты (депакин, конвулекс)</i>	Торможение их метаболизма → повышение концентрации в крови и усиление эффектов
	<i>Спинолактон</i>	Ускоряется метаболизм эритромицина
	<i>Аминазин</i>	Повышение гепатотоксичности нейролептиков
	<i>Пенициллины</i>	Ослабление антибактериального действия пенициллинов
	<i>Клиндамицин</i>	Снижение активности клиндамицина
Кейтен	<i>Ванкомицин, Фосфомицин</i>	Синергизм в отношении инфекций, вызванных <i>Staphylococcus</i>
	<i>Хинолоны, Аминогликозиды</i>	Синергизм в отношении инфекций, вызванных <i>Enterobacter</i>
Цефалоспорины	<i>Аминогликозиды, Фуросемид, Этакриновая кислота</i>	Выраженный синергизм антимикробного эффекта
	<i>Алкоголь</i>	Тетурамоподобный эффект
Аминогликозиды	<i>Непрямые антикоагулянты</i>	Синергизм (усиление антикоагулянтного эффекта)

	<i>Бета-лактамы, Гепарин, витамин В1, Глюкоза, кислоты, щелочи</i>	Физико-химическая несовместимость в одном шприце
Стрептомицин	<i>Преднизолон, Инсулин</i>	Снижение концентрации стрептомицина в тканях
	<i>Полимиксин, Амфотерицин В, Этакриновая кислота, Фуросемид, Цефалоридин</i>	Суммация. Усиление нефро и ототоксического эффектов
	<i>Миорелаксанты</i>	Усиление нервно-мышечной блокады
Тетрациклин	<i>Метотрексат</i>	Усиление токсических эффектов метотрексата
	<i>Препараты Са, Mg, Fe, AL, Антациды, молочная пища</i>	Антагонизм. Образование нерастворимых хелатных соединений
	<i>Бета-лактамы, Аминогликозиды, Макролиды, Линкосамиды</i>	Синергизм. Усиление антимикробного действия
	<i>Непрямые антикоагулянты</i>	Усиление кровоточивости
Доксициклин	<i>Карбамазепин, Дифенин</i>	Снижение в два раза T _{1/2} доксициклина, особенно у лиц часто употребляющих алкоголь
Полимиксины	<i>Амфотерицин В, Аминогликозиды</i>	Усиление нефротоксичности
	<i>Миорелаксанты</i>	Усиление нервно-мышечной блокады
	<i>Препараты Са и Mg</i>	Антагонизм, снижение активности полимиксинов
Левомецетин	<i>Кумарины</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта
	<i>Дифенин</i>	Повышение токсичности дифенина
	<i>Толбутамид и др.</i>	Увеличение гипогликемического эффекта
	<i>Эстрогены, Кортикостероиды, Антипириин, Неодикумарин</i>	Усиление биотрансформации и снижение их активности
Рифампицин	<i>Сердечные гликозиды, Теофиллин, ГКС, гормональные контрацептивы, Антикоагулянты</i>	Усиление метаболизма и снижение их активности
	<i>Изониазид</i>	Синергизм. Усиление антимикробного действия
Фторхинолоны	<i>Антациды, Препараты Са, Fe, FL</i>	Ухудшение всасывания фторхинолонов
Ципробай	<i>Теофиллин</i>	Замедление метаболизма теофиллина
Абактал	<i>Антикоагулянты</i>	Усиление кровоточивости
	<i>Растворители, содержащие ионы хлора</i>	Химический антагонизм (растворять нельзя!)
Линкомицин	<i>Эритромицин, Хлорамфеникол</i>	Ослабление действия
	<i>Эфир, миорелаксанты</i>	Усиление нервно-мышечной блокады
	<i>Коалин-пектин</i>	Замедление всасывания линкомицина до 90%

Контроль усвоения материала по теме «Антибиотики»

1. Перечислите основные принципы классификации антибиотиков:

- а) _____
б) _____
в) _____
г) _____

2. Назовите показания к применению антибиотиков пенициллинов:

- а) _____
б) _____

- в) _____
- г) _____
- д) _____
- е) _____
- ж) _____
- з) _____

3. Особенности действия и применения бициллинов:

действие: _____

применение:

- а) _____
- б) _____
- в) _____
- г) _____
- д) _____
- е) _____
- ж) _____

4. Перечислите группы антибиотиков, чаще других вызывающих аллергические реакции:

- а) _____
- б) _____
- в) _____
- г) _____
- д) _____

5. Перечислите антибиотики, вызывающие дисбактериоз:

- а) _____
- б) _____
- в) _____
- г) _____

6. Перечислите антибиотики, вызывающие ототоксическое действие:

- а) _____
- б) _____
- в) _____

7. Назовите основные показания к применению Ретарпена:

- а) _____
- б) _____
- в) _____
- г) _____

8. Назовите показания к применению антибиотиков-макролидов:

- а) _____
- б) _____

- в) _____
- г) _____
- е) _____
- ж) _____

9. Назовите препараты – комбинированные антибиотики:

- а) _____ (содержащие аминоциллины)
- б) _____ (содержащий сульбактам)
- в) _____ (содержащий клавуланат)
- г) _____ (содержащий макролиды и тетрациклин)

10. Перечислите фармакологические особенности фторхинолонов:

- а) _____
- б) _____
- в) _____
- г) _____
- е) _____
- ж) _____
- з) _____

11. Укажите 4 основных группы полусинтетических пенициллинов:

- А. _____
- Б. _____
- В. _____
- Г. _____

12. Определите препарат:

Антибиотик широкого спектра действия. Легко всасывается в ЖКТ. Применяется для лечения брюшного тифа, холеры, пищевых токсикоинфекциях, бактериальной и амёбной дизентерии, бруцеллеза, туляремии, пневмониях. Местно - при ожогах, маститах, флегмонах и др. гнойных инфекциях. При употреблении этого препарата могут наблюдаться аллергические реакции, гиперемия и раздражение слизистой ротовой полости, изменения со стороны крови, а также часто вызывает фотосенсибилизацию кожи и способен откладываться в зубной эмали.

Препарат: _____

13. Определите препарат:

Полусинтетический антибиотик с расширенным спектром действия. Не разрушается в кислой среде желудка. Часто вызывает характерную кожную сыпь. Разрушается стафилококковой пенициллиназой. Назначается внутрь и парентерально при инфекциях верхних дыхательных путей, мочевыделительных и желчевыделительных путей, кишечных инфекциях и менингите. Входит в состав комбинированного препарата.

Препарат: _____

14. Определите фармакологическую группу препаратов:

Препараты данной группы обладают мощным бактерицидным действием, особенно на Gr. отрицательные бактерии. Редко вызывают аллергические реакции. Не метаболизируются в печени. Обладают характерным побочным действием: нефро - и ототоксичностью.

Группа: _____

15. Определите препарат:

Эффективен при всех формах сифилиса, а также для его профилактики.
Используется также для профилактики ревматизма, лечения рожистого воспаления и скарлатины. Действует до 28 суток.

Препарат: _____

16. Определите препарат:

Обладает бактериостатическим действием в отношении Гр⁺-кокков и анаэробов. Препарат накапливается в костях, суставах, органах малого таза. Применяется при пневмонии, абсцессах, инфекциях кожи, костей и суставов, внутрибрюшных и тазовых инфекциях и сепсисе. Ослабляет действие Эритромицина и Левомецитина, усиливает нервно-блокирующее действие Эфира и миорелаксантов.

Препарат: _____

17. Определите препарат (а) и укажите его активный аналог б):

По антибактериальному действию превосходит существующие тетрациклины. Лучше других переносится и не вызывает фотосенсибилизации, хорошо всасывается в ЖКТ и медленно выводится (Т 1/2- 15-18 ч.), не требует снижения дозировки при почечной недостаточности. Применяется внутрь и в/в. Суточная доза: 0,2 г.

а) _____; б) _____

18. Укажите торговые (патентованные) названия следующих генериков из группы антибиотиков:

Генерическое (международное) название	Торговое (патентованное) название
Рокситромицин	
Цефотаксим	
Цефтриаксон	А.
	Б.
Цефаклор	А.
	Б.
Азитромицин	
Цефпиром	
Экстанциллин	
Офлоксацин	
Доксициклин	
Ципрофлоксацин	А.
	Б.
	В.
	Г.

19. Проведите анализ сочетанного применения комбинаций:

а) пенициллин+ стрептомицин: _____

б) эритромицин+дигоксин _____

в) аминогликозиды+миорелаксанты _____

г) *клафоран*+ *алкоголь*: _____

ЭТАЛОНЫ

контрольных вопросов и заданий по теме «Антибиотики»

1. Основные принципы классификации антибиотиков:

- а) по происхождению;
- б) по спектру антимикробной активности;
- в) по механизму антимикробного действия;
- г) по химической структуре .

2. Показания к применению антибиотиков-пенициллинов:

- а) ревматизм;
- б) септический эндокардит;
- в) менингит;
- г) рожистое воспаление;
- д) инфекции мочевыделительной системы;
- е) инфекции верхних и нижних дыхательных путей (ангины, пневмонии, плевриты и др.);
- ж) ЗППП (гонорея, сифилис);
- з) столбняк, газовая гангрена.

3. Действие: Как и все природные пенициллины не эффективны при приеме внутрь (разрушаются в кислой среде желудка и бета-лактамазами кишечной флоры). Очень медленно всасываются при внутримышечном введении и длительно действуют (от 24 часов до 28 суток). Не создают высоких концентраций в крови. Вызывают аллергические реакции, в том числе, на новокаин. Основной спектр активности: Гр «+» и Гр «-» кокки, возбудители дифтерии и сибирской язвы, спирохеты, анаэробы.

применение:

- а) тонзиллофарингит;
- б) сифилис;
- в) гонорея;
- г) сезонная профилактика ревматизма и рецидивирующей рожи;
- д) скарлатина;
- е) дифтерия;
- ж) газовая гангрена: столбняк.

4. Антибиотики, чаще других вызывающих аллергические реакции:

- а) пенициллины;
- б) цефалоспорины;
- в) монобактамы (азтреонам);
- г) карбапенемы (имипинем-циластатин);
- д) гликопептиды (ванкомицин, ристомицин).

5. Антибиотики, вызывающие дисбактериоз:

- а) тетрациклин;
- б) метациклин;
- в) ампицилин;

г) хлорамфеникол (левомицетин).

6. Антибиотики, вызывающие ототоксическое действие:

- а) аминогликозиды (стрептомицин, неомицин, канамицин, гентамицин);
- б) гликопептиды (ристомин, ванкомицин);
- в) полимиксины.

7. Основные показания к применению Ретарпена:

- а) сезонная профилактика ревматизма;
- б) профилактика и лечение сифилиса;
- в) скарлатина;
- г) профилактика и лечение рецидивирующего рожистого воспаления

8. Показания к применению антибиотиков-макролидов:

- а) тонзиллофарингит, бронхит, пневмония;
- б) стафилококковые инфекции;
- в) хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз;
- г) дифтерия, коклюш, скарлатина;
- д) отит;
- е) простатит;
- ж) воспалительные заболевания органов малого таза у женщин.

9. Комбинированные антибиотики:

- а) ампиокс;
- б) уназин;
- в) аугментин (амоксиклав);
- г) олететрин.

10. Фармакологические особенности фторхинолонов:

- а) действуют также и на внутриклеточные формы микроорганизмов;
- б) имеют выраженный постантибиотический эффект;
- в) медленно развивается устойчивость;
- г) назначаются 1-2 раза в день;
- д) биоусвояемость не зависит от времени приема пищи;
- е) могут применяться при почечной недостаточности;
- ж) побочные эффекты развиваются редко;
- з) нельзя принимать детям до 15 лет, беременным и кормящим матерям

11. Основные группы полусинтетических пенициллинов:

- 1) пенициллиназоустойчивые (антистафилококковые).
- 2) широкого спектра.
- 3) антисинегнойные карбоксипенициллины.
- 4) антисинегнойные уреидопенициллины.

12. Препарат: Тетрациклин

13. Препарат: Ампициллин

14. Группа: Аминогликозиды

15. Препарат: Ретарпен

16. Препарат: Линкомицин

17. а) Препарат: Доксидиклин; б) активный аналог: Вибрамицин

18. Торговые (патентованные) названия генериков из группы антибиотиков:

Генеретическое (международное) название	Торговое (патентованное) название
Рокситромицин	Рулид
Цефотаксим	Клафоран
Цефтриаксон	А. Роцефин Б. Лонгацеф
Цефаклор	А. Альфацет Б. Цеклор
Азитромицин	Сумамед
Цефпиром	Кейтен
Экстанциллин	Ретарпен
Офлоксацин	Таривид
Доксициклин	Вибрамицин
Ципрофлоксацин	А. Ципробай Б. Ципринол В. Цифран Г. Квинтор

19. Анализ сочетанного применения комбинаций:

а) пенициллин + стрептомицин

Выраженный синергизм антимикробного действия, однако их нельзя смешивать в одном шприце (химическая несовместимость)

б) эритромицин + дигоксин

Повышение концентрации дигоксина в крови за счет торможения печеночного метаболизма. Усиление кардиотропного действия дигоксина, вплоть до токсического.

в) аминогликозиды + миорелаксанты

Нейротоксический эффект аминогликозидов усиливает нервно-мышечную блокаду, вызываемую миорелаксантами. Опасность угнетения дыхания.

г) клафоран + алкоголь

Усиление токсического действия алкоголя (тетурамоподобное действие цефалоспоринов).

Тестовые задания по теме «Антибиотики»

1. Укажите антибиотики - природные пенициллины:

1. Бензилпенициллин
2. Феноксиметилпенициллин
3. Ампициллин
4. Экстанциллин
5. Карбенициллин

2. Найдите ошибку. К антибиотикам-макролидам относятся:

1. Джосамицин
2. Азитромицин
3. Эритромицин
4. Гентамицин
5. Олеандомицин

3. Установите соответствие:

- | | |
|-------------------|-------------------------------------|
| Цефалоспорины: | Препараты (патентованные названия): |
| 1. I — поколение | а) клафоран |
| 2. II – поколение | б) кефзол |

3. III – поколение
- в) цефобид
 - г) цефорекс
 - д) альфацет
 - е) фортум
 - ж) кетоцеф

4. Препарат, представляющий комбинацию антибиотика ампициллина и ингибитора β - лактамаз сульбактама называется: _____ (впишите по-русски название препарата)

5. Укажите полусинтетические пенициллины:

1. Феноксиметилпенициллин (Оспен)
2. Ампициллин
3. Клоксациллин
4. Оксациллин
5. Азитромицин (Сумамед)

6. Установите соответствие:

Группа антибиотиков:	Препараты:
1. Линкосамиды	а) ристомидин
2. Гликопептиды	б) вибрамицин
3. Тетрациклины	в) линкомицин
	г) клиндамицин
	д) ванкомицин
	е) доксициклин

7. Укажите правильные ответы. Комбинация антибактериальных препаратов используется:

1. чтобы избежать развития устойчивости микроорганизмов
2. для усиления эффекта (синергизма)
3. для расширения спектра действия
4. если первично выбранный бактериостатический препарат недостаточно эффективен, то должен быть добавлен бактерицидный препарат

8. Найдите ошибки. Для группы макролидов характерно:

1. бактерицидное действие
2. бактериостатическое действие
3. преимущественная активность против Гр «+» кокков
4. очень низкая токсичность
5. отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамами антибиотиками
6. преимущественная активность против Гр «-» кокков

9. Определите опасные комбинации:

1. пенициллины + аминогликозиды
2. цефалоспорины + аминогликозиды
3. аминогликозиды + тетрациклины
4. макролиды + тетрациклины
5. левомецетин + макролиды
6. сульфаметоксазол + триметоприм

10. Найдите ошибки. Для группы пенициллинов характерно:

1. мощное бактерицидное действие

2. высокая токсичность
3. высокая алергогенность
4. низкая токсичность
5. наличие перекрестной аллергии
6. узкий диапазон дозировак

11. Найдите ошибку. Противорецидивная терапия необходима для лечения:

1. ангины
2. ревматизма
3. туберкулеза
4. сифилиса
5. гонореи

12. Найдите ошибку. Для группы цефалоспоринов характерно:

1. мощное бактерицидное действие
2. низкая токсичность
3. широкий терапевтический диапазон
4. высокая устойчивость к стафилококковой пенициллиназе
5. неустойчивы к действию β-лактамаз
6. наличие перекрестной аллергии на пенициллины в 5-10% случаев

13. Укажите правильные ответы. Оральные цефалоспорины, наиболее часто применяемые в педиатрии:

1. Цефалексин (Орацеф)
2. Цефазолин (Кефзол)
3. Цефаклор (Альфацет)
4. Цефтриаксон

14. Антибиотик-аминогликозид, запрещенный к применению у детей

1. Стрептомицин
2. Канамицин
3. Гентамицин
4. Неомицин

15. Установите соответствие:

- | группа | механизм действия |
|-----------------------------|--|
| 1. пенициллины | А) ингибиторы биосинтеза белка в рибосомах |
| 2. цефалоспорины | Б) ингибиторы биосинтеза пептидогликана клеточной стенки |
| 3. карбапенемы, монобактамы | |
| 4. макролиды | |
| 5. тетрациклины | |

16. Антибиотики, избирательно накапливающиеся в костной ткани – это группа _____ (впишите по-русски недостающее слово)

17. Полусинтетическим пенициллином широкого спектра действия является _____ (впишите по-русски недостающее слово)

18. Характер antimикробного действия левомецетина на возбудителя в зависимости от величины дозы: в обычных дозах [] и в больших дозах [] (впишите необходимые цифры):

1. бактерицидный
2. бактериостатический

19. Укажите правильный ответ. При лечении левомецетином противопоказано употребление:

1. молока
2. лекарственных препаратов, содержащих ионы металлов
3. этанола
4. щелочного питья

20. Укажите соответствие:

- | группа антибиотиков | свойства |
|---------------------|--|
| 1. основные | А) менее выражен побочный эффект |
| 2. резервные | Б) выражен побочный эффект |
| | В) быстрое развитие резистентности у микроорганизмов |
| | Г) медленное развитие резистентности |

21. Установите соответствие:

- | Аминогликозиды: | Препараты: |
|-------------------|-----------------|
| 1. I - поколение | А) канамицин |
| 2. II – поколение | Б) гентамицин |
| 3. III- поколение | В) сизомицин |
| | Г) нетилмицин |
| | Д) амикацин |
| | Е) стрептомицин |

22. Найдите ошибки. Полусинтетические антибиотики - тетрациклины:

1. Метациклин
2. Миноциклин
3. Доксициклин
4. Окситетрациклин
5. Клиндамицин

23. Установите соответствие:

- | Спектр действия: | Группы антибиотиков: |
|---|----------------------------------|
| А) влияющие преимущественно на G_r^+ флору | 1) природные пенициллины |
| Б) влияющие преимущественно на G_r^- флору. | 2) макролиды |
| В) широкого спектра действия | 3) полимиксины |
| | 4) левомецетины |
| | 5) тетрациклины |
| | 6) аминогликозиды |
| | 7) цефалоспорины |
| | 8) полусинтетические пенициллины |

24. Укажите правильный ответ. Механизм действия пенициллинов:

1. нарушают синтез белка на уровне рибосом
2. нарушают синтез микробной клеточной стенки из пептидогликана
3. нарушают проницаемость клеточной мембраны.

25. Укажите правильные ответы. Антибиотики - макролиды:

1. эритромицин
2. ампициллин
3. оксациллин
4. диклоксациллин
5. олеандомицина фосфат
6. кларитромицин (клацид)
7. азитромицин (сумамед)
8. мидекамицина ацетат (макропен)
9. рокситромицин (рулид)

26. Задача. Больному ревматическим артритом, лечившемуся ранее препаратами пенициллина пролонгированного действия при обострении заболевания повторили введение бициллина. Вскоре после инъекции появились признаки удушья, сердцебиение, падение артериального давления.

- A. Причина описанных осложнений?
- B. Меры их устранения?

27. Укажите ошибки. Полусинтетические пенициллины:

1. феноксиметилпенициллин
2. бициллин - 5
3. ампициллин
4. оксациллин
5. амоксициллин
6. диклоксациллин
7. карбенициллин
8. азлоциллин
9. пиперациллин.

28. Укажите правильный ответ. Механизм действия антибиотиков - макролидов:

1. нарушают синтез РНК.
2. блокируют синтез белка на уровне рибосом.
3. нарушают проницаемость клеточной стенки.

29. Установите соответствие:

Группы цефалоспоринов:	Препараты:
A) цефалоспорины 1-го поколения	1) цефалоридин
B) цефалоспорины 2-го поколения	2) цефалотин
B) цефалоспорины 3-го поколения	3) цефтазидим (фортум)
	4) цефотаксим (клафоран)
	5) цефазолин (кефзол)
	6) цефуросксим (кетоцеф)
	7) цефтриаксон (лонгацеф)
	8) цефалексин
	9) цефаклор

30. Укажите правильный ответ. Механизм действия цефалоспоринов:

1. блокируют синтез белка на уровне рибосом
2. нарушают синтез РНК
3. нарушают синтез микробной стенки

31. Укажите правильный ответ. Для ампициллина характерно:

1. широкий спектр действия
2. устойчив к пенициллиназе
3. спектр действия одинаков с бензилпенициллином
4. разрушается в желудке.

32. Установите соответствие:

Группы:	Препараты:
А) пенициллины короткого действия	1) ретарпен
Б) пенициллины длительного действия	2) бициллин-1
	3) бициллин-5
	4) бензилпенициллин натрия
	5) феноксиметилпенициллин

33. Задача. Больному ребенку с гнойным отитом вводили бензилпенициллин по 200.000 ЕД 4 раза в сутки. Наступившее после первых инъекций улучшение оказалось кратковременным. На третьи сутки температура повысилась, усилилась болезненность в зоне поражения. Посев гнойного отделяемого показал, что возбудителем отита является стафилококк нечувствительный к пенициллину.

- А). Причина резистентности стафилококка?
- Б). Какие антибиотики группы пенициллина и других групп можно использовать в данной ситуации?

34. Укажите ошибки. С учетом спектра активности, бензилпенициллин используют при:

1. туберкулезе
2. сифилисе
3. эпидемическом менингите
4. риккетсиозах
5. крупозной пневмонии
6. газовой гангрене
7. сибирской язве
8. дифтерии
9. дизентерии
10. инфекциях, вызванных стрептококком.

35. Укажите правильные ответы. Для бензилпенициллина характерно:

1. механизм действия бактериостатический
2. механизм действия бактерицидный
3. продолжительность действия 3 - 4 часа
4. продолжительность действия 6-8 часов
5. продолжительность действия 12 часов
6. кислотоустойчив
7. разрушается пенициллиназой.

36. Укажите правильные ответы. Для полусинтетических макролидов характерно:

1. по спектру действия аналогичны бензилпенициллину
2. имеют широкий спектр действия
3. спектр действия включает действие на риккетсии, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы.
4. кислотоустойчивы

5. вводятся парентерально
6. действуют бактериостатически.

37. Полусинтетический препарат группы аминопенициллинов (аналог ампициллина), широко применяемый для лечения язвенной болезни желудка с целью иррадикации *H. pylori* называется, _____.(впишите по-русски название препарата)

38. Укажите правильные ответы. Кислотоустойчивыми пенициллинами являются:

1. бензилпенициллин
2. ампициллин
3. карбенициллин
4. оксациллин
5. феноксиметилпенициллин
6. бициллин-1

39. Укажите правильные ответы. Антибиотики, вызывающие дисбактериоз:

1. левомецетин
2. окситетрациклин
3. тобрамицин
4. эритромицин
5. метациклин

40. Укажите правильные ответы. Полимиксин М сульфат:

1. является циклическим полипептидом
2. назначается только парентерально
3. назначается энтерально и местно
4. угнетает синтез белка микроорганизма
5. повреждает цитоплазматическую мембрану
6. оказывает нефротоксическое действие
7. действует на грамотрицательные бактерии

ЭТАЛОНЫ

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1, 2, 4	21	1-А, Е; 2-Б, В; 3-Г, Д
2	4	22	4, 5
3	1-Б, Г; 2-Д, Ж; 3-А, В, Е	23	А-1, 2; Б-3; В-4, 5, 6, 7, 8.
4	уназин	24	2
5	2, 3, 4	25	1, 5, 6, 8, 9
6	1-Б, Г; 2-А, Д; 3-Б, Е	26	А). анафилактический шок Б). отменить препарат. Применять ГКС, адреномиметики, эуфиллин и др.
7	1, 2, 3	27	1, 2
8	1, 6	28	2
9	2, 3	29	А-1, 2, 5, 8; Б-6, 9; В-3, 4, 7
10	2, 6	30	3
11	1	31	1
12	5	32	А-4, 5; Б-1, 2, 3
13	1, 3	33	А). возможно назначался без учета чувствительности, а также вероятно недостаточная доза бензилпенициллина и частота введения Б). можно использовать «защищенные» пенициллины (оксациллин, диклоксациллин, «уназин», «амоксиклав»), цефалоспорины.

14	4	34	1, 4, 9
15	1-Б; 2-Б; 3-Б; 4-А; 5-А	35	2, 3, 7
16	тетрациклины	36	3, 4, 6
17	ампициллин	37	амоксициллин
18	обычные дозы [2], большие дозы [1]	38	2, 4, 5
19	3	39	1, 2, 5
20	1-А, Г; 2-Б, В	40	1, 3, 6, 7

16 Синтетические противомикробные средства (сульфаниламиды, хинолоны, нитрофураны и др.)

16.1. Сульфаниламиды

Первые химиотерапевтические антибактериальные средства широкого спектра действия, которые нашли применение в практической медицине. Химически они являются производными сульфаниламида (амида сульфаниловой кислоты).

Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом (рис. 27). Являясь по химической структуре аналогами ПАБК, они конкурентно ингибируют бактериальный фермент, ответственный за синтез ДГФ кислоты - предшественника фолиевой кислоты, которая является важнейшим метаболитом микробной клетки, фактором жизнедеятельности микроорганизмов – нарушается образование ТГФК, необходимой для синтеза ДНК и РНК микроба.

В средах, содержащих большое количество ПАБК (гноя или продукты распада тканей), антимикробное действие СФ-амидов значительно ослабляется.

Эффект препаратов для местного применения, содержащие серебро (сульфадиазин серебра, сульфатиазол серебра) сохраняется в присутствии гноя и некротизированной ткани. В результате диссоциации, ионы серебра медленно высвобождаются, оказывая бактерицидное действие (за счет связывания с ДНК), которое не зависит от концентрации ПАБК в месте применения

**Противомикробные средства,
нарушающие синтез нуклеиновых кислот:
сульфаниламиды, триметоприм, хинолоны и нитроимидазолы**

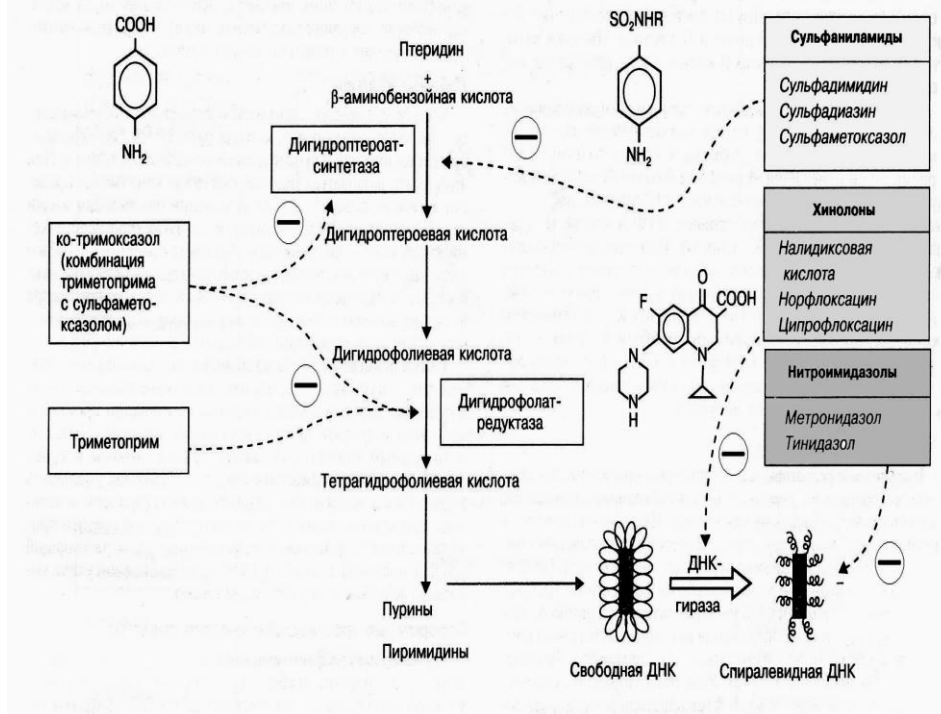


Рис. 27. К механизму действия синтетических противомикробных средств.

Классификация сульфаниамидов

Группа	Препараты
По длительности действия:	
Короткого действия ($T_{1/2} < 10$ ч.)	стрептоцид, сульфадимезин, уросульфан, этазол, сульфамеразин, сульфацил-натрия (<i>альбуцид</i>)
Средней продолжительности ($T_{1/2} 10-24$ ч.)	сульфазин, сульфаметоксазол, сульфазимозин
Длительного действия ($T_{1/2} 24-48$ ч.)	сульфамонетоксин, сульфадиметоксин (<i>мадрибон</i>), сульфапиридазин
Сверхдлительного действия ($T_{1/2} > 48$ ч.)	сульфален (<i>келфизин</i>), сульфадоксин
По применению:	
Не адсорбируемые в ЖКТ	фталазол, сульгин, сукцинил-

	сульфатиазол
<i>Для местного применения</i>	сульфацил - натрий (<i>альбуцид</i>), сульфадиазин серебра (<i>сульфаргин</i> ; мазь « <i>Дермазин</i> », <i>сильведерм</i>)
<i>Для системного применения</i>	« <i>Ко-тримоксазол</i> » (<i>бисептол</i>), сульфадиметоксин, сульфален
<i>Соединения с 5- аминосалициловой кислотой</i>	сульфасалазин, салазопиридазин
<i>Комбинированные препараты с анти-метаболитами</i>	« <i>Ко-тримоксазол</i> » (<i>бактрим</i> , <i>бисептол</i> , <i>ориприм</i>) - сульфаметоксазол + триметоприм. « <i>Сульфатон</i> » (сульфамонометоксин + триметоприм) « <i>Гросептол</i> » (сульфамеразол + триметоприм)

Спектр действия:

I. Высокочувствительные микроорганизмы:

- **микробы:** стрептококк, стафилококк, пневмококк, менингококк, гонококк, кишечная палочка, сальмонеллы, холерный вибрион, возбудители сибирской язвы, шигеллы (дизентерия).

- **крупные вирусы:** возбудители трахомы, пситтакоза, орнитоза, лимфогранулематоза.

- **хламидии.**

- **простейшие:** плазмодии малярии, токсоплазмы.

II. Умеренно чувствительные микроорганизмы:

- **микробы:** энтерококки, стрептококк зеленающий, дифтерийная палочка, клостридии (возбудители туляремии), бруцеллы, микобактерии лепры.

- **простейшие:** лейшмании.

III. Устойчивые:

- сальмонеллы (некоторые виды).

- палочки: синегнойная, коклюшная и дифтерийная.

- микобактерии туберкулеза.

- спирохеты, лептоспиры, вирусы.

Фармакокинетика. СФ хорошо всасываются в ЖКТ (70-100%), особенно при приеме натошак в измельченном виде. Всасывание сульфаниламидов из кишечника у детей младшего возраста происходит так же, как у взрослых, путем диффузии.

Хорошо распределяются в организме, проникают ч/з ГЭБ (*особенно сульфазин*). Все сульфаниламиды хорошо проникают через плаценту, поэтому существует опасность тератогенного действия.

В плазме крови сульфаниламиды могут в значительной степени связываться с белками. В большей степени связываются сульфаниламиды *длительного и сверхдлительного* действия. При этом они препятствуют образованию комплексов белков плазмы крови с другими лекарственными

и эндогенными веществами, например, с билирубином. Это представляет большую опасность для новорожденных младенцев, так как может привести к развитию **билирубиновой энцефалопатии**. В свою очередь, связыванию с белками сульфаниламидов могут помешать салицилаты, бутадиион, амидопирин и другие средства, что приводит к увеличению свободной фракции и опасности усиления токсических эффектов сульфаниламидов.

Основной путь метаболизма N - ацетилирование в печени. Степень ацетилирования у разных детей неодинакова и зависит от генетически обусловленной активности N-ацетилазы («быстрые» и «медленные» ацетиляторы). Продукты метаболизма лишены антибактериальной активности, но обладают повышенной токсичностью.

У маленьких детей возможно чрезмерное накопление сульфаниламидов в организме, это увеличивает вероятность возникновения побочных реакций, даже если применяются небольшие дозировки. Курс лечения сульфаниламидами, особенно у детей первого года жизни, не должен превышать 7-10 дней.

Выделение из организма у новорожденных может происходить в 2-3 раза дольше, чем у взрослых, в связи с недостаточностью фильтрационной способности почек. Ускорить выведение сульфаниламидов из организма можно подщелачиванием мочи.

Характеристика препаратов

СФ-амиды назначают детям, у которых антибиотики противопоказаны в силу ряда причин (тяжелые осложнения на введение антибиотиков, при заболеваниях, вызванных возбудителями, устойчивыми к антибиотикам).

В педиатрии чаще всего используют препараты короткого и длительного действия, а также комбинированные препараты (*бактрим и др.*).

Стрептоцид применяют в детской практике ограниченно (после года), главным образом местно в виде мазей, паст, присыпок, полосканий.

Сульфацил-натрия (альбуцид) хорошо растворяется в воде. В виде 10-30% раствора глазных капель применяется при конъюнктивитах микробной этиологии и профилактике гонобленорей новорожденных.

Сульфадиметоксин может использоваться для лечения малярии, особенно эффективны его комбинации с хлоридином и бигумалем. Такое комбинирование позволяет значительно уменьшить суммарную дозу каждого из средств. Сульфадиметоксин, а также сульфапиридазин не рекомендуются роженицам и детям до 3 мес. жизни.

Салазопиридазин. Сульфасалазин. Соединения сульфаниламидов с 5-аминосалициловой кислотой. За счет высвобождения салициловой кислоты оказывают и противовоспалительное действие. Применяются при неспецифическом язвенном колите и ревматоидном артрите.

«Ко-тримоксазол» (бактрим, бисептол, ориприм, септрим). Комбинированный препарат сульфаметоксазола и триметоприма – 5:1. По эффективности не уступают антибиотикам. Могут применяться для поддерживаю-

щей терапии после острой фазы менингитов у новорожденных. Однако необходимо учитывать возможность нарушения гемопоэза у детей. Эти препараты также обладают тератогенными свойствами.

Устойчивость к препарату развивается медленно. Триметоприм - антиметаболит с бактериостатическим и бактерицидным действием, в 50-100 раз активнее сульфаниламидов. Сульфаметоксазол конкурентно замещает ПАБК и препятствует образованию *дигидрофолиевой кислоты*. Триметоприм, в свою очередь, блокирует следующий этап метаболизма фолиевой кислоты, нарушая образование *тетрагидрофолиевой кислоты* (рис. 22).

Практически полностью (90-100 %) всасывается в ЖКТ. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек. Создает высокие концентрации в бронхиальном секрете, желчи, внутреннем ухе, моче, предстательной железе. Связывается с белками плазмы на 60%. Продолжительность эффекта 6-8 ч.

Показания к применению бисептола:

1. заболевания ВДП (*кроме тонзиллофарингита*);
2. инфекции МВП (*острый цистит, хронический рецидивирующий цистит, пиелонефрит*);
3. инфекции ЖВП;
4. кишечные инфекции (*сальмонеллез, шигеллез, диарея путешественников*);
5. стафилококковые инфекции;
6. токсоплазмоз;
7. бруцеллез;
8. препарат резерва для лечения хламидиоза и гонореи.

В большинстве случаев назначают по 5-6 мг/кг/сутки в 2 приема. Продолжительность курса 7-14 дней.

Эффективность «Бисептола» снижается при одновременном применении поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту, а так же введении в пищевой рацион капусты, шпината, моркови, помидоров, бобовых.

Побочное действие сульфаниламидов

1. **Диспепсические расстройства** (*анорексия, диарея, псевдомембранозный колит*).
2. **Аллергические реакции** (*сыпь, кожный зуд*), перекрестный характер (чаще при применении сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия):
 - а) синдром Стивенса-Джонсона (*дерматоз с полиморфными высыпаниями на коже и слизистых, часто с геморрагическим содержанием*);
 - б) синдром Лайелла (*эпидермальный токсический дерматоз с некролизом поверхностных слоев кожи и слизистых с образованием крупных вялых пузырей; дает тяжелую интоксикацию и высокую летальность - до 50%*).
3. **Кристаллурия** (*особенно в кислой среде*) и **гематурия**.
4. **Гемолитическая** (*дефицит Г6-фосфатДГ*) и **гипопластическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз**.

5. Высокий риск развития **ядерной желтухи**, что связано с низкими концентрациями альбуминов в сыворотке у новорожденных детей.

6. **Гепатотоксическое действие.**

7. **Фотосенсибилизация** (*повышенная чувствительность кожи к солнцу*)

8. **ЦНС:** головная боль, вялость, спутанность сознания, дезориентация, эйфория, галлюцинации, депрессия.

9. **Гипогликемия.**

Противопоказания:

1. носовые кровотечения, часто сопровождающие ОРЗ;

2. нарушения функции почек и печени;

3. беременность (табл. 49);

4. случаи аллергии на аспирин, НПВС, фуросемид, тиазидные диуретики, производные сульфаниламочевина (*у большинства детей имеются аллергические и иммунологические проблемы*);

5. дети до 2 мес. (*за исключением кроме детей, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей и врожденного токсоплазмоза*);

6. гипербилирубинемия новорожденных (*конкуренция СФ-амидов и билирубина за связывание с белками плазмы*).

Лекарственные взаимодействия СФ-амидов:

1. СФ-амиды могут усиливать эффект и токсическое действие **непрямых антикоагулянтов** (*производные кумарина или индандиона*), **противосудорожных средств** (*производные гидантоина*), **пероральных противодиабетических средств** и **метотрексата** вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.

2. При сочетании с сульфаниламидами возможно ослабление эффекта **эстрогенсодержащих контрацептивных средств** и возрастание частоты маточных кровотечений.

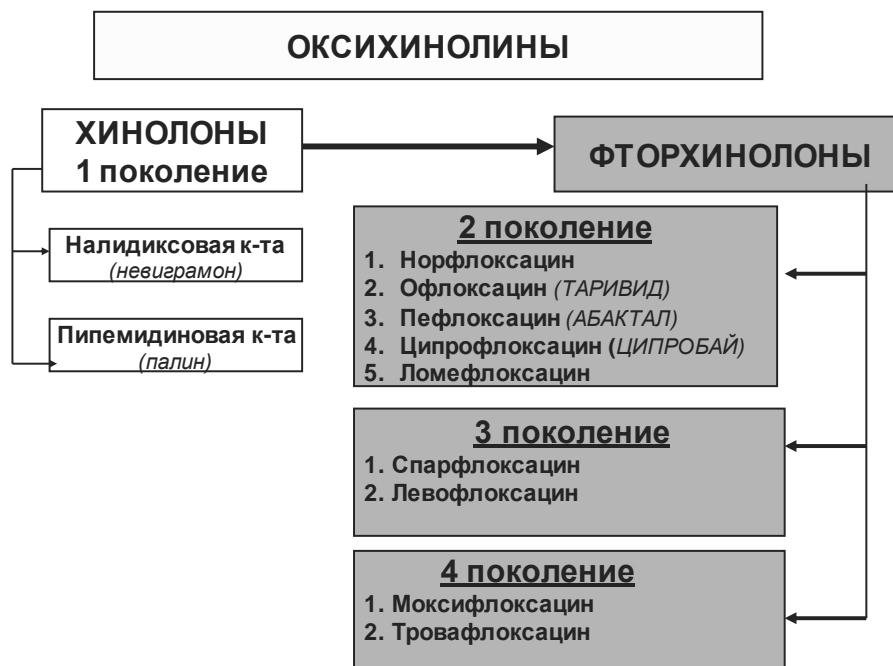
3. **Фенилбутазон (бутадион), салицилаты и индометацин** могут вытеснять сульфаниламиды из связи с белками плазмы, увеличивая их концентрацию в крови.

4. Ослабляется бактерицидный эффект СФ – амидов при сочетании с пенициллинами.

16.2. Хинолоны. Фторхинолоны

Практическое значение противомикробных средств данной группы определяется тем, что они эффективны при заболеваниях, возбудителями которых утрачена чувствительность к антибиотикам и сульфаниламидам.

В последние годы достаточно надежными и эффективными зарекомендовали себя новые синтетические антимикробные препараты – фторхинолоны с принципиально отличным от существующих антибиотиков механизмом антимикробного действия (рис. 22): ингибирование ДНК – гиразы и топоизомеразы IV микробной клетки и нарушением биосинтеза ДНК, а также оптимальными фармакокинетическими характеристиками.



Хинолоны применяются при инфекциях МПС – остром цистите и хронических формах инфекций. Не следует применять при остром пиелонефрите. Применяются и при кишечных инфекциях – шигеллезы, бактериальные энтероколиты.

Вызывают нежелательные эффекты, особенно у детей с нарушением выделительной функции почек, а также у новорожденных и недоношенных детей. Наиболее опасно поражение зрительного нерва, вплоть до полной слепоты. *Налидиксовая кислота* противопоказана новорожденным детям с гипербилирубинемией.

Преимущества фторхинолонов

I. По фармакодинамике:

1. более широкий спектр активности: высокочувствительны *стафилококки*, в т.ч., PRSA и MRSA; *Gr⁽⁻⁾ кокки* (гонококк, менингококк); *Gr⁽⁻⁾ бактерии*, включая синегнойную палочку, легионеллы;
2. действуют на госпитальные штаммы, устойчивые к ЦС и АГ;
3. действуют на внутриклеточные формы микроорганизмов;
4. имеют выраженный постантибиотический эффект;
5. медленно развивается устойчивость;
6. велико значение фторхинолонов при лечении рецидивирующих инфекций мочевыводящих и дыхательных («респираторные» фторхинолоны) путей, а также – терапии гонореи, хламидиоза, особо опасных инфекций и туберкулеза (*препараты III и, особенно, IV поколения*).

II. По фармакокинетике:

1. создают высокие концентрации в крови и тканях при приеме внутрь, и биодоступность не зависит от времени приема пищи;

2. хорошо проникают ГЭБ, в ткань легких, почек, кости (*ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин*);

3. имеют длительный T_{1/2} (12-14 ч. – *пефлоксацин, моксифлоксацин*; 18-20 ч. – *спарфлоксацин*) и назначаются 1-2 раза в день.

III. По переносимости:

1. побочные эффекты наблюдаются довольно редко;
2. могут применяться при почечной недостаточности.

«Недостатки» фторхинолонов

1. Ограниченное применение в педиатрии. Противопоказаны детям, беременным и кормящим матерям (*тормозят развитие хрящевой ткани*), а также при эпилепсии (*антагонизм с ГАМК*).

2. При назначении могут возникать артралгии, тендовагинит, разрыв сухожилий.

3. Возможность появления дисбактериоза (*кандидоз слизистой полости рта, вагинальный кандидоз, псевдомембранозный колит*).

4. Малочувствительны большинство стрептококков, хламидии, микобактерии туберкулеза. Не действуют на спирохеты и анаэробы.

Применение:

1. обострение хронического бронхита, внебольничная и нозокомиальная пневмония;

2. брюшной тиф, генерализованный сальмонеллез, холера, сибирская язва;

3. цистит, пиелонефрит, простатит;

4. гонорея;

5. инфекции кожи, костей (суставов), глаз;

6. менингит (*ципрофлоксацин*);

7. сепсис;

8. туберкулез (*ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин в комбинированной терапии при лекарственно-устойчивом туберкулезе*).

Ципрофлоксацин. Имеет наибольший антимикробный спектр среди фторхинолонов. Превосходит другие хинолоны по активности против синегнойной палочки (*P. aeruginosa*). **Показания:** инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов (флегмоны, абсцессы и др.), профилактика и лечение инфекций у больных со сниженным иммунитетом, в т.ч., на фоне лечения иммунодепрессантами.

Рекомендуемые в педиатрии дозы ципрофлоксацина по 20 мг/кг массы тела в сутки.

Офлоксацин (таривид) и пефлоксацин (абактал) обладают более оптимальными фармакокинетическими характеристиками по сравнению с ципрофлоксацином и биодоступностью на уровне 95-100%. Проявляют более выраженную активность в отношении стафилококков и стрептококков.

Максимальная концентрация в крови через 0,5 - 1 час. Пефлоксацин лучше проникает через ГЭБ и применяется при менингите, а также лучше

других действует на хламидии и микоплазмы. Назначают по 400 мг 2 раза в сутки.

Противопоказания:

1. эпилепсия, после черепно-мозговых травм и инсульта;
2. возраст до 15 лет;
3. беременность и период кормления грудью (табл. 49).

16.3. Нитрофураны

Нитрофураны обычно хорошо переносятся детьми, но у новорожденных и грудных младенцев возможно метгемоглобинообразование и гемолиз эритроцитов. Возможны аллергические реакции.

Механизм действия. Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект. К нитрофуранам редко развивается резистентность микроорганизмов.

Классификация

1. препараты для системного применения	фуразолидон, фурадонин, фуразидин
2. препараты, действующие в просвете кишечника	нифуроксазид (<i>эрицефурил</i>), нифуронтел
3. препараты для наружного применения	фурациллин
Комбинированный препарат для местного применения в гинекологии	«Макмирор» (свечи) (нифурантел 500 мг + нистатин 200 тыс. ЕД)

Спектр активности:

- Гр^{«+»} кокки: стрептококки, стафилококки (PRSA);
- Гр^{«-»} палочки (*E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, протей);
- простейшие: лямблии, трихомонады (*для фуразолидона и нифуронте-ла*);
- грибы рода *Candida*.

Фуразидин. Существует в лекарственных формах: капсулы «**Фурамаг**» (калиевая соль фурагина 50 мг + $MgCO_3$ + $Mg(OH)_2$) и таблетки «**Фурагин**» 50 мг.

Применяют главным образом при инфекциях мочевых путей (*острые и хронические пиелонефриты, циститы, уретриты и пр.*).

Фурадонин. Хорошо всасывается в ЖКТ, создает высокие концентрации в моче. Применяется только при инфекции МВП - острый цистит, уретрит и др. (*не рекомендуется при остром пиелонефрите, т.к. препарат не концентрируется в ткани почек*). Быстро выводится, $T_{1/2}$ составляет 20-60 мин. Эффект препарата усиливается при кислой реакции мочи и ослабляется при pH мочи > 8,5. Токсичнее остальных нитрофуранов применяемых внутрь. *Дозировка:* по 0,1 x 3-4 раза в день после еды.

Фуразолидон. Действует преимущественно на Гр "-" бактерии, а также на лямблии и трихомонады. Плохо всасывается в ЖКТ. Концентра-

ция в крови сохраняется 4-6 часов. Применяется при кишечной инфекции бактериальной и протозойной этиологии - лямблиоз, дизентерия, брюшной тиф. *Дозировка:* 8-10мг/кг 4 раза в сутки. Курс до 10 дней. Фуразолидон потенцирует действие и повышает токсичность алкоголя (*антабусный эффект*).

Эрцефурил. Препарат широкого спектра действия. Практически не всасывается в ЖКТ. Применяется при острых кишечных инфекциях. К эрцефурилу не развивается резистентность бактериальных штаммов и практически не нарушается равновесие в кишечнике нормальной флоры. Не назначают детям до года.

Побочные эффекты нитрофуранов

1. Тошнота и рвота.
2. Гепатотоксичность.
3. Нейротоксичность: поражения ЦНС и периферического отдела, особенно при почечной недостаточности и при длительных курсах (более 1,5 месяцев).
4. Легочные реакции (*фурадонин*):
 - отек легкого;
 - бронхоспазм (90%);
 - пневмониты (10%) с затрудненным дыханием, лихорадкой.
5. Антабусоподобный эффект (*фуразолидон*).

Противопоказания:

1. Возраст менее 1 месяца (*в связи с незрелостью ферментных систем и связанным с этим риском гемолитической анемии*).
2. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
3. Аллергические реакции на нитрофураны.
4. Тяжелая патология печени (*фуразолидон*), почечная недостаточность (*нитрофурантоин*).
5. Заболевания нервной системы.
6. Беременность - III триместр (табл. 49).
7. Кормящие женщины (*проникают в грудное молоко*);
8. Витамин "С", хлорид кальция, хлорид аммония усиливают токсичность нитрофуранов (опасное сочетание).

16.4. Нитроимидазолы

Метронидазол (тинидазол, фазижин, секнидазол и др) – синтетический препарат с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Разрешен для медицинского применения в 1960 г.

Механизм действия – нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание. $T_{1/2}$ в зависимости от препарата составляет от 6 ч (*метронидазол*) до 20 ч (*секнидазол*). У новорожденных возможна кумуляция.

Показания

1. **Анаэробные или смешанные инфекции** различной локализации:

- аспирационная пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого;
- менингит, абсцесс мозга;
- псевдомембранозный колит;
- инфекции малого таза и предоперационная профилактика при гинекологических вмешательствах;
- инфекции полости рта.

2. **Протозойные инфекции:** трихомониаз, лямблиоз, балантидиаз, кишечный (дизентерия) и внекишечный амебиаз (амебный гепатит, абсцесс печени).

3. **Эрадикация *H.pylori*** при язвенной болезни желудка (*в сочетании с другими препаратами*).

Метронидазол повышает токсичность алкоголя, нарушая его метаболизм (тетурамоподобная реакция). Усиливают эффект непрямых антикоагулянтов. Активность метронидазола уменьшается при сочетании с индукторами микросомальных ферментов печени (*фенобарбитал, рифампицин*) и повышается на фоне применения ингибиторов этих ферментов (*циметидин* и др.).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

по теме «Синтетические антимикробные средства»

1. Укажите спектр противомикробного действия сульфаниламидных препаратов:

I. **Высокочувствительные микроорганизмы:** _____

–

–

–

–

II. **Умеренно чувствительные микроорганизмы:** _____

III. **Устойчивые:** _____

2. Классификация сульфаниламидных препаратов по фармакотерапевтическому принципу:

а) для местного применения в офтальмологии:

1. _____

2. _____

б) для лечения кишечных инфекций:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____

в) для лечения инфекций МПС:

1. _____
2. _____
3. _____

г) для лечения инфекций дыхательной системы:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

3. Укажите неблагоприятные комбинации сульфаниламидных препаратов с препаратами других групп:

- А) _____
- Б) _____
- В) _____
- Г) _____

4. Какие меры необходимо выполнять (соблюдать) с целью уменьшения проявления побочных эффектов при назначении сульфаниламидов:

- а) _____
- б) _____
- в) _____
- г) _____

5. Перечислите побочные эффекты при назначении нитрофуранов:

- А) _____
- Б) _____
- В) _____
- Г) _____
- Д) _____

6. Укажите основные сульфаниламидные препараты длительного и сверхдлительного действия:

- А. _____ Б. _____
- В. _____ Г. _____
- Д. _____

7. Определите препарат:

Широко используется в глазной практике для лечения конъюнктивитов, блефаритов, гнойных кератитов, а также для профилактики бленореи у новорожденных.

Препарат: _____

8. Определите препарат:

Действует преимущественно в просвете кишечника путем отщепления активной сульфаниламидной части молекулы. Применяется при дизентерии, колитах, гастроэнтеритах.

Препарат: _____

9. Ситуационная задача.

В вашем распоряжении два препарата: Левомецетин и Фталазол. Какой из них вы будете рекомендовать больному дизентерией при сопутствующей анемии? Почему?

10. Определите препарат:

Производное 8-оксихинолина. Активно действует на Гр⁻ и Гр⁺ флору и грибы рода *Candida*. Создает высокую концентрацию в моче, окрашивая ее в шафраново-красный цвет. Вызывает осложнения со стороны периферической и центральной нервной систем, зрительного нерва, печени. Противопоказан при аллергии к йоду.

Препарат: _____

11. Определите препарат:

Производное нитрофурана. Эффективен в отношении Гр⁻ и Гр⁺ микробов, трихомонад и лямблий, а также бактерий дизентерии, брюшного тифа. Устойчивость развивается медленно. Сенсибилизирует организм к алкоголю.

Препарат: _____

12. Определите препарат (а) и укажите его генерик (б):

Комбинированный препарат, содержащий сульфаниламид и триметоприм. Высокие концентрации препарата создаются в легких и почках. Выпускается в таблетках для взрослых и детей. Не назначается беременным и кормящим матерям, а также новорожденным. Вызывает серьезные осложнения в виде лейкопении, агранулоцитоза и дисбактериоза.

а) _____; б) _____

14. Проведите анализ сочетанного применения комбинаций:

а) нитрофуран + аскорбиновая к-та: _____

б) сульфаниламид + букарбан: _____

в) сульфаниламид + анестезин: _____

г) сульфаниламид + дикумарин: _____

д) фуразолидон + алкоголь: _____

ЭТАЛОНЫ контрольных вопросов и заданий по теме «СУЛЬФАНИЛАМИДЫ. НИТРОФУРАНЫ.

1. Спектр противомикробного действия сульфаниламидных препаратов:

I. Высококочувствительные микроорганизмы:

А) Микробы:

Стрептококк, стафилококк, пневмококк, менингококк, гонококк, кишечная палочка, сальмонеллы, холерный вибрион, возбудители сибирской язвы, шигеллы (дизентерия), гемофильные бактерии.

Б) Крупные вирусы, хламидии:

Возбудители трахомы, пситтакоза, орнитоза, пахового вируса, лимфогрануломатоза.

Простейшие: Плазмодии малярии, токсоплазмы, патогенные грибы, актиномицеты.

II. Умеренно чувствительные микроорганизмы:

А) Микробы:

Энтерококки, стрептококк зеленающий, дифтерийная палочка, клостридии (возбудители туляремии), бруцеллы, микобактерии лепры.

б). Простейшие: Лейшмании.

III. Устойчивые:

- Сальмонеллы (некоторые виды).

- Палочки: синегнойная, коклюшная и дифтерийная.

- Микобактерии туберкулеза.

- Спирохеты, лептоспиры, вирусы.

2. Классификация сульфаниламидных препаратов по фармакотерапевтическому принципу:

а) для местного применения (офтальмология):

1. Сульфацил - натрий (Альбуцид).
2. Сульфадiazин серебра (Дермазин).

б) для лечения кишечных инфекций:

2. Фталазол.
3. Сульгин.
4. Сукцинил-сульфатиазол
5. Сульфасалазин.
6. Салазопиридазин.
7. Салазодиметоксин (Потесептил)

в) для лечения инфекций МПС:

1. Уросульфам.
2. Сульфален (Лонгум, Келфизин).
3. Бактрим (Бисептол, Ориприм, Септрим).

г) для лечения инфекций бронхо-легочной системы:

1. Сульфонометоксин.
2. Сульфадиметоксин (Мадрибон).
3. Сульфапиридазин (Микроцид).
4. Сульфален (Лонгум, Келфизин).
4. Сульфадоксин.
5. Бактрим (Бисептол, Ориприм, Септрим).

3. Неблагоприятные комбинации сульфаниламидных препаратов с препаратами других групп:

А) Дикумарин и др. непрямые антикоагулянты (усиление антикоагулянтного действия)

Б) Пероральные антидиабетич.средства (взаимное усиление сахароснижающего действия).

В) Новокаин, анестезин (ослабляется действие сульфаниламидов).

Г) Салицилаты, Бутадион, Напроксен (увеличение содержания СФ-амидов в крови до токсического).

4.Меры, необходимые для выполнения (соблюдения), с целью уменьшения проявления побочных эффектов при назначении сульфаниламидов:

- а) Проведение общего анализа крови;
- б) Анализ крови на сахар
- в) Проведение анализа мочи
- г) Обильное щелочное питье.
- г) Назначение ударных доз препаратов и выдерживание курса-7 дней

5.Побочные эффекты при назначении нитрофуранов:

А) Тошнота и рвота.

Б) Гепатотоксичность.

В) Нейротоксичность: поражения ЦНС и периферического отдела, особенно при почечной недостаточности и при длительных курсах (более 1,5 месяцев);

Г) Легочные реакции (у фурадонина):

-отек легкого;

- бронхоспазм (90%);

- пневмониты (10%) с затрудненным дыханием, лихорадкой,

- эозинофилией (чаще отмечается у женщин старше 60 лет при длительном приеме;

Д) Антабусоподобный эффект (фуразолидон).

6.Основные сульфаниламидные препараты длительного и сверхдлительного действия:

А. Сульфамонометоксин.

Б. Сульфадиметоксин (Мадрибон).

В. Сульфапиридазин (Микроцид).

Г. Сульфален (Лонгум, Келфизин).

Д. Сульфадоксин

7.Препарат: Альбуцид-натрий

8.Препарат: Фталазол

9.Фталазол. Левомецетин противопоказан, т.к., угнетает кроветворение и вызывает анемию.

10.Препарат: Энтеросептол

11.Препарат: Фуразолидон

12.Препарат (а) и его генерик (б): а). Бисептол; б). Бактрим

13.Анализ сочетанного применения комбинаций:

а) нитрофуран + аскорбиновая к-та: Опасное сочетание с кислыми препаратами (усиление токсичности нитрофуранов)

- б) *сульфаниламид + букарбан*: Взаимное усиление сахароснижающего действия с развитием гипогликемической реакции.
- в) *сульфаниламид + анестезин*: конкурентный антагонизм с ПАБК; резкое ослабление действия сульфаниламидов
- г) *сульфаниламид + диккумарин*: Усиление антикоагулянтного действия, развитие кровотечений.
- д) *фуразолидон + алкоголь*: Потенцирование и повышение токсичности (антабусный эффект фуразолидона)

Тестовые задания по теме «Синтетические противомикробные средства»

1. Укажите правильные ответы. Фталазол – это :

1. препарат для местного действия в кишечнике
2. препарат резорбтивного действия
3. продолжительного действия
4. непродолжительного действия

2. Установите соответствие.

Группа сульфаниламидов	Препараты
1. Кратковременного действия	А.- сульфален
2. Длительного действия	Б.- сульфадимезин
3. Сверхдлительного действия	В.- сульфапиридазин
	Г.- этазол
	Д. - сульфадиметоксин

3. Установите соответствие:

Группа сульфаниламидов	Препараты
1. Эффективные при инфекции мочевыводящих путей	А.- салазопиридазин
2. Применяемые в офтальмологии	Б.- фталазол
3. Эффективные при кишечных инфекциях	В.- сульфацил-натрий
4. Применяемые при неспецифическом язвенном колите	Г.- уросульфан
	Д. - сульгин

4. Укажите правильный ответ. Сульфален:

1. препарат кратковременного резорбтивного действия
2. препарат длительного резорбтивного действия
3. препарат местного действия
4. препарат, действующий в просвете кишечника.

5. Укажите правильные ответы. Бактрим:

1. сульфаниламидный препарат
2. производное 5-нитрофурана
3. производное 8-оксихинолина
4. комбинированный препарат
5. производное хиноксалина

6. Укажите правильные ответы. Сульфадиметоксин:

1. препарат для местного действия

2. препарат для резорбтивного действия
3. непродолжительного действия
4. длительного действия
5. комбинированный препарат

7. Укажите правильные ответы. Фурацилин:

1. производное 8-оксихинолина
2. производное хиноксалина
3. производное нитрофурана
4. антисептик
5. противогрибковый препарат

8. Укажите правильный ответ. Нитроксолин:

1. сульфаниламид
2. производное хиноксалина
3. производное нитрофурана
4. производное 8-оксихинолина

9. Установите соответствие.

Химическая группа	Препараты
1. Производные нафтиридина	А.- Диоксидин
2. Производные 8-оксихинолина	Б.- Энтеросептол
3. Производные хиноксалина	В.- Нитроксолин
	Г.- Кислота налидиксовая

10. Установите соответствие среди сульфаниламидов:

Продолжительность действия:	Препараты:
1. короткого действия	а) сульфален
2. длительного действия	б) этазол
	в) сульфацил натрия
	г) сульфадоксин

11. Найдите ошибку. Побочные эффекты сульфаниламидов:

1. кристаллурия
2. синдром Стивенса-Джонсона
3. синдром Лайела
4. гемолитическая и апластическая анемия
5. гипергликемия
6. фотосенсибилизация

12. Установите соответствие среди сульфаниламидов:

Местное действие:	Препараты:
1. действующие в просвете кишечника	А) сульгин
2. для применения в офтальмологии	Б) фталазол
3. антисептическое (при ожогах)	В) сульфадиазин серебра
	Г) сульфацил натрия

13. Укажите правильные ответы. К сульфаниламидам, применяемым при неспецифическом язвенном колите, относятся:

1. Ко-тримоксазол (бактрим)
2. салазопиридазин
3. фталазол

4. сульфадиметоксин
5. сульфасалазин

14. Впишите недостающее слово (название препарата по-русски). К сульфаниламидным препаратам сверхдлительного действия (эффект сохраняется до 7 дней) относится _____.

15. Укажите правильный ответ. Фталазол относится к сульфаниламидам, применяемым:

1. в офтальмологии
2. при инфекциях мочевыводящих путей
3. при неспецифическом язвенном колите
4. при кишечных инфекциях
5. для резорбтивного действия

16. Впишите недостающее слово (название химической группы). Антибактериальные препараты фурадонин и фурагин являются производными _____

17. Укажите соответствие:

- | группа сульфаниламидов | препараты |
|--|---------------------|
| 1. эффективные при инфекции мочевыводящих путей | А) салазопиридазин |
| 2. применяемые в офтальмологии | Б) салазопиридазин |
| 3. эффективные при кишечных инфекциях | В) фталазол |
| 4. применяемые при неспецифическом язвенном колите | Г) сульфацил-натрий |
| | Д) уросульфан |

18. Установите соответствие:

- | Группа сульфаниламидов: | Препарат: |
|--------------------------|-----------------------|
| А). короткого действия | 1. стрептоцид |
| Б). длительного действия | 2. этазол |
| | 3. уросульфан |
| | 4. сульфацил-натрия |
| | 5. сульфомонометоксин |
| | 6. сульфодиметоксин |
| | 7. сульфален |
| | 8. «Ко-тримоксазол» |

19. Выделите производные нитрофурана:

1. хиinioфон
2. нитроксолин
3. фуразолидон
4. фурациллин
5. фурадонин
6. ципрофлоксацин

20. Задача. Больному бронхитом назначили химиотерапевтический препарат в таблетках. Через несколько дней стал жаловаться на боли в пояснице. В моче - кристаллурия, альбуминурия.

- А). Какие препараты могли вызвать подобное осложнение?
- Б). Тактика назначения для профилактики указанных побочных эффектов.

21. Установите соответствие:

Группа:	Препарат:
А). оксихинолины (хинолоны)	1. к-та налидиксовая
Б). фторхинолоны II поколения	2. офлоксацин (таривид)
В). фторхинолоны III поколения	3. ципрофлоксацин (ципробай)
Г). фторхинолоны IV поколения	4. пипемидиновая к-та (палин)
	5. пефлоксацин (абактал)
	6. спарфлоксацин
	7. моксифлоксацин

22. Найдите ошибку. Механизмы действия сульфаниламидов:

1. конкуренция с ПАБК
2. ингибирование дегидрофолиатсинтетазы
3. нарушение построения клеточной стенки
4. ингибирование тетрафолатредуктазы

23. Укажите правильные ответы. Сульфаниламиды, которые используются при инфекциях ЖКТ:

1. этазол
2. фталазол
3. фтазин
4. сульфапиридазин
5. сульфацил-натрия

24. Задача. Гнойную рану засыпали стрептоцидом, но улучшения не наступило. После обработки раны синтомициновым линиментом и назначения этазола внутрь поверхность раны быстро очистилась, появились грануляции.

А). Почему первоначальный вариант лечения оказался не эффективным, а второй успешным?.

25. Установите соответствие в эффективности сульфаниламидов, с учетом спектра и чувствительности микроорганизмов:

Степень чувствительности возбудителей:	Спектр:
А) высоко-чувствительные	1. Гр [←] кокки
Б) умеренно-чувствительные	2. кишечная палочка
	3. холерный вибрион
	4. возбудители сибирской язвы
	5. хламидии
	6. аденовирусы
	7. плазмодии малярии
	8. дифтерийная палочка
	9. Гр [→] кокки (стрептококк зеленающий)
	10. лейшмании

26. Укажите правильные ответы. Фуразолидон применяют при:

1. кишечных бактериальных инфекциях
2. трихомонадозе
3. амёбной дизентерии
4. лямблиозе
5. малярии
6. пневмонии

27. Найдите ошибки. Осложнениями терапии сульфаниламидами, являются:

1. лейкопения
2. ульцирогенное действие
3. кристаллурия
4. диспепсия
5. снижение слуха
6. аллергические реакции
7. полиневриты

28. Сульфаниламидный препарат, применяемый в офтальмологии при конъюнктивитах - это _____.

29. Установите соответствие:

Группа сульфаниамидов:	Препарат:
А). комбинированные	1. «Ко-тримоксазол»
Б). длительного действия	2. сульфатон
В). сверхдлительного действия	3. сульфален
	4. сульфапиридазин
	5. сульфадиметоксин

30. Укажите правильные ответы. Механизм действия фторхинолонов:

1. нарушают синтез пептидогликана микробной стенки.
2. ингибируют ДНК - гиразу, нарушая синтез ДНК.
3. нарушают синтез РНК.
4. блокируют синтез белка на уровне рибосом.
5. конкуренция с ПАБК микробной клетки.

31. Установите соответствие:

Группа:	Препарат:
А). производные 8-оксихинолина	1. фуразолидон
Б). производные нитрофурана	2. фурадонин
	3. фурагин
	4. фурациллин
	5. нитроксолин

32. Найдите ошибку в следующих определениях:

1. сульфадиметоксин имеет большой период полувыведения;
2. сульгин плохо всасывается из ЖКТ;
3. сульфацил-натрий пригоден для местного применения в глаз;
4. сульфаметоксазол действует от 10 до 20 часов;
5. фталазол используется при инфекциях мочевыводящей системы.

33. Укажите правильные ответы. Замедление и ускорение ацетилирования сульфаниамидов:

1. генетически обусловлено
2. зависит от температуры тела
3. зависит от дозы препарата
4. зависит от возраста пациента

34. Укажите правильные ответы. Действие сульфаниамидов ингибируется:

1. щелочным питьем
2. пенициллиназой

3. новокаином
4. аскорбиновой кислотой
5. парааминобензойной кислотой
6. гнойным содержимым

35. Установите соответствие:

Производные:	Препарат:
1. нитрофурана	А). нитроксолин
2. 8-оксихинолина	Б). эрсефурил
	В). фурадонин
	Г). фуразолидон
	Д). хлорхиналдин

36. Укажите правильные ответы. Нитроксолин:

1. имеет синоним «5-НОК»
2. имеет синоним «налидиксовая кислота»
3. назначается внутримышечно
4. назначается только в таблетках
5. может применяться при дизентерии
6. может применяться при пиелонефрите

37. Укажите правильные ответы. Линезолид:

1. относится к фторхинолонам
2. относится к оксозолидинонам
3. конкурирует с ПАБК
4. действует на Гр «-» микроорганизмы
5. ингибирует ранние стадии синтеза белка бактерий
6. имеет синоним «зивокс»

38. Укажите правильные ответы. Фурациллин:

1. действует на Гр «+» и Гр «-» бактерии
2. действует только на Гр «-» бактерии
3. мало растворим в воде
4. хорошо растворим в спирте
5. применяется наружно в виде 2 % раствора
6. применяется наружно в виде 0,02 % раствора

39. Укажите правильные ответы. Ко-тримоксозол:

1. является фторхинолоном
2. является комбинированным препаратом
3. содержит сульфамонетоксин и офлоксацин
4. содержит сульфаметоксазол и триметоприм
5. оказывает бактерицидное действие
6. плохо всасывается в ЖКТ
7. хорошо всасывается в ЖКТ

40. Укажите правильные ответы. К группе хинолонов относятся:

1. кислота налидиксовая
2. кислота пипемидиновая
3. кислота салициловая
4. кислота парааминобензойная
5. кислота дегидрофолиевая
6. кислота мефенамовая

ЭТАЛОНЫ тестовых задания

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1, 4	21	А-1, 4; Б-2, 3, 5; В-6; Г-7
2	1-Б, Г; 2-В, Д; 3-А	22	3
3	1-Г; 2-В; 3-Б, Д; 4-А	23	2, 3, 4
4	2	24	А). в гнойном отделяемом выделяется большое количество ПАБК и эффект стрептоцида, блокирующего ПАБК, не проявляется
5	1, 4	25	А-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7; Б-8, 9, 10, 11
6	2, 4	26	1, 2, 4
7	3, 4	27	2, 5
8	4	28	сульфацил натрия
9	1-Г; 2-Б, В; 3-А	29	А-1, 2; Б-4, 5; В-3
10	1-Б, В; 2-А, Г	30	2, 3
11	5	31	А-5; Б-1, 2, 3, 4
12	1-А, Б; 2-Г; 3-В	32	5
13	2, 5	33	1, 4
14	сульфален	34	1, 3, 5, 6
15	4	35	1-Б, В, Г; 2-А, Д
16	нитрофурана	36	1, 4, 6
17	1-Д; 2-Г; 3-В; 4-А	37	2, 5, 6
18	А-1, 2, 3, 4; Б-5, 6, 7, 8	38	1, 3, 6
19	3, 4, 5	39	2, 4, 7
20	А). ацетилированные сульфаниламиды при кислой реакции мочи выпадают в осадок. Б). профилактика - обильное щелочное питье	40	1, 2

17 Противотуберкулезные, противогрибковые, противовирусные средства

17.1. Противотуберкулезные средства

Во всем мире активным туберкулезом ежегодно заболевают 10 млн. человек и 2 млн. человек умирают.

Классификация противотуберкулезных препаратов (международный союз борьбы с туберкулезом)

I группа (препараты высокой эффективности). Стратегия современной химиотерапии больных с впервые выявленным туберкулезом строится на использовании сочетания именно этих препаратов.

1. Изониазид
2. Рифампицин

II группа (препараты средней эффективности):

1. Стрептомицин
2. Канамицин
3. Циклосерин

4. Этамбутол
5. Этионамид
7. Протионамид
8. Пиразинамид

III группа (препараты низкой эффективности):

1. ПАСК
2. Тиоацетазон

DOTS (Directly Observed Treatment Short-course) - это общепринятая мировая стратегия в борьбе с туберкулезом, рекомендованная (ВОЗ).

DOTS означает курс ускоренной амбулаторной терапии, проходящий под непосредственным наблюдением (контролем).

Стратегия DOTS заключается в шестимесячном ежедневном приеме стандартного набора четырех препаратов «первого ряда».

Для России DOTS является наиболее подходящим методом лечения. Никакая другая стратегия борьбы с туберкулезом не давала стабильно таких высоких показателей излечения больных.

При соблюдении основных принципов лечения DOTS излечивает обычный (чувствительный) туберкулез с вероятностью, приближающейся к 100%.

Отклонения от стандартной схемы DOTS недопустимы - они приводят к лекарственной устойчивости.

Противотуберкулезные препараты 1 ряда (по схеме DOTS):

1. **изониазид**
2. **рифампицин**
3. **пиразинамид**
4. **этамбутол**

Эти препараты следует принимать только комплексно (все 4 одновременно) в соответствии со схемой DOTS под контролем квалифицированного медицинского работника !

Комбинированные препараты представляют различные сочетания препаратов I ряда, например:

- **Рифинак**..... (изониазид + рифампицин).
- **Рифатер**(изониазид + рифампицин + пиразинамид).
- **Трикокс** (изониазид + рифампицин + пиразинамид).

В настоящее время созданы новые многокомпонентные лекарственные формы с фиксированными дозами нескольких основных противотуберкулезных препаратов. Комбинированные препараты следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями печени, подагрой, сахарным диабетом. В процессе лечения необходим контроль функции печени, уровня мочевой кислоты в плазме крови, зрения.

Фармакологическая характеристика препаратов 1 ряда

Изониазид. Оказывает бактерицидное действие на микобактерии в стадии размножения и бактериостатическое – для бактерий в стадии покоя. Механизм действия связан с угнетением синтеза миколоевой кислоты в кле-

точной стенке *M. tuberculosis*. При монотерапии в 70% случаев развивается устойчивость.

Самый эффективный из препаратов ГИНК при любой форме и локализации активного туберкулеза как у взрослых, так и у детей. При тяжелом течении активного туберкулеза, изониазид рекомендуется сочетать с ПАСК, стрептомицином и другими противотуберкулезными средствами.

Хорошо всасывается в ЖКТ, эффект ч/з 1-3 ч после приема внутрь. Проходит через тканевые барьеры, проникая в клетки и все физиологические жидкости организма, в т.ч. плевральную и СМЖ. Метаболизируется в печени, причем скорость инактивации генетически детерминирована системой цитохрома Р-450. Различаются «быстрые инактиваторы» ($T_{1/2} = 1$ час) и «медленные инактиваторы» ($T_{1/2}$ около 3 ч.).

Нежелательные реакции.

1. Гепатотоксичность. Факторы риска: «медленные инактиваторы», прием алкоголя во время лечения, сочетание с рифампицином.

2. Невриты или атрофия зрительного нерва, мышечные подергивания и генерализованные судороги, нарушения чувствительности, энцефалопатия. *Меры профилактики:* обязательный прием пиридоксина в суточной дозе 60-100 мг.

3. Гинекомастия, дисменорея, гипергликемия.

4. Аллергические реакции (*сыпь, лихорадка*).

5. Артериальная гипертензия.

6. Флебит при в/в введении.

В последние годы создан новый противотуберкулезный препарат Альдизон – аналог фтивазида и изониазида для лечения осложненных форм туберкулеза, в т.ч. и для детской клиники.

Обладает комплексной биологической активностью за счет включения в его химическую структуру двух активных звеньев - ретиноидной группы и гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК). Индекс химиотерапевтической эффективности альдизона на 8-10 % выше других препаратов. Острая и хроническая токсичность на 2 порядка ниже, чем у аналогов. Мутагенность и аллергогенность не проявляется.

Рифампицин – полусинтетическое производное природного рифамицина. Применяется с начала 70-х годов. Быстрое развитие устойчивости ограничивает применение рифампицина. Обладает бактерицидным эффектом, является специфическим ингибитором синтеза РНК.

Антибиотик широкого спектра действия с наиболее выраженной активностью в отношении микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий различных видов, Гр «+» кокков и Гр «+» и грамположительных анаэробов. Активен в отношении *H. influenzae* (в т.ч. устойчивых штаммов), легионелл, риккетсий.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается при приеме внутрь. Эффект через 2 ч. Фармакокинетические показатели более стабильны при однократном приеме суточной дозы и длительности лечения более 10-14 дней.

Создает эффективные концентрации в мокроте, слюне, легких, плевральном экссудате. При туберкулезном менингите обнаруживается в СМЖ

в эффективных концентрациях. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко в небольших количествах. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. У принимающих рифампицин, слезная жидкость, мокрота, моча и кал приобретают красновато-оранжевый цвет.

Показания: туберкулез, лепра (*в сочетании с клофазимином, дапсоном и др.*), тяжелые формы стафилококковой инфекции. У новорожденных и недоношенных детей используется только по жизненным показаниям *из-за незрелости ферментных систем печени.*

Побочные эффекты

1. Повышение активности трансаминаз и уровня билирубина в крови (*алкоголь повышает риск гепатотоксичности*).

2. Аллергические реакции.

3. Гриппоподобный синдром (*чаще развивается при нерегулярном приеме*): головная боль, лихорадка, боль в костях.

Рифампицин является индуктором микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450, поэтому ускоряет метаболизм и ослабляет эффекты непрямых антикоагулянтов, пероральных контрацептивов, глюкокортикоидов, пероральных противодиабетических средств, дигитоксина, хинидина, циклоспорина и др.

Пиразинамид. Синтетический препарат. Оказывает слабое бактерицидное действие на *M. tuberculosis* и выраженное бактериостатическое действие, особенно внутри макрофагов. Действует на медленно размножающиеся микобактерии, в том числе располагающиеся вне- и внутриклеточно.

При сочетании с изониазидом и рифампицином противотуберкулезное действие усиливается. Усиливает бактерицидное действие фторхинолонов (офлоксацин, ломефлоксацин), применяемых при туберкулезе.

Этамбутол. Оказывает бактериостатическое действие. Активен только в отношении размножающихся микобактерий, эффект развивается через 1-2 дня. Внутриклеточная концентрация в 2 раза превышает внеклеточную. Активен в отношении *M. tuberculosis*, а также ряда атипичных микобактерий (*M. kansasii, M. avium, M. xenopi*).

Противопоказания

1. Неврит зрительного нерва любой этиологии.

2. Катаракта.

3. Диабетическая ретинопатия.

4. Воспалительные заболевания глаз.

5. Возраст до 3 лет (*невозможность адекватного контроля зрения*).

6. Фармакологический антагонизм с этионамидом.

Противотуберкулезные препараты 2 ряда (резервные препараты) – используются для лечения **полирезистентного** туберкулеза:

1. циклосерин

2. этионамид
3. офлоксацин
4. каприомицин
5. ПАСК.

Фармакологическая характеристика препаратов 2 ряда

Препараты следует принимать только комплексно (не менее 4-х одновременно) в течение долгого времени и только под наблюдением квалифицированного врача. Возможны серьезные побочные эффекты. Неправильный прием приводит к устойчивости и полной неизлечимости.

Циклосерин. Является конкурентным антагонистом D-аланина, ингибирует ферменты, ответственные за синтез этой аминокислоты в бактериальной клетке. В зависимости от концентрации может проявлять как бактериостатический, так и бактерицидный эффект.

Спектр активности: активен в отношении ряда Гр^{«+»} и Гр^{«-»} микроорганизмов, спирохет, риккетсий.

Устойчивость *M. tuberculosis* к циклосерину развивается относительно редко, даже при длительном лечении (*после 6 мес. терапии обнаруживается до 20-30% устойчивых штаммов*).

Показания: туберкулез (*легочный и внелегочный*) - на всех стадиях и при всех формах; хронические формы туберкулеза, вызываемые микобактериями, устойчивыми к другим противотуберкулезным препаратам.

Побочное действие. Нейротоксические реакции (*до 75% всех нежелательных реакций у трети пациентов*): головная боль, дезориентация, сонливость, раздражительность, нарушение зрения, эпилептические судороги.

Риск нейротоксичности возрастает при одновременном применении изониазида или этионамида, а также алкоголя и кофеина. **Меры профилактики:** применение в суточной дозе не более 1,0 г, применение пиридоксина. **Меры помощи:** назначение седативных и противосудорожных препаратов.

Этионамид и протионамид. Близкие по структуре синтетические препараты - производные ГИНК. Оказывают бактериостатическое действие.

Действуют на *M. tuberculosis*, в более высоких концентрациях - на *M. leprae*.

Препараты хорошо всасываются при приеме внутрь и распределяются во все ткани и жидкости организма, включая СМЖ. Протионамид несколько лучше переносится. Препараты называют «проникающими» за их способность поступать в полости и инкапсулированные образования. Применяются только при неэффективности других противотуберкулезных препаратов.

В педиатрии применяют редко и только в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами. Объясняется это тем, что к ним быстро развивается привыкание микобактерий туберкулеза. Кроме того, они часто вызывают побочные реакции.

Противопоказания:

1. острый гастрит;
2. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
3. язвенный колит;
4. беременность;
5. дети до 14 лет.

В сочетании с изониазидом и рифампицином увеличивается вероятность токсических поражений печени, а в сочетании с циклосерином - учащение судорог.

ПАСК. Активна только в отношении *M. tuberculosis*. Применяется в клинике с 40-х годов в виде натриевой или кальциевой соли. В основе туберкулостатического действия лежит антагонизм с ПАБК, являющейся фактором роста *M. tuberculosis*.

Действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно.

Повышает концентрацию *изониазида* в крови вследствие конкуренции за общие пути метаболизма. Нарушает всасывание *рифампицина*. Нарушает усвоение *витамина B12*, вследствие чего возможно развитие анемии.

Основные принципы двухэтапной антибактериальной терапии туберкулеза (ВОЗ)

1. **Раннее начало лечения.** Лечение туберкулеза должно быть начато на ранней стадии заболевания сразу же после его выявления.

2. **Оптимальное, длительное и непрерывное лечение** (от 6 месяцев в случае обычного (чувствительного) туберкулеза до 2-х лет в случае лекарственной устойчивости).

- **Первый этап - интенсивное лечение 2-4 мес;**
- **Второй этап - закрепление достигнутых результатов - 4-8 мес.**

Лечение должно быть до полного уничтожения *M. tuberculosis*.

3. **Применение эффективных режимов антибактериальной терапии**, и одновременных оптимальных комбинаций 4 - 5 противотуберкулезных препаратов в оптимальных дозах. *Не следует лечиться неполным набором препаратов, преждевременно прекращать или временно прерывать начатый курс лечения или принимать таблетки нерегулярно.*

4. Лечение должно быть **контролируемым**, под наблюдением медицинского работника.

5. **Преимущество лечения.** Своевременное обследование и взаимодействие системы *диспансер - стационар - санаторий*.

6. **Комплексное лечение.** Исторически самым старым и весьма существенным условием лечения больного туберкулезом является рациональный гигиенический и диетический режим. Пациент должен находить-

ся в нормальных жилищно-бытовых условиях, иметь рациональный, регулярный, сбалансированный режим питания и вести здоровый образ жизни.

Общим противопоказанием для всех противотуберкулезных препаратов является индивидуальная непереносимость их больным ребенком.

17.2. Противогрибковые средства

Противогрибковые средства - химиотерапевтические средства разного происхождения и различной химической структуры (табл. 50), используемые для лечения заболеваний, вызываемых патогенными грибами. Различают:

1. Поверхностные микозы (поражения кожи и ее придатков и слизистых оболочек) - кандидомикозы и дерматомикозы.

- для кандидомикозов характерны поражения слизистых ротовой полости, глотки, кишечника, бронхов, прямой кишки, наружных половых органов.

- для дерматомикозов - поражения кожи, волос, ногтей. Грибковые заболевания кожи могут видоизменяться в зависимости от географических, климатических, социальных и ряда других факторов. Число случаев микозов ступней обычно возрастает в весенние и летние месяцы, а дерматомикозов волосистой части головы в осенне-зимние месяцы.

2. Системные (глубокие) микозы, при которых поражаются внутренние органы - кокцидиомикозы, гистоплазмозы, бластомикозы и др.

Таблица 48.

Классификация противогрибковых препаратов.

Фармакологическая группа	препарат
для лечения поверхностных кандидомикозов:	полиеновые антибиотики: нистатин, леворин, натамицин (<i>тимафуцин</i>). другие: батрафен (<i>циклопирокс</i>)
для лечения дерматомикозов:	клотримазол (<i>канестен</i>), миконазол, флуконазол (<i>дифлюкан</i>), тербинафин (<i>ламизил</i>), бифоназол (<i>микоспор</i>), фитекс (<i>боро- таниновый комплекс</i>), гризеофульвин
для лечения системных микозов:	амфотерицин В (<i>фунгизон</i>), амфоглюкамин (<i>амфотерицин В для приема внутрь</i>), микогептин
для лечения всех видов микозов:	ароматические диамидины: кетоконазол (<i>низорал</i>), итраконазол (<i>орунгал</i>)
Комбинированные препараты:	« Макмирор » - (<i>нистатин + нифурантел</i>) « Полижинакс » (<i>нистатин + неомицин + полимиксин В + полисилоксан</i>)

Фармакологическая характеристика препаратов

Нистатин - антибиотик, действующий на дрожжеподобные грибки рода *Candida*. Практически не всасывается в ЖКТ. Используется внутрь при кишечном кандидозе, по 250 тыс. ЕД 6-8 раз в сутки. Суточная доза 1,5-3 млн. ЕД.

Местно, при оральном кандидозе принимать после еды (разжевать таблетку и держать во рту не менее 2 мин.).

Для детей выпускается нистатин в гранулах для приготовления раствора для приема внутрь (*Nystatin granules for children 100000 ED/g*). Назначается при кандидозе слизистой ротовой полости детям от 3 до 10 лет по 125000 ЕД 3-4 раза/сутки, от 10 до 15 лет по 250000 ЕД 2-4 раза/сутки.

Курс лечения 7-14 дней, при необходимости повторяют через 5-7 дней.

Другой полиеновый антибиотик для детей **Леворидон** (*Levoridonium pro infantibus*) в гранулах (*Gran. 2,0/100.000 ЕД/г*) применяется при кандидозе: детям до 1 года - 100000 ЕД; от 1 года до 3 лет - 250000 ЕД 3-4 раза/сутки; старше 13 лет - по 250000-500000 ЕД 3-4 раза/сутки. Суточная доза - 1.5-3 млн. ЕД (в тяжелых случаях - до 4-6 млн. ЕД). Курс лечения - 10-14 дней.

Нежелательные реакции развиваются редко (диспепсия).

Макмирор (нистатин + нифурател). Современный комбинированный препарат широкого спектра действия при вульвовагинальных инфекциях.

Нифурател - синтетическое химиотерапевтическое средство, обладающее сильным трихомонадным, антибактериальным и микостатическим действием.

Макмирор - уникальный препарат при лечении смешанных форм заболеваний: сочетания трихомонад, грибков и бактерий. Быстро нормализует рН влагалищного содержимого. Применяется в виде таблеток, мази и суппозиториев.

Пимафуцин новый противогрибковый полиеновый антибиотик группы макролидов, имеющий широкий спектр действия. Особо чувствительны грибы рода *Candida* и менее чувствительны дерматофиты. Резистентность к пимафуцину не встречается. Имеет широкий набор лекарственных форм: *свечи вагинальные, таблетки оболочечные, крем, суспензия для местного применения.*

Показания к применению

1. Грибковые поражения половой сферы (вагиниты, вульвиты).
2. Грибковые поражения ротовой полости, в т.ч., молочница новорожденных.
3. Грибковые инфекции кожи, ногтей, области паха.
4. Кишечный кандидоз.

Некоторые из антибиотиков эффективны при лечении кандидамикоза внутренних органов, в том числе диссеминированных форм, глубоких

системных микозов, которые чаще развиваются на фоне иммунодефицитных состояний в детском возрасте и имеют серьезный прогноз.

При лечении кандидоза у детей с помощью противогрибковых антибиотиков необходимо немедленно отменить антибиотик, который является причиной дисбактериоза и кандидоза. В процессе лечения кишечной формы кандидоза пищу обогащают кислыми молочными продуктами, пивными дрожжами, витаминами группы В, вводят *биопрепараты* (колибактерин, бифидумбактерин, хилак и др.).

Флюконазол (дифлюкан) представитель нового класса эффективных триазольных противогрибковых средств, с хорошей переносимостью. В равной степени эффективен при приеме внутрь и в/в введении.

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность 90%. Проникает ГЭБ (*концентрация в СМЖ до 80% от [с] в плазме*). Накапливается, особенно в роговом слое, а также в эпидермисе, дерме, потовой жидкости. Применение в виде суспензии приводит к значительному накоплению в слюне. $T_{1/2} = 30$ часов.

Показания к применению

1. Кандидоз слизистых оболочек различной локализации.
2. Системный кандидоз МПС, ЖКТ и других системных инфекциях (*менингит, перитонит, пневмония*).
3. Лечение и профилактика криптококкоза, в т.ч., у больных СПИДом.
4. Генитальный кандидоз.
5. Профилактика грибковой инфекции у больных при химиотерапии цитостатиками.
6. Микозы кожи (*включая микозы стоп тела, паховой области, отрубевидный лишай*).

Ламизил – новый противогрибковый препарат для перорального и местного применения с хорошей переносимостью, высоким процентом излечения за короткий срок, низкой частотой рецидивов. *Показания:* онихомикоз кистей и стоп, хроническая дерматофития кистей и стоп, хроническая паховая эпидерматофития. Дозирование таблеток ламизила у детей:

- вес до 20 кг. – 62,5 мг 1 раз в день
- 20-40 кг. – 125 мг 1 раз в день
- > 40 кг. - 250 мг 1 раз в день

Гризофульвин (таб. по 0,125). Действует на дерматофиты. Не эффективен при кандидозе. Хорошо всасывается в ЖКТ, особенно с жирной пищей. Накапливается в клетках эпидермиса и применяется при микроспории, трихофитии кожи головы, волос или ногтей (*при неэффективности местной терапии*). *Дозировка:* внутрь по 0,5-1,0 в день (разделить на несколько доз и принимать в течение нескольких недель или месяцев). Детям – 10 мг/кг в день.

Побочные эффекты: диспепсия, фотосенсибилизация, аллергия, тетрамоноподобный эффект.

Амфотерицин В. Единственный полиеновый антибиотик для парентерального (в/в) введения и эффективный при генерализованных микозах. T_{1/2} от 24 - 48 часов и до 15 суток. Кумулирует в тканях организма. Токсичен.

Побочные эффекты: аллергические реакции, гипотония, нейротоксичность (*парезы, тремор, судороги*), нефротоксичность (*увеличение остаточного азота, гематурия, гипокалиемия*), анемия, флебиты при в/в введении.

17.3. Противовирусные средства

К настоящему времени известно около 1500 вирусов, из которых более 500 вызывают различные заболевания человека. К наиболее массовым распространенным вирусным инфекциям относят:

1. грипп и многочисленные ОРВИ;
2. герпесвирусные инфекции;
3. вирусные гепатиты А, В, С, D, Е;
4. СПИД;
5. «малые» детские инфекции (*корь, краснуха, паротит, ветряная оспа*);
6. по-прежнему представляют смертельную опасность вирусные инфекции ЦНС (*клебевые энцефалиты и геморрагические лихорадки*).

По химическому составу и механизмам действия противовирусные средства можно разделить на 4 группы:

1. **Химиопрепараты.**
2. **Интерфероны.**
3. **Индукторы интерферонов.**
4. **Иммуномодуляторы.**

Химиопрепараты. Относятся к числу наиболее изученных и широко применяемых противовирусных препаратов (табл. 49). Механизм их действия заключается в избирательном подавлении отдельных этапов репродукции вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток организма человека.

Последнее обстоятельство определяет основную сложность получения новых высокоэффективных противовирусных химиопрепаратов, т.к., обязательный внутриклеточный этап размножения вирусов тесным образом связан с функционированием клеток, в которых вирусы паразитируют.

Таблица 49.

Классификация противовирусных химиопрепаратов (Ершов Ф.И., 1995)

Группа	Препараты
аналоги нуклеозидов:	азидотимидин (<i>зидовудин</i>), ацикловир (<i>зо-виракс</i>), рибавирин (<i>виразол</i>), ганцикловир, видарабин, идоксуридин
аналоги пирофосфата:	фоскарнет

производные адамантана:	ремантадин, амантадин (<i>мидантан</i>), адапромин
производное тиосемикарбазона:	метисазон
вирулицидные препараты:	оксолин, теброфен, флюореналь
прочие препараты:	хелепин, арбидол (<i>пр. индолкарбоновой к-ты</i>)

Недостатки противовирусных химиопрепаратов:

1. Узкий спектр противовирусной активности (иногда в пределах одного штамма вирусов). Поэтому подавляющее большинство препаратов эффективно в основном для лечения гриппа и герпеса, непригодны для лечения других вирусных инфекций.

2. Формирование устойчивых штаммов, что резко ограничивает эффективность терапии.

Интерфероны. Препараты этой группы (табл. 50) лишены указанных выше недостатков химиопрепаратов. Система интерферона представлена практически в каждой клетке и направлена на распознавание и элиминацию чужеродной (вирусной) генетической информации. Уникальность интерферонов заключается в способности распознавать и отличать вирусные и - РНК от нормальных клеточных и блокировать синтез вирусоспецифических белков.

Основные эффекты интерферона:

1. противовирусный;
2. противомикробный;
3. антипролиферативный (*в т.ч. противоопухолевый*);
4. иммуномодулирующий;
5. радиопротективный.

По составу интерфероны делятся на α , β и γ , а по времени создания и применения существуют природные (I поколение) и рекомбинантные (II поколение).

Индукторы интерферона - группа высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, способных вызывать синтез эндогенного интерферона.

Таблица 50

Классификация интерферонов

I поколение (природные):		II поколение (рекомбинантные):		
α - фероны:	β - фероны:	α - фероны:	β - фероны:	γ -ферон
<ul style="list-style-type: none"> • человеческий лейкоцитарный интерферон • эгиферон 	ферон	<ul style="list-style-type: none"> • α-2 (<i>гриппферон</i>) • α-2A (<i>роферон</i>) • α-2B (<i>интрон</i>) • α-2C (<i>берофор</i>) • α-n1 (<i>вэллферон</i>) 	β -1b (<i>бетаферон</i>)	иммуноферон

В настоящее время клиническое использование сводится к местной аппликации препаратов при герпетических заболеваниях кожи, глаз и рино-вирусных инфекциях.

1. Амиксин (125 и 60мг – для детей)
2. Циклофен
3. Камедон
4. Полудан
5. Амплиген

По имеющимся на сегодня данным, в недалеком будущем эти препараты будут использоваться и у детей, подобно интерферонам, для лечения СПИДа, вирусных гепатитов и энцефалитов, бешенства, хламидиозов, а также для предупреждения вирусных осложнений, возникающих после трансплантации органов, применения цитостатиков и иммунодепрессантов.

Применение противовирусных препаратов

1. Острые респираторные вирусные инфекции. ОРВИ обычно диагностируется как грипп, которым по данным ВОЗ, ежегодно болеют около 25% населения земного шара. Ежегодно в мире умирает от осложнений гриппа 250.000 – 500.000 человек. К группе высокого риска относятся дети раннего возраста. Основная опасность гриппа - риск развития постгриппозных осложнений (пневмония, бронхит, ринит, синусит, мышечные осложнения, обострения хронических заболеваний).

Этиотропная терапия ОРВИ

Ремантадин. Синтетический препарат класса адамантанов. Наиболее изучен среди химиопрепаратов, используемых для профилактики и лечения гриппа А в период эпидемий у взрослых и детей от 7 лет и старше. При массовом применении в течение более 20 лет у взрослых побочных эффектов не установлено. Наиболее эффективен в течение первых 3-х дней: 1-й день- 300 мг в сутки (по 100 мг x 3раза в день); 2-й и 3-й день – по 200 мг/сутки (по 100 мг x 2 раза).

Адапромин. Синтетический препарат класса адамантанов. Превосходит ремантадин по спектру противовирусного действия. Применяется в качестве средства профилактики и лечения гриппа А и В у взрослых.

Рибавирин (вирозол). Синтетический препарат класса нуклеозидов. Применяется для лечения ОРВИ у детей. В тяжелых случаях вводится в виде аэрозоля.

Арбидол - отечественный противовирусный препарат с выраженной противовирусной активностью в отношении вирусов А и В.

Оксалин - (0,25% мазь интраназально) для экстренной профилактики гриппа. Не имеет противопоказаний.

Противогриппозный иммуноглобулин. Применяется в/м в первые 3 дня болезни однократно по 3-6 мл взрослым и 1 мл детям.

Лейкоцитарный интерферон. Показан всем больным не зависимо от тяжести гриппа по 3-5 капель каждые 2-3 часа.

Синдромальная терапия ОРВИ:

«**Антигриппин**», содержащий например, *аспирин, аскорбиновую к-ту, димедрол, рутин, лактат кальция* или «**Антигриппин для детей**» - шипучие таблетки, содержащие *парацетамол, аскорбиновую к – ту и хлорфенамин*.

Отхаркивающие средства (мукалтин, бромгексин, глаувент, бронхолитин).

Жаропонижающие (при t выше $38,5^{\circ}$) - *парацетамол и его препараты* (панадол, эфералган, фервекс и др.).

Колдакт. Новый препарат с пролонгированным высвобождением лекарственного вещества из микродиализных гранул, а также детский сироп.

Применение при гриппе:

- детям старше 12 лет по 1 капсуле каждые 12 часов в течение 1-3 дней
- детям 2-6 лет – сироп по 1/2 чайной ложки каждые 4-6 ч. в течении 3-5 дней.

Длительность применения 3-6 дней (аллергический ринит), 30 дней (хронический ринит), 6-12 дней (синусит).

(!) Нельзя применять с алкоголем, снотворными и седативными средствами.

Витаминотерапия (аскорбиновая к-та до 1.0 в сутки, аскорутин), а также Лековин, Олиговит, Юникап, Таксофит и др.

Восстановление носового дыхания (сосудосуживающие капли: галазолин, називин, ксимелин, леконил и др.). Каплями можно пользоваться не более 3 дней.

Ментоклар – широко используется в виде ингаляций (состав: смесь эфирных масел эвкалипта, перечной мяты, тимьяна, кедра и ментола).

Больше других рискуют заболеть ОРВИ и получить осложнения: дети в возрасте до 2-х лет, школьники, беременные, ВИЧ-инфицированные дети, взрослые и дети с хроническими заболеваниями сердца, легких.

Вакцинация - это самое эффективное и экономически выгодное средство защиты против инфекционных болезней, известное современной медицине. Оптимальным временем для проведения вакцинации против гриппа является осенний период - с сентября по ноябрь. Своевременная вакцинация приводит к снижению риска смерти на 70% , к снижению риска тяжелых осложнений на 60% и к снижению затрат на лекарственные препараты до 86%.

Для специфической профилактики гриппа у детей используют высокоочищенные от балластных белков, инактивированные вакцины нового поколения:

1. Субвирионные или расщепленные (сплит - вакцины): **бегривак, ваксигрипп, флюарикс**.

2. Субъединичные поливалентные вакцины: **гриппол, инфлювак, агриппал**.

Бегривак. Особо показано в следующих группах риска: среди детей в возрасте с 6 месяцев до 1 года, детям, страдающими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хроническими заболеваниями дыхательных путей, почек, диабетом и др. хроническими заболеваниями обмена веществ, хроническими анемиями, с врожденным или приобретенным иммунодефицитом.

Ваксигрипп. Вакцина содержит 3 штамма вируса гриппа, рекомендуемых ВОЗ и предназначена для профилактики гриппа, вызываемыми штаммами вируса, представляющие угрозу в текущем году. Состав вакцины изменяется каждый год. Антитела к вирусам вырабатываются ч/з 10-15 дней после вакцинации и сохраняются в течение 1 года. *Форма выпуска:* 1 доза (0,5 мл) суспензии в готовом шприце. *Применение:* детям от 6 мес. до 3 лет – по 0,25 мл в/м; старше 3 лет – по 0,5 мл в/м.

Гриппол. Создана научным центром Института иммунологии МЗ РФ, является высокоэффективной, безопасной вакциной нового поколения для активной профилактической иммунизации против гриппа лиц от 6 до 60 лет.

Главной особенностью, отличающей гриппол от существующих в мире вакцин, является наличие в ее составе иммуностимулятора *полиоксидония*.

Инфлювак. Вакцина 3-го поколения, полученная высокими технологиями и соответствует международным стандартам. Отличается хорошей переносимостью, имеет удобный шприц «дюфарджект»®. *Показания:* профилактика гриппа у взрослых и детей с 6-ти месячного возраста. Противопоказан детям с гиперчувствительностью к гентамицину и полимиксину.

Агриппал. Вакцина последнего поколения, в которой достигается максимальная очистка антигенов от токсичных примесей. Содержит только поверхностные антигены вируса - *гемагглютинин и нейраминидазу*, и не содержит внутренних вирусных белков. Дает низкое число побочных реакций. *Форма выпуска:* 1 доза (0,5мл) суспензии в готовом шприце. *Показания:* профилактика гриппа у взрослых и детей.

Противопоказания к назначению вакцин:

1. дети с повышенной чувствительностью к куриному белку;
2. дети, в анамнезе которых наблюдались тяжелые аллергические реакции на компоненты вакцины, или на предшествовавшую прививку данным препаратом;
3. острые лихорадочные состояния;
4. при подозрении на инфекционные заболевания при отсутствии точного клинического диагноза.

2. Герпесвирусные инфекции. *Вирус простого герпеса (ВПГ) разделяют на 2 типа: ВПГ- 1 (инфицирование чаще происходит в первые 3 года жизни ребенка) и ВПГ-2 (в основном в период половой зрелости). По данным ВОЗ, смертность, обуслов-*

ленная ВПГ, занимает второе место после гриппа. На территории России и СНГ этим вирусом ежегодно заражаются около 20 млн. человек.

Формы герпетической инфекции в зависимости от локализации процесса:

1. Герпетические поражения слизистых оболочек (стоматиты, гингивиты, фарингиты и др.).

2. Герпетические поражения глаз (конъюнктивиты, кератиты, иридоциклиты).

3. Герпетические поражения кожи губ, крыльев носа, лица, рук, ягодиц и др.

4. Генитальный герпес (везикулярные и язвенные поражения слизистых оболочек половых органов).

5. Герпетические поражения нервной системы (менингит, энцефалит, неврит).

6. Висцеральные формы (пневмония, гепатит и др.).

Ацикловир (зовиракс, виролекс). Специфический, селективный противогерпетический препарат, созданный в середине 70-х годов в США.

Аналог гуанина, наиболее часто встречающимся нуклеозидом в триплетях ДНК. Важным дополнительным механизмом действия ацикловира является ингибирование вирусной ДНК-полимеразы, приводящее к прекращению процесса репликации ДНК.

Формы выпуска: крем (5%), глазная мазь (3%), таблетки (200 мг), инъекции (фл. по 250 мг).

Лизавир. Аналог ацикловира (табл. по 200, 400 и 800 мг и 5% крем).

Применение: лечение простого герпеса кожи и слизистых, включая первичный и рецидивирующий герпес половых органов; профилактика простого герпеса у больных детей с иммунодефицитом; лечение герпеса Зостера.

У детей до 2-х лет дозы лизавира составляют половину взрослой дозировки.

3. Вирусные гепатиты. По смертности занимают первое место среди всех вирусных инфекций. Выделяют 5 типов вирусного гепатита - А, В, С, D и E. По данным ВОЗ, насчитывается около 250 млн. носителей антигена вируса гепатита В. На территории России их число достигает 25 млн. человек.

Основными средствами лечения гепатитов являются **препараты интерферонов** (табл. 51).

Таблица 51

Противовирусные препараты в терапии гепатитов (Ершов Ф.И., 1995)

Препараты	Показания
ФЕРОН (α)	Гепатит В
ВЕЛФЕРОН (α)	Гепатит В, D
ЭГИФЕРОН (α)	Острый гепатит В
РЕАФЕРОН (α -2а)	Гепатит D
РОФЕРОН (α -2а)	Гепатит С
ИНТРЕК (α -2b)	Гепатит В
ИНТРОН-А (α -2b)	Гепатит В

Специфическая профилактика гепатита у детей. Она показана всем детям старше 2-3 лет, особенно лицам с хроническим гепатитом В и С. Рекомендуются также всем, кто выезжает в гиперэндемичные регионы и страны. В России зарегистрирован ряд вакцин против гепатита А:

- Геп-А-инвак.
- Аваксим.
- Хаврикс.

Одна прививка защищает от заражения уже со второй недели после вакцинации в течение 1-2 лет. Для получения стойкого эффекта (15-20-летнего, возможно пожизненного) через 12-18 месяцев вводят вторую дозу вакцины. Вакцины практически не дают побочных эффектов.

4. Химиотерапия СПИДа. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) - вирусное заболевание, характеризующееся поражением мозговой ткани и иммунной системы организма. Вирус иммунодефицита человека вызывает РНК-содержащий ретровирус: ВИЧ-1, обнаруженный у людей в большинстве стран мира и ВИЧ-2, обнаруженный в Западной Африке.

Вероятность передачи ВИЧ различными путями не одинакова. При переливании инфицированной крови или ее продуктов (вероятность заражения более 90%) почти всегда приводит к заражению ВИЧ-инфекцией реципиента. Вероятность передачи вируса от матери ребенку - около 30%. При внутривенном введении наркотиков - около 30%. При однократном вагинальном половом контакте - 0.1%, при анальном - 1%. Вероятность заражения при получении медицинской помощи с нарушением кожных покровов и слизистых - 0.3%.

Препараты для лечения СПИДа, зарегистрированные в России:

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (имитируют функцию обратной транскриптазы на уровне удлинения цепи ДНК и тем самым блокируют синтез вирусной ДНК): **азидотимидин** (зидовудин, тимозид), **зальцитабин, ставудин** (зерит), **диданозин** (видекс), **ламивудин**.

2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: невирапин (вирамуно), **делаверидин** (рескриптол), **ифавиренц** (сустива).

3. Ингибиторы ВИЧ-протеазы: индинавир (криксиван), **ритонавир, саквинавир** (инвираза, форовираза), **нелфинавир**.

Азидотимидин. Эффективное, действующее средство, позволяющее поддерживать больных и продлевать им жизнь.

В клетке превращается в трифосфат и ингибирует транскриптазу вируса, препятствуя образованию ДНК из вирусной РНК, что приводит к подавлению синтеза и-РНК и вирусных белков. Возможна устойчивость ретровируса к азидотимидину. Препарат обладает высокой биодоступностью.

Назначают при снижении числа CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мм³ периферической крови. Терапия предусматривает многолетний периодиче-

ский пероральный прием по 100 мг через 5 ч или по 200 мг через 8 ч. Эффект проявляется в первые 6-8 мес.

При длительном применении у 25% больных развивается анемия, связанная с подавлением костного мозга.

Ставудин. Механизм действия сходен с зидовудином. Хорошо всасывается из ЖКТ и быстро накапливается в плазме крови. Чаще используется для лечения ВИЧ-инфицированных, после длительной терапии азидотимидином. *Побочные эффекты:* невриты, лихорадка, анорексия, бессонница.

Тестовые задания по теме «Противотуберкулезные, противогрибковые, противовирусные средства»

1. Установите соответствие:

Группы антибиотиков:	Препараты:
А) противогрибковые	1) нистатин
Б) противотуберкулезные	2) леворин
	3) рифампицин
	4) стрептомицин
	5) канамицин

2. Укажите правильные ответы. Рифампицин:

1. высоко эффективен при мультирезистентном туберкулезе
2. не эффективен при мультирезистентном туберкулезе
3. антибиотик – аминокликозид
4. β-лактамный антибиотик
5. антибиотик широкого спектра действия

3. Укажите ошибку. Для лечения туберкулеза, помимо стрептомицина, применяют следующие антибиотики:

1. рифампицин
2. пиперазид
3. канамицина сульфат
4. циклоспорин
5. рифабутин

4. Укажите ошибку. При дерматомикозах применяют:

1. клотримазол
2. кетоконазол
3. тербинафин
4. азитромицин
5. итраконазол

5. Укажите ошибки! К препаратам выбора для лечения сифилиса относятся:

- 1) бензилпенициллин (натриевая, новокаиновая соли)
- 2) бициллин-1,-5
- 3) бензатина бензилпенициллин (ретарпен)
- 4) феноксиметилпенициллин
- 5) ципрофлоксацин

6. Укажите ошибку. Противовирусные препараты, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции:

1. азидотимидин (зидовудин)
2. диданозин (видекс)
3. ставудин
4. ацикловир (зовиракс)
5. индинавир (криксиван)

7. Укажите ошибку. Для профилактики гриппа применяют препараты:

1. оксолин
2. метисазон
3. ацикловир
4. видарабин
5. ремантадин
6. интерферон

8. Вставьте в таблицу номера препаратов в соответствии со спектром их действия: герпесвирусы; вирус гриппа; вирусы ВИЧ.

<i>Герпесвирусы</i>	<i>Вирус гриппа</i>	<i>Вирусы ВИЧ</i>

1. азидотимидин
2. ацикловир
3. ремантадин
4. фоскарнет
5. видарабин
6. рибавирин

9. Укажите правильные ответы. Угнетают проникновение вируса в клетку, вызывая депротенинизацию:

1. амантадин (мидантан)
2. ремантадин
3. зидовудин (азидотимидин)
4. ацикловир (зовиракс)
5. видарабин

10. Укажите правильные ответы. Применяются при заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами:

1. ацикловир
2. метисазон
3. зидовудин
4. амантадин
5. видарабин
6. саквинавир

11. Укажите правильные ответы. Действуют на ДНК-содержащие вирусы:

1. идоксуридин
2. ремантадин
3. ацикловир
4. оксолин
5. амантадин (мидантан)
6. видарабин

12. Установите соответствие:

<i>Показания к применению:</i>	<i>Препараты</i>
А. системные микозы	1. гризеофульвин
Б. поверхностные микозы	2. амфотерицин В
	3. миконазол
	4. клотримазол

13. Укажите правильные ответы. К полиеновым антибиотикам относятся:

1. амфотерицин В
2. нистатин
3. леворин
4. ампициллин
5. тетрациклин
6. миконазол
7. клотримазол

14. Укажите правильные ответы. Для профилактики гриппа применяют:

1. амантадин (мидантан)
2. ремантадин
3. интерферон
4. идоксуридин
5. видарабин
6. зидовудин

15. Укажите правильные ответы. Противогрибковой активностью обладают:

1. тетрациклин
2. бензилпенициллин
3. нистатин
4. гризеофульвин
5. ципрофлоксацин
6. леворин
7. бициллин - 5

16. Установите соответствие:

<i>Препарат:</i>	<i>Механизм действия:</i>
А. ацикловир	1. угнетение депротенизации вируса
Б. амантадин (мидантан)	2. нарушение адсорбции вируса
В. зидовудин	3. ингибирует ДНК-полимеразу
	4. ингибирует обратную транскриптазу ДНК вирусов

17. Укажите правильные ответы. Для полиеновых антибиотиков характерны:

1. незначительная токсичность
2. широкий спектр действия
3. нарушение структуры цитоплазматической мембраны
4. нефротоксичность, гепатотоксичность
5. фунгицидное действие
6. противовирусная активность

18. Укажите правильные ответы. Эффективны при грибковых поражениях кожи и слизистых:

1. гризеофульвин
2. клотримазол
3. амфотерицин В
4. тербинафин
5. нистатин
6. полудан

19. Укажите правильный ответ. Лечебное действие при гриппе оказывают:

1. цефалоспорины
2. тетрациклины
3. полиеновые антибиотики
4. интерфероны

20. Укажите правильные ответы. Для интерферонов характерны:

1. кратковременность действия
2. синтезируется клеткой, инфицированной вирусом
3. синтезируется вирусом, проникшим в клетку
4. стойкость в организме
5. применение для профилактики гриппа

21. Укажите правильные ответы. Угнетают репродукцию вируса:

1. ацикловир
2. идоксуридин
3. полудан
4. метисазон
5. ремантадин

22. Укажите правильные ответы. Интерфероны:

1. характеризуются широким спектром противовирусного действия
2. эффективны только при герпетическом кератите
3. стимулируют выработку ферментов, тормозящих трансляцию вирусных м-РНК
4. являются синтетическими аналогами нуклеозидов
5. подавляют репродукцию вирусов

23. Укажите правильные ответы. Ацикловир:

1. угнетает синтез РНК
2. ингибирует ДНК-полимеразу
3. применяется только наружно
4. применяется при гриппе
5. применяется при герпетических заболеваниях

24. Укажите правильные ответы. При вирусных энцефалитах особенно эффективны:

1. видарабин
2. ацикловир
3. амантадин
4. оксолин
5. ремантадин

25. Укажите правильные ответы. Интерфероны могут обладать действием:

1. противовирусным
2. противоопухолевым

3. иммуностимулирующим
4. противогрибковым
5. противоспирохетозным

26. Укажите правильные ответы. Гризеофульвин:

1. является антибиотиком
2. является сульфаниламидом
3. угнетает синтез нуклеиновых кислот
4. нарушает структуру цитоплазматических мембран
5. применяется при кандидозе
6. обладает фунгистатическим эффектом

27. Укажите правильные ответы. Амфотерицин В:

1. ингибирует рибосомальный синтез белка
2. нарушает строение клеточной стенки
3. нарушает строение цитоплазматической мембраны
4. назначается внутрь
5. назначается внутривенно
6. очень токсичен

28. Укажите правильные ответы. Угнетают синтез нуклеиновых кислот вирусов:

1. ацикловир
2. видарабин
3. идоксуридин
4. интерферон
5. ремантадин
6. оксолин

29. Укажите правильные ответы. Зидовудин:

1. применяется в комплексной терапии СПИДа
2. препятствует проникновению вируса в клетки макроорганизма
3. стимулирует выработку интерферона
4. фосфорилируется в клетках макроорганизма
5. избирательно воздействует на вирус герпеса
6. ингибирует обратную транскриптазу ДНК вирусов

30. Укажите правильные ответы. К производным имидазола для местного применения относятся:

1. клотримазол
2. кетоконазол
3. амфотерицин В
4. ундецин
5. тербинафин

31. Укажите правильные ответы. Для лечения ВИЧ-инфекции применяют:

1. зидовудин
2. саквинавир
3. оксолин
4. ацикловир
5. полудан

32. Укажите правильные ответы. При эпидермомикозах могут быть эффективны:

1. амфотерицин В
2. нистатин
3. клотримазол
4. миконазол
5. леворин

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	A. 1, 2; B. 3, 4, 5; B. 6.	17	3, 4, 5
2	1, 5	18	1, 2, 4
3	4	19	4
4	4	20	1, 2, 5
5	4, 5	21	1, 2
6	4	22	1, 3, 5
7	3	23	2, 5
8	герпесвирусы – 2, 5 вирус гриппа – 3, 6 вирусы ВИЧ – 1, 4	24	1, 2
9	1, 2	25	1, 2, 3
10	3, 4, 6	26	1, 3, 6
11	1, 3, 6	27	3, 5, 6
12	A. 2, 3; B. 1, 4	28	1, 2, 3
13	1, 2, 3	29	1, 4, 6
14	1, 2, 3	30	1, 2
15	3, 4, 6	31	1, 2
16	A. 3; B. 1, 2; B. 4	32	3, 4

18 Гормональные препараты

Гормоны - это химические субстанции, являющиеся биологически активными веществами, продуцируемые железами внутренней секреции, поступающие в кровь и действующие на органы или ткани-мишени.

Виды гормональной терапии

1. **заместительная терапия** (например, введение инсулина больным сахарным диабетом);

2. **ингибирующая, угнетающая терапия.** Используется с целью подавления продукции собственных гормонов при их избытке, например, при тиреотоксикозе;

3. **симптоматическая терапия.** Когда гормоны назначают по другим показаниям, например как противовоспалительные или противоаллергические средства при тяжелом течении ревматизма, тяжелых воспалительных заболеваний глаз, кожи, аллергических заболеваниях и т. д.

Регуляция синтеза гормонов в организме

Эндокринная система вместе с ЦНС и иммунной системой регулируют гомеостаз организма.

Взаимосвязь ЦНС и эндокринной системы осуществляется через гипоталамус, клетки которого (реагирующие на ацетилхолин, норадреналин, серотонин, дофамин) синтезируют и выделяют **либерины** – рилизинг-факторы, усиливающие высвобождение тропных гормонов из передней доли гипофиза и **статины** – их ингибиторы, которые блокируют высвобождение тропных гормонов.

В свою очередь, гормоны передней доли гипофиза стимулируют синтез и выделение гормонов органов-мишеней. В передней доле аденогипофиза синтезируются **адренокортикотропный (АКТГ), соматотропный (СТГ), фолликулостимулирующий и лютеотропный гормоны (ФСГ, ЛТГ) и тиреотропный гормон (ТТГ).**

В отсутствие гормонов аденогипофиза железы-мишени не только прекращают функционировать, но и атрофируются. Напротив, при повышении в крови уровня гормонов, выделяемых железами-мишенями, изменяется скорость синтеза рилизинг факторов в гипоталамусе и снижается чувствительность к ним гипофиза, что ведет к снижению секреции соответствующих тропных гормонов аденогипофиза.

С другой стороны, при снижении в плазме крови уровня гормонов желез-мишеней, усиливается выделение рилизинг-фактора и соответствующего тропного гормона.

Таким образом, продукция гормонов регулируется по принципу обратной связи: чем меньше концентрация гормонов желез-мишеней в крови, тем больше выработка гормонов-регуляторов гипоталамуса и гормонов передней доли гипофиза.

Общие механизмы действия гормонов

1. На поверхности клетки: активный центр гормона связывается с соответствующими белками рецептора. Взаимодействие отличается тем, что сразу начинает действовать система вторичных посредников – активизируется аденилатциклаза и увеличивается концентрация ц-АМФ или изменяют проницаемость клетки для мелких молекул (глюкозы, кальция), что ведет к изменению функционального состояния клеток.

2. Действие на генетический материал (ДНК ядра) клетки: взаимодействие гормона с рецептором в ядре происходит дерепрессия генов - начинается синтез соответствующих белков.

Многие гормоны имеют оба механизма действия. При этом для каждого из механизмов - своя конфигурация гормона.

Общий итог действия гормонов – изменение метаболизма за счет синтеза белков, гены которых ранее были репрессированы, происходит увеличение активности ферментов (протеин-киназ).

18.1. Гормоны белковой и полипептидной природы

(гормоны гипофиза, поджелудочной и паращитовидной желез)

Гонадотропины. У детей используют для фармакотерапии крипторхизма. Длительное введение гонадотропинов может привести к подавлению гонадотропной функции гипофиза. Неадекватное назначение их мальчикам может резко увеличить размеры яичек и нарушить этим их опускание в мошонку. При назначении возможны аллергические реакции

Соматотропин. Препарат применяют в педиатрии для стимуляции процессов регенерации и ускорения заживления трофических язв. С целью заместительной терапии назначают при гипофизарной карликовости (для

стимуляции роста длинных трубчатых костей), при условии, если не произошло окостенение метафиза. При подтвержденной недостаточности гормона роста у ребенка наиболее эффективно лечение в возрасте от 10 до 14 лет с перерывами (для профилактики антителообразования) в течение года. При длительном введении соматотропина его эффект снижается из-за образования к нему антител.

Препараты задней доли гипофиза.

Вазопрессин оказывает антидиуретический и миотропный эффекты.

У детей первых месяцев жизни чувствительность к вазопрессину очень мала. Созревание процесса осморегуляции и способности реагировать на вазопрессин завершается к 8 месяцам жизни.

У детей старше 3 лет антидиуретический эффект используют при лечении несахарного диабета, связанного с нарушением образования эндогенного вазопрессина. Используют преимущественно *сухой питуитрин* – **адиурекрин**.

Вазопрессин используют у детей для борьбы с коллапсом, остановки кровотечений из варикозных вен пищевода.

Наиболее опасными побочными эффектами у детей может быть сужение коронарных сосудов и гипертензия.

Окситоцин. Оказывает действие на гладкую мускулатуру матки, вызывая ее ритмические сокращения.

Препараты, обладающие активностью окситоцина (*питуитрин, гифотоцин, маммофизин*), применяют для стимуляции сокращений матки в период родов и для остановки послеродовых атонических кровотечений.

Вводят внутривенно, капельно и прекращают сразу же после изгнания плода. В послеродовом периоде терапевтическую дозу окситоцина вводят одномоментно п/к или в/м, что вызывает тоническое сокращение матки, механическое сжатие сосудов и остановку кровотечения.

Питуитрин и маммофизин содержат помимо окситоцина вазопрессин. Их применение опасно у женщин с поздним токсикозом беременности, из-за повышенной чувствительности к вазопрессину и возможного спазма коронарных сосудов.

В период изгнания плода передозировка препаратов может вызвать повышение тонуса матки или ее спастическое сокращение и внутриутробную гибель плода.

Гормональные препараты околощитовидных желез (паратиреоидин). Наиболее часто **паратиреоидин** назначают детям при спазмофилии. Поскольку эффект препарата развивается медленно, а недостаток кальция в крови следует устранять как можно быстрее, одновременно с введением паратиреоидина назначают глюконат или хлорид кальция.

Препараты гормонов поджелудочной железы.

В поджелудочной железе человека содержится примерно 2 млн. островков Лангерганса, состоящих из клеток: альфа в которых вырабатывается глюкагон, бета – вырабатывается **инсулин** и дельта, где вырабатывается **соматостатин** - ингибитор секреции гормона роста. Соматостатин и глюкагон относятся к антагонистам инсулина.

Инсулин впервые был выделен в 1921 году Banting, Best - за что они в 1923 году получили Нобелевскую премию. Изолирован инсулин в кристаллической форме в 1930 году (Abel).

Инсулин является основным регулятором уровня глюкозы в крови. Его недостаток приводит к развитию сахарного диабета (СД). По данным ВОЗ, в настоящее время число больных СД на планете достигло 1 млрд. человек. Диабет сегодня острейшая медико-социальная проблема. По смертности занимает 3 место после сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований. По современной классификации ВОЗ СД делится на два основных типа:

1. **Инсулин – зависимый сахарный диабет (СД I)**, ранее называвшийся юношеским. Развивается в результате прогрессирующей гибели β -клеток. Чаще дебютирует в возрасте до 30 лет и связан с мультифакторным типом наследования (наличие генов гистосовместимости HLA-DR4 и HLA-DR3). Лица с наличием обоих антигенов подвержены наибольшему риску развития. Примерная доля больных – 15-20%.

2. **Инсулин – независимый сахарный диабет (СД II)**. Форма называется диабетом взрослых и возникает обычно после 40 лет. Доля больных - 80-85%

Кроме того, выделяют: СД, связанный с недостаточностью питания, вторичный, симптоматический СД (эндокринного генеза: зоб, акромегалия, заболевания поджелудочной железы) и диабет беременных.

Классификация препаратов инсулина

Маркировка инсулинов:

- **МС** – монокомпонентный;
- **НПХ (NPH)** – Нейтральный Протамин Hagedorn, например ИЗОФАН (содержит инсулин и протамин в изофаных, т.е. в равных количествах + фосфатный буфер + глицерин для кристаллизации);
- **L** – lente (Инсулин-цинк-суспензия) + ацетатный буфер + NaCl (для кристаллизации);
- (!) Фосфатсодержащий инсулин никогда не смешивают с инсулин-цинк-суспензиями;
- **НМ** – протамин Hagedorn монопиковый;
- **ВВ** – Buffered (буферный) Regular (нормальный, обычный).

Все препараты инсулина, выпускаемые мировыми фармацевтическими фирмами, различаются в основном по трем основным признакам: по происхождению; по способу очистки и степени чистоты препаратов; по скорости наступления эффектов и их продолжительности.

I. По происхождению:

а) природные (биосинтетические) естественные, препараты инсулинов, изготавливаемые из поджелудочных желез:

крупного рогатого скота:

1. Инсулин ленте GPP
2. Ультраленте МС

из поджелудочных желез свиней:

1. Актрапид МС

2. Инсулрап СПП
3. Монотард МС
4. Семиленте и др.

б) синтетические (видоспецифические) человеческие инсулины
Инсулины человека монокомпонентные, произведенные по ДНК-рекомбинантной технологии (табл. 52):

Таблица 52

Генноинженерные инсулины:			
<i>человеческий растворимый инсулин короткого действия</i>			
Актрапид НМ	Начало действия	Максимальный эффект (часы)	Длительность действия (часы)
	30 мин	1-3	8
<i>человеческий инсулин средней продолжительности действия (изофан)</i>			
Протофан НМ	1-2 ч	4-12	24
Другие: <ul style="list-style-type: none"> • Хумулин Р, Н (<i>Эли Лилли</i>) • Инсуман рапид • Инсуман базал (<i>Санофи-Авентис</i>) • Биосулин Р, Н (<i>Фармстандарт</i>) 			

На сегодняшний день выпуск и применение инсулинов животного происхождения в развитых странах мира практически прекращены. Общественными разрешительными организациями и комитетами по биоэтике запрещены ксенотрансплантации (пересадка органов от животных к человеку), равно как и приготовление лекарств из органов животных. Недостаток: через субстанции из органов животных человеку передаются болезни, в частности вирусные.

Поэтому препаратом выбора для больных диабетом, получающих инсулинотерапию, является рекомбинантный человеческий инсулин. По данным Международной федерации диабета на 2004 г., более чем в 65% странах мира для лечения больных сахарным диабетом применяются только генно-инженерные инсулины человека.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международной диабетической федерации и требованиями Фармакологического комитета Минздрава РФ рекомендуется использование для лечения детей, подростков и беременных женщин, страдающих СД, генно-инженерного (рекомбинантного или биосинтетического) инсулина человека.

II. По способу очистки (чистоте):

а) кристаллизованные (плохо очищенные), так называемые «**традиционные**» препараты инсулина, выпускаемые ранее в нашей стране, но снятых с производства: **инсулин для инъекций** (pro inject.)

б) кристаллизованные и фильтрованные через гели («молекулярное сито»), так называемые **монопиковые** инсулины: **актрапид, инсулрап** и др.

в) кристаллизованные и очищенные посредством «молекулярного сита» и ионообменной хроматографии: **монокомпонентные инсулины**. Высокоочищенные, монокомпонентные (МС) препараты приобретают все

большее значение: *актрапид МС, семиленге МС, монотард МС, ультраленге МС.*

Кристаллический инсулин характеризуется быстрым всасыванием из подкожной клетчатки и наступлением эффекта на первом часу после введения. Максимальный эффект от него у детей наблюдается позже, чем у взрослых – часов через 2–5 (*у взрослых через 1–2 часа*) и длится дольше 6–10 часов (*у взрослых 6–8 часов*). Поэтому у детей предпочитают введение малых доз (0,1 ЕД/кг/час) до 2–3 раз в день подкожно за 0,5-1 час до еды. При диабетической коме этот препарат инсулина можно вводить внутривенно.

Нередко инсулин вводят детям для повышения аппетита. Вместе с глюкозой и солями калия его применяют для стимуляции синтеза белка у детей, страдающих гипотрофией, при лечении некоторых форм сердечных аритмий. Часто в качестве антиаритмического средства у маленьких детей используют **глюкагон**.

III. По скорости наступления эффектов и продолжительности действия: (видоспецифические) человеческие инсулины

вид инсулина	начало действия	пик действия	длительность
Инсулины ультракороткого действия:			
Хумалог	10-15 мин	1 ч	3,5-4 ч
НовоРапид	10-20 мин	1-3 ч	3-5 ч
Инсулины короткого действия:			
Химулин Регуляр	0,5-1ч	1-3 ч	6-8 ч. ; у детей до 8-10 часов
Актрапид НМ	0,5-1ч	1-3 ч	
Инсуман Рапид	0,5 ч	2-4 ч	
Инсулины средней продолжительности действия:			
Хумулин НПХ	1-2 ч	4-12 ч	17-22 ч
Протафан НМ	1-2 ч	4-12 ч	до 24 ч
Инсуман Базал	1 ч	3-4 ч	11-20 ч
Инсулины длительного действия:			
Ультраленте МС	4-5 ч.	8-10 ч.	24-36 ч.
Ультратард НМ			
Хумулин - ультраленте			

Механизм действия инсулина

1. инсулин повышает проницаемость мембран для глюкозы, облегчает проникновение ее в клетки и стимулирует поглощение и утилизацию глюкозы в важнейших инсулинозависимых тканях (мышечной и жировой);

2. в клетках инсулин увеличивает концентрацию глюкокиназы и гликогенсинтетазы, что приводит к накоплению гликогена в печени и мышцах

3. обладает противоположным глюкагону действием на печень, угнетая в ней образование глюкозы и кетоновых тел;

4. стимулирует в клетку транспорт аминокислот и калия;

5. кроме того, вследствие особого типа кровообращения в островках Лангерганса поджелудочной железы, инсулин может непосредственно угнетать секрецию глюкагона α - клетками, независимо от уровня глюкозы крови - точно так же, как это делает соматостатин.

Инсулин короткого действия (рис. 28)

Недостатки:

1. кратковременность действия, что требует повторных инъекций;
2. необходимо соблюдать интервал 20 - 40 минут между инъекцией и приемом пищи, чтобы пик действия инсулина совпал с пиком повышения сахара в крови. Если была сделана инъекция инсулина, через 20-40 минут необходимо съесть строго определенное количество пищи, на которую рассчитана доза инсулина. В промежутках между основными приемами пищи обязательно нужны перекусы (*2-й завтрак, полдник, 2-й ужин*), чтобы не было гипогликемии. *Это обусловлено тем, что время действия простого инсулина намного превышает время повышения уровня сахара в крови после еды и через 2-3 часа после еды наступает период, когда инсулина в крови еще достаточно, а запасов сахара уже нет.*



Рис. 28. Профиль действия инсулинов быстрого (короткого) действия

При использовании простого короткого инсулина вне зависимости от уровня сахара крови перед едой, инъекцию инсулина необходимо делать **только до еды**, а при использовании ультракороткого — **как до, так и после еды!**

Отличия и преимущества ультракоротких инсулинов

1. Быстрое начало действия позволяет вводить инсулин непосредственно перед едой (минимум 3 раза в день - перед завтраком, перед обедом и ужином).

2. В ряде случаев, когда бывает заранее сложно определить количество пищи, которая будет съедена, *в т.ч. у маленьких детей*, инъекцию можно сделать после еды, выбрав дозу в зависимости от количества пищи.

3. Время действия ультракоротких инсулинов соответствует времени повышения в крови уровня сахара после еды, поэтому между основными приемами пищи можно не перекусывать.

Благодаря этим качествам более удобны, особенно в подростковом возрасте (*больше свободы для встреч с друзьями, посещения дискотек и занятий спортом*).

Показания для использования препаратов инсулина быстрого (короткого) действия:

У детей используют препараты инсулина по тем же показаниям, что и у взрослых.

1. Лечение больных ИЗСД (*п/к введение*).

2. Тяжелые формы ИНЗСД у взрослых.

3. Диабетическая (*гипергликемическая*) кома (*вводят п/к и в/в*).

4. Очень редко препараты используются в качестве анаболического средства у детей с ослабленным питанием. По данному показанию препараты используют у больных при общем упадке питания, истощении, фурункулезе, тиреотоксикозе, рвоте, хронических гепатитах.

5. В составе поляризующей смеси (*калий, глюкоза и инсулин*) для поддержания работы миокарда при сердечных аритмиях (*при интоксикации СГ*).

6. ИНЗСД при беременности, так как сахароснижающие средства не оказывают тератогенного действие.

Инсулин пролонгированного действия (базальный или фоновый).

Представляет собой мутноватую суспензию за счет добавления в инсулин протамина, глобина и цинка – веществ, замедляющих его всасывание и делающих эффект продолжительным. Вводятся все препараты только подкожно.

Достоинства пролонгированных препаратов инсулина: действуют несколько позже, но значительно дольше (рис. 29). Вводятся всего 2 или 1 раз в сутки. Препараты имеют высокий рН, что делает их инъекции менее болезненными и инсулин начинает действовать быстрее.

Недостатки: отсутствие физиологического пика, поэтому нельзя вводить больным с тяжелой формой СД (*только при относительно легких и среднетяжелых формах*). Категорически нельзя вводить в вену (*во избежание эмболии*).

Дозирование и способы введения инсулинов. Обязательно – индивидуальный подбор доз. Один из самых примитивных способов расчета дозы инсулина - на один грамм сахара в моче больного необходимо ввести 1 ЕД инсулина.

Первые инъекции инсулина и подбор оптимальной дозы желательно производить в условиях стационара. Кроме того, ребенку расписывают всю диету на неделю вперед.

Наиболее простым, доступным и безопасным способом интенсивной инсулинотерапии является введение инсулина п/к с помощью специальных устройств типа «шприц-ручка».

В нашей стране дети с сахарным диабетом используют для введения инсулина специальные **шприц-ручки** – «Новопен» - Чехословакия, «Ново» – Дания и др.). С помощью этих аппаратов можно легко дозировать и проводить практически безболезненные инъекции.

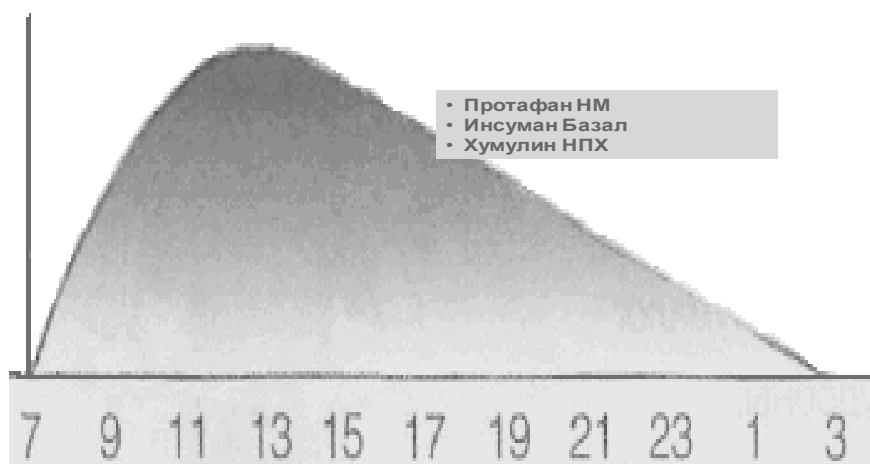


Рис. 29. Профиль действия пролонгированных препаратов инсулина

Внутри шприц-ручки вставляется баллончик с инсулином, который называется также картридж, или «пенфилл». Ручки, заправленные пенфиллами, выполняют функцию шприца и содержат достаточно инсулина для использования в течение нескольких дней.

Количество инсулина, необходимое для каждой инъекции, устанавливается поворотом хвостовой части ручки на необходимое число единиц. Объем картриджа с инсулином составляет 3,0 мл. Количество единиц инсулина в 1 мл раствора в картриджах всегда 100 ЕД в 1 мл. (в картридже находится 300 ЕД инсулина).

Одноразовые пластиковые шприцы. Предназначены для определенной концентрации инсулина - 100 или 40 ЕД в 1 мл.

Используются в основном для введения инсулина из флаконов. Концентрация инсулина во флаконах чаще - 40 ЕД в 1 мл, реже — 100 ЕД в 1 мл. Поэтому нужно обязательно обращать внимание, на какую концентрацию инсулина рассчитан данный шприц (если набирать инсулин из пенфилла с концентрацией инсулина 100 ЕД/мл при помощи 40-единичного шприца, то доза, окажется в 2,5 раза больше, что может привести к гипогликемии).

Осложнения инсулинотерапии

1. Развитие гипогликемии. Самое частое, грозное и опасное осложнение. Этому способствуют: передозировка, несоответствие введенной дозы и принятой пищи, большая физическая нагрузка, заболевания печени и почек, алкоголь.

Симптомы гипогликемии:

- раздражительность, беспокойство, мышечная слабость, депрессия, изменение остроты зрения, тахикардия, потливость, тремор, бледность кожных покровов, «гусиная кожа», чувство страха;
- снижение температуры тела при гипогликемической коме имеет диагностическое значение.

2. Аллергические реакции: зуд, гиперемия, болевые ощущений в месте введения; крапивница, лимфаденопатия.

Преимуществами обладает видоспецифический человеческий инсулин, полученный ДНК-рекомбинантным способом (*методом генной инженерии*). Этот инсулин обладает меньшими антигенными свойствами. Поэтому *рекомбинантный монокомпонентный инсулин* используется при аллергии на инсулин и резистентности к нему, а также у больных, с впервые выявленным СД, особенно у детей и подростков.

3. Развитие резистентности к инсулину (*связывают с выработкой антител к инсулину*). В этом случае дозу требуется повысить, а также использовать человеческий или свиной монокомпонентный инсулин.

4. Снижение концентрации калия в крови.

5. Липодистрофия в месте инъекций. В этом случае следует изменить место введения препарата.

Наиболее удобны и безопасны для частых инъекций инсулина следующие участки тела:

1. живот (исключая зону пупка и вокруг него) – *самое быстрое всасывание инсулина*;
2. наружная поверхность плеча – *быстрое всасывание инсулина*;
3. наружный верхний квадрант ягодицы – *медленное всасывание инсулина*;
4. передняя поверхность бедра – *самое медленное всасывание инсулина*.

Пероральные противодиабетические средства у детей более токсичны (опасность развития молочнокислого ацидоза), чем у взрослых.

В первом триместре беременности синтетические антидиабетические препараты могут вызвать тератогенный эффект, принятые в конце беременности – длительную гипогликемию у новорожденных.

18.2. Производные аминокислот

Гормональные препараты щитовидной железы

Под влиянием тиреотропного гормона аденогипофиза фолликулярными клетками щитовидной железы (ЩЖ) вырабатываются и поступают в кровь два основных йодсодержащих гормона: **Тироксин (Т4)** и **Трийодтиронин (Т3)**.

В педиатрической практике используют высушенный экстракт щитовидной железы – *тиреоидин* и химически чистые препараты *трийодтиронин* и *тироксин*.

Физиологические (фармакологические) эффекты

Эти препараты, повышая синтез белков-ферментов, стимулируют все виды обмена, способствуют росту и развитию организма.

1. Влияние на терморегуляцию:

• повышение потребления кислорода и продукции тепла тканями, за исключением головного мозга, половых органов и лимфоидной ткани.

2. Влияние на рост и дифференцировку тканей.

3. Влияние на процессы метаболизма:

• способствуют синтезу белков (анаболический эффект);
• в высоких дозах катаболический эффект;
• увеличивается скорость катаболизма холестерина;
• оказывается влияние на водно-электролитный обмен, например при гипофункции ЩЖ - задержка воды и электролитов).

4. Влияние на сердечно-сосудистую систему:

• происходит стимуляция скорости и силы сокращений миокарда, усиление сердечного выброса.

5. Влияние на ЦНС:

• повышается миелинизация нервных волокон.

6. Влияние на кровь: при гипофункции щитовидной железы развивается анемия.

Могут встречаться состояния гипо- и гиперфункции щитовидной железы.

При **гипофункции** (гипотиреозидизм) отмечают три формы патологии: микседема; кретинизм; эндемический простой зоб (первичный гипотиреоз).

Заместительная терапия гипотиреоза у детей при врожденной (кретинизм) или приобретенной (микседема) недостаточности щитовидной железы должна начинаться как можно раньше, так как развитие мозга, в основном, заканчивается к третьему году жизни ребенка и от этого зависит их физическое и психическое развитие. Препаратами выбора у младших детей являются быстродействующие трийодтиронин, тироксин или их комбинация.

Для лечения всех трех форм гипотиреозидизма у детей используют следующие препараты:

Трийодтиронина гидрохлорид (таб. по 0,02, 0,05). Является синтетическим средством, соответствующим по строению и действию естественному гормону щитовидной железы.

Быстрее всасывается, оказывает более быстрый эффект и действует в целом быстро, но кратковременно.

Начало действия - через 4-8 часов, максимальный эффект развивается через 24 часа. Действие постепенно снижается в течение недели (период $T_{1/2}$ - два дня).

Показания к применению:

1. Первичный гипотиреоз и микседема, кретинизм (*более целесообразным является использование препарата в первой стадии лечения*).
 2. При частичном удалении щитовидной железы, при ее гиперфункции.
 3. При резистентности к тиреоидину.
 4. Наиболее эффективен при микседематозной коме и психозе.
- Побочные эффекты те же, что у тиреоидина.

Левотироксин (L-тироксин, табл. по 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200 мкг.) - синтетический аналог тироксина. Отличается от предыдущих препаратов тем, что медленно всасывается, медленно выводится. Терапевтический эффект наблюдается через 7-12 дней. Назначают препарат один раз в сутки. Показания и побочные эффекты те же.

Синтетические комбинированные препараты: «**Тиреотом**» (тироксин + трийодтиронин), «**ТиреокOMB**» (тироксин + трийодтиронин + КJ).

Тиреоидин (пор. и табл. по 0,05 и табл., покрытые оболочкой по 0,1 и 0,2).

Действие связано с наличием в нем двух гормонов: тироксина и трийодтиронина. Недостаток - большой латентный период.

Побочные эффекты: аллергические реакции, явления тиреотоксикоза (при передозировке): тахикардия, потливость, слабость, ухудшение течения ишемической болезни сердца, и др.

С целью снижения тахикардии при тиреотоксикозе используют β -адреноблокаторы (*метопролол, бисопролол и др.*).

Препараты для лечения гипертиреоза. При этом состоянии развивается клиническая картина диффузного токсического зоба разной степени тяжести. В результате аутоиммунных нарушений вырабатываются антитела против рецепторов к тиреотропному гормону.

Признаки тиреотоксикоза (базедова б-нь): экзофтальм, тахикардия и аритмии, увеличение температуры, потливость, повышение обмена веществ (увеличение аппетита одновременно с потерей веса), вымывание кальция (остеопороз).

Ингибиторы синтеза гормонов: мерказолил, пропилтиоурацил (пропицил).

Мерказолил – синтетик (таб. по 0,005). Тормозит синтез тироксина в железе путем подавления фермента оксидазы. Снижается основной обмен.

Мерказолил медленно накапливается в железе, поэтому имеет длительный латентный период.

Клинический эффект развивается ч/з 1-2 недели, максимальный эффект - в течение 4-8 недель. Назначается на длительный период - в среднем на один год и более.

Побочные эффекты:

1. Угнетение кроветворения (лейкопения, анемия, агранулоцитоз).

2. Лимфоаденопатия.
3. Угнетает развития плода (*проникает через плаценту*).
4. Легко проникает в грудное молоко матери.

5. **Зобогенный эффект** (*вызывает снижение синтеза гормонов железы, в результате чего увеличивается синтез релизинг-гормонов, что влечет за собой увеличение выброса ТТГ аденогипофизом и, как следствие, гиперплазия щитовидной железы*).

Препараты йода. Раствор Люголя (5% р-р йода в 10% р-ре йодида калия) и неорганические йодиды: **йодид калия и натрия, йодомарин, йодостин** и др.

Это самая старая группа средств, применяемых для лечения больных с дисфункцией щитовидной железы.

При больших дозировках йода рецепторы «обманываются», что приводит к снижению продукции релизинг-гормонов, и к снижению продукции ТТГ. Железа уменьшается, наступает ее атрофия, резко уменьшается ее васкуляризация.

Препараты действуют быстро, и эффект проявляется, спустя 24 часа с момента начала лечения. Максимальный клинический эффект наблюдается через 10-14 дней.

Йодиды не пригодны для длительного лечения и используются только по одному показанию - при подготовке больных к операции на щитовидной железе, с целью снижения васкуляризации.

Побочные эффекты: йодизм (*насморк, кашель, конъюнктивит, раздражение слизистой желудка*).

Тиреокальцитонин. Вырабатывается С-клетками щитовидной железы. Участвует в организме в регуляции обмена кальция и фосфатов. Гиперкальциемия у детей приводит к раннему закрытию родничков, отложению кальция в мягких тканях, замедлению роста и развития.

Тиреокальцитонин уменьшает концентрацию кальция в плазме, способствует отложению кальция в костях и не влияет на всасывание и выделение кальция. Уменьшает содержание фосфора в плазме крови за счет усиления выделения его почками.

У детей препарат назначают при лечении остеопорозов различного происхождения; гипервитаминоз Д, длительное назначение глюкокортикоидов, болезнь Реклингхаузена, парадонтоз и др.

Длительное назначение препарата детям приводит к снижению секреции эндогенного гормона. На этом фоне увеличивается содержание парат-гормона, что приводит к рассасыванию костей. Отмена тиреокальцитонина должна быть постепенной и в конце лечения ребенку необходимо назначить препараты кальция.

Паратгормон (антагонист кальцитонина). Способствует увеличению концентрации кальция в плазме за счет усиления всасывания, вымывания его из костей и увеличения реабсорбции в почках. Также увеличивает выделение фосфора.

18.3. Препараты стероидных гормонов

Препараты гормонов коры надпочечников (кортикостероиды).

Это очень важная группа препаратов, которая широко используется в клинической практике.

Выделяют 2 основные группы естественных (натуральных) гормонов:

1. Минералокортикоидные гормоны (вызывают преимущественно натрий - задерживающий эффект, а также воды, потерю ионов калия и кальция): **альдостерон и 11-дезоксикортикостерон** (рис. 25).

2. Глюкокортикоидные гормоны (кортикостероиды), влияют на отложение гликогена в печени: **кортизол, кортизон**.

Выделяют группу половых гормонов: **андростерон, андростендиол, эстрон и прогестерон** (рис. 25).

В настоящее время синтезированы *фармакологические препараты* - полные аналоги гормонов.

Минералокортикоиды. Из минералокортикоидов у детей чаще всего используют предшественник природного гормона альдостерона – **дезоксикортикостерона ацетат** (ДОКСА).

В педиатрии препараты этой группы используют сравнительно редко, в основном для возмещения недостатка выработки собственных гормонов (болезнь Аддисона).

Обладает всеми свойствами естественного гормона. Применение его при недостаточности функции надпочечников не оказывает влияния на углеводный обмен, на андрогенную и эстрогенную активность. Период полувыведения больше, чем у альдостерона – 70 мин (против 15-20 мин.).

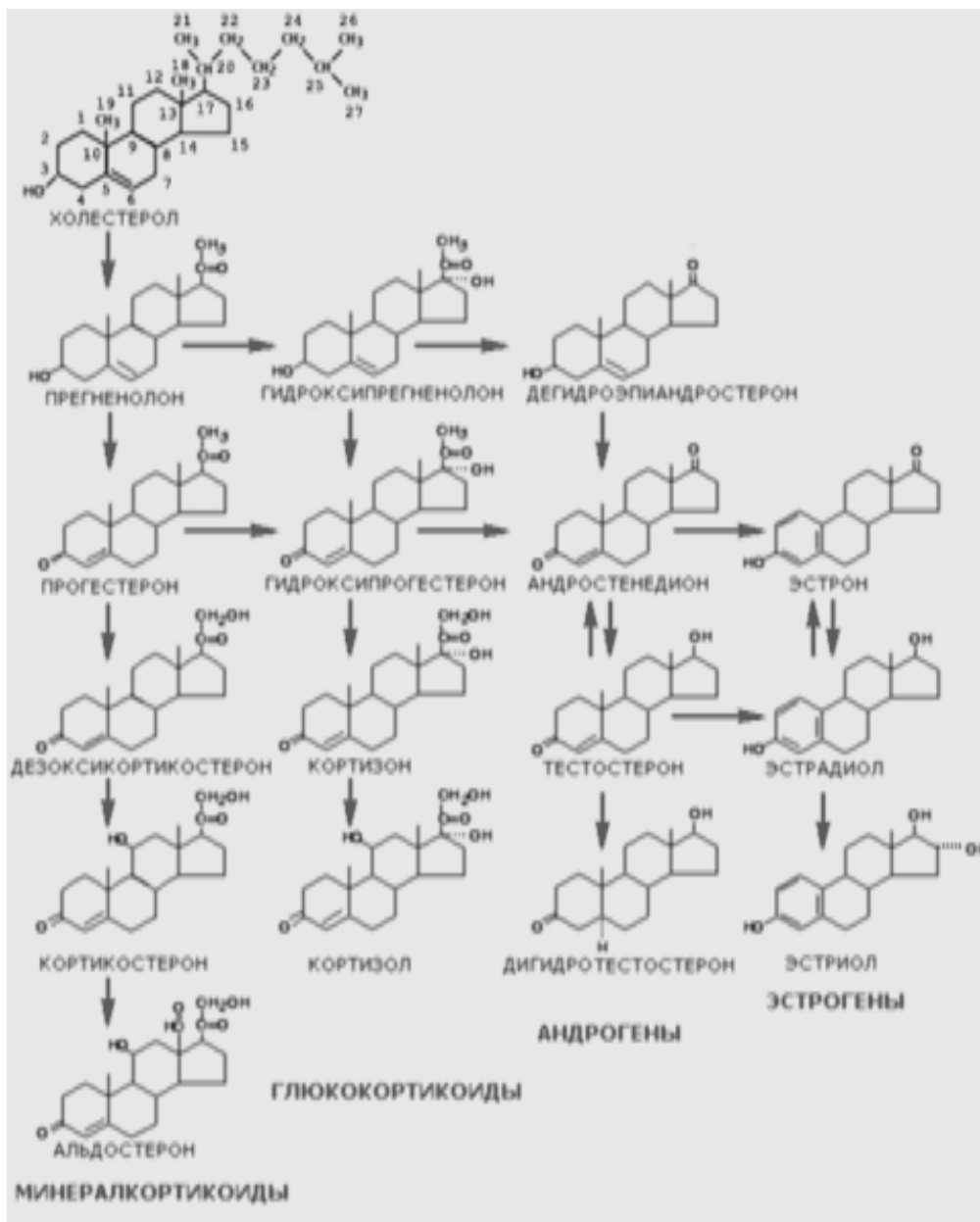


Рис. 30. Образование стероидных гормонов

Глюкокортикостероиды (ГКС).

Синтетические препараты - аналоги естественных глюкокортикоидных гормонов имеют и слабую минералокортикоидную активность.

В последние годы была создана целая серия синтетических гормональных препаратов, имеющих, в основном, *только глюкокортикоидную активность и полностью лишенной минералокортикоидной активности*:

- Преднизолон

- Метилпреднизолон
- Дексаметазон
- Триамцинолон
- Беклометазон (*бекотид*)
- Флунизолид (*ингакорт*)
- Бетаметазон
- Флуметазон и др.

Среди них выделяют препараты для перорального и парентерального применения (табл. 53).

Таблица 53

Классификация ГКС по применению

Группа ГКС	Препараты
Для перорального применения:	Преднизолон Метилпреднизолон (<i>медрол</i>) Триамцинолон (<i>кеналог</i>) Бетаметазон (<i>целестон</i>)
Для инъекций:	Бетаметазон (<i>целестон</i>) Гидрокортизон (<i>солу-кортеф</i>) Дексаметазон (<i>фортекортин-моно</i>) Метилпреднизолон (<i>солу-медрол</i>) Триамцинолон (<i>триам-денк</i>)
Депо - инъекции:	Бетаметазон (<i>дипроспан</i>) Метилпреднизолон (<i>депо - медрол</i>) Триамцинолон (<i>кеналог 40</i>)
Для ингаляций:	Беклометазон (<i>бекотид, бекломед, беклакорт, бекодиск - порошок в дисках</i>). Пульмикорт Будезонид + формотерол (<i>симбикорт турбохалер</i>) Ингакорт

В настоящее время с целью предупреждения осложнений, связанных с резорбтивным действием ГК, создано большое количество их лекарственных форм для местного применения.

1. для местного применения в офтальмологии:

1. Гидрокортизон
2. Офтан дексаметазон
3. Тобрадекс (*дексаметазон + тобрамицин*)
4. Максидекс (*дексаметазон + неомицин + полимиксин В*)



2. для местного применения в ЛОР практике:

- **Беклометазон** (нособек)
- **Бетаметазон** (бетакортал)
- **Дексаметазон** (назакорт)
- **Мометазон** (назонекс)
- **Ринокорт**

3. препараты для наружного применения в дерматологии (рис. 31):

Местное применение кортикостероидов эффективно подавляет кожную воспалительную реакцию. При инфицировании воспалительных очагов их нельзя использовать без добавления антибактериальных средств, т.к. происходит обострение воспалительного процесса, со склонностью к распространению.

Флуцинар <i>Гидродерм</i>	КС + неомицин
Лоринден А <i>Дермозолон</i>	КС + клиохинол
Оксикорт <i>Полькортолон</i>	КС + тетрациклин
Канестен	КС + клотримазол
Фрамикорт	КС + фрамицетин
Гаразон	КС + гентамицин
Дипросалик	КС + салициловая к-та
Кортомицетин	КС + хлорамфеникол
Травокорт	КС + изоконазол



Рис. 31. Мази, содержащие кортикостероиды и антибактериальные средства

ГКС оказывают многообразное действие на все виды обмена: белковый, углеводный, жировой (рис. 32).

1. Влияние на белковый обмен.

- в периферических тканях, например в мышцах, ингибируется синтез белка из аминокислот (антиметаболическое действие) и уровень аминокислот в крови значительно возрастает;

- в печени стимулируется глюконеогенез (синтез глюкозы из аминокислот);

- тормозят синтез белка, в костях (остеопороз), печени и почках.

2. Влияние на углеводный обмен и метаболизм.

Снижается резорбция углеводов в ЖКТ, усвоение и утилизация глюкозы тканями, что ведет к гипергликемии и стимулируется выброс инсулина.

ГКС стимулируют глюконеогенез, что требуется при голодании и диабете. Повышают захват аминокислот печенью и почками и стимулируют активность ферментов, необходимых для осуществления глюконеогенеза. Увеличивают содержание гликогена в печени, стимулируя активность гликогенсинтетазы и повышая выработку глюкозы из белков. Угне-

тают захват глюкозы жировыми клетками, приводя к повышению липолиза.

Катаболическое действие. Несмотря на то, что глюкокортикоиды стимулируют синтез белка и РНК в печени, они оказывают катаболические эффекты в тканях (лимфоидной, соединительной, мышцах, жировой ткани, коже, костях).

У детей задерживается рост, развивается остеопороз и синдром Иценко-Кушинга.

3. Влияние на жировой обмен. Под действием глюкокортикоидных препаратов происходит мобилизация жиров из депо, что может приводить к перераспределению жира. В одних тканях происходит усиление процессов липолиза (*конечности*), а в других тканях происходит усиление процессов липогенеза (*верхняя часть туловища, с формированием «лунообразного» лица, «горба буйвола»*). В крови возникает гиперхолестеринемия.

4. Влияние на водно – электролитный обмен. Природные и первые синтетические глюкокортикоиды оказывают натрий-задерживающее, а также кальций- и калий-выводящее действие. При назначении больших доз (*более 300 мг/сут*) наблюдается достаточная задержка натрия. Новые синтетические аналоги глюкокортикоидов этой активностью не обладают.

5. Влияние на воспаление. ГКС угнетают все основные фазы воспаления: альтерацию, экссудацию и пролиферацию.

Стабилизируют мембраны клеток и лизосом (мембраностабилизирующий эффект), ограничивая тем самым выход из них ферментов и, в результате, повреждение тканей (при воспалении, гипоксии, шоке, ожогах).

Усиливают синтез липомодулина - эндогенного ингибитора фосфолипазы A_2 , угнетая этим ее активность. Фосфолипаза A_2 способствует мобилизации арахидоновой кислоты и образованию простагландинов и лейкотриенов, которые играют ключевую роль в развитии воспаления.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

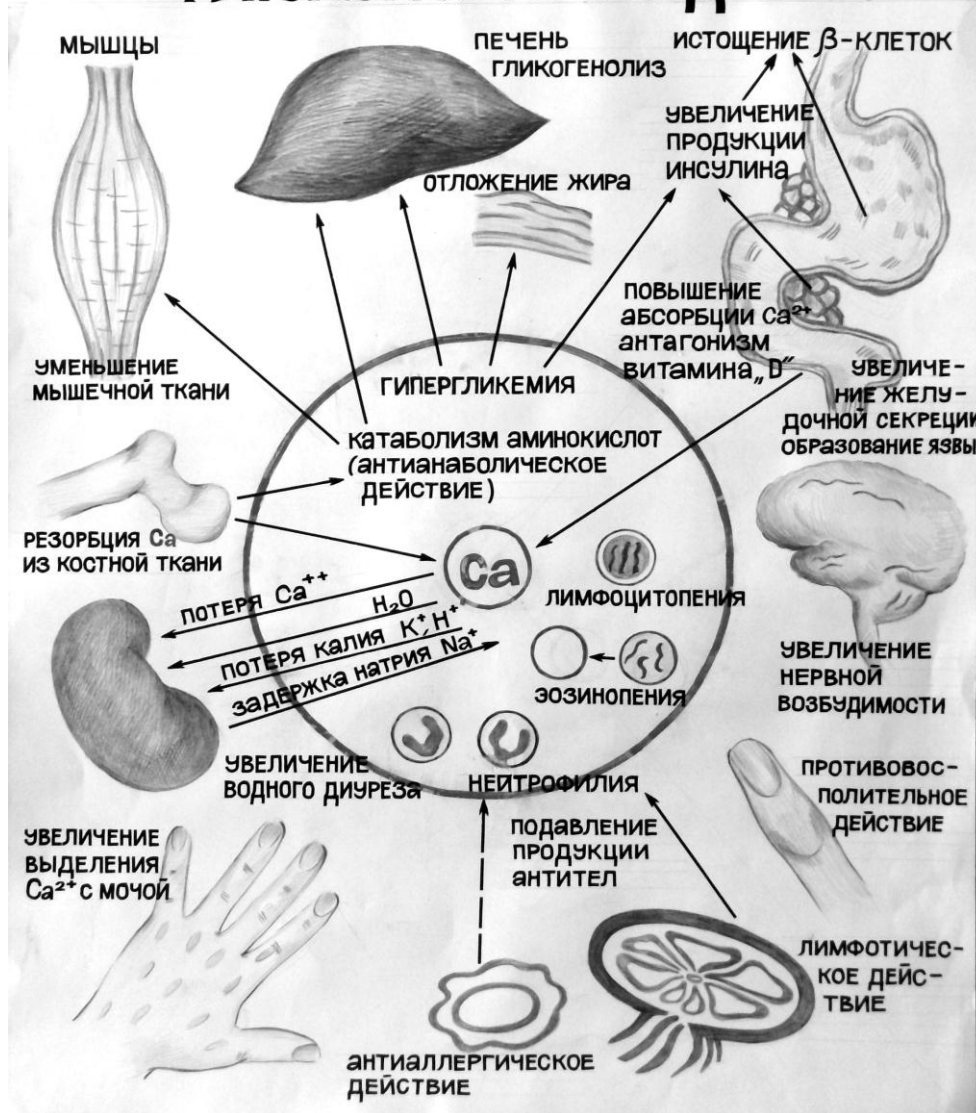


Рис. 32. Фармакологические (физиологические) эффекты ГКС

Стимулируют синтез межклеточного вещества - гиалуроновой кислоты, понижающей проницаемость сосудистой стенки.

Максимальные изменения наблюдаются через 6 ч. после введения и исчезают через 24 ч. Противовоспалительная активность неспецифична и наблюдается как при системном, так и при местном их применении.

6. Иммунодепрессивный эффект связан с описанным выше противовоспалительным действием, а также снижением продукции антител (в боль-

ших дозах), снижением высвобождения антигенов из трансплантатов и угнетением продукции и эффектов интерлейкина-2.

7. Антиаллергическое и иммунодепрессивное действие.

ГКС вызывают Т - лимфоцитопению, т.е. угнетают клеточный иммунитет. Возрастает количество нейтрофилов, в то время как количество В – клеток, моноцитов, эозинофилов и базофилов снижается.

Тормозят реакцию отторжения трансплантата (подавляют реакцию гиперчувствительности замедленного типа). При этом они не изменяют выработку антител В-лимфоцитами, а также образование иммунных комплексов.

Угнетают фагоцитоз и переваривающую функцию макрофагов.

Учитывая, что ГКС обладают иммунодепрессивным влиянием, связанным с действием на различные этапы иммунного ответа, становится понятным, почему они повышают подверженность организма к различным бактериальным, грибковым, вирусным и паразитарным инфекциям.

8. Другие эффекты. Высокие дозы ГКС снижают порог эпииактивности. Угнетают высвобождение АКГГ из гипофиза. Стимулируют выработку соляной кислоты и пепсина в ЖКТ и могут вызывать «стероидную» язву желудка. Являются антагонистами влияния витамина D на всасывание кальция.

Показания к применению ГКС у детей:

В детской практике *глюкокортикоиды* надо применять крайне осторожно и обоснованно.

У детей используют естественные глюкокортикоиды (*гидрокортизон, кортизон*) и синтетические аналоги (табл. 55).

1. Как средство заместительной терапии при болезни Аддисона (в комбинации с минералокортикоидами).

2. Как средство противоаллергической терапии:

- при бронхиальной астме;
- при аутоиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении.

3. Для профилактики синдрома дыхательных расстройств назначают женщинам с недоношенной беременностью 1–2 раза с суточным перерывом, одновременно подавляя сократительную деятельность матки на 1–2 суток. Если у плода был недостаточно развит сурфактант в легких (*диагностируется по содержанию лецитина и сфингомиелина в околоплодной жидкости*), то такая терапия способствует синтезу сурфактанта и резко снижает у новорожденных частоту и тяжесть синдрома дыхательных расстройств и способствует их выживанию.

4. Как средство противовоспалительной терапии:

• при коллагенозах (*ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, системная красная волчанка*);

В комбинации с другими средствами:

- при тяжелых формах гломерулонефрита и гепатита;
- при заболеваниях глаз воспалительной этиологии (*кератит, конъюнктивиты, ириты, иридоциклиты др.*);
- при заболеваниях кожи (*воспалительные дерматозы, экзема, псориаз и др.*).

5 С целью снижения проницаемости сосудистой стенки и различных мембран:

- при остром отеке мозга и легких;
- при токсико-септических формах пневмоний;
- токсико-септические поражения ЖКТ стафилококковой и вирусной этиологии;
- при комплексной терапии любого шока.

6. Заболевания крови: анемии, тромбоцитопении, лимфоидные лейкозы, подавление реакции отторжения трансплантатов.

При всех показаниях следует помнить о том, что ГКС не действуют на основные пусковые механизмы развития перечисленных патологий у детей, а только подавляют симптоматику.

Тактика лечения глюкокортикоидами

По способу введения:

1. Наиболее широко применяется оральный путь введения.
2. Внутривенное введение чаще применяется при ургентной терапии.
3. Внутримышечно применяются специальные формы пролонгированных препаратов (*недостаток: вызывают атрофию мышечной и жировой ткани и не позволяют моделировать изменения уровня ГКС повышается риск подавления гипофизарно-надпочечниковой системы*).
4. Ингаляционный путь введения ГКС у детей часто используется для поддерживающей терапии бронхиальной астмы.

По срокам лечения:

1. *кратковременная (интенсивная) терапия.* Препарат вводится однократно или в течение нескольких суток. Применяется чаще по жизненным показаниям и с использованием максимальных доз. При отмене препарата не возникает синдрома отмены.
2. *длительная (поддерживающая) терапия.* Применяется при лечении многих заболеваний с подострым и хроническим течением. Как правило, используются оральный путь введения препаратов со средней продолжительностью действия.

Схемы назначения ГКС:

Альтернирующая. Назначение удвоенной (утроенной) поддерживающей дозы препаратов однократно утром ч/з день. Переход от непрерывной схемы применения ГКС к альтернирующей должен осуществляться в течение 2-3 месяцев.

Интермиттирующая. Является аналогом альтернирующей, только применение ГКС проводится короткими курсами в 3-4 дня, с последующими 4-дневными интервалами.

Непрерывная. Назначение проводится с учетом суточных колебаний («циркадного» ритма) содержания эндогенных гормонов, т.е. $\frac{2}{3}$ дозы, назначается утром и $\frac{1}{3}$ днем. Для «циркадной» терапии препараты пролонгированного действия не пригодны.

Побочные эффекты ГКС:

Длительное (более 6 мес.) и особенно бесконтрольное применение ГКС детям часто приводит к побочным эффектам:

- подавление функции надпочечников, что приводит у детей к задержке роста (*нарушается синтез в печени соматомединов*), а также возникновение синдрома типа Иценко-Кушинга чаще, чем у взрослых;
- *дексаметазон* у детей приводит к развитию стероидной миопатии и остеопорозу;
- признаки рахита (*происходит снижение всасываемости ионов кальция и фосфора*);
- гипергликемия (*«стероидной диабет» – наиболее часто дексаметазон*);
- гипокалиемия (*кортизон, гидрокортизон*);
- нарушения менструального цикла; гирсутизм (*наиболее часто метилпреднизолон*);
- повышение возбудимости ЦНС, повышенная раздражительность и изменение психики (*наиболее часто метилпреднизолон*);
- отеки, повышение АД, особенно в период полового созревания;
- обострение язвенной болезни желудка (*торможение процессов пролиферации*);
- снижение иммунитета и сопротивляемости организма к инфекциям, что проявляется учащением простудных заболеваний;
- задержка заживления ран, угревая сыпь, фурункулез (*дексаметазон, бетаметазон*);
- импотенция;
- тератогенное действие;
- появление мышечной слабости;
- «синдром отмены» может привести к острой надпочечниковой недостаточности. Поэтому, после длительного приема глюкокортикоидов, дозировки следует снижать крайне медленно. Можно провести стимуляцию коры надпочечников с помощью введения;
- у детей младшего возраста глюкокортикоиды легко всасываются через кожу и при длительном местном применении могут подавлять функцию надпочечников.

Во всех случаях длительного применения в педиатрии ГКС для профилактики острой надпочечниковой недостаточности особенно важно:

1. постепенно отменять препараты;
2. назначать АКТГ или его синтетический аналог – кортикотропин, а также этимизол.

Таблица 54

Взаимодействия ГКС

Препарат	Взаимодействующее лекарственное средство	Результат (эффект) взаимодействия
ГКС	Барбитураты, противосудорожные и противогистаминные препараты	Ослабление действия ГКС
	Салицилаты	Усиление ulcerогенного действия

		салицилатов и снижение их эффективности
	Антидиабетические препараты	Снижение их эффективности
	Пероральные антикоагулянты	Ослабление действия антикоагулянтов
	Дигитоксин	Повышение токсичности препаратов наперстянки
	Фуросемид	Усиление гипокалиемии
	Эстрогены	Повышается риск развития тромбозов и эмболий
	Нейролептики, букарбан, азатиоприн	Повышается возможность появления катаракты и трофических поражений роговицы
	Холинолитики, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, нитраты.	Усиление тяжести течения глаукомы

Противопоказания к назначению (являются относительными):

- беременность;
- эпилепсия;
- б-нь Иценко-Кушинга и др. формы ожирения;
- тяжелые формы сахарного диабета;
- генерализованный остеопороз;
- гипертоническая болезнь;
- активная форма туберкулеза;
- хронический нефрит;
- язва желудка и 12- перстной кишки;
- наличие обширного раневого процесса.

Препараты половых гормонов.

У детей использование препаратов этой группы очень ограничено. Их назначают в период полового созревания при половом недоразвитии.

Препараты женских половых гормонов

В яичниках гормоны вырабатываются фолликулами (эстрогены) и клетками желтого тела (гестагены).

Эстрогены (рис. 33) обеспечивают развитие половых органов и вторичных половых признаков. Под их влиянием происходит пролиферация эндометрия в первой половине менструального цикла. В результате овуляции образуется желтое тело, основным гормоном которого является прогестерон.

Гестагены способствуют дальнейшему разрастанию слизистой оболочки матки во второй половине менструального цикла, а при оплодотворении яйцеклетки - формированию децидуальной оболочки и плаценты. Это гормон беременности.

Эстрогенные препараты:

1. Стероиды (естественные гормоны и их производные):

- **эстрон** (фолликулин: 1 мл 0, 05% раствора /5000 ЕД);

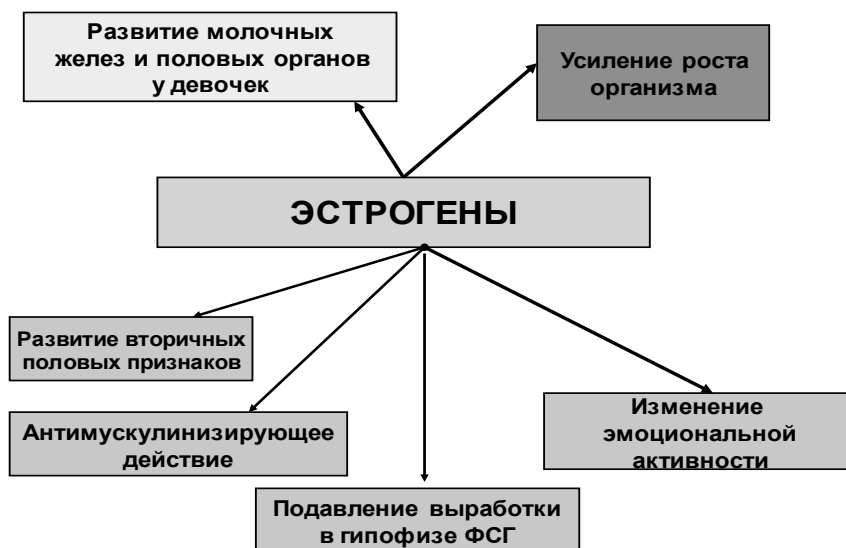


Рис. 33. Биологические (фармакологические) эффекты эстрогенов

- **эстрадиола дипропионат** (активнее эстраона и обладает более продолжительным действием; 0, 1% масл. р-р).

2. Полусинтетические препараты:

- **этинилэстрадиол** (микрофоллин – таб. по 0, 00001 и 0, 00005). Наиболее активный эстроген. Эффективен при приеме внутрь. Назначают по одной таблетке 1-2 раза в сутки.

3. Синтетические препараты (нестероиды):

- **синэстрол** (таб. по 0, 001 и в амп. по 1 мл 0, 1% масляного раствора, а также по 1 мл 2% раствора). По активности равен эстраону. Назначается внутрь и внутримышечно.

- **диэтилстильбэстрол** (амп. 1 мл 3% масляного раствора) обладает большой активностью, является токсичным.

Гестагены. Влияют на миометрий, подготавливая его к имплантации яйцеклетки, подавляет возбудимость миометрия, предупреждает овуляцию, способствует разрастанию железистой ткани молочных желез.

ПРОГЕСТЕРОН и его синтетические производные:

- **оксипрогестерона капронат** (1 мл 12, 5% и 25% масляного раствора; Действует 7-14 дней;

- **прегнин** (менее активен; таб. по 10 мг назначают под язык). Применяется при недостаточной функциональной активности желтого тела для профилактики выкидыша (в первой половине беременности) и для лечения дисменореи.

- **туринал.** Способствует сохранению беременности, нормализует функцию плаценты. Применение: угрожающий выкидыш, привычный выкидыш, угроза преждевременных родов.

Препараты мужских половых гормонов (андрогены)

Гормон тестостерон вырабатывается клетками Лейдига.

Препараты тестостерона:

1. *тестостерона пропионат*
2. *тестостерона энантат*

Оказывают анаболическое действие (рис. 34). Повышают реабсорбцию воды, ионов натрия, кальция и хлора в почках. В печени превращается в андростерон.

Метилтестостерон. Синтетический андроген. Уступает по активности тестостерону, однако более активен при назначении таблеток под язык.

В детской практике применяется при недостаточности функциональной активности мужских половых желез: - гипогонадизм у мальчиков.



Рис. 34. Биологические (фармакологические) эффекты андрогенов

Анаболические стероиды.

Повышают синтез белка, то есть обладают анаболической активностью. Эффекты: увеличение массы скелетной мускулатуры, паренхиматозных органов, костной ткани. В итоге повышается масса тела, задерживается выделение из организма азота, фосфора и кальция.

Использование анаболического действия андрогенных препаратов ограничивается их высокой андрогенной активностью. Поэтому были созданы синтетические средства, у которых низкая андрогенная активность и преобладают анаболические свойства – **анаболические стероиды**.

Применение у детей:

1. при задержке роста;
2. стимуляция пластических процессов при глубокой недоношенности, выраженной гипотрофии (кахексия, астения), рахите;

3. стимуляция регенераторных процессов (*костные переломы, остеопороз*);

4. трофические расстройства в тканях: язвенная болезнь, хронический гастрит, панкреатит, нефрит, миокардиодистрофия и др.;

5. при проведении лучевой терапии.

В виде внутримышечных инъекций масляных растворов применяют **нероболл** (*длительность действия 7-15 дней*), **ретаболл** (*длительность действия 3 недели*) и др.

Метандростенолон (таб. по 1 и 5 мг). Обладает непродолжительным действием, назначают ежедневно 1-2 раза в сутки.

Условия назначения: для развития лечебного действия анаболиков необходимо поступление в организм пищи, богатой белками, калием, фосфатами.

Эффект анаболиков развивается постепенно, через 1-3 дня. Максимальный эффект возникает в первые 10 дней, с последующим ослаблением действия, поэтому курсы лечения по 10-15 дней, с перерывами 6-8 недель.

Побочные эффекты:

1. *Расстройства половой сферы* и нарушение нормального полового развития ребенка, связанные с увеличением уровня эстрогена. Понижается выработка спермы, возникает атрофия тестикул, возрастает количество дегенеративных сперматозоидов, снижается способность к оплодотворению и гинекомастия.

2. *Поражения сердечно-сосудистой системы* - тромбозы, инфаркт миокарда с желудочковой тахикардией, инфаркт миокарда с кровоизлиянием в мозг (*возрастает общий уровень холестерина, снижаются уровни липопротеинов высокой плотности – «хороший» холестерин*).

3. *Тяжелые поражения печени*, особенно при пероральном приеме.

4. *Действие на психику:* агрессивность, усиление полового влечения, эйфория, возбудимость, вспышки раздражительности, нарушение сна, патологическое беспокойство, галлюцинации.

5. *Косметические проблемы:* акне (*угревая сыпь*), отеки.

6. *Нарушения в иммунной системе:* снижается активность Т - супрессорного звена иммунитета.

7. *Преждевременное прекращение роста костей.*

8. *Задержка натрия и воды в организме (отеки).*

Анаболические препараты противопоказаны беременным женщинам, так как обладают тератогенным действием. Опасно введение их детям с гипербилирубинемиями, особенно у детей с гемолитической желтухой.

Тестовые задания по теме «Гормональные препараты»

1. Укажите соответствие:

Группа	Препараты
А – глюкокортикостероиды	1. альдостерон
Б – минералокортикостероиды	2. дексаметазон
	3. дезоксикортикостерона ацетат
	4. триамцинолон
	5. преднизолон
	6. гидрокортизон

2. Заполните схему механизма противоаллергического действия глюкокортикостероидов (вставьте в логической последовательности в квадраты номера нужных фраз): 1[] > 2[] > 3[]

1. блокада выхода гистамина из депо
2. активация аденилатциклазы
3. накопление цАМФ

3. Заполните схему влияния глюкокортикоидов на углеводный обмен (вставьте в логической последовательности в квадраты номера нужных фраз): 1[] > 2[] > 3[]

1. повышение продукции инсулина
2. усиление гликогенолиза
3. повышение содержания сахара в крови

4. Заполните схему влияния глюкокортикоидов на иммуногенез (вставьте в логической последовательности в квадраты номера нужных фраз): 1[] > 2[] > 3[]

1. снижение продукции антител
2. угнетение миграции стволовых клеток костного мозга
3. угнетение взаимодействия Т и В лимфоцитов

5. Глюкокортикостероиды вызывают гипогликемию, которая может стать причиной развития _____ сердца

6. Дайте характеристику препарата «Ретаболил» (выберите из «библиотеки» нужные слова или фразы и расположите их в логической последовательности). Ретаболил – это:

А. Фармакологическая группа

1. андроген
2. гестагены
3. эстроген
4. анаболический стероид

Б. Форма выпуска и дозирование

1. выпускается в таблетках
2. масляный раствор в ампулах для парентерального введения
4. водный раствор
5. вводится ежедневно
5. вводят 1 раз в 3 дня
6. вводится 1 раз в неделю

В. Биологические (фармакологические) эффекты

1. способствует синтезу белка и увеличивает массу тела
2. вызывает распад аминокислот и снижает вес

3. ускоряет кальцификацию костей и улучшает процессы регенерации
4. способствует выходу кальция из костной ткани

Г. Применение:

1. при остеопорозе
2. при раке молочной железы
3. при заболеваниях печени
4. кахексии
5. при инфаркте миокарда

7. Составьте краткую характеристику препарата «Окситоцин»:

А. место выработки:

1. задняя доля гипофиза
2. передняя доля гипофиза
3. гормон яичников.

Б. влияние на АД:

1. не влияет на АД
2. повышает АД
3. снижает АД.

В. использование:

1. для стимуляции родов
2. при маточных кровотечениях
3. при бесплодии

Г. преимущественный способ введения:

1. внутривенный
2. внутриартериальный
3. ректальный
4. внутрь в таблетках.

Д. преимущественное влияние на матку в зависимости от срока беременности:

сти:

1. поздние сроки беременности
2. ранние сроки беременности

8. Укажите правильные ответы. Стероидные гормоны:

1. хорошо проникают через мембраны клеток
2. действуют, активируя аденилатциклазу в мембране клеток
3. связываются с рецепторами в цитоплазме
4. увеличивают синтез белков на уровне ДНК
5. вырабатываются в коре надпочечников
6. вырабатываются в половых железах

9. Укажите правильные ответы. К стероидным противовоспалительным средствам относятся

1. гидрокортизон
2. преднизолон
3. триамцинолон
4. спиронолактон
5. дезоксикортикостерон

10. Укажите правильные ответы. Механизм противовоспалительного действия преднизолона обусловлен следующими причинами:

1. стимулирует агрегацию тромбоцитов
2. увеличивает проницаемость капилляров в очаге воспаления

3. ингибирует активность фосфолипазы A₂
4. нарушает синтез простагландинов
5. нарушает синтез лейкотриенов
6. ингибирует активность циклооксигеназы

11. Укажите правильные ответы. К синтетическим аналогам глюкокортикоидных гормонов относятся:

1. преднизолон
2. кортизон
3. гидрокортизон
4. дексаметазон
5. триамцинолон
6. беклометазон

12. Укажите правильные ответы. Для преднизолона характерно:

1. иммунодепрессивное действие
2. способность вызывать гипергликемию
3. применение при сахарном диабете
4. способность уменьшать образование простагландинов и лейкотриенов
5. стимуляция образования антител
6. активация фосфолипазы A₂

13. Укажите правильные ответы. Показания к применению глюкокортикоидов:

1. ревматизм
2. сахарный диабет
3. бронхиальная астма
4. кожные воспалительные заболевания
5. язвенная болезнь желудка
6. аллергические заболевания
7. иммунодефицит

14. Укажите правильные ответы. Побочные эффекты, характерные для применения глюкокортикоидов:

1. угнетение функции коры надпочечников
2. задержка в организме натрия и воды
3. усиление выработки адренокортикотропного гормона гипофиза
4. ортостатический коллапс
5. провоцирование латентного сахарного диабета
6. резкое угнетение ЦНС

15. Укажите правильные ответы. Преднизолон уменьшает синтез простагландинов, потому что:

1. угнетает фосфолипазу A₂
2. уменьшает образование арахидоновой кислоты
3. угнетает циклооксигеназу
4. угнетает образование циклических эндопероксидов
5. подавляет образование арахидоновой кислоты

16. Найдите ошибку. Синдром «отмены» при прекращении лечения глюкокортикоидами обусловлен:

1. гипотрофией коры надпочечников
2. возникает по принципу «обратной связи»

3. проявляется в связи с уменьшением продукции АКГГ
4. ослабляется введением малых доз АКГГ
5. объясняется активацией коры надпочечников

17. Укажите правильные ответы. К стероидным противовоспалительным средствам относятся:

1. индометацин
2. триамцинолон
3. дексаметазон
4. диклофенак-натрий
5. гидрокортизон
6. беклометазон

18. Укажите правильные ответы. Виды действия преднизолона:

1. ульцерогенное
2. гипотензивное
3. противовоспалительное
4. иммунодепрессивное
5. спазмолитическое

19. Укажите правильные ответы. Гидрокортизон обладает следующими видами действия:

1. кардиотоническим
2. гипотензивным
3. противовоспалительным
4. иммунодепрессивным
5. мочегонным
6. антиаллергическим

20. Укажите правильные ответы. Глюкокортикоиды:

1. увеличивают содержание глюкозы в крови
2. усиливают выделение из организма солей и воды
3. вызывают перераспределение жира с его накоплением в верхней части туловища
4. обладают иммунодепрессивным действием
5. применяются в комплексной терапии сахарного диабета
6. противопоказаны при болезни Аддисона.

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	A _{-1,3} ; B _{-2,4,5,6}	11	1, 4, 5, 6
2	1[2] > 2[3] > 3[1]	12	1, 2, 4
3	1[2] > 2[3] > 3[1]	13	1, 3, 4, 6
4	1[2] > 2[3] > 3[1]	14	1, 2, 5
5	аритмии	15	1, 4, 5
6	A ₋₄ ; B ₋₂ ; B _{-1,3} ; Г _{-1,4,5}	16	5
7	A ₋₁ ; B ₋₂ ; B ₋₁ ; Г ₋₁ ; Д ₋₁	17	2, 5, 6
8	3, 4, 5, 6	18	1, 3, 4
9	1, 2	19	3, 4, 6
10	3, 4, 5	20	1, 3, 4

19 Витамины и их лекарственные аналоги

Витамины - низкомолекулярные, органические вещества, необходимые для обеспечения биохимических и физиологических процессов в организме. Различают жирорастворимые и водорастворимые витамины (табл. 55).

Большинство витаминов, являясь коферментами различных энзимов, участвуют в регуляции углеводного, белкового, жирового и минерального обмена, а также в поддержании клеточной структуры.

Основной источник поступления витаминов в организм человека - пища. Синтез витаминов в организме, однако, незначителен и не может покрыть общей потребности в них.

Некоторые витамины группы В и К синтезируются микрофлорой толстого кишечника. Витамин РР (никотинамид) может синтезироваться в тканях из триптофана. Небольшие количества витамины А могут синтезироваться в организме человека из каротина, а витамина D из стероидов в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей.

При недостаточном поступлении витаминов в организм развиваются гиповитаминозы. По данным Института питания РАМН, самым распространенным и наиболее опасным для здоровья нарушением питания в детском возрасте является недостаточное потребление витаминов, особенно С, В₁, В₂ и фолиевой к-ты.

Причины гиповитаминоза у детей:

1. Недостаточное поступление витаминов с пищей или несбалансированное питание.
2. Заболевания желудочно-кишечного тракта:
 - ахилия (*нарушается всасывание витамина В12*);
 - при злоупотреблении слабительными и энтероколитах (*из-за быстрого прохождения пищевой массы всасывание витаминов снижается*);
 - дисбактериозы (*у недоношенных детей, новорожденные от матерей с токсокозами беременных, дети, принимающие АБ*);
 - заболевания печени и некоторые формы ферментопатий, нарушающие образование активной формы витаминов.
3. Повышение потребности в витаминах при следующих состояниях:
 - интенсивный рост;
 - активные занятия учебной и спортивной деятельностью;
 - тяжелые физические или нервно-психические нагрузки, стрессы;
 - инфекции и период выздоровления;
 - беременность, лактация;
 - эндокринные заболевания щитовидной железы, сахарный диабет и др.;
 - курение, употребление алкоголя;
 - проживание в неблагоприятной экологической обстановке;
 - применение некоторых лекарственных препаратов.

Группы риска развития дефицита витаминов:

1. Дети и подростки в период наиболее интенсивного роста.
2. Дети в семьях с низким социально-экономическим уровнем.

3. Дети с повышенными физическими и умственными нагрузками.
4. Дети и взрослые с хроническими заболеваниями или с недавно перенесенными острыми бактериальными и вирусными инфекциями.
5. Беременные и женщины, применяющие оральную контрацепцию.
6. Курьльщики и лица, употребляющие высокие дозы алкоголя.

Таблица 55.

Классификация витаминов (по растворимости):

Жирорастворимые витамины	Водорастворимые витамины:	
А (ретинол) Д (кальциферол) Е (токоферол) К (менадион, фитоменадион)	<p style="text-align: center;"><u>Группа В</u></p> В₁ (тиамин) В₂ (рибофлавин) В₅ (пантотеновая к-та) В₆ (пиридоксин) В₁₂ (цианокобаламин) В_с (фолиевая к-та)	<p style="text-align: center;"><u>Другие</u></p> С (аскорбиновая к-та) РР (никотиновая к-та) Н (биотин)

Витаминные препараты используются у детей в качестве средств заместительной (возмещающей) и регулирующей терапии. В случаях регулирующей терапии, у детей, как и у взрослых, дозы препаратов значительно превышают их суточную потребность.

Рекомендуемая суточная потребность в витаминах у детей
(Goodman & Gilman's)

Категория	Возраст (лет)	А МЕ	Е МЕ	Д МЕ	К мкг	С мг	В ₁ мг	В ₂ мг	В ₅ мг	В ₆ мг	Вс мг	В ₁₂ мкг	РР мг	Н мкг
Грудные дети	0-0.5	1250	3	300	5	30	0.3	0.4	2	0.3	0025	0.3	5	10
	0.5-1	1250	4	400	10	35	0.4	0.5	3	0.6	0035	0.5	6	15
Дети	1-3	1340	6	400	15	40	0.7	0.8	3	1	005	0.7	9	20
	4-6	1670	7	400	20	45	0.9	1.1	4	1.1	0075	1	12	25
	7-10	2335	7	400	30	45	1	1.2	5	1.4	0.1	1.4	7	30
	11-14	3333	10	400	45	50	1.3	1.5	4-7	1.7	015	2	17	30-100
	15-18	3333	10	400	65	60	1.5	1.8	4-7	2	02	2	20	30-100

У детей первых месяцев жизни, основным продуктом питания является молоко. Потребность в витаминах может превышать их поступление, особенно при искусственном вскармливании коровьим молоком (табл. 56).

При термической обработке молока, его хранении на свету снижается содержание в нем аскорбиновой кислоты, пиридоксина. Поэтому дети грудного возраста, питающиеся коровьим молоком, постоянно нуждаются в дополнительном введении в пищу либо натуральных овощных, фруктовых и ягодных соков, либо витаминных препаратов.

Таблица 56.

Суточная потребность детей грудного возраста в витаминах и их содержание в молоке (Маркова И.В., Гусель В.А., 1980)

Витамин	Суточная потребность	Содержание в 100 мл молока	
		женского	коровьего
А (ретинол)	900 – 1600 МЕ	200 – 350 МЕ	50 – 300 МЕ
В ₁ (тиамин)	0.5–1 мг	0,03 мг	0,04–0,05 мг
В ₂ (рибофлавин)	1 мг	0,05– 0,16 мг	0,06 –3 мг
В ₆ (пиридоксин)	0,5– 2 мг	0,15 мг	0,1–0,3 мг
Д ₃ (кальциферол)	500 – 1000 МЕ	5 МЕ	2–5 МЕ
Е (токоферол)	5 мг	0,5–1,8 мг	0,1 мг
РР (никотиновая кислота)	20– 30 мг	0,2–0,5 мг	0,1– 0,5 мг
С (аскорбиновая кислота)	20– 30 мг	5–7 мг	0,5—5 мг

19.1. Жирорастворимые витамины и их лекарственные аналоги

Витамин Д (антирахитический). Различают 7 естественных веществ с Д-активностью. В медицине применяются 2 из них (Д₂ и Д₃), а также дигидроэргокальциферол (витамин Д₄), этилхолекальциферол (витамин Д₅), дигидро-этил-кальциферол (витамин Д₆). Эти витамины под влиянием солнечного света синтезируются в организме человека из природного растительного «сырья» - провитаминов: эрго-, сигма- и ситостерина.

Главная функция витаминов группы Д - регуляция минерального обмена. Они принимают активное участие в процессе кальцификации костей, регулируют всасывание кальция в кишечнике.

Симптомы недостаточности витамина Д у детей: размягчение и деформация костей, несущих наибольшую нагрузку, развитие рахита.

Витамин	Лекарственный аналог
Д ₂ - эргокальциферол	дегидротахистерол (тахистин)
Д ₃ - холекальциферол	альфакальцидол (альфа Д ₃ -Тева) кальцитриол (рокальтрол) вигантол (кальцинова) аквадетрим витанова Д (вит Д ₃ + карбонат Са)

Фармакодинамика:

В организме функционирует не сам витамин Д, а его активный метаболит **Кальцитриол** (рис. 35).

1. Кальцитриол легко проникает ч/з клеточные мембраны и реагирует со специфическими рецепторами, образуя комплексы способствующие синтезу специфических белков, связывающих кальций (БСК) и неспецифических - коллагена, щелочной фосфатазы.

2. Кальцитриол способствует образованию в кишечнике факторов, обеспечивающих всасывание фосфатов и магния.

3. Под влиянием кальцитриола в костях происходит синтез БСК (остеокальцинона), щелочной фосфатазы и коллагена. В результате активизируется синтез костных белков, хрящевых клеток и зоны роста костей, происходит захват кальция из плазмы крови и отложение его в костях.

4. Кальцитриол активирует рассасывание костной ткани, увеличивая поступление ацетата кальция в кровь и почки, где он фильтруется и затем реабсорбируется (при нормальном содержании витамина Д). При избытке витамина Д рассасывание протекает бурно и приводит к остеопорозу и повышенной ломкости костей.

5. Кальцитриол в почках способствует синтезу БСК, щелочной фосфатазы необходимых для реабсорбции кальция (99,8% содержится в первичной моче), натрия, аминокислот, фосфатов (препятствует фосфатурическому действию паратгормона).

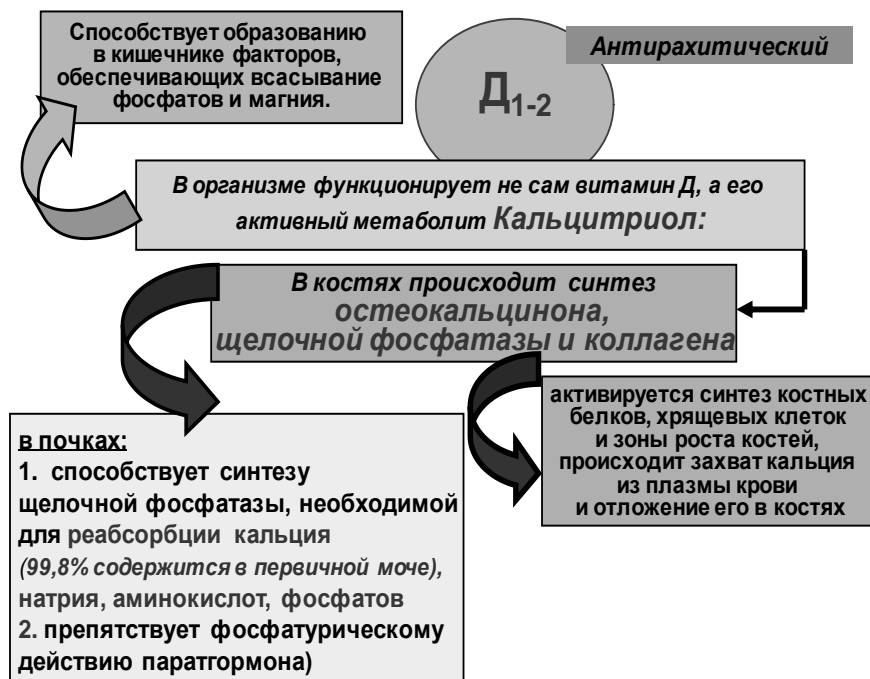


Рис. 35. Фармакодинамика витамина Д.

Применение витамина Д в педиатрии.

Применение в педиатрии витамина Д (*эргокальциферол* и др.) обусловлено прежде всего его антирахитическим действием.

1. Профилактика рахита у недоношенных (*назначают со 2 недели жизни, так как у них практически отсутствуют запасы витамина в печени*).

2. Профилактика рахита у доношенных, находящихся на искусственном вскармливании (*через 2-3 недели после рождения, так как в коровьем молоке содержится недостаточно витамина Д и не оптимально соотношение кальция и фосфора*).

3. Профилактика рахита у доношенных детей, находящихся на естественном вскармливании, (*назначают со 2-3 месяца жизни, когда израсходованы запасы витамина в печени*).

4. В лечебных дозах для лечения переломов костей.

5. Длительное лечение фенобарбиталом, дифенином (например, при эпилепсии) и другими индукторами функции печени, которые уменьшают образование кальцитриола.

6. Женщинам в последние 2-3 месяца беременности для предупреждения остеомаляции и повреждения их зубов.

Назначают препараты витамина Д через рот. Новорожденным можно вводить и интраназально. Масляный раствор хорошо всасывается у них со слизистой оболочки носа.

Дозирование:

2. Первичный рахит 3-4 тыс. МЕ/сут. Курс 300-400 тыс. МЕ.

3. Почечная остео дистрофия..... 200 тыс. МЕ/сут.
4. Недоношенность новорожденных 800 тыс. МЕ/сут.
5. Беременность и кормление грудью..... 400 МЕ/сут.
6. Дефицит витамина Д в продуктах питания... 1000 МЕ/сут.

АквaДетрим (Д₃) for children 15.000ме/1мл 10мл (1 капля/ 500 МЕ витамина Д₃). Назначается детям при рахите ежедневно - 2000-5000 МЕ (4-10 капель), в зависимости от степени тяжести рахита, на протяжении 4-6 недель.

Для профилактики рахита у недоношенных детей стали применять **видехол** (высокомолекулярное соединение витамина Д₃ с холестерином, используемый в виде 0,125 и 0,25% масляного раствора; в 1 мл 25 и 50 тыс. ЕД).



Гипервитаминоз Д может развиваться либо у детей с повышенной чувствительностью к этому витамину, особенно у детей с идиопатической гиперкальциемией, либо при превышении профилактических и лечебных доз. Прием препаратов витамина D в дозах, значительно превышающих суточную потребность без рекомендации врача недопустим.

Признаки гипервитаминоза Д:

1. нарушение аппетита вплоть до анорексии, остановка в прибавке массы тела веса, рвота, понос;
2. замедление пульса и затруднение дыхания;
3. беспокойство, раздражительность, сонливость, вплоть до угнетения сознания;
4. периодическое появление клонико-тонических судорог;
5. резкие боли в суставах;
6. характерным является размягчение краев родничка и затылка;
7. бурное развитие остеопороза и повышенной ломкости костей;
8. увеличение синтеза мукополисахаридов в сосудах, клапанах сердца с последующей их кальцификацией.

Патогенез гипервитаминоза связан с прямым токсическим действием витамина на печень, почки и др. органы, усиленным всасыванием Са в кишечнике и усилением его резорбции костной тканью.

Ретинол (витамин А) - антиксерофтальмический витамин.

Различают три формы витамин А: *каротин* (провитамин А), *ретинол* (витамин А₁) и 3-дегидроретинол (витамин А₂).

В организм поступает с пищей либо в виде эфиров (пальмитат, стеарат), либо в виде провитамина (каротина). Витамин используется организмом после освобождения из эфира под воздействием гидролаз поджелудочной железы и слизистой кишечника. У детей до 6 месяцев эти ферменты в железе не продуцируются. Постепенное увеличение гидролаз наблюдается только после полугода и к году достигает уровня взрослых.

До 6 месяцев витамин используется при участии только фермента слизистой оболочки кишечника.

Каротин превращается в витамин под влиянием каротиназы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, печени, кожи. Активность каротиназы у детей раннего возраста низка, поэтому у них провитамин мало превращается в витамин и, откладываясь в коже, может привести к ложной желтухе.

Препараты:

1. **Ретинола ацетат** (масл. р-р и драже).
2. **Ретинола пальмитат** (драже).

Фармакодинамика:

1. Активирует светочувствительные ферменты сетчатки.
2. Синергист соматомединов - посредников в действии СТГ (улучшает рост и трофику тканей).
3. Активирует рост и восстановление эпителия, особенно роговой оболочки глаза. Предупреждает метаплазию (перерождение) эпителия: получены положительные результаты в лечение онкозаболеваний.
4. Способствует включению сульфатов в гепарин. Улучшает реологические свойства крови.
5. Поддерживает синтез иммуноглобулинов и других факторов специфической и неспецифической защиты организма от инфекций (интерферона, лизоцима).
6. Активирует активность лизосомальных ферментов в фагоцитах, обеспечивая фагоцитоз.

Витамин А применяют у детей всех возрастных групп:

1. С профилактической целью назначают недоношенным детям с первых дней жизни, так как у них ничтожны запасы витамина в печени.
2. Доношенным детям (со 2 – 3 месяца после рождения), поскольку к этому времени запасы в печени иссякают, а всасывание витамина еще недостаточно.
3. Задержка развития зубов, скелета (*так как необходим для активации соматомедина и построения костной ткани*).
4. Профилактика и лечение различных инфекционных заболеваний дыхательной системы, глаз, кожи (псориаз).
5. Гемералопия (*ослабление «сумеречного» зрения*).
6. Язвенная болезнь желудка.

7. Врожденные нарушения обмена ретинола: *гиперкаротинемия* (недостаточность каротиноазы), *фолликулярный кератоз Дарье* (генетический дефект, нарушающий использование витамина эпителиальной тканью).

Побочные эффекты. У детей острый гипервитаминоз развивается редко.

1. Болезненная припухлость вокруг костей.
2. Светобоязнь.
3. Увеличение печени и селезенки.
4. Шелушение и отторжение кожи.
5. Резкое повышение внутричерепного давления, судороги.
6. Повышение температуры тела.

Чрезмерное ежедневное употребление морковного сока может приводить к накоплению каротина и пожелтению кожи.

Назначение больших доз витамина А беременным женщинам (*в дозах, превышающих физиологические*), может привести к нарушению развития плода.

Хронический гипервитаминоз. Развивается при длительном применении больших доз витамина А. Характеризуется выраженной вялостью, потерей аппетита. Ребенок становится раздражительным, появляются сухость, пигментация, геморрагические и себоррейные высыпания на коже, выпадение волос и ломкость ногтей. Наблюдаются боли в области суставов и костей, диффузное утолщение костей.

Очень опасно повреждение печени, в результате чего снижается детоксицирующая ее функция и образование протромбина. Для лечения этого состояния помимо отмены витамина А, назначают тироксин и витамин С.

Токоферол (витамин Е) – «антистерильный» витамин. Защищает кожу от ультрафиолетового облучения. Необходим также для дифференцировки семенников и созревания сперматозоидов, синтеза гемсодержащих ферментов, синтеза интерферонов и ряда других важных функций детского организма (рис. 36). Из нескольких токоферолов наиболее активным является альфа-токоферол. Это сильнейший и эффективный антиоксидант – «ловушка» для свободных радикалов.

Признаки недостаточности витамина Е: раннее старение кожи, невынашивание беременности («привычный аборт»), мышечная слабость, мужское бесплодие, резкое увеличение потребности мышц (в том числе миокарда) в кислороде, снижается способность тканей усваивать магний.



Рис. 36. Фармакодинамика витамина Е.

Препараты:

1. Токоферол ацетат
2. Биовиталь
3. Токофер
4. Эвитол
5. «Аэвит» - комплекс с ретинолом.

Принимать витамин К следует только по назначению врача.

Показания к применению:

1. Профилактическое назначение недоношенным детям с низким весом при рождении и с заболеваниями ЖКТ и печени, так как у них в крови очень низкое его содержание. В начале терапии витамин лучше вводить парентерально, так как у этих детей всасывание витамина из кишечника недостаточно.
2. Детям, получающим искусственное вскармливание (в коровьем молоке витамина Е в 5 – 10 раз меньше, а полиненасыщенных жирных кислот, повышающих потребность в нем – значительно больше).
3. Гемолитическая анемия новорожденных (сохраняет целостность мембраны эритроцитов и активирует метаболизм билирубина в печени).
4. Железодефицитные анемии (с препаратами Fe).
5. Комплексное лечение рахита (обмен токоферола тесно связан с обменом витамина Д, поэтому при дефиците витамина Е обычно появляется клиника нарушения обмена витамина Д).

6. Дистрофии миокарда.
7. Тромбофлебиты.
8. Коллагенозы у старших детей.
9. Некоторые виды бесплодия, угрожающий выкидыш, патологии и поздний токсикоз беременности.
10. Рекомендуются назначение при проведении лазеротерапии.

Витамин К - витамин свертываемости крови (гемостатический витамин).

*Поступает извне с пищей, а также синтезируется микрофлорой кишечника. Различают две формы витамина: **К₁** - **филохинон** (содержится в растениях) и **К₂** - **менахинон** (синтезируется бактериями в кишечнике).*

Способствует образованию в печени (рис. 23) протромбина и факторов свертывания крови: VII (проконвертин), IX и X. Симптомы недостаточности – повышенная кровоточивость.

Препараты:

1. **Фитоменадион** (вит К₁) - уменьшает протромбиновое время до 24 часов (инъекции ампулах по 2 мг/мл; табл. 10 мг.).
2. **Менадион натрия фосфат** (*синковит*) - синтетический препарат (инъекции ампулах по 19 мг/мл; таб. 10 мг).
3. **Викасол** - синтетический аналог витамина К (1% - 1 мл; таб. 15 мг).

Показания к применению:

1. Кровотечение или его угроза вследствие применения антикоагулянтов непрямого действия (лучше фитоменадион).
2. Гипопротромбинемия у новорожденных и недоношенных детей:
 - беременной: профилактически фитоменадион в дозе 1-5 мг за 4-24 ч до родов;
 - ребенку в дозе 0,3 мг/кг.
3. Гипопротромбинемия при передозировке салицилатов.

19.2. Водорастворимые витамины. Их лекарственные аналоги

1. витамин В₁ (тиамин)
2. витамин В₂ (рибофлавин)
3. витамин В₃ (витамин РР, никотиновая кислота)
4. витамин В₅ (пантотеновая кислота)
5. витамин В₆ (пиридоксин)
6. витамин В_с (фолиевая кислота)
7. витамин В₁₂ (цианкобаламин)
8. витамин С (аскорбиновая кислота)

Тиамин (вит В₁) – «антиневротический» витамин. Коферментом витамина является тиаминпирофосфат (рис. 37).

Симптомы недостаточности: нарушения умственной деятельности (при тяжелом авитаминозе - вплоть до серьезных нарушений психики), депрессия, отечность, полиневриты.

Препараты: *тиамина бромид, тиамина хлорид, кокарбоксилаза, бевитал.*

Показания к применению:

Профилактически тиамин назначают женщинам при повышенном его расходовании во время беременности и кормлении, включая женщин с гипогалактией, когда для усиления лактации они употребляют много жидкости, повышая этим диурез и повышенное выведение витамина из организма ребенка с мочой, что может вызвать гиповитаминоз, развивается гипотрофия, задерживается физическое развитие ребенка.

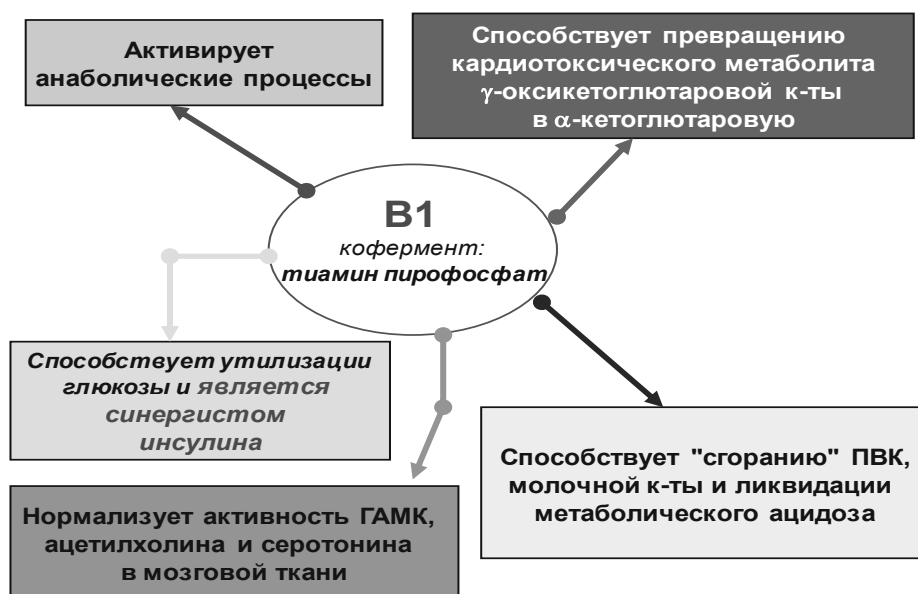


Рис. 37. Фармакодинамика витамина В₁.

В педиатрической практике с лечебной целью В₁ применяется по следующим показаниям:

1. невриты и полиневриты;
2. гипоксические состояния при пневмонии, обезвоживании, шоке, токсикозе;
3. нарушения эвакуаторной функции кишечника (запоры, парез кишечника);
4. гипотрофии у детей;
5. гепатиты и циррозы печени;
6. сердечные аритмии, в том числе новорожденным, перенесшим асфиксию;
7. вместе с сердечными гликозидами для лечения сердечной недостаточности;
8. метаболический ацидоз в т.ч., кетоацидоз при сахарном диабете;
9. язвенная болезнь, нарушения секреции ЖКТ (НСЛ, амилазы, трипсина, липазы);

10. заболевания с врожденными нарушениями обмена и функций В₁ (в этих случаях используют сверх большие дозы – до 1500 мг в день): энцефалопатия, перемежающаяся атаксия, тиаминзависимая мегалобластическая анемия, тиаминзависимая форма болезни «моча с запахом кленового сиропа».

Рибофлавин (вит В₂) – «стимулятор роста». Коферментами витамина являются ФМН и ФАДН (рис. 38).

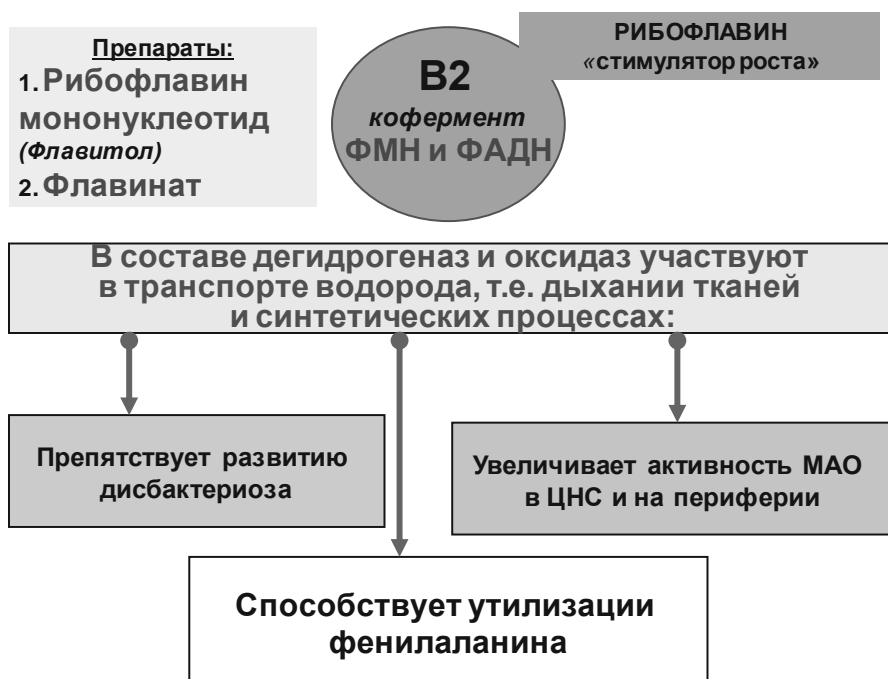


Рис. 38. Фармакодинамика витамина В₂.

Недостаток витамина В₂ в рационе беременных может приводить к появлению у ребенка укороченных конечностей, расщепленного неба, пороков сердца.

Признаки недостаточности:

1. поражение ЦНС (депрессия, ипохондрия, истерия);
2. стоматит, глоссит;
3. шелушение лица, век, трещины в углах рта и за ушами;
4. помутнение хрусталика и роговицы, васкулярный кератит, светобоязнь, слезотечение, гемералопия;
5. ЖКТ (снижение секреции желудочного сока, подавление ферментов кишечника);
6. у детей часто анемия, задержка физического развития, судороги.

Вызвать недостаточность В₂ могут и лекарственные средства – аминазин, амитриптилин, которые являются конкурентными антагонистами и структурными аналогами рибофлавина и приводят к нарушению его включения в ФМН и ФАД, а также увеличивают выведение витамина с мочей.

Показания к применению:

Профилактически рибофлавин назначают беременным и кормящим женщинам, так как у них повышена потребность в нем.

1. Профилактически назначают и детям с заболеваниями ЖКТ, ухудшающими всасывание витамина (*хронический колит, ухудшение усвоения пищи*).

2. Профилактика дисбактериоза в условиях длительного применения антибиотиков и сульфаниламидов, подавляющих жизнедеятельность кишечной палочки, синтезирующей рибофлавин.

3. В лечебных дозах при задержке физического развития, а в младшем возрасте при судорогах (*ЦНС особенно чувствительна к тканевой гипоксии, развивающейся при недостатке рибофлавина*).

4. Острая и хроническая гипоксия и ацидоз (*сердечная и легочная недостаточность: пневмонии, шок, пороки сердца*).

5. Ожоги и обморожения.

6. Себорея.

7. Хронический гепатит, цирроз печени.

8. Гипо- и гиперхромные анемии.

9. Инфекционные заболевания (*усиливает фагоцитоз*), а при дифтерии - повышает выносливость к дифтерийному токсину.

10. Обязательное назначение детям, получающим аминазин, имизин, амитриптилин и др.

Пантотеновая кислота (вит B₅, вит G). Коферментом витамина является коэнзим А (рис. 39). *Принимает участие в расщеплении жирных кислот, в окислении пировиноградной кислоты, превращает холин в ацетилхолин, участвует в обмене холестерина и в синтезе стероидных гормонов и др.*

Симптомы недостаточности. Усталость, расстройства сна, тошнота, язвы двенадцатиперстной кишки, заболевания кожи.

Препараты:

1. Кальция пантотенат

2. Пантенол 100 (*per os*)

3. Пантенол 50 (*д/инъекций*)

4. Пантеноль (*наружно*)

5. Бепантен (*мазь, крем, аэрозоль*).

Применение:

1. Тяжелые инфекционные процессы.

2. Повышенные физические нагрузки (*соревнования*).

3. Аллергические заболевания (*усиливает синтез ГКС*).

4. Бронхиальная астма.

5. Экзема, дерматиты, ожоги.

6. Атония мочевого пузыря.



Рис. 39. Фармакодинамика витамина B₅.

Пиридоксин (вит. B₆). Коферментом витамина является пиридоксаль-фосфат (рис. 40). Участвует в белковом обмене (транспорт аминокислот через клеточные мембраны, реакции переаминирования, синтез ряда аминокислот), содействует нормальной сократимости мышц, улучшает усвоение жирных кислот, входит в состав фосфорилазы, регулирующей мобилизацию гликогена, участвует в образовании красной крови (дифференцировка эритроцитов, синтез гемоглобина), активизирует клеточный иммунитет.

Симптомы недостаточности: у детей возникают судороги (уменьшается количество ГАМК) и себорейный дерматит на лице (вокруг глаз), глоссит, стоматит, гипохромная анемия, образование камней в почках.

Также недостаточность B₆ часто возникает при длительном лечении изониазидом и проявляется периферическими невритами, мышечными подергиваниями.

Препараты:

1. Пиридоксина гидрохлорид
2. Пиридоксальфосфат
3. Адермин

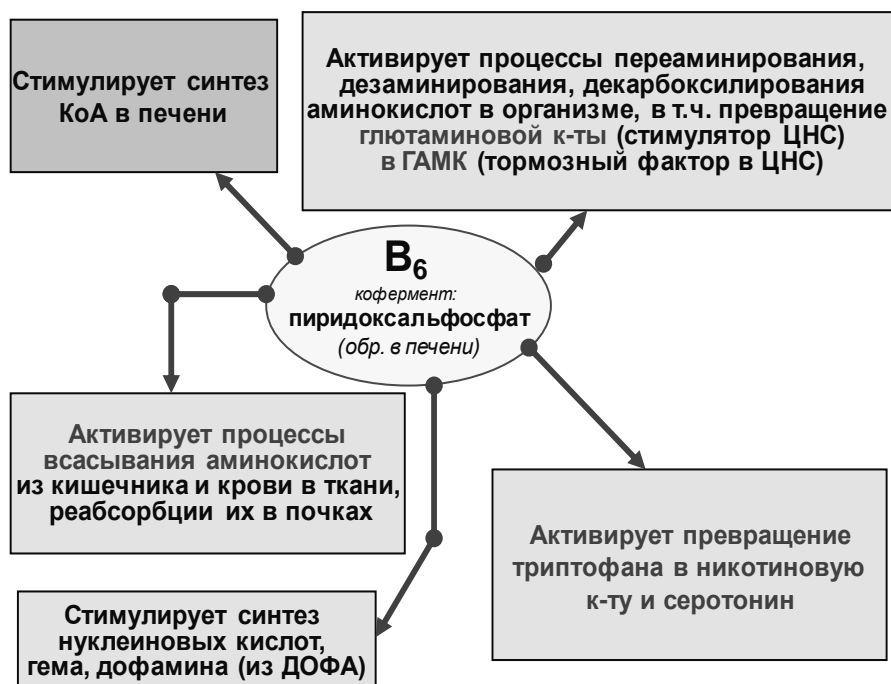


Рис. 40. Фармакодинамика витамина В₆.

Показания к применению В₆

1. Профилактически назначают беременными и кормящим женщинам, а также детям в период полового созревания.
2. Ранний токсикоз беременных (*неукротимая рвота, эмоциональные расстройства*).
3. Искусственное вскармливание новорожденных (*в коровьем молоке В₆ достаточно, но при нагревании молока или стоянии его на свету он превращается в неактивное вещество – дисульфид пиридоксала*). Поэтому дети первого года жизни, находящиеся на искусственном вскармливании, также нуждаются в дополнительном поступлении пиридоксина.
4. Химиотерапия, особенно при лечении туберкулеза изониазидом.
5. Рахит, особенно на фоне анемий и (или) сердечной недостаточности.
6. Красная волчанка.
7. Гипохромные анемии.
8. Лечение эпилепсии (*в комплексе*).
9. Гепатиты, холециститы.

Существуют заболевания, которые возникают из-за наличия генетических дефектов пиридоксальзависимых ферментов. Если такой дефект носит неполный характер, то назначение больших доз (в 10–100 раз больше физиологических) может, частично скорректировать эти нарушения. Так, назначение от 20–50 до 100–120 мг витамина В₆ в сутки улучшает состояние детей с врожденной гомоцистинурией.

Цианкобаламин (вит В₁₂) - антианемический витамин.

Коферментом витамина является кобамамид (рис. 41). Это важный регулятор кроветворения (при его дефиците формируется пернициозная анемия Аддисона-Бирмера). Кроме того он повышает фагоцитарную активность лейкоцитов, участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, оказывает гепатопротективное действие.

Симптомы недостаточности: пернициозная анемия (анемия Аддисона-Бирмера), ярко-красный язык, гладкий, высокочувствительный, атрофия слизистой желудка, ахилия, гастродуодениты, язвы желудка и 12-перстной кишки, парестезии, радикулиты, периферические полиневриты, нарушения походки, иммунодефицитные состояния.

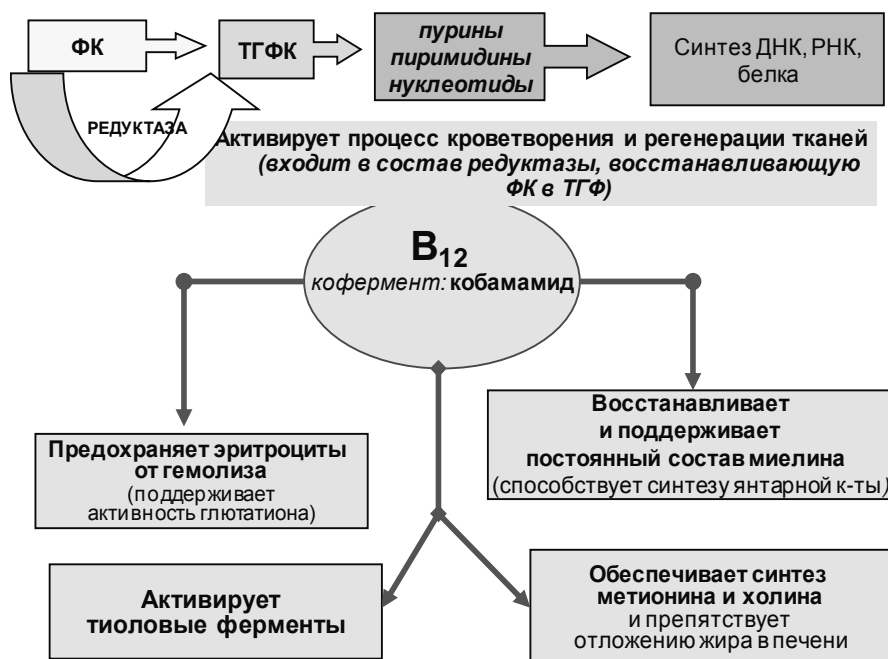


Рис. 41. Фармакодинамика витамина В₁₂.

Препараты: **цианкобаламин, кобамамид, витогепат.**

Показания к применению В₁₂:

1. Мегалобластическая анемия Аддисона-Бирмера.
2. Резекция желудка и тонкого кишечника.
3. Гипоацидный гастрит.
4. Кишечные инфекции.
5. Невриты, полиневриты, радикулит.
6. Глистные инвазии (*широкий лентец*).
7. Кетоацидоз у детей (*т.к. нарушается утилизация желчных кислот, в частности, пропионовой*).
8. Лучевая болезнь.

Аскорбиновая кислота (вит С) - антигеморрагический витамин.

Препараты: Tab **Ac. Ascorbinici pro infantibus** 0,025 № 10 (детям от 7-14 лет), **аскорбит, целаскон, редоксон, «Ферроплекс»** и др.

Имеет главную и важную роль в окислительно-восстановительной системе, тканевом дыхании, транспорте водорода и др. (рис. 42).

Симптомы недостаточности: кровоточивость десен, ломкость сосудов, легкость образования гематом, носовые кровотечения.

вит С

**Ф
А
Р
М
А
К
О
Д
И
Н
А
М
И
К
А**

Превращается в дегидроаскорбиновую кислоту и составляют вместе ОВ систему, играющую важнейшую роль в тканевом дыхании, поддержании транспорта водорода и т.д.

- Активизирует синтез коллагена ("межклеточный цемент"), белков хрящевой и костной тканей, дентина зубов.
- Способствует усвоению тирозина и синтезу катехоламинов.
- Облегчает усвоение железа и включение его в гем.
- Участвует в превращении фолиевой к-ты в ТГФ.
- Ускоряет усвоение глюкозы и образование запасов гликогена в печени, ускоряет сгорание ПВК и лактата.
- Способствует синтезу кортикостероидов и инактивации гистамина.
- Активизирует синтез антител, интерферона, фагоцитоз, восстанавливает функцию лейкоцитов.
- Ингибирует свободнорадикальные реакции.
- Ускоряет биотрансформацию многих лекарственных средств и эндогенных веществ в организме

Рис. 42. Фармакодинамика витамина С.

Показания к применению с целью профилактики:

1. Беременность, грудное и искусственное вскармливание.
2. Активно занимающимся спортом.
3. Периоды гиповитаминоза (зима-весна).
4. Курящие подростки и употребляющие алкоголь.
5. Эпидемии вирусной и бактериальной инфекций.
6. Профилактика рахита (вместе с вит Д).

Показания к применению с лечебной целью:

1. Явления гипоксии или ацидоза у детей на фоне пневмонии, отека легких, сердечной недостаточности, обезвоживания, шока и др.
2. Инфекционные заболевания с геморрагическими проявлениями: (грипп, скарлатина, корь, дифтерия).

3. Аллергические реакции.
4. Ревматоидный артрит.
5. Гипохромные анемии (*вместе с препаратами железа*).
6. Передозировка антикоагулянтами (*вместе с вит. К*).
7. Геморрагический диатез.

При длительном применении больших доз витамина С возможно появление возбуждения ЦНС, беспокойства и бессонницы, угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы, появление сахара в моче. Образующаяся при этом щавелевая кислота оказывает неблагоприятное действие на почки.

Повышается АД и свертываемость крови. У беременных женщин могут быть выкидыши. Увеличение дозы до 100 мг в сутки приводит к резкому увеличению (почти вдвое) выделения с мочой как самого витамина С, так и витамина В₁₂. и уменьшает уровень витамина А в крови.

Поливитамины

Поливитамины делятся на витамины с минералами и витамины без минералов. Некоторые из них применяются и у детей.

Гель «Биовиталь киндер» применяется при интенсивной физической или умственной деятельности, в послеоперационном периоде, после лучевой и химиотерапии, в период интенсивного роста у детей и подростков, при интоксикации, неполноценном и несбалансированном питании.

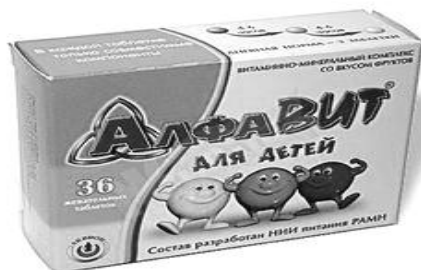
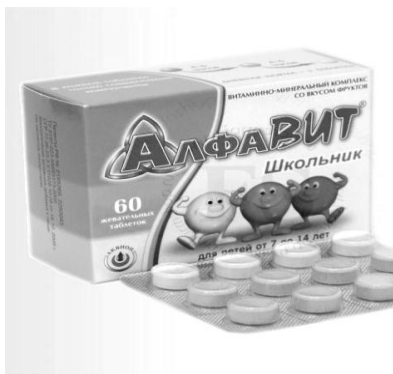
гель «Биовиталь киндер» «Biovital kinder» pro infantibus 175,0



1. АСКОРБИНОВАЯ к-та
2. КАЛЬЦИЯ ПАНТОТЕНАТ
3. ПИРИДОКСИН
4. РИБОФЛАВИН
5. ТИАМИН
6. ЦИАНОКОБАЛАМИН
7. ЭРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ
8. РЕТИНОЛ
9. ТОКОФЕРОЛ
10. ЛЕЦЕТИН
11. НИКОТИНАМИД (РР)

1. стимулирует иммунную защиту организма
2. ускоряет восстановление работоспособности после переутомления
3. уменьшает повреждающее действие неблагоприятных факторов внешней среды

«Алфавит Школьник» № 60. Первый в мире препарат для детей, учитывающий взаимодействие компонентов.



Состав и дозировка «Алфавит» разработаны НИИ питания РАМН для детей в возрасте 7-14 лет

Таблетка N 1 (вишневый вкус)	Таблетка N 2 (апельсиновый вкус)	Таблетка N 3 (банановый вкус)
<u>Витамины:</u> С 30 мг; В ₁ 0,7 мг; А 300 мкг; ФК 50 мкг; <u>Минералы:</u> Fe 10 мг; Си 0,7 мг	<u>Витамины:</u> С 30 мг; РР 9 мг; Е 6 мг; В ₂ 0,8 мг; В ₆ 0,7 мг; А 300 мкг; <u>Минералы:</u> Mg 30 мг; Zn 5 мг; Йод 50 мкг; Селен 20 мкг.	<u>Витамины:</u> В ₅ 2 мг; ФК 50 мкг; В ₁₂ 1,5 мкг; D ₃ 0,6 мкг. <u>Минералы:</u> Са 100 мг

Таб. «Мульти-табс» малыш № 30. Детям от 1 до 4 лет по 1 таблетке в день сразу после еды.



Капли «Мульти-табс Бэби» 30 мл. Комбинированный препарат, содержащий комплекс витаминов, необходимых для младенца. Детям до 1 года по 1 мл в день. Состав 1 мл: вит. А - 300 мкг; вит. D - 10 мкг; вит. С - 35 мг. Назначается внутрь, одновременно с приемом пищи или сразу после него.



«**Бэбивит**» «Babyvit» pro infantibus **50** мл. Капли для приема внутрь (флакон с пипеткой-дозатором). Применение: профилактика рахита и кариеса у детей в возрасте до 4 лет. Можно назначать новорожденным и грудным детям. По 1 дозе пипетки-дозатора в день. Состав 1мл: А - 1500 МЕ, вит. Е - 5 МЕ, Д₂ - 400 МЕ, вит.С - 15 мг, тиамин- 0,5 мг, рибофлавин - 0,6 мг, пиридоксин - 0,4 мг, цианокобаламин - 2 мкг, никотинамид (РР) - 8 мг.

«**Кальцинова**»

Кальцинова for children (табл. жеват. № 27)



Состав:

- Са-100мг
 - фосфор 77мг
 - вит. А 1000МЕ
 - вит. D3 100МЕ
 - вит.В6 0,4мг
 - вит. С 15 мг
- Внутрь, детям дошкольного и школьного возраста – по 4–5 табл. в сутки.**

Таблица 57

Взаимодействия витаминов

Препарат	Взаимодействующее лекарственное средство	Результат (эффект) взаимодействия
В₁ (тиамин)	Пенициллин, стрептомицин	Снижение активности
	Никотиновая кислота	Разрушение тиамин
	В ₆ (пиридоксин)	Нарушение превращения тиамин
	В ₁₂ (цианкобаламин)	Взаимное разложение и усиление аллергической реакции на В ₁₂
	В ₂ (рибофлавин)	Разложение рибофлавина и увеличивается его выведение
	Кислота аскорбиновая	Разложение тиамин
	Кислота никотиновая	Разложение тиамин
В₂ (рибофлавин)	В ₁₂ (цианкобаламин)	Накопление ионов кобальта, повышение, токсичности
	Фолиевая кислота, Препараты железа, Анаболические средства, Антигипоксанты, Лактобактерин	Рибофлавин усиливает их действие
	Аминазин, амитриптилин	Конкурентные антагонисты и структурные аналоги рибофлавина. Приводят к нарушению включения В ₂ в ФМН и ФАД, увеличивая его выведение с мочей и вызывая недостаточность.
В₆ (пиридоксин)	В, В ₁₂ , С, РР	Химически несовместимы
	Леводопа	Снижение активности леводопы
	Сердечные гликозиды	Усиление сократимости миокарда
	Магний	Выраженный двусторонний синергизм (усиливают эффекты друг друга)
В₁₂ (цианкобаламин)	Противосудорожные, Хлестирамин, Циметидин, Фамотидин, Ранитидин, Колхицин, Неомицин	Снижается всасывание витамина В ₁₂
	Хлорамфеникол	Снижаются эффекты витамина В ₁₂
С (к-та аскорбиновая)	-	(!) Нельзя вводить с другими средствами
	-	Избыточное содержание приводит к дефициту в организме меди
	Тетрациклины	Увеличивают вдвое выведение кислоты с мочей и снижают ее содержание в нейтрофилах на 80%
	Норадреналин	Усиление гипертензивного действия норадреналина
	Глюкокортикоиды, НПВС	Снижение частоты и выраженности побочных эффектов ГКС и НПВС
	Рутин	Рутин увеличивает депонирование и замедляет выведение витамина С

	Барбитураты	Снижение эффективности витамина С. Усиление эффектов барбитуратов
	Салицилаты	Снижение эффективности витамина С и выведения салицилата
	Эстрогены	Возрастает вероятность побочных эффектов эстрогенов при приеме 1 г витамина С
	Препараты железа	Усиливается всасывание железа
	Амфетамины, Антихолинергические средства, оральные антикоагулянты, Антидепрессанты	Возможное снижение активности соответствующих фармакологических групп
	Хром	Улучшается всасывание хрома
Витамин Д	Витамины А, Е, С, В ₁ , В ₅ , В ₆ , фосфаты	При лечении и профилактике рахита повышают активность витамина Д и препятствуют развитию гипервитаминоза
	Фенобарбитал, дифенин	Снижение активности витамина Д (уменьшается образование кальцитриола)
	Кортизон	Снижение эффекта витамина Д
	Дигитоксин	Возникновение аритмий
	Тиазидные диуретики	Повышение уровня кальция
	Препараты кальция	Избыточное всасывание витамина Д. Улучшается всасывание кальция
	Минеральные масла	Снижение эффективности витамина Д
А (ретинол)	Токоферол	Взаимный синергизм. Большие дозы токоферола приводят к снижению уровня витамина А
	Холестирамин, Нитраты, Неомицин	Нарушение всасывания ретинола
	Антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного эффекта при дозах ретинола более 10 000 ЕД
	Препараты кальция	Снижение эффективности ретинола
	Оральные контрацептивы	Повышение уровня витамина А
Е (токоферол)	Холестирамин, минеральные масла, неомицин	Снижается всасывание витамина Е
	Препараты железа	Снижение эффекта препаратов железа у пациентов с железодефицитной анемией
	Оральные антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного эффекта
	Селен	Выраженный двусторонний синергизм (усиливают эффекты друг друга)

Витамин К	Аспирин, ПАСК, Неодикумарин, Варфарин, Фенилин	А) ослабление эффектов К Б) снижение антикоагулянтного эффекта
	Сульфаниламиды	Возникновение дефицита К
Рибоксин (инозин)	Нитраты, гипотензивные ср-ва, антиаритмические	Потенцирование (усиление эффектов)
Железо	Витамины А и С	Улучшается всасывание витаминов
Микроэлементы	Fe, Zn, Ca, Mg	Конкуренция при всасывании
	Fe, Ca	Затрудняют всасывание марганца
	Zn	Затрудняет всасывание меди

Нарушение витаминного баланса

Витамин	Усиливает или провоцирует недостаточность	Смягчает имеющуюся недостаточность
В₁	В₂, В₆, РР	С, Е
В₂	РР	В₁₂
В_с	С	В₁₂
В₁₂	В₁, В₂, В_с	С, В₅
РР	В₅	В₁
С	РР	А, В_с
А	Д, С, Е	-
Д	А	-
Е	В₆	В₁

Контроль усвоения материала по теме «Витамины и их лекарственные аналоги»

Контрольные вопросы и задания:

1. Перечислите антигеморрагические витамины. Объясните их название – «антигеморрагические» - витамины: « ___ » ; « ___ » ; « ___ »

2. Назовите основные эффекты аскорбиновой к-ты.

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____

9. _____

3. Назовите основные эффекты витамина К и его аналогов.

1. _____
2. _____
3. _____

4. Перечислите основные показания к применению рибофлавина.

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____

5. Можно ли витаминные препараты группы В вводить в одном шприце и почему ?

можно/нельзя _____

Пояснить примеры:

V1+V2 _____

V1+V6 _____

V12+V1 _____

V12+V2 _____

V2+V6 _____

6. Назовите комбинированные препараты аскорбиновой к-ты.

1. _____ ;
2. _____ ;
3. _____ ;

7. Укажите препараты витамина В₅ и способы их применения.

препарат:	способ применения:
а)	
б)	
в)	

г)	
д)	

8. Назовите лекарственные аналоги витамина К₁ (филохинон).

1. _____
2. _____

9. Укажите основные лекарственные аналоги жирорастворимых витаминов:

Витамин:	Лекарственные аналоги:
Д ₂	
Д ₃	
А	
Е	
К	

10. Определите витамин и назовите его препарат:

Применяется для профилактики и лечения гипо-и авитаминозов, а также лечения различных заболеваний при которых имеет место повышение проницаемости сосудов, снижение свертываемости крови, кровотечения. Широко используется при инфекционных заболеваниях и интоксикациях, вяло заживающих ранах, повышенной физической и умственной нагрузке, в период беременности и лактации и в других случаях, когда потребность в этом витамине увеличивается.

Витамин: _____ Препарат: _____

11. Определите витамин и назовите его препарат:

С успехом применяется при лечении злокачественных анемий, постгеморрагических и апластических анемий у детей. Назначается также при лучевой болезни, гепатитах, циррозах печени, полиневритах и невралгиях.

Витамин: _____ Препарат: _____

12. Определите витамин и назовите его препарат:

Оказывает сосудорасширяющее действие, стимулирует сердечную деятельность; часто назначается при спазмах, в т.ч., периферических и мозговых сосудов. При повышенной к нему чувствительности могут возникать покраснение лица и верхней половины туловища, головокружение, крапивная сыпь (эти явления проходят самостоятельно). При быстром в/в введении может произойти сильное снижение артериального давления.

Витамин: _____ Препарат: _____

13. Определите витаминный препарат:

Является составной частью комплекса витаминов группы "В". В организме образуется микрофлорой кишечника. Вместе с витамином В₁₂ стимулирует эритропоэз. Выпускается в порошке и таблетках по 0,001 г.

Препарат: _____

14. Перечислите показания к применению аскорбиновой кислоты с профилактической целью:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____

15. Проведите анализ сочетанного применения комбинаций:

а) фолиевая к-та + цианокобаламин: _____

б) аскорбиновая к-та + тетрациклин: _____

в) аскорбиновая к-та + рутин: _____

г) викасол + ацетилсалициловая к-та: _____

д) викасол + фенилин: _____

е) рибофлавин + пр-ты железа: _____

ЭТАЛОНЫ контрольных вопросов и заданий по теме «Витамины»

1. Антигеморрагические витамины.

витамины: С (аскорбиновая кислота);

Р (рутин);

К (викасол).

Витамины этой группы участвуют в различных реакциях, связанных с нормализацией проницаемости и подавления повышенной кровоточивости.

Аскорбиновая кислота инактивирует образование гистамина и активирует синтез коллагена, ослабляя тем самым тканевую и сосудистую проницаемость.

Рутин понижает проницаемость и резистентность сосудистой стенки.

Витамин К способствует образованию в печени протромбина и факторов свертывания (проконвертин, IX и X факторы)

2. Основные эффекты аскорбиновой к-ты.

1. Активирует синтез коллагена ("межклеточный цемент"), белков хрящевой и костной тканей, дентина зубов.

2. Способствует синтезу катехоламинов.

3. Облегчает усвоение железа и включение его в гем.

4. Участвует в превращении фолиевой к-ты в ТГФ.

5. Ускоряет усвоение глюкозы и образование запасов гликогена в печени, ускоряет сгорание ПВК и лактата.

6. Способствует синтезу кортикостероидов и инактивации гистамина.

7. Активирует синтез антител, интерферона, фагоцитоз, восстанавливает функцию лейкоцитов.

8. Ингибирует свободнорадикальные реакции.

9. Ускоряет биотрансформацию многих лекарственных средств и эндогенных веществ в организме.

3. Основные эффекты витамина К и его аналогов:

1. Способствует образованию в печени протромбина.

2. Участвует в образовании факторов свертывания крови: VII (проконвертин), IX и X.

3. Уменьшает протромбиновое время.

4. Основные показания к применению рибофлавина.

1. Сердечная и легочная недостаточность, шок;

2. Ухудшение усвоения пищи в ЖКТ.

3. Ожоги и обморожения.

4. Профилактика дисбактериоза в условиях применения АБ и химиопрепаратов, угнетающих Гр "-" флору.

5. Гепатиты.

6. Гипо- и гиперхромные анемии.

7. Инфекционные заболевания, в т.ч., при дифтерии (повышает выносливость к дифтерийному токсину).

8. Детям, получающим Аминазин, Имизин, Амитриптилин

5. Нельзя вводить в одном шприце тиамин (В₁), рибофлавин (В₂), пиридоксин (В₆) и цианкобаламин (В₁₂) в связи с выраженной фармацевтической (химической) несовместимостью.

Примеры:

В₁ + В₂ разложение тиамина;

В₁ + В₆ разложение тиамина и повышение его токсичности

В₁₂ + В₁ взаимное разложение;

В₁₂+В₂ разложение цианкобаламина, накопление ионов кобальта,

повышение токсичности;

В₁₂ + В₆ взаимное разложение, накопление ионов кобальта.

6. Комбинированные препараты аскорбиновой к-ты:

1) Аскорутин; 2) Лековит С-Са; 3) Ферроплекс.

7. Препараты витамина В₅ и способы их применения.

препарат:	способ применения:
Кальция пантотенат	внутри
Пантенол 100	внутри
Пантенол 50	Парентерально
Пантеноль	Наружно
Бепантен (мазь, крем, аэрозоль)	Интраназально

8. Лекарственные аналоги витамина К₁ (филохинон).

1. Фитоменадион

2. Менадион натрия фосфат (Синковит)

9. Основные жирорастворимые витамины и их лекарственные аналоги:

витамин:	аналоги:
Д₂	Эргокальциферол
Д₃	Альфакальцидол (Альфа Д ₃ -Тева)
А	Ретинола ацетат, Ретинола пальмитат
Е	Токоферола ацетат, Токофер, Эвитол
К	Фитоменадион, Синковит, Викасол

10. Витамин С. Препараты: Аскорбиновая к-та, «Упсавит-С», Аскорбит

11. Витамин В₁₂. Препараты: Кобамамид, Витогепат, Сирепар и др.

12. Витамин РР. Препараты: Никотиновая к-та, Никотинамид, Ни-кошпан.

13. Препарат: Фоламин.

14. Показания к применению аскорбиновой кислоты с профилактической целью:

1. Беременность, грудное и искусственное вскармливание.
2. Активно занимающимся спортом.
3. Периоды гиповитаминоза (зима-весна).
4. Курящие и употребляющие алкоголь.
5. Эпидемии вирусной и бактериальной инфекций.
6. Профилактика рахита (вместе с вит Д).
7. Адаптация к новым климатическим условиям

15. Анализ сочетанного применения комбинаций:

а) фолиевая к-та + цианокобаламин: синергизм в активации процессов деления клеток, особенно кроветворения и регенерации тканей и слизистых. Кофермент витамина В₁₂ - кобамамид входит в состав редуктаз, ферментов восстанавливающих фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую и фолиниевую, которая используется в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований - главных компонентов ДНК и РНК.

б) аскорбиновая к-та + тетрациклин. Нежелательная комбинация (!). Тетрациклины существенно увеличивают выведение аскорбиновой кислоты с мочей и снижают ее содержание в нейтрофилах (на 80%).

в) аскорбиновая к-та + рутин. Потенцирование. Рутин увеличивает депонирование и замедляет выведение аскорбиновой кислоты.

г) викасол + ацетилсалициловая к-та. Ацетилсалициловая кислота является антиагрегантом и ослабляет гемокоагулирующие эффекты викасола.

д) викасол + фенилин. Антагонизм. Фенилин является антикоагулянтом непрямого действия (ограничивает синтез протромбина в печени и участвует в образовании факторов свертывания крови: проконвертин, IX и X). Викасол - фармакологический антагонист фенилина, неодикумарина, омефина и других антикоагулянтов.

е) рибофлавин + пр-ты железа. Потенцирование. Взаимное усиление противоанемического действия.

ж) рибофлавин + аминазин. Антагонизм. Аминазин, амитриптилин являются структурными аналогами рибофлавина и приводят к нарушению включения витамина в коферменты ФМН и ФАД, увеличивая выведение рибофлавина с мочей, вызывая его недостаточность.

Тестовые задания по теме «Витамины и их лекарственные аналоги»

1. Установите соответствие:

Группа витаминов:	Препараты:
1. водорастворимые	А) тиамин
2. жирорастворимые	Б) рибофлавин
	В) токоферол
	Г) ретинол
	Д) пантотеновая к-та
	Е) викасол

2. Установите соответствие:

Фармакотерапевтическая группа с преимущественным клиническим эффектом:	Препараты витаминов:
1. противоязвенные	А) А, С, Е, U
2. антианемические	Б) А, В ₂ , РР
3. улучшающие зрение	В) В ₁₂ , ФК, В ₆ , С

3. Установите соответствие:

Витамины:	Препараты витаминов:
1. В ₁	А) кокарбоксилаза
2. В ₆	Б) тиабене
3. В ₁₂	В) кобамамид
	Г) пиридобене
	Д) витогепат

4. Впишите недостающее слово. Коферментом витамина В₆ является _____

5. Укажите правильные ответы. Препаратами витамина В₁ являются:

1. тиамин бромид
2. никотинамид
3. кокарбоксилаза
4. кобамамид
5. тиамин хлорид

6. Укажите правильные ответы. Препаратами витамина Е являются:

1. эвитол
2. токоферола ацетат
3. токофер
4. менадион
5. кальцитриол

7. Найдите ошибки! Показаниями к применению препаратов витамина В₁ являются:

1. сердечные аритмии
2. нарушения секреции ЖКТ
3. дисбактериоз
4. невриты и полиневриты
5. гипохромные анемии

8. Установите соответствие:

Группа витаминов:	Препараты:
1. водорастворимые	А) пиридоксин
2. жирорастворимые	Б) холекальциферол
	В) токоферол
	Г) фолиевая к-та
	Д) пангамовая к-та
	Е) эргокальциферол

9. Установите соответствие:

Фармакотерапевтическая группа с преимущественным клиническим эффектом:	Препараты витаминов:
1. антинеуритические	А) А, С, В ₁ , В ₆
2. антигеморагические	Б) В ₁ , В ₆ , РР
3. противoinфекционные	В) С, Р, К

10. Установите соответствие:

Витамины:	Препараты витаминов:
1. РР	А) флавионат
2. В ₅	Б) пантенол 100
3. В ₂	В) бепантен
	Г) никовит
	Д) пеллаграмин

11. Впишите недостающее слово. Коферментом витамина В₅ (пантотеновая кислота) является _____.

12. Укажите правильные ответы. Препаратами витамина В₂ являются:

1. флавитол
2. флавионат
3. витогепат
4. фоламин
5. эргокальциферол

13. Укажите правильные ответы. Препаратами витамина А являются:

1. вигантол
2. ретинола ацетат
3. токоферола ацетат
4. ретинола пальмиат
5. «Аэвит»

14. Найдите ошибки. Показаниями к применению препаратов витамина Д являются:

1. рахит, недоношенность детей

2. язвенная болезнь желудка
3. переломы костей
4. длительное лечение фенобарбиталом и дифенином
5. сердечные аритмии

15. Установите соответствие:

Группа витаминов:	Препараты витаминов:
1. водорастворимые	А) токофер
2. жирорастворимые	Б) кальция пантотенат
	В) редоксон
	Г) рутозид
	Д) альфакальцидол
	Е) фитоменадион

16. Установите соответствие:

Фармакотерапевтическая группа с преимущественным клиническим эффектом:	Препараты витаминов:
1. противорахитические	А) А, В ₂ , В ₆ , РР
2. улучшающие трофику тканей	Б) Д, А, С, Е

17. Впишите недостающее слово. Активным метаболитом витамина Д в организме является _____

18. Укажите правильные ответы. Препаратами витамина В₁₂ являются:

1. кобамид
2. рутозид
3. витогепат
4. сирепар
5. редоксон

19. Укажите правильные ответы. Препаратами витамина Д являются:

1. токофер
2. дегидрохистерол
3. кальцитриол
4. вигантол
5. фоламин

20. Укажите правильные ответы. Показаниями к применению препаратов витамина В₂ являются:

1. профилактика дисбактериоза
2. ожоги и обморожения
3. острая и хроническая гипоксии
4. невриты и полиневриты
5. геморрагический диатез

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1-А, Б, Д; 2-В, Г, Е	11	КОЭНЗИМ А
2	1-А; 2-В; 3-Б	12	1, 2
3	1-А, Б; 2-Г, Е; 3-В, Д	13	2, 4, 5

4	пиридоксальфосфат	14	2, 5
5	1, 2, 5	15	1-Б, В, Г; 2-А, Д, Е
6	1, 2, 3	16	1-Б; 2-А
7	2, 5	17	кальцитриол
8	1-А, Г, Д; 2-Б, В, Е	18	1, 3, 4
9	1-Б, 2-В, 3-А	19	2, 3, 4
10	1-Г, Д; 2-Б, В; 3-А	20	1, 2, 3

20 Средства, стимулирующие кроветворение

В детском возрасте наблюдаются разнообразные формы анемий, которые могут развиваться в результате недостаточности различных гемопатических факторов:

1. **железа** (железодефицитные анемии);
2. **некоторых витаминов** (B_{12} - дефицитная, фолиеводефицитная, Е-дефицитная и др.);
3. **белков** (белководефицитная);
4. **наследственные нарушения эритропоэза;**
5. **недостаточность меди и магния.**

Различают *гиперхромные* анемии возникающие при дефиците витаминов группы В и фолиевой кислоты и *гипохромные* (железодефицитные).

Железодефицитные анемии – это очень часто встречающееся заболевание, для которого характерно снижение содержания гемоглобина в эритроцитах вследствие дефицита железа в организме. По данным ВОЗ, железодефицитное состояние диагностируется у 4-х млрд. человек, что превышает 1/3 часть всего населения нашей планеты. В России, по различным источникам, железодефицитная анемия регистрируется у 10- 40 % детского населения.

Железодефицитная анемия является самым распространенным анемическим синдромом, встречающимся в детском возрасте, причем скрытый дефицит самого железа в организме ребенка встречается в два раза чаще, чем сама анемия.

Значительное влияние дефицита железа на психическое и физическое развитие, поведение и работоспособность, делает его серьезной проблемой для здоровья детей.

Высок уровень заболеваемости среди детей до 14 лет. Наиболее «уязвимыми» по развитию дефицита железа являются дети грудного возраста (особенно во втором полугодии жизни) и подростки.

Причины дефицита железа:

У детей потребность в железе на 1 кг массы тела значительно больше, чем у взрослых, так как детскому организму железо требуется не только для процессов кроветворения, но и для интенсивного роста тканей. Так,

ребенок первого полугодия жизни должен получать в сутки не менее 6 мг железа (60% от суточной потребности взрослого), второго полугодия - 10 мг (как взрослый человек), в подростковом возрасте (11-18 лет) - 12 мг в сутки.

В связи с большей потребностью, от недостатка железа дети страдают гораздо больше, чем взрослые. От железодефицитной анемии страдает около 60% детей дошкольного возраста и треть школьников.

Основными причинами дефицита железа у детей всех возрастных групп являются:

1. недостаточное поступление железа в организм плода (недоношенная беременность, анемия у матери, поздний токсикоз беременности);
2. искусственное вскармливание у детей до 1 года смесями, изготовленными на коровьем молоке (*кальций, фосфаты, содержащиеся в молоке, особенно коровьем, препятствуют всасыванию железа*);
3. хронические микро-кровопотери из ЖКТ (*глистная инвазия и др.*);
4. плохое всасывание железа из кишечника (*синдром мальабсорбции, воспалительные заболевания кишечника, прием тетрациклинов и других антибиотиков*);
5. несбалансированное питание - преобладание в пищевом рационе мучных и молочных блюд, в которых содержание железа относительно невелико, а также недостаточное употребление мясных продуктов;
6. повышенный расход железа (*интенсивный рост, острые и/или хронические инфекционные заболевания*).

Группы риска:

1. Беременные со сроком 30 – 36 недель (уровень гемоглобина, число эритроцитов и, соответственно, потребление железа наиболее интенсивно возрастают у плода в этот период, поэтому, наиболее оптимальным сроком профилактической ферротерапии должен быть признан период беременности до 30 недель).
2. Дети, находящиеся на искусственном или смешанном вскармливании.
3. Дети первых 4-5 месяцев жизни (наиболее интенсивное потребление депонированного железа). Всем детям группы риска, с профилактической целью начиная с двухмесячного возраста, следует назначать препараты железа, которые они должны получать до достижения 12-18 месяцев.
4. Дети, родившиеся недоношенными или доношенными, но маловесными (*например, при многоплодной беременности*). Следует использовать смеси, обогащенные железом (у доношенных детей – начиная с 3 месяцев, у недоношенных – с 2 месяцев).

Принципы назначения и дозирования препаратов железа у детей

1. Детям препараты железа рекомендуется назначать после консультации педиатра и лечение должно сопровождаться периодическими исследованиями крови.

2. Эффективность препаратов Fe оценивают по *увеличению числа ретикулоцитов, содержанию Hb и цветного показателя*. Критерием излечения железодефицитной анемии является не столько повышение уровня гемоглобина, сколько *ликвидация дефицита железа в организме, ликвидация сидеропении и восстановление нормального уровня ферритина сыворотки крови*.

3. Основной патогенетической терапией железодефицитной анемии у детей является применение препаратов Fe^{2+} внутрь, преимущественно в виде капель, сиропов, таблеток. Пероральные препараты железа следует принимать с интервалом не менее 4 часов. Наиболее рационально их назначать до 3 – 4 раз в день за 40-60 мин до еды. В то же время при таком режиме более вероятно возникновение симптомов раздражающего действия на слизистую желудка. Таблетки и драже, содержащие железо, **не разжевывать!** После приема препаратов железа следует полоскать рот, а жидкие препараты (сиропы, растворы для внутреннего применения) лучше применять через трубочку.

4. При непереносимости (*выраженные побочные проявления при введении внутрь*) или неэффективности (*нарушение всасывания препаратов в кишечнике*), а также при тяжелой степени анемии или при необходимости быстро восполнить запасы железа, например, после интенсивной кровопотери, назначают препараты Fe^{3+} для **парентерального введения** (*желательно в стационаре*). Перед использованием препаратов для инъекций необходимо определить потребность ребенка в железе и общую курсовую его дозу.

Инъекции препаратов железа противопоказаны при заболеваниях печени или почек, так как при этом снижается содержание в крови сидерофиллина и может появиться свободное, не связанное с белками, железо, которое вызывает острую интоксикацию – покраснение лица, шеи, прилив крови к голове; в более тяжелых случаях появляются боли в пояснице, АД резко падает, развивается коллапс.

5. Одновременное назначение препаратов железа **внутрь и парентерально (в/м или в/в) должно быть полностью исключено!**

6. При выборе препарата железа и определении его суточной дозировки следует ориентироваться на общее содержание в нем соли железа и на количество элементарного железа в данном препарате.

7. Длительность курса от 3 до 6 месяцев в зависимости от тяжести анемии.

8. Для лучшего усвоения препаратов железа большое значение имеет *пищевой рацион ребенка*. Применение препаратов железа следует сочетать с обязательным введением в меню мясных блюд. Пища должна содержать гемоглобин, белки (источники аминокислот, пептидов) вещества, способствующие всасыванию железа.

9. Препараты железа следует назначать вместе с витамина Е и В₆, т.к. увеличивается расходование последних.

10. Не следует одновременно назначать лекарственные препараты, образующие невсасывающиеся комплексы с железом, выпадающие в осадок в щелочной среде (тетрациклины, левомецетин, антациды, препараты кальция). В связи с этим у детей, находящихся на молочном вскармливании, препараты железа усваиваются плохо.

11. Ионы железа образуют нерастворимые соли, которые не всасываются, а затем выводятся с калом, с такими компонентами пищи, как фитин (рис, соевая мука), танин (чай, кофе), фосфаты (рыба, морепродукты). Поскольку железо образует комплексы с фосфатами, то при чрезмерно высоких дозах у детей всасывание фосфатов значительно снижается, что может приводить к возникновению рахита.

12. Включение в комплексные препараты железа аскорбиновой кислоты улучшает усвоение железа (*в качестве антиоксиданта аскорбиновая кислота препятствует превращению ионов Fe²⁺ в Fe³⁺, не всасывающихся в ЖКТ*) и позволяет уменьшить назначаемую дозу. Всасывание железа также увеличивается в присутствии фруктозы, янтарной кислоты.

13. Прием комбинированных препаратов, которые наряду с железом содержат медь, кобальт, фолиевую кислоту, витамин В₁₂ или экстракт печени, чрезвычайно затрудняет контроль эффективности терапии, за счет гемопотической активности этих веществ.

14. Препараты железа следует хранить в месте, не доступном для детей.

Дозирование препаратов железа. Для коррекции железодефицитных состояний в организм должно поступать ежедневно около 0,5 мг железа/кг массы тела. Так как в норме из ЖКТ всасывается только 10%, а при анемиях - до 25% железа, то следует назначать около 2 мг/кг массы тела. Более высокие дозы бессмысленны, так как всасывание железа ограничено физиологическими механизмами и только усиливают побочные эффекты.

Доза препарата рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле:

Общий дефицит железа (мг) = масса тела (кг) x нормальный уровень Hb «-» уровень Hb больного (г/л) x 0.24* + железо запасов (мг)

*Коэффициент 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000

- содержание железа в Hb = 0,34%;
- объем крови = 7% от массы тела;
- коэффициент 1000 = перевод "г" в "мг".

При массе тела менее 35 кг: нормальный Hb = 130 г/л, что соответствует железу запасов = 15 мг/кг массы тела.

При массе тела выше 35 кг: нормальный уровень Hb = 150 г/л, что соответствует железу запасов = 500 мг.

Суточные терапевтические дозы элементарного железа для пероральных препаратов железа: до 3 лет – 3-5 мг/кг/в сутки; от 3 до 7 лет – 50-70 мг/ в сутки; старше 7 лет – до 100 мг/ в сутки.

Суточная доза элементарного железа для парентерального введения составляет: для детей 1-12 месяцев – до 25 мг/сут; до 3 лет - 25-40 мг/сут.; старше 3 лет - 40-50 мг/сут.

Курсовая доза элементарного железа (мг) = $P \cdot (78-0,35Hb)$

P – масса тела ребенка (кг)

Hb – фактическое его содержание у ребенка (в г/л)

Курсовая доза железосодержащего препарата =

курсовая доза железа (мг) : содержание железа (мг) в 1 мл препарата

Курсовое количество инъекций =

курсовая доза препарата (мл) : суточная доза препарата (мл)

Фармакокинетика железа

Железо всасывается в двенадцатиперстной кишке, а также в других отделах тонкой кишки в 2 этапа, лучше всасывается Fe^{2+} .

I этап: железо захватывается клетками слизистой. Этот процесс поддерживается фолиевой кислотой. Поступившее с пищей Fe^{3+} под влиянием соляной кислоты желудка переходит в Fe^{2+} .

II этап: транспортировка железа через клетку слизистой и отдача его в кровь, где железо окисляется до трехвалентного и связывается с белком трансферрином. Чем тяжелее железodefицитная анемия, тем менее насыщен этот белок, и тем больше его емкость и способность связывать железо. Далее трансферрин переносит железо в органы кроветворения (костный мозг) или места депонирования (печень, селезенка).

Всасывание железа зависит от степени насыщения организма железом и при его дефиците возрастает. Запасы железа в организме доношенного новорожденного ребенка вполне достаточны (всасывается всего 2,5 – 3 % от принятой дозы).

Вскоре после рождения начинается быстрое расходование депонированного железа, и к 4–6 месяцу жизни его депо полностью истощаются. У недоношенного ребенка это происходит значительно скорее. С этого возраста у детей всасывание железа происходит в большей степени (10–95%), чем у взрослых (1–25%).

Всасывание железа зависит также от величины принятой ребенком дозы и от частоты приемов. Чем больше доза железа, тем меньше процент его всасывания. Оставшееся в просвете кишечника железо вызывает раздражение слизистой.

Для повышения биодоступности и улучшения переносимости железа при создании и использовании новых современных препаратов (табл. 60) учитываются различные факторы и требования:

1. поддержание железа в двухвалентном состоянии;
2. использование «носителей»;

3. замедление всасывания и обеспечение независимости от pH среды и активности ферментов;
4. создание специальных комплексов Fe^{3+} .

При *железодефицитной анемии* детям, прежде всего, назначают различные препараты железа, которые ликвидируя железодефицитные состояния, способствуют увеличению массы тела и роста ребенка в связи со стимуляцией анаболических процессов. В настоящее время имеется большой выбор железосодержащих препаратов.

Современные препараты железа (табл. 58), используемые для лечения железодефицитной анемии, принято делить на препараты, содержащие **двухвалентное закисное железо**, и **препараты трехвалентного железа**.

В педиатрии эти препараты используют, не только для лечения железодефицитных анемий, но и для их профилактики на первом году жизни (по 1 мг/кг в день), а также при других железодефицитных состояниях: гипосидерозе (*снижении запасов железа в организме*) и сидеропении (*снижении содержания железа в плазме*).

Таблица 58.

Классификация препаратов железа

Первое поколение (препараты Fe^{2+})	Второе поколение (препараты Fe^{2+})			
<ul style="list-style-type: none"> • <i>железа лактат</i> • <i>железа фосфат</i> (ферро – градумет) • <i>ферковен</i> 	сульфат железа: <ul style="list-style-type: none"> • <i>актиферрин</i> • <i>ферроплекс</i> 	хлорид железа: <ul style="list-style-type: none"> • <i>гемофер</i> 	глюконат железа: <ul style="list-style-type: none"> • <i>тогема</i> 	фумарат железа: <ul style="list-style-type: none"> • <i>ферронат</i> (суспензия)
Третье поколение (основу составляет гидроксид Fe^{3+})				
Гидроксид полимальтозный комплекс:		Гидроксид сахарозный комплекс:		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Мальтофер</i> (капли, сироп, таб. жевательные 100 мг., инъекции в/м) • <i>Мальтофер фол</i> (табл., 100 мг железа Fe^{3+} + 0,35 мг ФК) • <i>Феррум лек</i> (р-р для в/м введения) 		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Венофер</i> (р-р для в/в введения) 		

Сравнительная характеристика препаратов железа для перорального применения

Препараты, содержащие Fe^{2+} : *железа сульфат, железа фумарат, железа хлорид, железа глюконат*.

Количество железа, способное к усвоению:

- железа глюконат – 20-22 %;
- железа фумарат – 14-16 %;
- железа сульфат – 2-16 %;
- железа лактата – 7-9 %;
- железа хлорид – 5-6 %.

Ряд комплексных препаратов Fe^{2+} содержат мукопротеозу, предотвращают раздражение слизистой ЖКТ ионами железа, способствуют медленному высвобождению ионов железа, повышают его биодоступность и улучшают переносимость.

Недостатки препаратов Fe^{2+} : потемнение зубов и десен, диспепсические явления (тошнота, рвота, боли в эпигастрии, запоры или поносы), аллергические реакции по типу крапивницы.

Железа лактат. Имеет большее значение для педиатрии среди препаратов железа, назначаемых внутрь детям с 3-х лет. **Гемостимулин** (содержит железа лактат, гематоген, меди сульфат и глюкозу). Эти препараты не раздражают слизистую ЖКТ ребенка, хорошо всасываются и дают высокий процент прироста сывороточного железа и гемоглобина.

Ферро – градумет. Препарат пролонгированного действия, изготовленный по особой технологии на инертной пластической губкообразной субстанции, из которой происходит постепенное освобождение железа.

Таблетки красного цвета, покрытые оболочкой, содержащие по 0,525 г (525 мг) сульфата железа (Fe^{2+}). По 1 таблетке 1 раз в день натощак за 30 минут до завтрака.

Детям назначают в сиропе, а грудным детям в каплях, которые принимают с небольшим количеством жидкости (натошак, за 30 мин. до еды). Курс – 1-6 месяцев.

Не рекомендуется запивать препарат черным чаем, кофе или молоком. При приеме препарата отмечается темное окрашивание кала.

Снижают эффективность лечения – антациды, карбамазепин, сульфасалазин, гормональные контрацептивы, хлеб, яйца.

Ферковен. (содержит железа сахарат (Fe^{2+}), кобальта глюконат и раствор углеводов). Содержание железа в 1 мл/20 мг. Водится в/в медленно 1 раз в день в течение 10 - 15 дней (первые 2 инъекции - по 2 мл, затем по 5 мл). Применяют только в стационаре. Препарат очень токсичен: боль по ходу вены, тромбозы и тромбфлебиты, боли за грудиной, гиперемия лица.

Препараты первого поколения, которые характеризуются крайне низкой биодоступностью, в настоящее время применяются редко.

Препараты второго поколения применяют преимущественно внутрь, т.к. они лучше всасываются и меньше раздражают слизистую. Обладают большей биодоступностью, чем препараты трехвалентного железа. При своем восстановлении в трехвалентное железо в слизистой оболочке ЖКТ двухвалентные соли железа образуют свободные радикалы, обладающие повреждающим эффектом. Именно с этим связаны побочные явления: гастроинтестинальные расстройства (боль, тошнота, рвота, диарея) и отравление при их передозировке.

Железа сульфат в педиатрической практике используется редко, хотя он и дает наибольший коэффициент усвоения железа и в связи с этим – очень быстрый прирост сывороточного железа. У детей младшего возраста он может привести к появлению побочных эффектов, а при передозировке – к тяжелой интоксикации.

Актиферрин (железа сульфат). Проявляет высокую, до 90% клиническую эффективность. Восстановление уровня гемоглобина достигается

уже к 3-й неделе терапии. Специальные детские формы (капли и сироп), предпочтительнее т.к. в раннем детском возрасте необходимо длительное, в течение нескольких недель и месяцев, введение лекарственных средств. *Активферрин (капли): 1 капля/0,5 мг железа. Активферрин (сироп): 1 ложка/34 мг железа.* Частота побочных проявлений капель активферрина составляет около 4%.

Ферролекс. Драже, содержащее сульфат железа и аскорбиновую кислоту, которая резко повышает всасывание железа.

Тотема. Применяется в форме раствора. Является комплексным препаратом (*глюконат Fe^{2+} , глюконат марганца, глюконат меди, бензоат натрия*). Входящий в состав бензоат натрия ограничивает применение тотемы у детей раннего возраста. Чаще назначают беременным женщинам: 50 мг железа в день, т.е. по 1 ампуле в день, в течение последних шести месяцев беременности (или начиная с 4- месяца).

«**Мальтофер**» применяется per os у детей с железодефицитной анемией.

МАЛЬТОФЕР

Категория больных	Железодефицитная анемия	Латентный дефицит железа (курс 1-2 мес)	Профилактика железодефицитного состояния
Дети до 1 года	2,5-5 мл в сутки (25-50 мг железа)	*	*
Дети от 1 до 12 лет	5-10 мл в сутки (50-100 мг железа)	2,5-5 мл в сутки (25-50 мг железа)	*
Дети старше 12 лет, взрослые, кормящие женщины	10-30 мл в сутки (100-300 мг железа)	5-10 мл в сутки (50-100 мг железа)	*
Беременные женщины (курс 3-5 мес)	20-30 мл в сутки (200-300 мг железа)	10 мл в сутки (100 мг железа)	5-10 мл в сутки (50-100 мг железа)

У недоношенных детей рекомендуется использовать «Мальтофер»® капли (1 капля/ 2,5 мг железа или 50 мг/мл). Использование капель мальтофера у детей первых месяцев жизни практически не вызывает побочных проявлений.

«Мальтофер»® сироп (1 ложка/50 мг железа) используется для лечения и профилактики анемий, связанных с недостатком железа у младенцев и детей до 12 лет применяется, а также в период беременности и лактации.

Введение раствора «Мальтофер» для инъекций детям до 4-х месячного возраста не рекомендуется.

Абсолютными **противопоказаниями** к назначению детям препаратов железа являются:

1. наличие воспалительных процессов (*острые вирусные и бактериальные инфекционные заболевания - ангина, пневмония и др.*), т.к. в этом случае железо аккумулируется в очаге инфекции и не используется по назначению;

2. заболевания, сопровождающиеся кумуляцией железа (*гемохроматоз, гемосидероз, наследственные и аутоиммунные гемолитические анемии*);

3. заболевания, сопровождающиеся нарушением утилизации железа (*сидеробластные анемии, α - и β – талассемия, анемия при отравлении свинцом*);

4. заболевания, сопровождающиеся костномозговой недостаточностью (*апластическая и гемолитическая анемия и др.*).

Побочные эффекты препаратов железа:

1. при приеме препаратов железа через рот у некоторых детей возникает непереносимость железа: тошнота, рвота, боли в животе, в тяжелых случаях может быть чувство удушья, дрожь, тахикардия;

2. раздражающее действие на слизистую ЖКТ (*встречаются наиболее часто (50%): тошнота, рвота, кишечная колика, поносы*);

3. запоры (*т.к. Fe^{2+} связывает сероводород, который является естественным раздражителем ЖКТ*). Эффекты 2 и 3 возникают, как правило, при приеме препаратов двухвалентного железа.

4. ложная реакция на скрытую кровь в кале (*темный стул*);

5. окрашивание зубов;

6. гепатотоксичность.

Отравление железом

При передозировке препаратов Fe^{2+} или при случайном приеме ребенком большого количества препарата возможны случаи тяжелого отравления.

Отравление связано с активацией процессов свободно-радикального окисления и гиперпродукцией активных радикалов, что приводит к метаболическим и функциональным нарушениям в организме, в первую очередь сердечно-сосудистой системы.

Прием более чем 2,0 смертелен, при приеме меньше 1,0 сульфата железа в течение от одного до нескольких часов развивается:

1. тахикардия, чувство сдавливания в груди;

2. боли в пояснице;

3. геморрагический гастроэнтероколит – кровавая рвота, понос (*каловые массы приобретают черный цвет*). Нарушение кровоснабжения кишечника и других тканей приводит к высвобождению *ферритина*, который подавляет реакцию сосудов на катехоламины и ангиотензин II – развивается шок, гипоксия, ацидоз.

4. *При врожденном дефиците сидерофиллина или недостаточность его синтеза значительная часть оказывается в свободной форме – опасное повреждение эндотелия сосудов, гемолиз эритроцитов, расширение артериол и венул (резкая гиперемия лица, шеи, резкое падение АД и др.)*

Меры помощи:

1. вызывание рвоты, прием молока и яиц для образования железо-белкового комплекса;

2. промывание желудка 1 – 3 % раствором соды (NaHCO_3) для образования трудно-растворимого карбоната железа;

3. антидот **дефероксамин** (десферал) назначают внутрь по 5-10 грамм в 100 мл физиологического раствора через желудочный зонд. Если развивается шок – в/м по 0,5-1 г или в виде длительной инфузии по 15 мг/кг/час (60 мг/кг в сутки) в течение 3 дней.

Дефероксамин — слабое основание, обладающее высокой избирательностью к железу и образующее с ним хелатные соединения, которые не всасываются в кишечнике и легко удаляются из крови через почки.

В случае его отсутствия – **тетрациклин-кальций** в/в капельно (30-75 мг/кг в сутки).

Для лечения гипохромных анемий у детей, помимо препаратов железа, используют: аскорбиновую кислоту (вит. С), пиридоксин (вит. В₆), рибофлавин (вит. В₂), токоферол (вит. Е), а также сульфат меди, препарат кобальта – кобальмид, сульфат магния (*показан детям, страдающим рахитом, и недоношенным детям*).

Средства, применяемые при гиперхромных анемиях.

При гиперхромной анемии эритроциты содержат гемоглобина больше, чем в норме. При этом резко уменьшается число эритроцитов. Более чем в 95% случаев причиной гиперхромных анемий служит дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Метаболизм и утилизация этих витаминов тесно связаны друг с другом.

Цианокобаламин (см. главу 19). Оказывает стимулирующее влияние на красный кровяной росток. Особенно важно усиление синтеза нуклеиновых кислот и метионина как донатора свободных металльных групп, необходимых для процесса гемопоэза.

Фармакокинетика. В организм человека не медикаментозный цианокобаламин попадает в связанном с белком состоянии. Под влиянием желудочного сока эта связь разрывается и освободившийся цианокобаламин тут же связывается с гастро-мукопротеином – *внутренним фактором Кастла*, который предохраняет цианокобаламин от поглощения его кишечной микрофлорой, а также облегчает прохождение цианокобаламина через мембраны клеток кишечного эпителия. В его отсутствие цианокобаламин не всасывается, в каких бы количествах его не вводили.

Фолиевая кислота (ФК). В организме фолиевая кислота восстанавливается до тетрагидрофолиевой кислоты – кофермент необходимый для нормального созревания мегалобластов и образования нормобластов.

У новорожденных, особенно недоношенных, детей запасы ФК ничтожны, а расходование ее повышено. В связи с этим легко может возникнуть ее недостаточность, особенно при назначении антибиотиков и других противомикробных средств, подавляющих микрофлору кишечника, синтезирующую ФК. Недостаточность ФК может возникнуть также у женщин во время беременности и лактации, так как она интенсивно расходуется в процессе развития плода и выделяется с молоком.

Фармакокинетика: После введения внутрь быстро и полностью всасывается. Всасывание фолатов осуществляется в 12-перстной кишке и проксимальной части тонкой кишки. Около 87% фолатов, поступивших в кровь, находится в эритроцитах и только 13% - в сыворотке. Из крови фолаты поступают в печень, где они депонируются. 50% фолатов выводится из организма с мочой.

Основным показанием для использования ФК является макроцитарная анемия, возникшая из-за недостаточности этого витамина у детей, а также у беременных и кормящих женщин.

Помимо этого, ФК назначают детям и при других анемиях: алиментарной, гемолитической, гипопластической и железодефицитной, так как она стимулирует эритропоэз, всасывание железа и включение его в гем.

Рекомендуется назначать детям, получающим различные противомикробные средства, которые подавляют кишечную флору, участвующую в синтезе витамина.

Помимо анемий, ФК применяют при лейкопениях и агранулоцитозах, так как она стимулирует лейкопоэз, и при гипотрофиях у детей, так как она способствует синтезу белка.

В детской стоматологии ФК применяют при пародонтозе, гингивитах, стоматитах.

Средства, стимулирующие лейкопоэз.

Лейкоз (лейкемия)- это системное злокачественное заболевание органов кроветворения и крови. Для него характерно разрастание патологических клеток в костном мозге, крови и внутренних органах.

Лейкозы относятся к числу наиболее часто встречающихся новообразований у детей (30-35 %). Для сравнения – опухоли ЦНС (18 %), лимфогрануломатоз (7 %) и т.д.

Самая распространенная онкологическая патология в детском возрасте – острый лимфобластный лейкоз (70%). В Европейских странах частота лейкоза 3 – 5 случая на 100 тысяч детского населения в возрасте до 15 лет. Пик заболеваемости приходится на детей 2-6 лет (40- 46 % случаев).

Факторы риска возникновения лейкозов

1. Ионизирующая радиация: (внутриутробное облучение при рентгенологическом обследовании беременной матери, атомные катастрофы).

2. Воздействие электромагнитных полей (особенно чувствительны дети школьного возраста: несколько часов в неделю, проведенных у компьютера, опасны для их здоровья. В 1997 году в США опубликованы данные по увеличению количества заболеваний детей лейкозом, которые более 2 часов в день играли на компьютере и в видео игры.

3. Токсические и лекарственные препараты применяемые матерью цитотоксические агенты и химиопрепараты: циклофосфан и др.

4. Ретровирусы (особенно Т - клеточные лейкозы).

5. **Синдромно-генетическое предрасположение** (риск возникновения лейкоза увеличивается в 50 раз с синдромом Дауна).

6. **Гипопластические состояния:** анемия типа Фанкони (увеличивает риск возникновения острого миелобластного лейкоза в 1.000 раз) – наследственная болезнь по аутосомно-рецессивному типу, характеризующаяся: гипоплазией костного мозга, аномалиями развития кожи (*гиперпигментация*), костной системы (*недоразвитие I пястной или лучевой кости*) и внутренних органов (*почек, селезенки*).

7. **Иммунологические факторы** (врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния).

8. **Гормональные факторы:** избыточная гормональная стимуляция СТГ и другими гормонами способствующими росту.

9. **Акселерация физического развития.**

Патогенез любой формы лейкопении связан с уменьшением размножения первичных клеток лимфобластов, из которых формируются зрелые лейкоциты. В связи с чем, считается необходимым воздействовать на нуклеиновый обмен и доставить в организм достаточное количество строительного материала в виде нуклеиновых кислот.

Пентоксил (табл. по 0, 2). Способствуя синтезу пиримидиновых оснований в клетках, пентоксил увеличивает их рост и размножение, улучшает репаративные процессы и ускоряет заживление ран. Кроме того он стимулирует лейкопоз, фагоцитоз, выработку антител, оказывает противовоспалительное действие повышает устойчивость организма к потере крови, кислородному голоданию.

Применение: агранулоцитоз, лейкопении различной этиологии, лучевые поражения, вяло заживающие ожоги, раны, переломы костей, заболевания (инфекции) с симптоматической лейкопенией.

Нуклеинат натрия. Стимулирует лейкопоз, повышает активность фагоцитов, увеличивает резистентность организма. Назначается по 0,5 - 0,6 три раза в день после еды. Курс лечения 10 дней. Практически не вызывает побочных эффектов.

Молграмостим (лейкомакс). Является, как и другие препараты, колониестимулирующими факторами роста кроветворных клеток (табл. 59).

Лиофилизированный порошок (фл. по 50-150-300-400-500 и 750 мкг). Рекомбинантный человеческий макрофагальный фактор, активизирующий зрелые миелоидные клетки, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток предшественников кроветворной системы.

Действие проявляется через 4 часа и достигает пика через 6-12 часов.

Применение:

- профилактика и коррекция нейтропении у детей, получающих миелосупрессивную терапию (*например, в онкологии*);
- лейкопении;

- апластическая анемия;
 - после трансплантации костного мозга;
 - различные инфекции, включая ВИЧ.
- Побочные эффекты: анорексия, гипертермия, мышечные боли.

Таблица 59

Современные препараты – регуляторы гемопоэза

Препараты - колониестимулирующие факторы роста и регуляторы гемопоэза

<i>Препарат</i>	<i>Стимуляция созревания, дифференцировки и пролиферации клеток</i>	<i>Объекты для рекомбинантной ДНК-технологии</i>
Эритропоэтин	Эритроцитов	Escherichia coli
Филграстим (в/в и п/к 5 мкг/кг)	Нейтрофилов	Клетки дрожжевого грибка
Молграмостим (лейкомакс) (п/к в/в капельно 10 мкг/кг)	Нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, эритроцитов, макрофагов	Escherichia coli

Тестовые задания по теме «Средства, влияющие на процессы кроветворения»

1. Укажите правильные ответы. Средства, применяемые для терапии железодефицитных анемий:

1. молграмостим
2. витамин В₁₂
3. витамин В_с
4. мальтофер
5. ферковен
6. коамид
7. железа сульфат
8. пентоксил.

2. Укажите правильные ответы. Средствами терапии гиперхромных анемий являются:

1. ферковен
2. коамид
3. витамин В₁₂
4. витамин В_с
5. молграмостим

6. метилурацил
7. эпоэтин альфа.

3. Укажите правильные ответы. Средствами терапии лейкопений являются:

1. феррум-Лек
2. витамин В₁₂
3. витамин В_с
4. метилурацил
5. эпоэтин альфа
6. молграмостим
7. филграстим
8. пентоксил
9. натрия нуклеинат.

4. Укажите правильные ответы. Для молграмостима характерно:

1. является рекомбинантным колониестимулирующим фактором
2. синтетический препарат
3. стимулятор эритропоэза
4. стимулятор лейкопоэза
5. применяется при железодефицитной анемии
6. применяется при гиперхромной анемии
7. применяется при нейтропениях.

5. Укажите правильные ответы. Для эпоэтина альфа характерно:

1. является рекомбинантным препаратом человеческого поэтина
2. является железосодержащим препаратом
3. применяется при гипохромных анемиях, возникающих при хронической почечной недостаточности, СПИДе, ревматоидном артрите
4. применяется при гиперхромной анемии
5. применяется при лейкопениях.

6. Установите соответствие:

Основное показание:

Препараты:

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| А. гиперхромная анемия | 1. к-та фолиевая |
| Б. гипохромная анемия | 2. ферковен |
| | 3. мальтофер |
| | 4. железа закисного сульфат |
| | 5. цианокобаламин |

7. Укажите правильные ответы. Стимулируют лейкопоэз:

1. молграмостим (лейкомакс)
2. пентоксил
3. ферковен
4. метилурацил
5. натрия цитрат
6. аминокaproновая кислота

8. Укажите правильные ответы. Стимулируют лейкопоэз:

1. молграмостим (лейкомакс)
2. филграстим
3. лейкоген
4. эпоэтин альфа

5. эпоэтин бета
6. тиклопидин

9. Укажите правильные ответы. Показания к применению цианкобаламина:

1. лейкопения
2. гиперхромная анемия
3. заболевания печени (гепатиты)
4. пеллагра
5. пернициозная анемия
6. невриты

10. Укажите правильные ответы. Натрия нуклеинат:

1. стимулирует лейкопоз
2. необходим для построения нуклеиновых кислот
3. ослабляет фибринолиз
4. применяется при лейкозах
5. имитирует в организме состояние усиленного распада лейкоцитов

11. Укажите правильные ответы. Фолиевая кислота:

1. обладает противовоспалительным действием
2. необходима для синтеза гликогена
3. хорошо растворима в воде
4. является кофактором в синтезе нуклеиновых кислот
5. синтезируется кишечной микрофлорой

12. Укажите правильные ответы. Показания к применению метилурацила:

1. вялозаживающие раны
2. острый лейкоз
3. гипохромная анемия
4. тромбофлебиты
5. язвенная болезнь желудка
6. лейкопения

13. Укажите правильные ответы. Метилурацил может применяться в форме:

1. раствора для инъекций в ампулах
2. мази
3. таблеток
4. раствора для электрофореза
5. капель в нос

14. Укажите правильные ответы. Препараты железа эффективны при:

1. злокачественной анемии
2. острой кровопотере
3. гипохромной анемии
4. лейкопении
5. анемиях беременных
6. хронических кровотечениях

15. Укажите правильные ответы. Препараты железа для парентерального применения:

1. железа лактат
2. железа сульфат

3. ферковен
4. гемостимулин
5. феррум Лек
6. ферроплекс

16. Укажите правильные ответы. Препаратами трехвалентного железа являются:

1. железа закисного сульфат
2. ферковен
3. фербитол
4. феррум Лек
5. ферроплекс

17. Укажите правильные ответы. Всасыванию железа способствуют

1. аскорбиновая кислота
2. соляная кислота
3. натрия гидрокарбонат
4. молоко
5. белок апоферритин
6. витамин В₁₂

18. Укажите правильные ответы. При гиперхромных анемиях применяются:

1. ферковен
2. кислота фолиевая
3. неодикумарин
4. гепарин
5. цианокобаламин

19. Укажите правильные ответы. При гипохромных анемиях применяются:

1. кислота фолиевая
2. витамин В₁₂
3. препараты железа
4. препараты кобальта
5. нуклеиновые кислоты

20. Укажите правильные ответы. Цианокобаламин:

1. является стимулятором лейкопоэза
2. предотвращает жировую инфильтрацию печени
3. стимулирует синтез эритропоэтинов
4. увеличит всасывание железа
5. нормализует эритропоэз при пернициозной анемии

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	4,5,6,7	11	4, 5
2	3, 4, 7	12	1, 5, 6
3	3, 4, 6, 7, 8, 9	13	2, 3
4	1, 4, 7	14	3, 5, 6
5	1, 3	15	3, 5
6	А - 1, 5; Б - 2, 3, 4	16	2, 3, 4

7	1, 2, 4	17	1, 2, 5
8	1, 2, 3	18	2, 5
9	2, 3, 5, 6	19	3, 4
10	1, 5	20	2, 5

21 Действие и применение лекарственных средств при беременности, и период грудного кормления детей

О здоровье ребенка необходимо заботиться еще до его рождения. На плод влияют не только алкоголь, табак, инфекции и др., но и лекарства.

Почти все лекарства могут накапливаться в тканях плода, поэтому многие «безобидные» препараты во время беременности могут стать опасными.

По данным статистики, более половины беременных женщин употребляют различные лекарственные препараты, а *треть женщин принимает за время беременности не менее 6 лекарственных препаратов.*

В связи с этим у 3-5% новорожденных обнаруживаются пороки развития, которые обусловлены действием лекарств на плод.

При назначении лекарственных препаратов беременным женщинам необходимо учитывать:

1. характеристику назначаемого препарата (*применяются только препараты с установленной безопасностью применения при беременности и известными путями метаболизма*)

2. срок беременности (*поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, рекомендуется особенно тщательно подходить к назначению медикаментов до 5 мес беременности*).

Эмбриотоксичность – свойство, характеризующее способность вещества вызывать нарушение развития или гибель плода.

Тератогенность – свойство, характеризующее способность вещества при его применении в период беременности нарушать развитие тканей и органов плода и приводить к врожденным уродствам (табл. 60).

Критические периоды органогенеза

I период- имплантационный. С момента зачатия - до 14-го дня после него, когда начинается дифференциация клеток, повышается обмен веществ эмбриона и снижается регенераторная способность.

Период характеризуется повышенной чувствительностью к *неблагоприятным факторам (вирусы, радиация и др.), в том числе и лекарствам, когда зародыш либо погибает, либо остается жизнеспособным.*

II период органогенеза (3-4-й месяц внутриутробной жизни):

A) 2 – 9 недели, *когда начинается органогенез. Тип порока зависит от срока беременности. Так, формирование пороков развития нервной*

трубки («*spina brida* расщелина позвоночника») и анэнцефалия) под влиянием тератогенов (дифенин, вальпроевая к-та) происходит до 22-28-го дня (т.е., до момента закрытия нервной трубки).

Б) между 4-й и 9-й неделями, сохраняется опасность задержки роста плода, но тератогенное действие практически уже не проявляется

III период – плодный (фетальный). Начинается по завершению органогенеза, период развития, продолжающийся с 9 до 40 нед.

Эмбриотоксические и тератогенные поражения в этот период практически не формируются, за исключением аномалий развития половых органов у плодов женского пола (возникающих под влиянием препаратов андрогенного действия), гемопоэза, или нарушения постнатальных функций и различных поведенческих аномалий, значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга.

Имеется 4 основных условия, которые являются причиной частого приема лекарств беременными или незадолго до нее:

1. **Бесплодие**, когда лекарства могут приниматься для стимулирования овуляции;

2. **Острые состояния**, возникающие во время беременности (боль и жар, инфекции, кашель и насморк) или хронические состояния, не связанные с беременностью (астма, эпилепсия, диабет), и требующие непрерывное лечение.

3. **Условия, типично связанные с беременностью** (тошнота по утрам, гипертония, анемия);

4. **Осложнения при беременности и родах** (угроза выкидыша, преждевременные роды, токсикоз, боль при родах).

Факторы, способствующие проникновению лекарств через плаценту:

1. механизмы всасывания: эффективность проникновения зависит от размера лекарственных частиц (вещества с низким молекулярным весом проникают быстрее, в основном за счет диффузии и/или активного транспорта);

2. растворимость в липидах;

3. степень ионизации и связывания с белком;

4. толщина плацентарной мембраны;

5. скорость кровотока в плаценте.

Кроме того, сразу после рождения на печень новорожденного падает очень большая нагрузка, поскольку он лишается детоксицирующего действия плаценты, а собственные ферментативные возможности печени еще весьма ограничены, что обусловлено незрелостью ферментирующих систем печени младенца.

Лекарственные препараты могут вызывать задержку общего функционального или психического развития, которое может проявляться на протяжении всего периода детства.

С практической точки зрения разделяют лекарственные вещества на три группы:

1 группа – основные тератогены (*абсолютно противопоказаны беременным*):

1. Актиномицин.
2. Гормональные контрацептивы (эстрогены: диэтилстильбэстрол; прогестерон); *могут вызывать развитие аденокарциномы у детей женского пола в подростковом возрасте.*
3. Алкилирующие вещества (*циклофосфамид*).
4. Антиметаболиты (антифолиевые препараты); *при назначении беременным в первом триместре вызывают развитие выкидыша приблизительно в 80% случаев и появление аномалий у выживших младенцев. Аномалии развиваются вследствие возникающего дефицита фолиевой кислоты.*
5. Радиоактивные диагностические вещества.
6. Тетрациклин.
7. *Талидомид и др.*

Таблица 60

Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные в период беременности

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Последствия для плода</i>
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы
Эстрогены <i>(диэтилстильбэстрол)</i>	Врожденные дефекты сердца, аномалии сосудов, феминизация мужского плода. Дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек Аденокарцинома влагалища
Стрептомицин	Глухота
Дисульфирам	Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косолапость.
Эрготамин	Спонтанные аборт, симптомы раздражения ЦНС
Фенобарбитал	Депрессии, кровотечения у новорожденного
Аспирин	Поздние роды, ухудшение свертываемости крови
Галотан (<i>фторотан</i>)	Спонтанные аборт
Иод- 131	Кретинизм, гипотиреоз
Метилтестостерон	Маскулинизация женского плода
Прогестины	Маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично - крестцовое сращение
Хинин	Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода.
Тетрациклин	Повреждения зубов и костной ткани
Сульфадиметоксин, бисептол	Тяжелая желтуха
Левомицетин, Соли лития, Диазепам, Ре-	Абсолютно противопоказаны !!

зернин, Тиоурацил, Седуксен	
-----------------------------	--

2 группа – вещества с определенной тератогенной опасностью.

Могут по строгим показаниям применяться в период беременности при соблюдении принципа «превышения потенциальной пользы над потенциальным вредом»:

1. Аминогликозиды *особенно первого поколения, должны разумно дозироваться (повышается вероятность развития ототоксического действия на плод).*

2. Противозепилептические препараты (*дифенин, гексамидин, фенобарбитал, вальпроевая кислота*). *Могут нарушать всасывание и метаболизм ФК, что резко повышает вероятность развития врожденных аномалий.*

3. Этанол.

4. Пероральные противодиабетические препараты *и др.*

3 группа – вещества, которые подозреваются в наличии у них тератогенных свойств:

1. нейрорептики;
2. антагонисты витамина К (*неодикумарин*);
3. салицилаты;
4. противотуберкулезные средства;
5. диуретики;
6. фторотан;
7. анаприлин.

Часто пороки развития возникают при сочетании следующих предрасполагающих условий: 1). I триместр беременности; 2). юный или «пожилой» возраст беременной; 3). высокие дозы препарата.

Кроме лекарственных средств к развитию врожденных дефектов во время беременности могут приводить генетические нарушения, аномалии матки, инфекции (*особенно вирусные*), травмы плода, дефицит гормонов или витаминов (*особенно ФК*), курение, употребление алкоголя и наркотиков.

Частные вопросы действия и применения препаратов различных фармакологических групп

Антибиотики и противомикробные средств (табл. 61). *Исследования в большинстве промышленно развитых странах за последние 30 лет, показывают, что от 1/6 до 1/2 всех беременных женщин принимают антибиотики.*

Наиболее часто необходимость в назначении противомикробных средств, в период беременности обусловлена сниженной устойчивостью беременных к инфекции. Для большинства инфекций при беременности на I-III мес. антибиотиками выбора (применение которых возможно) считаются *пенициллины, цефалоспорины и линкомицин.*

Антибактериальные препараты, особо опасные для плода, назначение которых возможно только в экстремальных ситуациях: аминогликозиды (*изониазид*), хлорамфеникол (*левомицетин*) и фторхинолоны.

В целом считается, что использовать *метронидазол* в последние шесть месяцев беременности безопасно. *Рифампицин* следует избегать использования в первом триместре. Не рекомендуется использовать и противомаларийные средства (*пириметамин*, *примахин*), *хинин* в высоких дозах может вызывать летальные врожденные аномалии. Препаратом выбора для лечения или профилактики малярии при беременности является *хлорохин*.

Таблица 61

Безопасность антибиотиков во время беременности

Антибиотик	Триместр, в который антибиотик считается безопасным	Комментарии
Аминогликозиды	3	Во втором триместре увеличивается риск повреждения органов слуха; самым безопасным считается гентамицин
Цефалоспорины	ВСЕ	Избегать применение цефамандола и цефоперазона
Хлорамфеникол	1 и 2	<ul style="list-style-type: none"> • Развитие апластической анемии (тотальное угнетение кроветворения в костном мозге) - иногда достаточно одной таблетки, неизбежно приводящей к смерти. • Может вызвать синдром «серого младенца»
Эритромицин	ВСЕ	Избегать применения эритромицина, который может вызвать гепатит у матери
Изониазид	Ни один	Считается самым безопасным из всех противотуберкулезных лекарств, но профилактику следует проводить только после родов, из-за риска гепатита.
Пенициллины	ВСЕ	Исследования комбинаций с клавулановой кислотой не выявили токсических эффектов
Хинолоны (фторхинолоны)	Ни один	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушают формирование суставных хрящей • Налидиксовая кислота безопасно использовалась во втором и третьем триместре.
СФ – амиды	2	<ul style="list-style-type: none"> • В первом триместре возможны антифолатные эффекты; • В третьем триместре - риск поражения мозга, вызванного билирубином.
Тетрациклины	Ни один	<ul style="list-style-type: none"> • Для матери: риск болезни печени, поджелудочной железы или почек • Для детей: аномальное развитие костных тканей, торможение роста костей, нарушение формирования зубной эмали и изменения цвета зубов.

Анальгетики. Часто в период беременности в связи с появлением болевых синдромов возникает необходимость в назначении анальгетиков и

анестетиков. Применяемые во время родов или операции кесарево сечение, они способны вызывать депрессию новорожденного, ухудшая его адаптацию к новым условиям жизни.

При беременности относительно безопасными считают **парацетамол** (кратковременное применение по 0, 2-0, 3). Прием **аспирина** на поздней стадии беременности может приводить к угнетению сокращения матки (*подавление синтеза родоускоряющих Pg*), а также может вызвать кровотечение у матери и новорожденного. В целом рекомендуется избегать применение аспирина во время беременности.

Подобно аспирину и другие НПВС могут подавлять сокращения матки и затруднять роды. Следует избегать назначение **индометацина**, **ибупрофена** и **напроксена**, по крайней мере, в последние три месяца беременности.

Лекарства от мигрени, такие как **эрготамин**, при беременности противопоказаны.

Средства для обезболивания родов. *Наркотические анальгетики* могут угнетать деятельность мозга и дыхание у младенца, особенно если они назначаются при болях во время родов.

Пропанидид (сомбревин). Вызывает более выраженный гипнотический эффект, чем анальгетический. Сомбревин проникает через плацентарный барьер, но через 15 минут разлагается на неактивные компоненты. Может привести к угнетению дыхания у плода, вызвать аллергические реакции у матери.

Кетамин гидрохлорид (калипсол, кеталар). Проникает через плацентарный барьер и в дозах более 1,2 мг/кг массы роженицы вызывает угнетение жизненно важных функций организма плода. Существуют данные, что сомбревин и кетамин оказывают влияние и на иммунологическую систему организма.

Диазепам (реланиум, седуксен). Ускоряет раскрытие шейки матки, способствует снятию тревожного состояния у ряда рожениц. $T_{1/2}$ в плазме крови женщины 1-3 дня, у новорожденных – 30 часов. В крови плода наивысшая концентрация создается через 5 минут после в/в введения. Нередко, у новорожденных, возникает апноэ, гипотония, гипотермия.

Промедол. $T_{1/2}$ выведения у новорожденного примерно 23 часа, а у матери - 3 часа. Обычно безопасен для матери и ребенка. Однако в некоторых случаях может вызвать угнетение дыхательного центра у новорожденного и сонливость. После родов дыхание восстанавливается, но дети не сразу берут грудь.

Пентазоцин (фортрал) – показан при обезболивании родов. Оказывает стимулирующее влияние на гемодинамику и оказывает родостимулирующее действие. Не обладает выраженным седативным эффектом и не угнетает дыхание. Не способствует наркомании.

Диприван (пропофол). Новый анестетик ультракороткого действия для в/в введения. Является в большей степени гипнотиком. Быстро вызывает

сон, поддерживает выключение сознания на всем протяжении инфузии с быстрым восстановлением сознания после её прекращения.

Для обезболивания в родах не используют *баралгин, спазган* и др. (*угнетают родовую деятельность*).

Лекарства от кашля и насморка. Поскольку многие средства от кашля и насморка содержат неэффективные ингредиенты, причем некоторые являются потенциально вредными, следует избегать их использование вообще, а тем более - при беременности. Некоторые лекарства от кашля, отпускаемые без рецепта, содержат йод. Использование йода (йодидов) и лекарств, содержащих йод, при беременности противопоказано.

Психотропные средства. *«Нет ни одного снотворного или седативного средства, которое бы совершенно не оказывало влияния на новорожденного, и разумно было бы избегать повторных доз любого из этой группы лекарств в период поздней беременности, если для этого нет обоснованных показаний» (Энциклопедия лекарственной безопасности).*

Во время беременности женщина может испытывать чувство тревоги, бессонницу и депрессию. Однако следует по возможности избегать применения лекарств для лечения этих симптомов.

Применение психотропных средств может быть связано с увеличением риска врожденных дефектов. Так, использование диазепама, барбитуратов, элениума и мепробамата приводит к появлению «заячьей губы» и небной расщелины. На более поздней стадии беременности, когда формируются клетки головного мозга, психотропные препараты могут воздействовать на нейромедиаторы и вызывать изменения, которые позднее приведут к функциональным нарушениям и проблемам в поведении ребенка (*нервозность, беспокойство, головные боли, неусидчивость, снижение умственных способностей и др.*). Длительное воздействие бензодиазепинов может вызывать симптомы абстиненции.

При беременности приходится проводить фармакотерапию некоторых хронических состояний, требующих непрерывного лечения.

Астма. По возможности следует избегать применение ГКС в ранний период беременности, а в другое время использовать минимальные эффективные дозы. В целом же ни одно из противоастматических лекарств в нормальных дозах не вредит ни матери, ни плоду. Симпатомиметики (*адrenalин и др.*) могут повредить плоду. β -адреностимуляторы (*сальбутамол, фенотерол и др.*) не следует использовать в поздние сроки беременности (*ослабляют родовую деятельность*).

Эпилепсия. Беременным женщинам больным эпилепсией обычно необходимы такие противосудорожные средства, как например, *карбамазепин, дифенин, вальпроевая к-та и др.*, хотя все эти лекарства являются потенциально тератогенными. Дифенин в 10% случаев вызывает задержку внутриутробного развития, нарушения строения лицевого черепа, аномалии сердца и половых органов, отсутствие ногтей.

В виду невозможности прекращения противозепилептического лечения предпочтение следует отдать более *безопасным в данной ситуации*, барбитуратам и бензодиазепинам (кроме диазепамы).

Диабет. Из гипогликемических препаратов предпочтение отдают инсулину.

Пероральные гипогликемические средства используют у беременных, во-первых, если они успешно применялись до беременности; во-вторых, когда у больной СД гипергликемия ранее корригировалась диетой; в-третьих, если гипергликемия впервые возникла во время беременности и диета не позволяет нормализовать уровень сахара.

Целесообразнее применять *производные сульфонилмочевины*, которые считаются более безопасными, нежели *бигуаниды*. Прием следует прекратить за 4 дня до предполагаемых родов во избежание гипогликемии новорожденных.

Мутагенное действие лекарственных (химических) веществ на плод

Лекарственные вещества могут губительно воздействовать на формирование мужских и женских половых клеток, влияя на эмбрион на стадии формирования половой системы (прогенеза), вызывая при этом хромосомные абберации или мутации генов.

ЛС вызывающие хромосомные аномалии:

1. Цитостатики;
2. Антибиотики, тормозящие синтез белка (*левомицетин, тетрациклины, аминогликозиды*);
3. фенобарбитал;
4. фенотиазины;
5. антифолиевые средства.

Особенности применения и действия лекарств при кормлении грудью

Данные о проникновении лекарственных препаратов и их метаболитов из организма кормящей женщины в молоко необходимо и важно знать для правильного назначения лекарств, решения вопроса о прерывании кормления в связи с опасностью попадания лекарственных средств с молоком матери в организм ребенка. С молоком могут экскретироваться многие группы лекарственных средств, поэтому могут вызвать серьезные побочные эффекты у ребенка (табл. 62, 63).

Основным показателем степени проникновения лекарств в молоко является **коэффициент М/П**, где: М - концентрация препарата в молоке; П - концентрация препарата плазме крови матери.

Молоко представляет собой жировую эмульсию и ЛС концентрируются в липидной фракции молока и могут достигать там даже больших концентраций, чем в плазме. Доля препарата, попавшего к ребенку с моло-

ком матери, растет с увеличением периода полувыведения и снижается с ростом объема распределения препарата в организме кормящей женщины.

Коэффициент молоко/плазма (М/П) не зависит от величины концентрации большинства ЛС в крови, т.к. концентрация препарата в молоке всегда пропорциональна его концентрации в плазме крови, т.е. 1/1.

Для молока и плазмы крови величина $T_{1/2}$ данного ЛС почти всегда одинаковы ($T_{1/2}$ ЛС плазмы = $T_{1/2}$ ЛС молока). Концентрация лекарства в молоке не зависит от объема лактации.

Кроме того, необходимо судить об опасности ЛС для грудного ребенка не только по величине коэффициента М/П, но и учитывать другие показатели, а именно:

1. Степень всасывания лекарственного средства в ЖКТ ребенка. Если препарат не всасывается в организме ребенка при приеме внутрь, то даже наличие значительных концентраций в молоке не приведет к увеличению всасывания и резорбтивным эффектам препарата у ребенка.

2. Токсичность данного лекарственного средства у детей.

3. Способность лекарственного препарата к кумуляции в детском организме (*связывание с белками плазмы, медленное выведение и пр.*).

Чем больше перерыв между приемом лекарства и кормлением, тем ниже концентрация препарата в крови, а, следовательно, и в молоке. Таким образом, кормить следует перед очередным приемом препарата.

Основные механизмы перехода лекарственных средств через эпителий желез:

1. простая диффузия;

2. активная секреция;

3. проникновение через водные поры (*для нейтральных молекул и ионизированных веществ с молекулярной массой <200*).

Степень перехода лекарственных веществ из плазмы в молоко зависит от многих его свойств:

1. молекулярной массы;

2. степени ионизации (рКа), *т.к. рН молока ниже, чем плазмы, значит ионизация оснований несколько выше в молоке, а кислот – в плазме крови. С ростом силы оснований растет проникновение их в молоко и, наоборот - с ростом силы кислот, снижается проницаемость, и скорость перехода;*

3. физико-химических и химических свойств (*в первую очередь растворимости в жирах и кислотности*). *Жирорастворимые препараты быстрее проникают в молоко, чем водорастворимые;*

4. степени связывания с белками плазмы и молока (*препараты, имеющие выраженное сродство к белкам плазмы крови, обычно плохо проникают в грудное молоко*).

В наибольшей степени проникают в молоко жирорастворимые, неионизированные, низкомолекулярные соединения. Кислотные лекарствен-

ные вещества проникают в меньшей степени (*поскольку находятся в плазме крови преимущественно в ионизированном состоянии*), чем слабые основания.

Таблица 62

Лекарственные средства, противопоказанные кормящим матерям

(В.А. Гусель, И.В. Маркова)

Препараты	Побочные эффекты
Цитостатики	Высокая анти-ДНК активность. Поражения кроветворной и иммунной систем. Нарушения роста, дифференциации тканей и органов
Соли лития	Гипотония мышц, гипотермия. Поражения сердца, почек.
Антитиреоидные	Развитие зоба. Поражения щитовидной железы. Лейкопения. Агранулоцитоз
Левомецитин	Угнетение кроветворения
Изониазид	Гепатотоксичность ацетильного производного (<i>ацетируется в молочной железе</i>)
Сибазон (диазепам)	Неврологические расстройства; сонливость; снижение аппетита и, следовательно гипотрофия, гипотензия; эпизодическое апноэ
Метронидазол	Мутагенное и канцерогенное действие. Анорексия, рвота, понос. Угнетение функции костного мозга
Амантадин	Рвота, анурия, кожные сыпи
Наркотические анальгетики	Угнетение дыхания (особенно в неонатальном периоде). Перерыв в кормлении: промедол - 12 ч.; морфина г/х - 24 ч.
Алкалоиды спорыньи	<i>Мать</i> : ингибирование секреции пролактина и снижение лактации. <i>Ребенок</i> : симптомы эрготизма (<i>рвота, диарея, гипотензия, судороги, ослабление сердечной деятельности</i>)

Лекарственные средства, разрешенные кормящим матерям:

1. Пенициллины
2. Цефалоспорины
3. Макролиды
4. Линкомицин
5. Сальбутамол, фенотерол
6. Орципреналина сульфат
7. Прямые (гепарин) и непрямые (дикумарин) антикоагулянты
8. Сердечные гликозиды
9. Анаприлин
10. Октадин
11. Амитриптилин
12. Карбамазепин
13. Димедрол
14. Тавегил
15. Магния сульфат (*внутрь*)

16. Касторовое масло (*некоторые авторы считают, что рициноловая кислота проникает в молоко*)
17. Бисакодил
18. Вяжущие, обволакивающие, адсорбирующие.

Таблица 63

Фармакотерапия кормящих матерей (В.Г. Кукес)

противопоказаны	применять с осторожностью:	могут применяться
Противоопухолевые средства (цитостатики) Соли лития Иодиды Хлорамфеникол Эрготамин Препараты золота Индометацин Тетрациклины Антикоагулянты непрямого действия Эстрогены в больших дозах Витамины А и D в больших дозах Атропин	Аминохинолины Аминогликозиды Бисептол Этамбутол Изониазид Декарис Налидиксовая кислота Новокаинамид и Хинидин Клофелин Диуретики Антидепрессанты (<i>в т.ч. ингибиторы МАО</i>) Бензодиазепины Пероральные противодиабетические средства Антигистаминные Оральные бронхолитики (<i>теофиллин</i>) Эргометрин H ₂ -гистаминоблокаторы	НПВС (<i>ибупрофен, напроксен, парацетамол</i>) Противогрибковые антибиотики Линкомицин Рифампицин Фурадонин. Тиоурацил Тироксин Инсулин Прогестерон Антациды Противорвотные Сенаде Бронхолитики (<i>ингал.</i>) Отхаркивающие Кодеин Интал Препараты железа Витамины В, С

Тестовые задания по теме «Применение, нежелательное действие лекарственных средств при беременности и в период грудного кормления детей»

1. Укажите правильные ответы. Через плацентарный барьер легко проникают следующие вещества и соединения:

5. вещества с низким молекулярным весом
6. вещества с высокой молекулярной массой
7. жирорастворимые соединения
8. водорастворимые соединения
9. «слабые» основания
10. «слабые» кислоты

2. Действие, характеризующее способность вещества вызывать нарушение развития или гибель плода, называется _____ (*впишите недостающее слово*)

3. Укажите правильный ответ. Антибиотики, вызывающие костные аномалии у ребенка в перинатальном и постнатальном периоде:

1. левомецетин
2. эритромицин
3. линкомицин

4. стрептомицин
5. тетрациклин

4. Укажите правильные ответы. К видам отрицательного действия лекарственных средств на организм относятся:

7. аллергические реакции
8. идиосинкразия
9. эмбриотоксическое действие
10. антагонизм
11. синергизм
12. тератогенное действие

5. Действие вещества при его применении в период беременности, приводящее к нарушению развития тканей и органов плода (врожденным уродствам), называется _____ (*впишите недостающее слово*)

6. Свойство лекарственного вещества, приводящее к губительному действию на формирование мужских и женских половых клеток, влияя на эмбрион на стадии формирования половой системы (прогенеза), называется _____ (*впишите недостающее слово*)

7. Укажите правильные ответы. Лекарственные средства, вызывающие хромосомные аномалии:

1. цитостатики
2. фенобарбитал
3. фенотиазины
4. антифолиевые средства
5. антибиотики-пенициллины
6. инсулины
7. антибиотики-макролиды

8. Укажите ошибку. При грудном кормлении в молоко матери в наибольшей степени проникают:

1. жирорастворимые соединения.
2. неионизированные соединения.
3. низкомолекулярные соединения.
4. лекарства – «слабые кислоты»
5. лекарства – «слабые основания»

9. Укажите ошибки. Основные тератогены, абсолютно противопоказаны беременным:

1. актиномицин
2. гормональные контрацептивы (*диэтилстильбестрол; прогестерон*)
3. алкилирующие вещества (*циклофосфамид*)
4. антиметаболиты (*антифолиевые препараты*)
5. радиоактивные диагностические вещества
6. тетрациклины
7. бициллины
8. глюкокортикостероиды

10. Укажите правильные ответы. При беременности возникает высокая потребность в препаратах следующих фармакологических групп:

1. витамины
2. гормоны
3. анальгетики
4. препараты йода
5. препараты железа
6. снотворные

11. Укажите ошибки Факторы, способствующие проникновению лекарств через плаценту:

1. механизмы всасывания
2. растворимость в липидах
3. растворимость в воде
4. степень ионизации и связывания с белком
5. толщина плацентарной мембраны
6. скорость кровотока в плаценте
7. срок беременности

12. Укажите правильные ответы. В обезболивании родов, наиболее безопасны для плода:

1. промедол
2. пентазоцин
3. пропофол (диприван)
4. баралгин
5. спазган

ЭТАЛОНЫ тестовых заданий

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1, 3, 5	7	1, 2, 3, 4
2	эмбриотоксичность	8	4
3	5	9	7, 8
4	1, 2, 3, 6	10	1, 5
5	тератогенность	11	3, 7
6	мутагенность	12	2, 3

Приложение 1. (Литвинов С.А., 2007)

Лекарственные формы препаратов для детей (pro infantibus/for children)

Препарат	Лек. форма	Дозирование и способ применения
1. Холинергические средства		
Прозерин (Proserinum) pro infantibus	Gran. 60,0 (0,02)	Содержимое флакона доводят кипяченой водой до метки «100 мл» (в 1 ч.л./ 1мг). РД=СД <ul style="list-style-type: none"> • до года по 0,001 • 1-3 лет – 0,002 • 3-4 – 0,003 • 5-6 – 0,005 • 10-14 – 0,01
Тифен Tipheni pro infantibus	Dr. 0,003 № 25	Н-холиноблокатор Внутрь (не разжевывая) 2-3 раза после еды
2. Адренергические средства		
Галазолин (Halazolinum) pro infantibus	Sol. 0,05 % -10 мл	Закапывать в каждую половину носа по 1-2 капли 2 раза в день. Не назначается до 1 года !
Ксимелин	Аэрозоль 15мл 0,05 мг/мл	Средство от насморка детям от 2 до 6 лет по 1 порции спрея в каждую ноздрю 1-3 раза в сутки. Применять не более 7 дней.
Називин pro infantibus	Sol. (капли) 0.01% 5мл 0.025% 5мл 0.005% 5мл	<i>Показания:</i> Острый ринит (в т.ч. аллергический), вазомоторный ринит, параназальный синусит, евстахиит, средний отит. <ul style="list-style-type: none"> • Интраназально. детям: младенцам до 4 нед – по 1 капле 0,01% раствора 2–3 раза в день; <i>Для обеспечения точности дозировки флакон Називина® 0,01 % раствора имеет градуированную пипетку с отметками количества капель.</i> <ul style="list-style-type: none"> • с 5-й недели жизни и до 1 года – по 1–2 капли 2–3 раза в день, • от 1 года до 6 лет – по 1–2 капли 2–3 раза в день 0,025% раствора. взрослым и детям старше 6 лет – по 1–2 капли в каждый носовой ход 2–3 раза в день 0,05% раствора.

«Назол Бэби»	Sol. (капли в нос) 0.125% -15мл	<ul style="list-style-type: none"> • Детям до 2 лет: по 1-2 кап. • от 2 до 6 лет: по 2-3 капли • Продолжительность лечения не более 3 дней. • Детям до 1 года использовать строго по назначению врача.
Нафтизин (Naphthyzinum) pro infantibus	Sol 0,05%-10 мл	<ul style="list-style-type: none"> • Закапывать в каждую полость носа по 1-2 капли 2 раза в день. • Не назначается до 1 года !
Тизин for children	Sol. (капли) 0.05% -10 мл	Ринит, фарингит, синусит, сменная лихорадка, для уменьшения отека слизистой носа детям старше 6 лет – по 2–4 капли (0,1%), детям 2–6 лет – по 2–3 капли. Использовать по необходимости, но не чаще 1 раза в 4 ч. Применять не более 3–5 дней
3. Средства для общей и местной анестезии		
«Калгель» («Calgel») pro infantibus	10,0 (не содержащий сахара, зубной гель содержит 0,33% лидокаина гидрохлорида и 0,1% цетилпиридиния хлорида)	Прим. при прорезывании зубов у детей с 3-месячного возраста. Небольшое количество геля наносят на кончик чистого пальца и осторожно втирают в воспаленный участок десны ребенка, при необходимости возможно повторное нанесение с интервалом не менее 20 мин, но не чаще 6 раз в сутки.
Натрия оксibuтират (Natrium oxybuturatum) pro infantibus	Sir. 5 %- 400 мл	По 1 ст. ложке 3 раза в день (школьнику)
4. Снотворные и седативные препараты, нейролептики, транквилизаторы		
Азалептин (Клозапин) Azaleptinum pro infant.	Gran. в одноразовом пакетице 0,5	Внутрь (гранулы из одноразового пакета разводят в 5–10мл воды), после еды 2-3 раза в день (при психозах, агрессивности, расстройства сна). РД для детей 6–8 лет – 5–10 мг, 8–15 лет - 10–20 мг, СД для детей 6–8 лет – 15–30 мг; 8–15 лет - 30–60 мг. ВСД для детей – 100 мг.
Аминазин (Aminazinum) pro infantibus	Tab. 0,01 obductae № 50.	По 1 табл. 1-2 раза в день
Бензонал (Benzonalum) pro infantibus	Tab. 0,05 № 30	Внутрь 3 раза в день при эпилепсии
Кислота вальпроевая (конвулекс) Ac.valproici pro infantibus	Sir. Ac.valproici 100 мл	1 мл сиропа/50мг вальпроата натрия. Внутрь после еды. СД 20-50 мг/кг

Кислота глутаминовая (Ac. Glutaminici) pro infantibus	Gran. 10,0	Готовят суспензию (довести водой до метки 100 мл). Внутри по 10-25 мл 2-3 раза в день.
Мезапам (Mezepamum) - Медазепам pro infantibus	Gran. 0,02 <i>одноразовый пакетик с 1 г гранул для приготовления оральной суспензии содержит 2 мг мезапама гидрохлорида</i>	Гранулы из одноразового пакета размешивают в 1 ч. л. (5 мл) воды, подогретой до температуры тела. 1 мл полученной суспензии содержит 0,4 мг мезапама. Разовая доза детям • от 1 до 2 лет - 1 мг (2,5 мл), суточная - 2-3 мг (5-7,5 мл); • от 3 до 6 лет - 1-2 мг (2,5-5 мл) и 3-6 мг (7,5-15 мл); • от 7 до 10 лет - 2-8 мг (5-20 мл) и 6-24 мг (15-60 мл) соответственно.
«Пассифит» («Passifitum») for children	Sir. 100 мл	Детям с 12 лет по 5 мл 2-3 раза в сутки; При нарушении сна – 10-15 мл 30 мин. до сна
Сибазон (Sibazoni pro infantibus)	Tab. obductae 0,001 (0,002) № 20	Внутри по 1 табл. 2 раза в день. (при истерии) . СД-10 мг.
Сонапакс (<i>меллерил</i>) Sonapax pro infantibus	Susp. 0,2%-100 мл	В 1 мл/ 2 мг. Внутри 2-3 раза в день.
Фенобарбитал (Phenobarbitalum) pro infantibus)	Tab. 0,005 № 6	Детям (за 30-40 мин до еды - 2 раза в день) в возрасте до 6 мес - разовая доза 5 мг, 6 мес - 1 год соответственно - 10 и 20 мг, 1-2 года - 20 мг, 3-4 года - 30 мг, 5-6 лет - 40 мг, 7-9 лет - 50 мг, 10-14 л. - 75 мг.
5. Наркотические анальгетики		
Налорфин (Nalorphinum hydrochloridum) pro infantibus	Sol. 0,05 % - 1 мл	• В/в или В/м по 0,2-0,5 мл, предварительно растворив 1мл в 5 мл-5% р-ра глюкозы
6. Ненаркотические анальгетики (НПВС, антипиретики)		
Анальгин (Analginum) pro infantibus	Tab. 0,1 № 10	Внутри 2-3 раза в день после еды. РД (СД): 0,05 (0,15) – до года; 0,1 (0,3) – от 1-3 лет; 0,2 (0,6) – 5-6 лет; 0,3/0,5 (0,9/1,5) – 10-14 лет
	Supp. rect. 0,1 № 6.	
Бутадион (Butadionum) pro infantibus	Tab. obductae 0,05 № 10	Внутри 3-4 раза во время еды
Ибуфен (ибупрофен) pro infantibus	Susp. 2%-100 мл (ибупрофен 100 мг)	Как жаропонижающее: при простудных заболеваниях, ОРВИ, гриппе, ангине (фарингите), детских инфекциях, сопровождающихся лихорадкой, поствакцинальных реакциях. Как болеутоляющее при зубной боли, болезненном проре-

		<p>зывании зубов, головной боли, мигрени, невралгии, боли в мышцах, суставах, при травмах и ожогах.</p> <p>Внутрь, после еды по 5–10 мг/кг массы тела 3–4 раза в сутки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>детям в возрасте 6 мес–1 год</u> (7–9 кг) – 2,5 мл (50 мг) 3 раза в сутки, максимальная СД – 7,5 мл (150 мг). • <u>1–3 года</u> (10–15 кг) – 2,5мл (50 мг) 3–4 раза в сутки, максимальная СД – 7,5–10 мл (150–200 мг). • <u>3–6 лет</u> (16–20 кг) – 5мл (100 мг) 3 раза в сутки, максимальная СД – 15мл (300 мг). • <u>6–9 лет</u> (21–30 кг) – 5 мл (100 мг) 4 раза в сутки, максимальная СД – 20мл (400 мг). • <u>9–12 лет</u> (31–41 кг) – 10мл (200 мг) 3 раза в сутки, максимальная СД – 30мл (600 мг). • <u>старше 12 лет</u> (более 41 кг) – 10мл (200 мг) 4 раза в сутки, максимальная СД 40мл (800 мг).
«Калпол» («Calpol») for children	Susp 70 (100)мл Supp. rect. 0,125 № 6	<p>70мл (120мг/5мл), в комплекте с мерной ложкой.</p> <p>Внутрь, запивая большим количеством жидкости, через 1-2 ч после приема пищи, до 4 раз в сутки с интервалом 4 ч и более.</p> <p>Детям 6-12 лет - 10-20 мл; от 1 до 5 лет - 5-10 мл; 3 мес-1 год - 2,5-5 мл.</p>
Кислота ацетилсалициловая (Ac. acetylsalicylicum) Children's aspirin	Tab. 0, 1 № 10 (табл. жеват. детские)	<p>РД для детей до 1 года - 0,05 г, 2-х лет - 0,1 г, 3-х лет - 0,15 г, 4-х лет - 0,2 г, с 5 лет - 0,25 г; суточная доза - 0,2 г на 1 год</p>
«Коделак фито» «Codelac phyto» pro infantibus	Sir. 50 (100) мл	<ul style="list-style-type: none"> • от 2 до 5 лет - 5 мл/сутки; • от 5 до 8 лет – 10 мл/сутки; • от 8 до 12 лет – 15 мл/сутки; <p>Суточную дозу разделить на 2-3 приема.</p>
«Лорейн» («Lorein») (Парацетамол + Фенилэфрин + Хлорфенамин)	Sir. 118 мл	По 1 ч.л. 3 раза в день (при появлении симптомов гриппа)
Мотрин (ибупрофен) pro infantibus	• Susp. 60 и 120 мл	• (!) Контролируемые кли-

	<p>для приема внутрь (100 мг/5 мл) во флаконах с мерным стаканчиком;</p> <ul style="list-style-type: none"> • капли 15 мл. для приема внутрь 50 мг/1,25 мл во флаконах с пипеткой 	<p>нические исследования применения Мотрина у детей не проводились</p>
«НАЙЗ» (нимесулид) «Nise» pro infantibus	Susp. 60 мл (50 мг/5 мл)	<ul style="list-style-type: none"> • Детям – по 1,5 мг/кг массы тела 2–3 раза в сутки. • Макс. доза не более 5 мг/кг/сутки.
Нурофен (Nurofen) pro infantibus	Susp. 100мл 100мг/5мл	<p>Суспензия для приема внутрь (с апельсиновым или клубничным вкусом) для детей с 6 мес до 12 лет: ОРЗ, ОРВИ, грипп, постпрививочные реакции и другие заболевания, сопровождающиеся повышением температуры тела; болевой синдром слабой или умеренной интенсивности (зубная боль, невралгия, боль в ушах и горле и др.).</p>
	Sir. 100 мл.	<ul style="list-style-type: none"> • 12 мес. 50 мг (2.5 мл) 3-4 раза/сут • 1-4 года 100 мг (5 мл) 3-4 раза/сут • 5-7 лет 150 мг (7.5 мл) 3-4 раза/сут • 8-10 лет 200 мг (10 мл) 3-4 раза/сут • 11-12 лет 250 мг(12.5 мл) 3-4 раза/сут • 12-15 лет 300 мг (15 мл) 3-4 раза/сут
Ортофен (Ortophenum) pro infantibus	Tab. obductae 0,015 № 10	<p>При ревматизме (курс 5-6 недель, № 100): по 1 табл. 3 раза в день сразу после еды. СД:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-7 лет – 0,075 • 7-12 лет – 0,1 • 12-15 лет – 0,15.
«Панадол» (Panadolum) pro infantibus	Susp. 100 мл Supp. 0,125 № 10	<p>Суспензия: внутрь, детям от 3 мес. до 1 года назначают по 1/2-1 мерной ложке на 5 мл, детям от 1 года до 6 лет - 1-2 мерные ложки (5-10 мл), от 6 до 12 лет - 2-4 мерные ложки (10-20 мл). При необходимости назначают повторно каждые 4 ч, но не более 4 доз в сутки.</p>
Парацетамол (Paracetamolum) for children	Supp. rect. 0,05 (0,1) № 10.	<p>В прямую кишку по 1х1-2 раза в день. После приема нахо-</p>

	Susp. 100,0 Sir 50 мл	дится в постели 30-40 мин. Для детей с 3-х месяцев. В 5 мл/120 мг. РД – 10-15 мг/кг массы тела ребенка. Максим. сут. доза – не более 60 мг/кг. Как жаропонижающее не более 3 дней
«Проходол Бэби» «Prochodolum» for children	Susp. 2,4% - 100,0	Внутри по 5 мл 2-3 раза в день.
«Спаздолзин» (метамизол натрий) «Spasdolzin» for children	Supp. rect. 0,1 (0,2) № 6	По 1 х 3 раза в день. 5-6 лет: 0,2 (0,6); 7-9 лет: 0,25 (0,75); 10-14 лет: 0,3 (0,9-1,5)
«Тайленол» детский от простуды «Children's Tylenol»	Sir. cold 120 (60) ml.	5 мл сиропа /парацетамол 160 мг псевдоэфедрина гидрохлорид 15 мг декстроторфана гидробромид 5 мг ; хлорфенамина малеат 1 мг
«Тайленол» для младенцев «Infant's Tylenol»	Susp. 15 мл	Суспензия -капли для приема внутри: 0.8 мл содержит 80 мг парацетамол
«Фервекс» («Fervex») for children	Гранулят в пакетиках № 6 для внутреннего применения	Детям 6-10 лет - по 1 пакетик порошка для приготовления детского раствора 2 раза в сутки; 10-12 лет - по 1 п.х 3 раза в сутки; 12-15 лет - по 1 п. х 4 раза в сутки. Интервал между приемами препарата должен составлять не менее 4 ч.
«Цефекон Д» «Cefeconum D» for children	Supp. rect. № 10	Максимальная суточная доза - 0,04 г/кг, курс лечения - 3 дня в качестве жаропонижающего
«Эффералган» («Eferalgan») for children	Supp. rect. 0,08 № 6 Sir. 100,0	
7. Психостимуляторы, ноотропы, адаптогены		
Кофеина бензоат натрия (Coffeinum-natrii benzoas) pro infantibus	Tab. 0,075 №10 Sol. 10% pro inject 1 (2) ml. №10.	<ul style="list-style-type: none"> • Внутри 2-3 раза в день • П/к в зависимости от возраста - по 0,25-1 мл 10% раствора 1-3 раза в день.
Пирацетам (Pyracetamum) pro infantibus	Tab obductae 0,2 № 60 Gran. д/р-ра для приема внутри, 56 г, фл.150 мл	<ul style="list-style-type: none"> • Для детей при приеме внутри доза составляет 30-50 мг/кг/сут в 2-3 приема. • Курс не менее 3 недель. по 2-3 раза в год. • СД – 2,4 г. при любом способе применения. • не рекомендуется назначать детям до 1 года
Эфедрина гидрохлорид (Ephedrinum hydrochloridum) pro infantibus	Tab. 0,01 № 10	Внутри по 1 таб. 2 раза в день

8. Средства, влияющие на функцию системы пищеварения

Абомин (Abominum) pro infant.	Tab. 10.000 ED	Ферментный препарат. Внутрь во время еды по 1 таблетке 3 раза в день. Курс 1 - 2 мес.
«Аллохол» («Allocholum») pro infantibus	Tab. obductae № 30	Детям до 7 лет дают по 1 таблетке, старше 7 лет - по 2 таблетки 3 раза в день
«Апonti» («Aponti» pro infantibus)	Aponti-40 и Aponti-80 (сбалансированная диетическая смесь)	Состав: гидролизат коровьего молока без фенилаланина, минеральные вещества, микроэлементы и витамины. Aponti-40 , для лечения фенилкетонурии у грудных детей. Aponti-80 для детей старшего возраста.
«Бебинос» («Babynos») pro infantibus	Gut. 30 мл	Метеоризм и спазмы ЖКТ у грудных детей (в т.ч. связанные с переходом на искусственное вскармливание), детей младшего и школьного возраста (1 мл/24 кап.) для приема внутрь для детей содержит: <i>жидких экстрактов (1:1) из семян фенхеля 320 мг, из цветков ромашки 200 мг и из семян кориандра 200 мг.</i>
«Гутталакс» (Guttalax)	флакон/капельница по 15 и 30 мл в 1 мл (15 кап.) содержится 7,5 мг пикосульфата натрия	<ul style="list-style-type: none"> • детям от 4 до 10 лет – по 5-10 капель • детям старше 10 лет – по 10-20 капель вечером • в возрасте до 4-х лет рекомендуется на ночь 1 капля на 2 кг массы тела
Масло облепиховое Hippophaes oleum in rectocapsules for children	Caps. rect.0,55 № 15	Капсулу смачивают водой комнатной температуры и вводят ректально, после чего больной должен лежать на боку около 30 мин. Дозы: до 6 лет – 0,55 г (1 капсула) 1 раз в день; От 6 до 14 лет – 0,55 г (1 капсула) 1–2 раза в день; старше 14 лет по 2 капсулы) 2–3 раза в день. Курс 14 дней и более
«Плантекс» for children	Гранулы в пакетиках по 5, 20, 30 и 50 грамм для приготовления раствора для приема внутрь	Фитопрепарат: экстракт плодов фенхеля сухой 250 мг Стимулирует пищеварение и уменьшает газообразование, способствуют их отхождению, оказывают спазмолитическое действие. Детям с 2 недель жизни до 1 года - 1-2 пакетика/сут. (5-10 г

		гранул) в 2-3 приема. Детям от 1 года до 4 лет - 2-3 пакетика/сут. в 2-3 приема. Можно применять в течение 1 месяца.
«Смекта» («Smecta»)	Pulv.3,0: № 10 (30) пакетики для приготовления суспензии для приема внутрь	При острой и хронической диареи Детям в возрасте до 1 года назначают 1 пакетик в сутки; от 1 до 2 лет - 2 пакетика в сутки; старше 2 лет - 2-3 пакетика в сутки. Курс лечения - минимум 3 дня. <i>Содержимое пакетика растворяют в детской бутылочке, рассчитанной на 50 мл воды, и распределяют на несколько приемов в течение дня, или тщательно размешивают с каким-нибудь полужидким продуктом: суп, каша, компот, пюре, детское питание.</i>
Фенолфталеин Phenolphthaleini pro infantibus	Tab. 0,01 № 10	Внутрь ребенку 12 лет (СД-0,2). Нельзя детям до 3 лет !
Фламин Flaminum pro infantibus	Гранулы 18.4г в банке 150 мл (<i>бес-смертника песчаного экстракт</i>) для приготовления суспензии для приема внутрь для детей	Желчегонное (холекинетик, холеретик), противовоспалительное,
Эспумизан (Симетикон)	<ul style="list-style-type: none"> • Caps (1 капс./40 мг симетикона) • Emuls. 100 мл (5 мл/40 мг симетикона) 	При чрезмерном газообразовании <ul style="list-style-type: none"> • детям старшего возраста по 1-2 капсуле 3-5 раз в день или 1-2 чайные ложки эмульсии в день • детям раннего возраста - по 1 чайной ложке 3-5 раз в день
9. Средства для парентерального питания		
«Аминовеноз» («Aminovenozum») pro infantibus	Sol. 6% (10 %) 100 мл (<i>дезинтоксикационный раствор для парентерального питания</i>)	Грудные дети получают 1,5-2,5 г аминокислот/кг веса тела/сутки (25 - 41,5 мл/кг веса тела/сутки); маленькие дети - 1,5-2,0 г аминокислот/ кг веса тела/сутки (25 - 33 мл/кг веса тела/сутки)
«Глюковеноз» («Glucovenozum») pro infantibus	Sol. 12,5% - 200 ml	Раствор для парентерального питания
10. Спазмолитики		
Папаверина гидрохлорида (Para-	Tab. 0,01 № 6	• 6 мес-2 лет - по 1/4-1/2

verinum hydrochloridum) for children		табл.; • 3-4 лет - ½ -1 табл.; • 5-6 лет - 1 табл.; • 7-9 лет - 1,5 табл.; • 10-14 лет - 1,5-2 табл.
11. Средства, влияющие на функции органов дыхания		
Бромгексин (Bromhexinum) for children	Sir. 100 ml (5 мл/0,004)	Внутрь, 3 раза в сутки. • подросткам с 14 лет: по 8-16 мг или по 2-3 ч. ложки; • от 6 до 14 лет: по 4-8 мг или по 1-2 ч. ложки; • до 2 лет - по ½ ч. ложки; • от 2 до 6 лет - по ½ -1 ч. ложке.
	Tab. 0,004 (0,008) №10	Детям 3 раза в сутки: 3-4 лет - по 0,002 г, 5-14 лет - по 0,004 г.
«Бромхикум»	Sir 130г	При катаральных заболеваниях органов дыхания, особенно для детей и беременных женщин со сниженными защитными силами организма Применение: • подросткам и детям старшего возраста - по 2 чайных ложки 3 раза в день; • детям младшего возраста - по 1 чайной ложке 3 раза в день; • грудным детям - по ½ чайной ложки 2-3 раза в день.
«Бронхолитин» («Broncholytin») pro infantibus	Sir 125,0	• детям в возрасте от 3 до 10 лет - по 1 мерной ложке сиропа (5 мл) 3 раза в сутки; • старше 10 лет - по 2 мерные ложки сиропа (10 мл) 3 раза в сутки при бронхите • Не рекомендуется применять детям до 3 лет
Бронхомунал (П) pro infantibus	Caps. 0,0035 № 10	• по 1 капсуле (3.5 мг) утром натощак; • старше 12 лет назначают в дозе 7 мг; • детям в возрасте от 6 мес. до 12 лет по 3.5 мг; • Курс - 3 мес.
Лазолван (амброксол). Lazolvanum pro infantibus	Sir 100 мл	Флакон 100мл (15мг/5мл) до 2 лет - 2,5 мл 3 раза в день, старше 5 лет - по 5 мл 2-3 раза в день.
«Микстура от кашля сухая детская»	Порошок в стеклянных детских молочных бутылочках вместимостью 200 мл (с метками) на	Состав: 1) на 1 бутылку 200 мл: экстракта алтеевого корня сухого 4,0, экстракта солодкового корня сухого 1,0, натрия гидрокарбоната,

	13 разовых доз или в пакетиках по 1,47 г. для приготовления раствора	натрия бензоата по 2,0, аммония хлорида 0,5, масла анисового 0,05, сахара 10,0; 2) на 1 пакетик (разовая доза): экстракта алтейного корня сухого 0,3, экстракта солодкового корня сухого 0,075, натрия гидрокарбоната 0,15, натрия бензоата 0,15, аммония хлорида 0,0375, масла анисового 0,0037, сахара 0,75г. Содержимое одного пакетика растворить в 15 мл (1 ст. л) кипяченой и охлажденной воды. Принимать 3-4 раза в день.
«Нео-Кодион» для младенцев («Neo-Codion») pro infantibus	Sir. 180 мл.	100 г сиропа содержат кодеина камфосульфоната 0,14 г (соответствует содержанию чистого кодеина 0,1027 г), а также аскорбиновую кислоту, бромофарм, сироп ипекакуаны и сироп толуанского бальзама
«Пульмекс бэби» («Pulmex baby»)	мазь для наружного применения 20,0 Состав: перуанский бальзам 60 мг; масла эфирные - эвкалиптовое и розмариновое по 50 мг	Антисептическое, противовоспалительное и отхаркивающее средство для местного применения при заболеваниях дыхательных путей. Детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет небольшое количество мази наносить 2 раза/сут на верхнюю часть груди и спины, вдоль средней линии. Слегка втереть до полного впитывания и прикрыть сухой теплой тканью.
Синекод for children	<ul style="list-style-type: none"> • Sir. 200 мл (10 мл/15 мг) • Sol. (капли) 20мл (1мл/5 мг) 	<p><i>Показания:</i> Кашель любой этиологии (в т.ч. подавление кашля в пред- и послеоперационном периоде, бронхоскопии), коклюш. Принимать внутрь, перед едой. Капли: детям от 2 мес до 1 года – по 10 капель 4 раза в сутки; 1–3 лет – по 15 капель 4 раза в сутки; старше 3 лет – по 25 капель 4 раза в сутки. Сироп (мерной ложкой):</p> <ul style="list-style-type: none"> • детям от 3 до 6 лет – по 5мл 3 раза в сутки; • 6–12 лет – по 10 мл 3 раза в сутки; • 12 лет и старше – по 15мл 3 раза в сутки.
«Физиомер назальный спрей» для детей	Physiomer Baby	Противоотечное. Способствует механическому удалению слизи, уменьшает выделения и отечность слизистой оболочки носа. Восстанавливает прохо-

		димосьть носовых ходов, улучшает носовое дыхание. По 1 впрыскиванию 4 раза в сутки в каждый носовой ход.
Флюдитек (Карбоцистеин) FLUDITEC pro infantibus	Sir. 2% -125 мл (20мг/мл)	При бронхите детям старше 5 лет суточная доза составляет 300 мг, (по 1 ч.л./5 мл 3 раза/сут.). Детям от 2 до 5 лет - по 200 мг/сут, (по 1 ч.л. 2 раза/сут). Новорожденным и детям от 1 мес до 2 лет - 20-30 мг/кг/сут в 1 или 2 приема, но не более 100 мг/сут. Курс- 8-10 дней
Экзосурф для новорожденных (Exosurf neonatal)	<i>Порошок во флаконах для приготовления раствора для эндотрахеального введения.</i>	Содержимое флакона растворяют в 8 мл стерильной воды для инъекций и в дозе 5 мл/кг вводят шприцем в эндотрахеальную трубку, интубированным детям, находящимся на ИВЛ.
12. Кардиотонические средства		
Дигоксин (Digoxinum pro infantibus)	Tab 0,0001 № 50	Доза насыщения 0,03 – 0,05 мг/кг индивидуальна! Она вводится в течение 1-2 дней (быстрое насыщение); 3-5 дней (умеренное); 5-7дней (медленное насыщение).
Калия оротат (Kalii orotatis) pro infantibus	Tab. 0,1 № 10	Внутрь 2-3 раза в день за час до еды. СД 10-20 мг/кг. Курс 3-6 недель.
13. Мочегонные средства		
Фуросемид (Furosemidum) pro infantibus	Гранулы для приготовления р-ра д/приема внутри 100 мг - 40 г Пакетики 10 мг	При приеме внутрь средняя разовая начальная доза – 20–80 мг (2 мг/кг) максимальная – не более 6 мг/кг.
14. Антибиотики		
Рокситромицин (Roxithromycinum) – <i>Роксигексал и Роксид Кидтаб for children</i>	Tab. 0,05 № 12	По 1 табл. 2 раза в день (при тонзиллите). Средняя доза - 5-8 мг/кг/сут. Курс - не более 10 дней.
Сизомицина сульфат Sisomycini sulfatis pro infantibus	Sol 1 % -2 мл	В/м 3 раза/сутки. СД: детям от 1 года до 14 лет 1-2 мг/кг. Курс 7-10 дней.
Цефаклор (Cefaclorum)/ <i>Альфацет</i>	Caps 0,25 N 20	внутри детям - 20-40 мг/кг/сут в 3 приема; максимальная суточная доза - 1 г.
Цефалексин (Cefalexinum) pro infantibus	<i>Порошок во флаконах (2,5) для приготовления суспензии.</i>	Содержимое флакона + 80 мл дистил. воды. 1мл/25 мг; 1 ч. ложка/125 мг. СД: 25-50 мг/кг на 4 приема. Курс 7-14 дней.
Эритромицин Erythromycini for children	Supp. rect. 0,1 (0,05)	Ректально детям: 1-3 лет – 0,4/сут; 3 - 6 лет – 0,5/сут;

		6-8 лет – 0,75/сут; 8-12 лет - до 1 г/сут, Суточная доза делится на 4 приема и вводится через каждые 4-6 ч.
15. Сульфаниламидные препараты, хинолоны, нитрофураны		
«Бактрим» («Biseptol-120») pro infantibus	Tab. № 20	Внутрь по 2 x 2 раза (детям 2-5 лет). Внутрь по 4 x 2 раза (детям 6-12 лет). Курс 7 дней.
Нифуроксазид (Nifuroxazidum) pro infantibus	Sir. 50 мл.	<ul style="list-style-type: none"> • Сироп: внутрь во время еды по 0,5 - 2 ч.л. 3 раза в день (<i>при гнилостных, паразитарных, хронических воспалениях кишечника</i>). • Курс 5-6 дней
	<i>Susp. 90 мл, (5 мл/220 мг нифуроксазида)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Суспензия: перед применением флакон необходимо тщательно взболтать. • Детям в возрасте 2–6 месяцев по 2,5–5 мл (1/2 – 1 ч.л.) 2 раза в сутки; • от 6 месяцев до 6 лет по 5 мл (1 ч.л.) 3 раза в день; • старше 6 лет по 5 мл 4 раза в день.
Фурадонин (Furadoninum) pro infantibus	Tab 0,03 № 30.	По 1 табл. 3-4 раза в день после еды. Запить обильно водой. Курс 5-8 дней.
Фуразолидон (Furazolidonum) pro infantibus	Gran. 50,0	Содержимое флакона (по 150 мл) растворяют в кипяченной теплой воде. Назначают по 4 раза в день после еды детям до 1 года в разовой дозе 4 мл; 1-2 лет по 4 - 5 мл, 3- 4 лет по 6-7 мл, 5- 6 лет по 7,5- 8,5 мл. <i>Перед употреблением взболтать!</i>
Хлорхинальдол (квезил) Chlorchinaldoli pro infantibus	Tab. obductae 0,03 №20	Антибактериальное, противогрибковое, антипротозойное. При дизентерии – по 1 таб. 3 раза в день после еды. Курс 3-5 дней.
Этазол-натрия Aethazoli-natrii pro infantibus	Gran. 60,0	Растворяют содержимое банки (60 г) в свежekiпяченной воде температуры 30 - 40 С. Уровень воды доводят до метки 100 мл, периодически взбалтывая в течение 30 мин. Назначают каждые 4 часа. На один прием: детям в возрасте 1 года - 5 мл (0,1 г); 2 года - 10 мл (0,2 г); 3 - 4 года - 15 мл (0,3 г);

		5 - 6 лет - 20 мл (0,4 г). Курс лечения 7 - 10 дней
16. Противовирусные препараты		
«Анаферон» (Anaferonum) детский for children <i>очищенные антитела к гамма - интерферону человека (смесь гомеопатических разведений C12, C30 и C50)</i>	Tab. сублингвальные 0,3 № 20	Грипп, ОРВИ (ринит, фарингит, ларингит, трахеобронхит), герпетическая, вторичные иммунодефицитные состояния различной этиологии (лечение). Сублингвально, РД - 1 табл. за 20 мин до или после еды. Детям от 6 мес. до 3 лет 1 табл. растворить в 5-15 мл питьевой воды и дать выпить. <i>Для лечения:</i> первые 2 часа - по 1 табл. каждые 30 мин (5 приемов), затем еще 3 табл. через равные промежутки времени (всего в первые сутки принять 8 табл.).
Бонафтон (Bonaphthonum) pro infantibus	Tab. obductae 0,025 № 10	Внутри ч/з час после еды по 1 таб. 3-4 раза в день (табл. не разжевывать). При вирусных заболеваниях кожи.
«Виферон-1» pro infantibus (α2 интерферон 150.000 МЕ; вит. Е, С)	Supp. rect № 10	Инфекционно-воспалительные заболевания у новорожденных (недоношенных) детей, возрастом более 34 нед. – по 1 супп. 2 раза в сутки; возрастом менее 34 недель – по 1 супп. 3 раза. <i>Рекомендуемое количество курсов:</i> ОРВИ (1), пневмония бактериальная (1-2), хламидиоз (1), сепсис (2-3), менингит (1-2), герпетическая инфекция (2), энтеровирусная инфекция (1-2), цитомегаловирусная инфекция (2-3), микоплазмоз (2-3). Перерыв между курсами – 5 дней
«Гриппферон»	Sol. (капли в нос) 10мл 10.000 МЕ/мл	Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у детей и взрослых. <i>Интраназально.</i> При первых признаках заболевания гриппом, ОРВИ: • новорожденным и детям до 1 года – по 1 капле 5 раз в день (РД – 1000 МЕ; СД – 5000 МЕ); • детям от 1 до 3 лет – по 2 капли 3-4 раза в день (РД – 2000 МЕ, СД – 6000-8000

		МЕ); • от 3 до 14 лет – по 2 капли 4–5 раз в день (РД – 2000 МЕ, СД –8000–10000 МЕ)
Дибазол (Dibazolium) pro infantibus	Tab. 0,004 № 10	Для профилактики гриппа утром, по 1 табл. 1 раз в день, натощак.
	Supp. rect. cum Dibazolo 0,002 pro infantibus № 6	Гипертонический криз: по 1 супп. 2 раза в день
17. Противогрибковые средства		
Леворидон (Levoridonum) pro infantibus	Gran. 2500 мкг/г (125000 ЕД/г)	При кандидозе слизистой ротовой полости детям от 3 до 10 лет по 125000 ЕД 3–4 раза/сутки; от 10 до 15 лет по 250000 ЕД 2–4 раза/сутки. <i>Курс лечения 7-14 дней, при необходимости повторяют через 5-7 дней.</i>
Нистатин (Nystatinum) (Nystatin granules for children 100000 ЕД/г)	Gran. 2,0/ 100000 ЕД/г гранулы для приготовления раствора для приема внутрь для детей	<ul style="list-style-type: none"> • При кандидозе детям: до 1 года - 100000 ЕД; • от 1 года до 3 лет - 250000 ЕД 3-4 раза/сутки; • старше 13 лет - по 250000-500000 ЕД 3-4 раза/сутки. • СД - 1.5-3 млн ЕД, в тяжелых случаях - до 4-6 млн ЕД. • Курс лечения - 10-14 дней.
18. Противоаллергические и противогистаминные препараты		
Диазолин (Diazolinum) pro infantibus	Dr. 0,05 № 10	Внутрь по 1х3 раза в день после еды
Димебон (Dimebonum) pro infantibus	Tab. 0,0025	При аллергии: детям до 1 года - 5-7,5 мг; от 1 года до 2 лет - 5-15 мг; от 3 до 5 лет - 7,5-30 мг; старше 5 лет - 20-40 мг/сут в 2-3 приема. Курс лечения - 5-12 дней
Димедрол (Dimedrolum) pro infantibus	Tab.0,02 № 6 Supp. rect. 0,01№ 5	от 1 года до 3-х лет - по 0,005 на прием; от 3-х до 4 лет - по 0,01; от 5 до 7 лет - по 0,015; от 8 до 14 лет - по 0,02 Курс - 1-5 дней
Дипразин (пипольфен) Diprazini pro infantibus	Tab obductae 0,005 N10	Внутрь по 1х3 раза в день после еды
Зодак	Sir. 100 мл (5 мг/5 мл)	<ul style="list-style-type: none"> • взрослым и детям старше 12 лет - по 2 мерные ложки сиропа 1 раз в сутки, на ночь. • 6-12 лет - по 1 мерной ложке утром и вечером или по 2 мерные ложки сиропа вечером. • 2-6 лет - по 1 ложке вечером

		или по 1/2 мерной ложке сиропа утром и вечером. <ul style="list-style-type: none"> • детям в возрасте 1-2 лет по 1/2 мерной ложке сиропа утром и вечером. Противопоказан детям до 2 лет (до 6 лет при нарушении функции почек или печени).
Глицирам (Glicyrramum) pro infantibus	Gran. 40,0	1/3 дозирующей ложки гранул растворяют в 20 мл теплой кипяченой воды 2-4 раза в день. Курс 3-30 дней
Кларитин	Sir. 60 мл- 1 мг/мл	<ul style="list-style-type: none"> • внутрь взрослым и детям старше 12 лет - по 10 мг (по 2 ч. ложки 1 раз в сутки); • детям 2-12 лет массой тела менее 30 кг - 5 мг или 1 чайная ложка; • массой тела более 30 кг - 10 мг или 2 ч. ложки 1 раз в сутки.
Кларотадин	Sir. 100 мл (120 мг)	Аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), конъюнктивит, крапивница, отек Квинке, аллергические реакции на укусы: <ul style="list-style-type: none"> • взрослым и детям старше 12 лет по 10 мг (2 чайные ложки сиропа); • детям от 2 до 12 лет - в дозе 5 мг (1 чайная ложка сиропа) 1 раз/сут. ; • при массе тела ребенка больше 30 кг –10 мг раз/сут
Телфаст Telfasti pro infantibus	Tab. obductae 0,03 № 10	Внутрь детям от 6 до 11 лет – по 1 табл. 1-2 раза в сутки
Фенкарол Phencaroli pro infantibus	Tab 0,01 № 20	Внутрь (после еды). Детям в возрасте до 3 лет - по 0,005 г 2 - 3 раза в день; от 3 до 7 лет - по 0,01 x 2 раза в день; от 7 до 12 лет по 0,01 x 2-3 раза в день; старше 12 лет - по 0,025 x 3 раза в день. Курс 10 - 20 дней.
Ципрогептадин (перитол) Cyproheptadini pro infantibus	Sir. 100,0	В 100 мл/ 40 мг перитола. Внутрь по 10-15 мл 3 раза в день. Не назначается детям до 6 мес.
19. Средства, влияющие на процессы свертывания крови		
Кислота аминокaproновая (Ac. aminocaproicum) pro infantibus	Gran. 60,0 для приготовления раствора для внутреннего применения	1 мл раствора/ 0,2 препарата. Внутрь каждые 4 часа при острой кровопотере (РД: 0,1 г/кг)

	ния Флакон с меткой-100 мл, со стаканчиком.	
20. Средства, влияющие на процессы кроветворения		
Кобамамид pro infantibus	Tab. Cobamamidi obductae 0,0001 pro infantibus N 10	Внутрь по 2-3 табл. х 2 раза в день
«Мальтофер» «Maltofer» pro infant. («Мальтофер фол»)	Sir. 150 мл Tab. 0,1 № 30	Капли для приема внутрь: 1 капля = 2,5 мг железа (1мл/50 мг). Сироп: 1 мл/10 мг (1 ложка = 50 мг железа). Таблетки жевательные 100 мг Курс 2 мес. по 1х 2-3 раза. Для лечения: 5 мг Fe/кг/день . Недоношенные дети: ежедневно 1 - 2 капли/кг в течение 3 - 5 месяцев. Дети до 1 года – 10 - 20 капель в день. Дети от 1 года до 12 лет – 20 - 40 капель в день. Дети старше 12 лет, взрослые – 2 – 6 мл (40 – 120 капель) в день. Беременные: 4 – 6 мл (80 – 120 капель) в день. Курс – не менее 2 месяцев.
Феррум-Лек for children	Sir. 100 мл (50 мг/5 мл)	Показания: - лечение латентного дефицита железа; - лечение железодефицитной анемии; профилактика дефицита железа при беременности и в период лактации. при анемии однократно в день: • <i>дети до 1 года</i> 1/2 - 1 доз ложке (2,5 - 5 мл); • <i>дети от 1 года до 12 лет</i> : 1 - 2 д.л. (5 - 10 мл); • <i>дети старше 12 лет</i> и кормящие матери по 2 - 6 д.л. (10 - 30 мл)
21. Противоопухолевые средства		
Проспидин (Prospidinum lyophilisatum) pro infantibus	Лиофилиз. пор. pro injectionibus 0,05	Детям назначают из расчета 3 мг/кг. Первая разовая доза обычно составляет 30 мг, а затем в зависимости от массы тела назначают от 40 до 120 мг на внутривенное введение 5 раз в неделю. Всего делают 25 – 30 инъекций. Общая доза на курс - 1 до 3 г
22. Витаминные препараты		

Аквдетрим (Д 3) for children	Sol.15000ме/1мл 10мл (1 капля/ 500 МЕ витамина Д3)	<p>Профилактика и лечение дефицита витамина Д. Профилактика и лечение рахита, рахитоподобных заболеваний.</p> <p>Профилактика:</p> <p>- <u>доношенные новорожденные</u> с 3-4 недель жизни, до 2-3 лет при правильном уходе и достаточном пребывании на свежем воздухе - 500-1000 МЕ (1-2 капли) в сутки.</p> <p>- <u>недоношенные дети</u>, с 7-10 дневного возраста, близнецы, младенцы, находящиеся в плохих жизненных условиях - 1000-1500 МЕ (2-3 капли) в сутки.</p> <p>Терапевтические дозы:</p> <p>- при рахите ежедневно - 2000-5000 МЕ (4-10 капель), в зависимости от степени тяжести рахита, на протяжении 4-6 недель</p>
«Алфавит Школьник»	Tab. №60	<p><i>Первый в мире препарат для детей, учитывающий взаимодействие компонентов.</i> Состав и дозировка разработаны НИИ питания РАМН для детей в возрасте 7-14 лет.</p> <p>Состав:</p> <p>Таблетка N 1 (вишневый вкус): <u>Витамины</u> С 30 мг; В₁ 0,7 мг; А 300 мкг; Фолиевая кислота 50 мкг; <u>Минералы</u> Железо 10 мг; Медь 0,7 мг;</p> <p>Таблетка N 2 (апельсиновый вкус): <u>Витамины</u> С 30 мг; РР 9 мг; Е 6 мг; В₂ 0,8 мг; В₆ 0,7 мг; А 300 мкг; <u>Минералы:</u> Магний 30 мг; Цинк 5 мг; Йод 50 мкг; Селен 20 мкг.</p> <p>Таблетка N 3 (банановый вкус): <u>Витамины:</u> Пантотеновая кислота 2 мг; ФК 50 мкг; В₁₂ 1,5 мкг; D₃ 0,6 мкг. <u>Минералы:</u> Са 100 мг</p>
«Бiovиталь киндер» «Biovital kinder» pro infantibus	Гель 175,0	<p>Комбинированный витаминный препарат.</p> <p>Показания: период интенсивного роста у детей и подрост-</p>

		ков; интоксикации; стрессовые ситуации; неполноценное и несбалансированное питание.
«Бэбивит» «Babyvit» pro infantibus	Капли для приема внутрь 50 мл (во флаконе с пипеткой-дозатором)	Поливитамин для детей. Профилактика рахита и кариеса у детей в возрасте до 4 лет. Можно назначать новорожденным и грудным детям. По 1 дозе пипетка-дозатора в день.
Кислота аскорбиновая (Ас. ascorbinici) pro infantibus	Tab. 0,025 № 10.	Внутри по 2 табл. x 4 раза (от 7-14 лет)
«Мультабс Бэби»	капли 30 мл	Комбинированный препарат, содержащий комплекс витаминов, необходимых для младенца. <i>Состав 1 мл:</i> А - 300 мкг; D - 10 мкг; С - 35 мг. Детям до 1 года по 1 мл в день внутрь, одновременно с приемом пищи или сразу после него.
«Мультабс» малыш	Tab. № 30	Детям от 1 до 4 лет по 1 таблетке в день. Принимать сразу после еды
23. Гормональные препараты		
Тиреоидин Thyreoidini pro infantibus	Gran. 0,01	Содержимое пакета смешивают с 2-3 чайными ложками воды
24. Регуляторы минерального обмена		
«Кальций плюс» детская формула	Табл. жеват. № 60 <i>Кальций (карбонат, цитрат 250 мг + лактаза 300 ЕД)</i>	Для профилактики рахита по 1 таблетке в день во время еды детям от 2 до 4 лет и по 2 таблетки детям старше 4 лет. Таблетки разжевать
Кальций – Сандоз форте	шипучие табл. 0.5 № 20.	Показания: Остеопороз различного генеза, профилактика деминерализации костей, рахит и остеомаляция (в качестве дополнения к основной терапии), латентная тетания; состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в кальции (беременность и кормление грудью, период интенсивного роста у детей); аллергические состояния (поддерживающая терапия). Внутри, по 500–1000мг/сут, предварительно растворив в 1 стакане воды.
«Кальцинова» for children	Табл. жеват. № 27	Состав: кальция 100мг, фосфора 77мг, вит. А 1000 МЕ, вит. D ₃ 100 МЕ, вит. В6 0,4мг и вит. С 15 мг.

		Внутрь, детям дошкольного и школьного возраста по 4–5 табл. в сутки.
Натрия фторид (Natrium fluoridum) pro infantibus	Таб. 0,0011 (0,0022) № 50	<ul style="list-style-type: none"> • Детям от 2 до 5 лет - по 1,1 мг/сут; • старше 5 лет - по 2,2 мг/сут. Эффективен при регулярном и длительном приеме. Курс не менее 250 дней в год (до 15 лет)
25. Антисептики		
«Драполен»	Крем по 50 и 100,0 (содержит бензалкония хлорид)	<ul style="list-style-type: none"> • профилактика и лечение пеленочной сыпи у детей раннего возраста; • устранение симптомов при небольших ожогах (в т.ч. солнечных)
26. Вяжущие, адсорбирующие, раздражающие средства		
«Деситин»	Мазь 40% -50,0	Дерматопротективное, вяжущее (образует защитное покрытие на коже, уменьшающее воздействие раздражающих веществ). <u>Применение (наружно):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Пеленочный дерматит и сыпь у детей с грудного возраста с покраснением, опрелостью и раздражением кожи; • поверхностные раны, порезы, царапины; • ожоги, в т.ч. солнечные. На вымытую и сухую поверхность наносят 3 или более раз в сутки Не следует использовать мазь при инфицированных поражениях кожи.

С Л О В А Р Ъ

некоторых фармацевтических, фармакологических и клинических терминов и понятий

Агонист рецептора (лиганд) – вещество, которое связывается с эндогенным рецептором и стимулирует (возбуждает) его.

Аллергия лекарственная – повышенная чувствительность к лекарственным средствам, основой которой является иммунный механизм.

Аналгезия – ослабление болевой чувствительности в результате фармакологического или иного воздействия, как правило, не приводящего к подавлению других видов чувствительности.

Аналгетики – лекарственные средства, избирательно ослабляющие или устраняющие боль разного генеза.

Анестезия – отсутствие чувствительности (тактильной, температурной, болевой и др.). Общее название методов обезболивания.

Антагонист рецептора – вещество, которое связывается с эндогенным рецептором, не вызывая его реакции и препятствует взаимодействию агониста с рецептором.

Атеросклероз – хроническая болезнь, характеризующая липоидной инфильтрацией внутренней оболочки артерий эластического и смешанного типов с последующим развитием в их стенке соединительной ткани.

Атриовентрикулярная блокада – частичное или полное нарушение проведения возбуждения от предсердий к желудочкам; возникает на разных уровнях проводящей системы сердца.

Аэрозоль – аэродисперсная система с газообразной дисперсионной средой и свободными твердыми или жидкими частицами дисперсной фазы.

В фармации аэрозоли -лекарственная форма, в которой лекарственные и вспомогательные вещества находятся под давлением газавытеснителя (пропеллента) в аэрозольном баллоне, снабженном клапанно-распылительной системой (дозирующей или недозирующей).

Бактериофаги (*вирусы бактерий*) – большая группа специфических, лекарственных иммунобиологических препаратов, используемых для лечения и профилактики острых кишечных инфекций и гнойно-воспалительных заболеваний.

Батмотропное действие – воздействие экстракардиальных факторов, вызывающих изменение возбудимости сердечной мышцы.

Бигемения (лат.*bigeminus* –двойной) – форма нарушения сердечного ритма, при которой экстрасистола следует за каждым нормальным сердечным сокращением.

Биодоступность – часть принятой внутрь дозы лекарственного вещества, которая достигла системного кровотока в неизменном виде и в виде активных метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания и в результате печеночного метаболизма.

Биотрансформация (*метаболизм*) – комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), способные выводиться из организма.

Брадикардия – пониженная частота сердечных сокращений.

ВОЗ (WHO) – Всемирная Организация Здравоохранения (World Health Organization). Одна из специализированных организаций системы ООН, являющаяся полномочным руководящим и координирующим органом в сфере международной деятельности по охране здоровья. Организация была основана в 1948 году.

Выведение (*элиминация*) – процесс удаления лекарственного средства из организма, который включает в себя его нейтрализацию (биотрансформацию) и собственно экскрецию.

Геморрагия – кровотечение.

Гемостаз (*свертываемость крови*) – защитная реакция организма, в которой принимают участие большое количество различных факторов свертывания плазмы крови, ее элементов и тканей.

Гемостатики – лекарственные средства, способствующие свертыванию крови (остановке кровотечений).

Гиперсомния – повышенная потребность во сне, при этом длительность сна в течение суток может превышать 12 ч.

Гипертоническая болезнь (*гипертензия артериальная*) – устойчивое повышение артериального давления и региональные расстройства сосудистого тонуса.

Гипертонический криз – резкое повышение артериального давления продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней.

Гиперлипидемия – повышенное содержание липидов в крови.

Гиперхолестеринемия – повышенное содержание холестерина в крови.

Глазные капли – стерильные водные или масляные растворы, тончайшие суспензии и эмульсии для инстилляций (лат. *instillation* -введение капель, закапывание) в конъюнктивальный мешок.

Глоссеты – для рассасывания в полости рта (подъязычные).

Государственный реестр лекарственных средств – документ, в который вносятся сведения о разрешенных к применению и производству в стране лекарственных средствах.

Гранулы – твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения в виде агломератов (крупинки) шарообразной, цилиндрической или неправильной формы, содержащих смесь активно действующих и вспомогательных веществ.

Дженерик (*воспроизведенное лекарственное средство*) – лекарственное средство, являющееся аналогом оригинального препарата и поступившее в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальное лекарственное средство.

Доза – определенное количество лекарственного средства, вводимое в организм больного и выражающееся в весовых, объемных и других единицах.

Доклинические испытания – изучение фармакологических (включая токсикологические) и фармацевтических (включая физико-химические) свойства веществ и готовых лекарственных форм.

Драже. Твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на микрочастицы инертных носителей (гранулы, крупинки) с использованием сахарного сиропа.

Дромotropное действие (греч. *dromos*-проводимость) – действие какого-либо фактора, изменяющее скорость проведения возбуждения.

Дуплекс – таблетка повторного действия, в которой находятся две фракции лекарственного вещества: быстродействующая и медленно действующая, отделенная от первой специальным барьерным слоем.

Дурула – таблетка длительного действия, в которой лекарственное вещество заключено в индифферентный, нерастворимый полимерный каркас, имеющий поры, через которые постепенно, медленно вымывается вещество.

Получают путем прессования гранул и частиц, предварительно покрытых желудочно-резистентной оболочкой или прессованием лекарственных веществ в смеси с желудочно-резистентным наполнителем.

Идиосинкразия – генетически обусловленная патологическая реакция на определенный лекарственный препарат.

Ингибиторы метаболизма – вещества, снижающие активность микросомальных ферментов.

Индукторы метаболизма – вещества, повышающие активность микросомальных ферментов.

Инотропное действие – действие какого-либо фактора, изменяющего силу мышечного сокращения.

Инсомния – расстройство, связанное с трудностями начала (засыпания) и/или поддержания сна.

Инсульт – вызванное патологическим процессом острое нарушение кровообращения в головном или спинном мозге с развитием стойких симптомов поражения ЦНС.

Интрасомния – частые ночные пробуждения, после которых пациент долго не может уснуть, и ощущения «поверхностного», «неглубокого» сна.

Инфаркт – участок органа или ткани, подвергшийся некрозу вследствие внезапного нарушения его кровоснабжения.

Инфаркт миокарда – острая болезнь в миокарде как результате одного или нескольких инфарктов (см.) вследствие острой коронарной недостаточности, с многообразием клинических симптомов нарушения сердечной деятельности.

Ишемия миокарда – уменьшение кровоснабжения участка миокарда вследствие ослабления или прекращения притока артериальной крови.

Канцерогенность – свойство, характеризующее способность вещества вызывать злокачественную опухоль.

Капли – жидкая лекарственная форма, содержащая одно или несколько активных действующих веществ, растворенных, суспензированных или эмульгированных в соответствующем растворителе, и дозируемая каплями. Различают капли для внутреннего и наружного применения.

Капсулы – дозированная лекарственная форма, состоящая из твердой или мягкой желатиновой оболочки, содержащей одно или несколько активных действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ. Различают следующие типы капсул: твердые, мягкие, микрокапсулы, пеллеты, желудочно-резистентные. Капсулы могут быть наполнены порошками, гранулами, микрокапсулами, пеллетами, таблетками.

Капсулы глитоидные – это желатиновые капсулы, обработанные формальдегидом. Утрачивают способность разрушаться в кислой (РН=2-4) среде желудка и растворяются только в щелочной (РН =6) среде кишечника.

Мягкие капсулы - цельные капсулы различной формы (шарообразной, яйцевидной, продолговатой и др.) с жидкими или пастообразными веществами.

Твердые капсулы - цилиндрической формы с полусферическими концами, состоящие из двух частей, которые входят одна в другую, не образуя зазоров.

Микрокапсулы - капсулы, состоящие из тонкой оболочки из полимерного или другого материала, шарообразной или неправильной формы, размером от 1 до 2000 мкм, содержащей твердые или жидкие активные действующие вещества с добавлением или без добавления вспомогательных веществ.

Желудочно-резистентные капсулы, обеспечивающие высвобождение лекарственных средств в кишечном соке.

Клиническое испытание – изучение, оценка препарата в специальных клиниках с целью выяснения его эффективности, безопасности, дозировки и преимуществ.

Коллапс – остро развивающаяся сосудистая недостаточность, характеризующаяся падением сосудистого тонуса и уменьшением массы циркулирующей крови с резким снижением артериального и венозного давления, признаками гипоксии головного мозга и угнетением жизненно важных функций.

Коллапс ортостатический – коллапс (см.), возникающий при резком переходе их горизонтального положения в вертикальное или при длительном стоянии.

Кумуляция – накопление вещества в организме.

Ланолин – животный воск, получаемый при промывании шерсти овец; используется как основа различных мазей.

Лекарственная непереносимость – индивидуальная сверхчувствительность при применении терапевтической дозы препарата.

Лекарственная форма – придаваемое лекарственному средству или растительному сырью удобное для применения состояние.

Лекарственные формы для инъекций – стерильные лекарственные формы для парентерального применения в виде растворов, суспензий, эмульсий, а также твердых лекарственных веществ (порошки, таблетки, пористые массы), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением.

Лекарственное вещество – лекарственное средство (см.), представляющее собой индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество, обладающее лечебными или профилактическими свойствами и предназначенное для изготовления готовых лекарственных средств.

Лекарственные средства – вещества, разрешенные Минздравом России для применения с целью лечения, профилактики, диагностики болезней, предотвращения беременности.

Получают из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, микроорганизмов, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий.

К лекарственным средствам относятся также вещества растительного, животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью и предназначенные для изготовления лекарственных препаратов.

Лекарственное средство (новое) – лекарственное средство, применяющееся не более 3 лет после регистрации о промышленном выпуске.

Лекарственное растительное сырье – растительное сырье, разрешенное для медицинского применения.

Лекарственный препарат – дозированное лекарственное средство (см.) в виде определенной лекарственной формы, готовой к применению.

Мази – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны и слизистые оболочки и состоящая из основы и равномерно распределенных в ней лекарственных веществ.

Медула – твердая желатиновая капсула с крышечкой, наполненная микрокапсулами, покрытых жировой оболочкой различной толщины, из которых лекарственное вещество высвобождается на всем протяжении ЖКТ по мере растворения жировых оболочек, что способствует пролонгированию действия.

Мерцательная аритмия – фибрилляция предсердий с полной нерегулярностью интервалов между сердечными сокращениями и силы сокращений желудочков сердца.

Микрокапсулы – твердые, жидкие или газообразные частицы (от 1 – 1000 мкм) лекарственных средств, заключенных в оболочку (нанокапсулы).

Настойки – спиртовые и водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.

Небулайзер (от латинского «*nebula*» - туман, облачко) – технические устройства, позволяющие проводить длительную ингаляционную терапию аэрозолями растворов лекарственных веществ.

Опиаты – природные алкалоиды опия.

Опиоиды – лекарственные средства не природного происхождения, оказывающие сходное опиатам, действие.

Пеллеты (стерильные капсулы, для подшивания п/к) – капсулы, покрытые оболочкой твердые частицы шарообразной формы, содержащие одно или несколько активных действующих веществ с добавлением или без добавления вспомогательных веществ, имеющие размеры от 2000 до 5000 мкм.

Период «полужизни» ($T_{1/2}$) лекарственного вещества – время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме крови на 50 %.

Плацебо («пустышка») – лекарственная форма, предназначенная для клинических испытаний, имитирующая лекарственное средство по форме, цвету, запаху и т.п., содержащая вспомогательные вещества, но не содержащая активного ингредиента.

Пленка глазная – пленка лекарственная, заменяющая глазные капли.

Пленка лекарственная – лекарственная форма в виде полимерной пленки, используемой в качестве внешнего транспортного носителя.

Побочное действие – характеризует способность вещества одновременно с основным терапевтическим эффектом оказывать нежелательное или вредное действие.

Пресомния – трудности начала сна (трудность засыпания).

Подагра – хроническая болезнь, обусловленная нарушением обмена пуринов, характеризующаяся отложением солей мочевой кислоты в тканях с развитием в них воспалительных и деструктивных изменений.

Порошки – твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести.

Постсомния – расстройства, возникающие в ближайший период после пробуждения. Это проблема раннего утреннего пробуждения, сниженной работоспособности, «разбитости».

Почечный клиренс – выведение лекарств с мочой.

Пресомния – трудности начала сна (трудность засыпания).

Привыкание (толерантность) – пониженная реакция организма на повторное применение лекарственного препарата.

Пристрастие – непреодолимое стремление к приему фармакологического или лекарственного средства.

Пролекарства (*pro drugs*) – лекарственные препараты, которые в нативном виде неактивны, а при поступлении в организм после ряда превра-

щений выделяют фармакологически активное вещество, которое и оказывает действие.

Распределение – накопление и проникновение лекарственного вещества в различные ткани, органы и жидкие среды организма.

Реабсорбция – обратное всасывание воды и некоторых растворенных в ней веществ из первичной мочи в кровь, происходящее в почечных канальцах и собирательных трубочках.

Ретарда – таблетка, состоящая из спрессованных микрокапсул, покрытых полимерной оболочкой, растворяющейся при определенных pH среды, обеспечивающих пролонгацию эффекта и всасывание в определенном участке ЖКТ.

Рецепт – один из видов врачебной документации, содержит письменное предписание (в виде обращения) фармацевтисту об изготовлении и (или) выдаче больному избранной лекарственной формы (препарата), а также предписание пациенту о правилах и особенностях приема данного лекарства. *Рецепт – не только врачебный, но и официальный, юридический, финансовый документ.*

Рецепторы клеток – макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определенным химическим веществам (соединениям).

Сборы лекарственные – смесь нескольких видов резаного или крупноизмельченного растительного лекарственного сырья (кроме сильнодействующих растений), иногда с добавлением солей или эфирных масел. Обычно используются для приготовления настоев и отваров.

Сердечные гликозиды – (СГ) - сложные безазотистые соединения растительной природы, обладающие избирательным воздействием на сердце, которое реализуется, главным образом, через выраженный кардиотонический эффект.

Сердечная недостаточность – неспособность сердца обеспечивать адекватное кровоснабжение органов без участия дополнительных компенсаторных механизмов.

Синусовая аритмия – обусловленная колебаниями автоматической активности синусно-предсердного узла и чаще всего связанная с колебаниями тонуса блуждающего нерва.

Сиропы – жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой концентрированный, густой водный раствор различных сахаров с лекарственными веществами, экстрактами, настойками, плодово-ягодными соками или без них.

Слепой опыт – метод сравнительного испытания фармакологического средства с использованием плацебо при условии, что больной не знает об этом.

Сольвеллы – таблетки, предназначенные для приготовления растворов, полосканий и др.

Сон – жизненно важное состояние мозговой деятельности, представляющее собой фазу двуединого цикла «бодрствование – сон». Состоя-

ние с циклически наступающим отключением сознания, сочетающимся с неподвижностью.

Спансула – твердая желатиновая капсула с крышечкой для внутреннего применения, наполненная микрокапсулами, с различным временем растворения и покрытых полимерной оболочкой, растворяющейся при определенной рН среды.

Стенокардия (*angina pectoris*) – форма ИБС, характеризующаяся приступами ангинозной боли продолжительностью от нескольких секунд до 20 минут и более, купирующимися нитроглицерином.

Субинволюция матки – замедленное обратное развитие матки до физиологических размеров после родов или аборта.

Суппозитории – твердая, дозированная лекарственная форма, состоящая из основы и лекарственных веществ, расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела.

Суспензии – жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащую одно или несколько твердых лекарственных веществ, суспензированных в соответствующей жидкости.

Таблетки – твердая дозированная лекарственная форма, предназначенная для внутреннего, наружного или сублингвального применения, получаемая прессованием порошков и гранул лекарственных веществ или смеси лекарственных и вспомогательных веществ. *Различают: непокрытые, покрытые, шипучие, желудочно-резистентные, с модифицированным высвобождением, для использования в полости рта.*

Таблетки для использования в полости рта – обычно непокрытые таблетки, полученные по специальной технологии с целью высвобождения лекарственного вещества или веществ в полости рта и обеспечения местного или резорбтивного действия (таблетки защечные, сублингвальные и др.).

Таблетки желудочно-резистентные (кишечно - растворимые) – таблетки, устойчивые в желудочном соке и высвобождающие лекарственное вещество или вещества в кишечном соке. Получают путем покрытия таблеток желудочно-резистентной оболочкой.

Таблетки с модифицированным высвобождением. Покрытые или непокрытые таблетки, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по особой технологии, что позволяет программировать скорость или место высвобождения лекарственного вещества

Таблетки с пленочным покрытием. Покрытые одним или более слоями различных веществ, такими как природные и синтетические материалы, углеводы, возможно с добавлением поверхностно-активных веществ. Тонкое пленочное покрытие составляет менее 10 % от массы таблетки.

Тахикардия – повышенная частота сердечных сокращений (более 100 в минуту).

Таблетки шипучие – непокрытые таблетки, обычно содержащие кислотные вещества и карбонаты (гидрокарбонаты), которые быстро реаги-

руют в воде с выделением двуокиси углерода; они предназначены для растворения и диспергирования лекарственного средства в воде непосредственно перед приемом.

Терапевтический индекс – мера относительной безопасности вещества. Отражается в виде отношения LD_{50} к ED_{50} .

Тератогенность – свойство, характеризующее способность вещества при его применении в период беременности нарушать развитие тканей и органов плода и приводить к врожденным уродствам.

Токсичность – свойство лекарственного средства вызывать нежелательные биологические эффекты в дозах больших, чем лечебные.

Тромбоз – процесс образования тромба.

Тромбофлебит – воспаление вены с ее тромбозом.

Тромбоэмболия – эмболия (закупорка) сосуда оторвавшимися частями тромба.

Турбохаллер – ингалятор, активируемый дыханием и позволяющий вводить в дыхательные пути лекарственные вещества, находящиеся в порошкообразном состоянии.

Фармакогенетика – особенности метаболизма и распределения лекарственного вещества в организме, определяемые его генотипом.

Фармакодинамика – раздел фармакологии, изучающий совокупность эффектов, вызываемых лекарственным веществом, а также механизмы его действия.

Фармакокинетика – раздел фармакологии, рассматривающий процессы всасывания, распределения, биотрансформации (метаболизма) и экскреции лекарственных (химических) веществ.

Фармакологический комитет – является экспертным органом Министерства здравоохранения РФ и работает под руководством Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники. Основной задачей Фармакологического комитета является рассмотрение вопросов эффективности и безопасности лекарственных средств.

Фармакопейный комитет – является экспертным органом Министерства здравоохранения РФ и работает под руководством Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники. Основной задачей Фармакопейного комитета является подготовка и издание Государственной Фармакопеи Российской Федерации.

Фармакопея – сборник обязательных национальных или региональных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств, с указанием способов изготовления, правил отпуска по рецептам врачей, высших доз, правил хранения и т.п.; может также содержать тексты нормативных актов относительно обращения лекарств, другие информационно-справочные материалы.

Фибринолиз – процесс расщепления фибрина, составляющего основу тромба. Главная функция фибринолиза - восстановление просвета закупоренного сгустком сосуда.

Фильтрация (клубочковая) – совокупность процессов перехода веществ, содержащихся в крови, через стенку капилляра клубочка почки в полость его капсулы, что приводит к образованию первичной мочи.

Холекинетики – лекарственные средства, стимулирующие желчеобразование в печени.

Холеретики – лекарственные средства, способствующие выделению желчи.

Хронотропное действие – действие какого-либо фактора, изменяющее частоту сердечных сокращений.

Широта терапевтического действия – интервал между минимально действующей и максимально допустимой дозой вещества.

Экстракт – лекарственный препарат в форме концентрированного извлечения, вытяжки (водной, спиртовой и пр.) из растительного (реже животного) лекарственного сырья.

Эмбриотоксичность – свойство, характеризующее способность вещества вызывать нарушение развития или гибель плода.

Эмульсии – жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащая две или несколько взаимонерастворимых или несмешивающихся жидкостей, одна из которых эмульгирована в другой.

Эрготизм – хроническое отравление алкалоидами спорыньи.

GCP – надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice). Стандарт для клинических испытаний, охватывающий планирование, проведение, завершение, проверку, анализ результатов, составление отчетов и ведение документации, обеспечивающий научную значимость исследований, этическую приемлемость и полную документированность клинических характеристик терапевтического (диагностического, профилактического) продукта.

GLP – надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice). Набор критериев, соблюдение которых необходимо в качестве основы оценки результатов и выводов лабораторных исследований.

GMP – надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice). Часть системы обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее назначению и требуемым торговой лицензией.

Список литературы

1. Безруких М.М. и др. Возрастная физиология: (Физиология развития ребенка): Учеб. пособие.-М.: «Академия», 2003.-416с.
2. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л., Медицина, 1989.-320с.
3. Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты (краткое руководство для педиатра).-М.: «Алтус», 1999.-70с.
4. Денисов М.Ю. Клиническая педиатрия (курс избранных лекций). М.: «Мокеев», 2003.- 384с.
5. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения (серия «Краткий справочник»).-СПб.: Питер, 2001.- 448с.
6. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний в амбулаторной практике врача-педиатра (рук. для врачей).- М.: 1998, 63с.
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. - 1999. – 518 с.
8. Лепяхин В.К., Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С. Клиническая фармакология с международной классификацией лекарств. 1988.- 444 с.
9. Маркова И.В., Михайлов И.Б., Неженцев М.В. Фармакология. Учебник для студентов педиатрических факультетов.-СПб.: Фолиант, 2001.- 416с.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 2005 . Изд. 15-е.
11. Методические разработки к практическим занятиям по фармакологии. Под ред. И.В. Марковой и В.А. Гусель. Ленинград, 1980, 79с.
12. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Рук. Для практикующих врачей. Под общей ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой.- М.: Бионика, 2002.- 368с. - (Рациональная фармакотерапия: т.1).
13. Острые отравления у детей. Диагностика и лечение. Под общей ред. Т.В. Парийской.- М.: ООО «Издательство АСТ»; СПб.: ООО «Сова», 2004, -254с.
14. Парийская Т.В., Егорова Л.И., Муратов П.А. Острые отравления у детей. Диагностика и лечение.-М.: ООО «Издательство АСТ»,2004.- 254с.
15. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-192с.
16. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей.-М.: ГЭОТАР-Мед, 2004.-834с.
17. Шабалов Н.П. Неонатология (в 2-х т), 2004.
18. Шамсиев С.Ш., Шамсиев Ф.С., Еренков В.А. Фармакотерапия в педиатрии.-2-е изд.-М.: Вузовская книга, 2005.-620с.
19. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). – 2001.- выпуск II.
20. Федеральное руководство для врачей-педиатров по использованию лекарственных средств (формулярная система). – 2007.

Литература, используемая при составлении словаря:

1. Извлечения из терминологического словаря (прилож. к приказу МЗ СССР № 692 от 02.06. 1980).
2. Производство лекарственных средств. Термины и определения (методические указания МУ 64-01-001-2002.- *Распоряжение Минпромнауки России от 15.04.2003 г.*- 57с.
3. Энциклопедический словарь медицинских терминов (издание первое): В 3-х томах. Гл. ред. Б.В. Петровский.- М.: Советская энциклопедия,- 1982.
4. Чекман И.С., Туманов В.А., Горчакова Н.А. Термины в фармакологии и фармации. Словарь. Выща школа, 1989,- 208с.