

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

**А.В. Матвеевко, Е.Л. Головина, М.В. Мелешко, В.Ю. Перфильев,
В.А. Серебрякова, Т.В. Якимова**

РУКОВОДСТВО К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

для студентов, обучающихся по специальности «Фармация»

учебное пособие

ТОМСК
Издательство СибГМУ
2023

УДК 615.2/.3.03(075.8)
ББК 53.52я73
Р 851

Авторы:

**А.В. Матвеевко, Е.Л. Головина, М.В. Мелешко, В.Ю. Перфильев,
В.А. Серебрякова, Т.В. Якимова**

Р 851 **Руководство к практическим занятиям по фармакотерапии:** учебное пособие / А.В. Матвеевко [и др.]. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2023. – 227 с.

В пособии представлены теоретический материал для подготовки к занятиям, вопросы, рассматриваемые в курсе фармакотерапии, классификации современных лекарственных средств, задания по фармацевтическому анализу врачебной рецептуры, материалы для самоконтроля, задания для самостоятельной работы в виде ситуационных и алгоритмических задач.

Пособие содержит перечень вопросов для подготовки к зачету и заданий для аттестации практических навыков, основной и дополнительный списки рекомендуемой литературы, ссылки на электронные ресурсы.

Названия лекарственных средств соответствуют Государственному реестру и являются международными непатентованными названиями (МНН). МНН указаны курсивом.

Учебное пособие по дисциплине «Фармакотерапия» написано сотрудниками кафедры фармакологии СибГМУ в соответствии с Федеральным государственным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по специальности «Фармация».

**УДК 615.2/.3.03(075.8)
ББК 53.52я73**

Рецензенты:

А.И. Венгеровский – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

А.М. Анищенко – д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

Утверждено и рекомендовано к печати Учебно-методической комиссией фармацевтического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол №3 от 12.09.2023).

© Макет издательства СибГМУ, 2023
© А.В. Матвеевко, Е.Л. Головина, М.В. Мелешко,
В.Ю. Перфильев, В.А. Серебрякова, Т.В. Якимова, 2023

Содержание

Список сокращений.....	4
Занятие 1. Введение в клиническую фармакологию. Фармакокинетические и фармакодинамические основы рациональной фармакотерапии.....	5
Занятие 2. Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения	20
Занятие 3. Фармакотерапия инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта	32
Занятие 4. Фармакотерапия заболеваний мочевых путей и почек.....	44
Занятие 5. Фармакотерапия инфекционных заболеваний лор-органов и нижних дыхательных путей.....	55
Занятие 6. Итоговое занятие по темам 1–5.....	72
Занятие 7. Фармакотерапия аллергических заболеваний	76
Занятие 8. Фармакотерапия ревматических заболеваний, подагры и полиневропатий	93
Занятие 9. Фармакотерапия артериальной гипертензии и её осложнений	106
Занятие 10. Фармакотерапия ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда	119
Занятие 11. Фармакотерапия сердечной недостаточности	130
Занятие 12. Итоговое занятие по темам 7–11.....	140
Занятие 13. Фармакотерапия заболеваний эндокринной системы	145
Занятие 14. Фармакотерапия невротических и депрессивных расстройств.....	155
Занятие 15. Особенности применения лекарственных средств у пожилых, детей, беременных и кормящих женщин	166
Занятие 16. Неблагоприятные (нежелательные) побочные реакции при использовании лекарственных средств и их коррекция	185
Занятие 17. Взаимодействие лекарственных средств. Фармакологическая несовместимость	198
Занятие 18. Зачетное занятие по курсу фармакотерапии.....	209
Приложение.....	217
Рекомендуемая литература	226

Список сокращений

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
AV	– атриовентрикулярный узел
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГИНК	– гидразиды изоникотиновой кислоты
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ИАР	– истинная аллергическая реакция
ИБС	– коронарная болезнь сердца
ЛС	– лекарственные средства
МАО	– моноаминоксидаза
МОС	– минутный объем сердца
НПР	– нежелательные побочные реакции
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОРВИ	– острые респираторные вирусные инфекции
ОСН	– острая сердечная недостаточность
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПАР	– псевдоаллергическая реакция
ПЭ	– побочный эффект
РАС	– ренин-ангиотензин альдостероновая система
САС	– симпатoadреналовая система
СД	– сахарный диабет
СДЦ	– сосудодвигательный центр
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ФК	– функциональный класс
ЦНС	– центральная нервная система
ЦОГ	– циклоксигеназа
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЯБ	– язвенная болезнь

Занятие 1
ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ФАРМАКОЛОГИЮ.
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы рациональной фармакотерапии, её фармакокинетические и фармакодинамические аспекты.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

ПОНЯТИЕ О КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ.
РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В РЕГУЛИРОВАНИИ РЫНКА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Понятия «фармакотерапия» и «клиническая фармакология» в реальной медицинской и фармацевтической практике трудно различимы: фармакотерапия дает представление о стратегии применения ЛС при том или ином заболевании, а клиническая фармакология определяет тактику и технологию применения ЛС у конкретного больного. Клиническая фармакология – совокупность методов, применение которых позволяет врачу и провизору максимально обеспечить эффективность и безопасность лекарств у конкретного больного. Фармакотерапия определяет принципы назначения ЛС при определенных заболеваниях.

В клинической фармакологии выделяют несколько разделов: клиническая фармакокинетика, клиническая фармакодинамика, клиническая фармакогенетика, клиническая фармакоэпидемиология и клиническая фармакоэкономика. Фармакотерапия может быть этиотропной, патогенетической, симптоматической и заместительной.

Источники информации о ЛС могут быть разделены на три группы:

- 1) официальные справочники, инструкции и клинические рекомендации по медицинскому применению ЛС,
- 2) коммерческие справочники и рекламные материалы фармацевтических компаний,
- 3) справочники-монографии.

Поскольку инструкции на ЛС, содержащие одну субстанцию, но выпускаемые разными фирмами-производителями могут различаться, в реальных условиях функцию инструкции для специалистов должны выполнять типовые клинико-фармакологические статьи (ТКФС), которые разрабатываются только по международным непатентованным названиям (МНН). Структура ТКФС одинакова для всех ЛС и включает следующие разделы: фармакологическое действие, фармакокинетика, показания к применению, противопоказания, применение с осторожностью, режим дозирования, побочное действие, передозировка, взаимодействие, особые указания.

СТАНДАРТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клинические испытания оригинальных лекарственных средств проходят в 4 фазы:

I фаза – устанавливается переносимость исследуемого ЛС, определяются параметры фармакокинетики при однократном и повторном применении на ограниченном числе здоровых добровольцев (5–10 чел.). Также оценивается взаимодействие ЛС с компонентами пищи.

Во II фазе необходимо доказать в контролируемых исследованиях эффективность и безопасность ЛС на определенном контингенте больных (100–200 чел.), установить оптимальные режимы дозирования. Исследование проводят в сравнении с действием плацебо или эталонным препаратом.

III фаза – расширенные клинические рандомизированные плацебоконтролируемые испытания на больших группах пациентов открытым, простым слепым и двойным слепым методами. Получение дополнительной информации об эффективности и безопасности новых ЛС в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике. Выявляют особенности взаимодействия исследуемого ЛС с другими препаратами, изучают фармакоэкономические аспекты. По результатам этой фазы испытания принимают решение о регистрации ЛС.

Клинические испытания IV фазы проводят с целью изучения возможностей для расширения показаний к применению, а также длительного наблюдения за пациентами, анализируя нежелательные побочные эффекты ЛС в сравнении с другими ЛС.

Этические стандарты клинических испытаний ЛС, известные как качественная клиническая практика (GCP), регулируются несколькими документами: Хельсинская декларация Всемирной медицинской организации от 1964 г., дополненная в 1975, 1983, 1989 гг., Положение ВОЗ для GCP при испытании фармацевтических продуктов, нормы Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и ЛС США (FDA). Согласно этим документам, необходимо получить рецензию этического комитета и информированное согласие пациента о добровольном участии в клинических испытаниях.

ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. СТАНДАРТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, ПОНЯТИЕ О ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

Фармакотерапия в клинической практике должна регламентироваться стандартами медицинской помощи, международными и национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний. В нашей стране разработано и ежегодно переиздается Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система).

Эти документы составляются экспертами на основе методологии доказательной медицины.

Доказательная медицина – это методология принятия решения врачом, основанная на результатах лучших рандомизированных клинических исследований, которые считаются доказательством эффективности и безопасности ЛС при конкретных заболеваниях. Руководство по использованию ЛС адресно направлено врачам, работающим в системе первичной медико-санитарной помощи, и выполняет важнейшую

задачу непрерывного образования, позволяющего самостоятельно решать многие клинические проблемы.

ВИДЫ И ЭТАПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Фармакотерапия может быть этиотропной, патогенетической, симптоматической и заместительной. С профилактической целью также назначают ЛС (антисептики, противовирусные, витаминные). Алгоритм назначения ЛС включает 4 этапа:

- 1) решение о необходимости назначения ЛС, оценка состояния основных функциональных систем больного, переносимости ЛС;
- 2) определение цели назначения ЛС (первичные и вторичные);
- 3) выбор оптимальной группы ЛС и конкретного препарата в необходимой дозе с учетом особенностей пациента;
- 4) изменение проводимой фармакотерапии при её неэффективности или наступлении ремиссии.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Клиническая фармакокинетика – раздел клинической фармакологии, изучающий пути поступления в организм человека, распределение, биотрансформацию и выведение ЛС. Отражением особенности фармакокинетики ЛС считается его концентрация в плазме крови, которая чаще всего напрямую связана с концентрацией ЛС в области молекул мишеней (рецепторов) и определяет в большинстве случаев фармакологические эффекты. Следовательно, фармакокинетические параметры (табл. 1), описывающие концентрацию ЛС в плазме крови, могут быть использованы для индивидуализации выбора ЛС и их режимов дозирования и для обеспечения максимально эффективного и безопасного лечения.

Таблица 1

Клиническое значение основных фармакокинетических параметров

Параметр	Единица измерения	Клиническое значение
Фармакокинетическая кривая	График концентрация-время	Позволяет прогнозировать фармакологические эффекты и выбирать оптимальный режим дозирования ЛС
Период полувыведения ($T_{1/2}$)	ч (реже мин, дни)	Служит для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации (обычно 3–5 периодов полувыведения)
Объем распределения (V_d)	л (л/кг)	Служит для подбора нагрузочной дозы, необходимой для создания эффективной концентрации в плазме
Клиренс (Cl)	л/ч (л/ч/кг) мл/ч (мл/ч/кг) л/мин (л/мин/кг) мл/мин (мл/мин/кг)	Служит для подбора поддерживающей дозы, позволяющей достичь равновесной концентрации в крови. Клиренс более пригоден для оценки выведения ЛС, чем период полувыведения
Равновесная концентрация (C_{ss})	мкг/мл (мг/л) нг/мл (мкг/л)	На фоне равновесной концентрации обычно развивается стабильный клинический эффект ЛС
Время наступления максимальной концентрации (T_{max})	ч, мин	Служит для прогнозирования времени, через которое развивается максимальный фармакологический эффект ЛС

Биодоступность (F)	%	Служит для подбора дозировки ЛС при пероральном применении
Биоэквивалентность	%	Сравнительная величина, показывающая различия в биодоступности различных лекарственных форм ЛС или ЛС, выпускаемых разными фирмами

Характер фармакокинетической кривой зависит от пути введения ЛС. Лекарственные средства вводятся в организм различными путями: через пищеварительный канал (внутри, ректально, сублингвально, трансбуккально) и парентерально (ингаляционно, под кожу, в мышцу, в вену, в артерию, накожно, в полости тела и с помощью трансдермальных терапевтических систем). Выбор пути введения ЛС определяется несколькими факторами:

- временем, необходимым для достижения целей лечения (например, при неотложных состояниях чаще всего применяется внутривенный путь введения);
- сопутствующими заболеваниями (например, после резекции желудка принимаемые внутрь препараты железа не всасываются и должны вводиться парентерально);
- необходимостью создания высоких концентраций в органах-мишенях для повышения эффективности лечения и снижения риска системных нежелательных эффектов (например, применение ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме);
- удобством для пациента (например, применение ректальных свечей при проблемах с глотанием таблеток у пожилых пациентов).

Распределение ЛС в организме зависит от его физико-химических свойств, пути введения, состояния системы кровообращения, количества белков плазмы крови. При снижении количества альбуминов, липопротеидов, α_1 -кислых гликопротеинов для ЛС, имеющих высокую степень связывания с белками, возможно увеличение свободной фракции ЛС с усилением его основного и побочного действий, в том числе в случае одновременного назначения таких ЛС.

Примеры ЛС, активно (более чем на 80 %) связывающиеся с белками плазмы крови: амиодарон, амитриптилин, аценокумарол, ацетилсалициловая кислота, аторвастатин, бетаметазон, варфарин, гепариннатрия, гидрохлоротиазид, глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глипизид, дигоксин, доксициклин, диклофенак, ибупрофен, индапамид, индометацин, ко-тримоксазол, лизиноприл, пироксикам, правастатин, пропранолол, симвастатин, триамцинолон, фамотидин, фениндион, фенофибрат, фторхинолоны, фуросемид, хлорамфеникол, хлорпромазин.

Феномен взаимного вытеснения лекарственных веществ из связи с белком (табл. 2) может привести к увеличению концентрации комбинируемых ЛС в плазме крови и тканях и развитию побочных эффектов в случаях, если:

- комбинируемые лекарственные средства назначаются в больших дозах;
- снижены количество белка в плазме и связывающая способность белков при некоторых заболеваниях печени, почек;
- между комбинируемыми средствами наблюдаются конкурентные отношения за одни и те же участки связывания на альбумине;
- понижена метаболическая функция печени и выделительная – почек.

Примеры комбинаций ЛС,
приводящие к вытеснению из связи с белками одного ЛС другим

ЛС, вступающие в связь с белком	ЛС, вытесняемые из связи с белком
Амиодарон	Антикоагулянты непрямого действия, дигоксин
Гликлазид	Дигоксин
Доксициклин, триамцинолон, гидрохлортиазид, фуросемид, аторвастатин	Антикоагулянты непрямого действия
НПВП	Антикоагулянты непрямого действия, β-блокаторы, сульфаниламиды, кортикостероиды, метотрексат, антидепрессанты, глибенкламид, гликвидон, глипизид, гликлазид, дигоксин, хлорпромазин
Ко-тримоксазол	Пенициллины, антикоагулянты непрямого действия, доксициклин, глибенкламид, гликлазид, глипизид
Фторхинолоны, хлорамфеникол, доксициклин, лизиноприл, фенофибрат, безофибрат	Глибенкламид, гликлазид, глипизид
Хлорпромазин	Антикоагулянты непрямого действия

Метаболизм (биотрансформация) ЛС происходит в печени, почках, кишечнике, коже, легких. Важнейшим органом биотрансформации является печень, поэтому патология печени может вызвать разнообразные изменения фармакокинетики ЛС и влиять на их эффективность и безопасность. Коррекция дозы ЛС при заболеваниях печени может осуществляться по концентрации альбумина в крови. Если концентрация альбумина в сыворотке крови меньше 30 г/л, дозу для ЛС, обладающих «эффектом первого прохождения», уменьшают на 50 %, для ЛС, не обладающих этим эффектом, – на 25 %. Некоторые ЛС могут изменять (ускорять или замедлять) скорость биотрансформации совместно назначаемых препаратов и, соответственно, выраженность их фармакодинамических эффектов. В таблице 3 представлены ЛС индукторы и ингибиторы биотрансформации.

Степень метаболизма ЛС при первом прохождении через печень определяется метаболической ёмкостью ферментов для данного препарата, скоростью метаболических реакций и абсорбции. Если лекарственное вещество применяют перорально в небольшой дозе, а ёмкость ферментов и скорость метаболизма его значительны, то большая часть препарата биотрансформируется при первом прохождении через печень (пресистемная элиминация липофильных ЛС), за счет чего снижается его биодоступность. С увеличением дозы ЛС ферментативные системы, участвующие в метаболизме первого прохождения, могут насыщаться и биодоступность препарата увеличивается.

Примеры липофильных ЛС, обладающих эффектом первого прохождения через печень: амлодипин, ацетилсалициловая кислота, верапамил, имипрамин, метопролол, нитраты органические, пропранолол.

Заболевания печени оказывают существенное влияние на фармакокинетику ЛС. Наиболее значительные изменения происходят при циррозе печени – нарушается кровообращение печени и функция гепатоцитов. При этом особенно изменяются

фармакокинетика и биодоступность ЛС с высоким печеночным клиренсом. Увеличение биодоступности ЛС с высоким печеночным клиренсом при пероральном применении ЛС при циррозе печени объясняется, с одной стороны, снижением их метаболизма, с другой – наличием порто-кавальных анастомозов, по которым препарат поступает в системное кровообращение, минуя печень. В тяжелых случаях, когда снижается концентрация альбумина в крови, перестраивается метаболизм ЛС кислого характера, активно связывающихся с белками (например, глибенкламида), поскольку возрастает концентрация свободной фракции ЛС. В целом при заболеваниях печени клиренс ЛС обычно уменьшается, а период их полувыведения возрастает в результате снижения кровотока в печени и уменьшения их экстракции гепатоцитами, а также увеличения объема распределения ЛС.

Таблица 3

Примеры индукции и ингибирования метаболизма ЛС

ЛС	Эффект	Метаболизируемое ЛС
Инсулин Фенобарбитал	Ускорение окисления	Варфарин, кортикостероиды, дигоксин, хлорпромазин, гризеофульвин, оральные контрацептивы
Бензодиазепины Дифенгидрамин Карбамазепин Кортикостероиды Рифампицин	Ускорение окисления	Дигоксин, глибенкламид и др. синтетические сахаропонижающие средства, антикоагулянты непрямого действия, анаболические стероиды, другие ЛС с высоким печеночным клиренсом
Амиодарон, амитриптилин, изониазид, кетоконазол, кларитромицин, метотрексат и др. цитостатики, метронидазол, моклобемид, омепразол, ранитидин, теофиллин, флуконазол, флуоксетин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин и др. фторхинолоны, эритромицин	Замедление окисления	Параллельно назначаемые ЛС, выделяющиеся из организма в виде метаболитов
Антикоагулянты непрямого действия	То же	Глибенкламид, гликлазид, глипизид

Элиминация ЛС осуществляется главным образом путем почечной экскреции. Функцию почек оценивают по клиренсу эндогенного креатинина. Повышение уровня креатинина в крови может быть симптомом острой и хронической почечной недостаточности, обезвоживания организма, лучевой болезни, гипертиреоза, механических или других поражений мышц, приема некоторых ЛС (фуросемида, метилпреднизолона, леводопы) и у людей, в рационе которых преобладает мясная пища. Клиренс эндогенного креатинина (проба Реберга, скорость клубочковой фильтрации) – показатель эффективности работы почек, и его снижение свидетельствует об их поражении. В норме клиренс креатинина в зависимости от возраста у мужчин – 62–146 мл/мин, у женщин – 52–134 мл/мин. Опасным является снижение клиренса креатинина вдвое и более. С помощью клиренса креатинина рассчитывают дозы ЛС при почечной недостаточности для ЛС с узким терапевтическим диапазоном, выводящихся почками в неизменном виде более чем на 50 %, для остальных – при выведении в неизменном

виде более чем на 75 %. У пациентов с почечной недостаточностью следует избегать назначения ЛС, выводящихся почками в неизменном виде. Кроме того, уремические токсины нарушают связывание ЛС с белками плазмы и замедляют процессы метаболизма в печени, что также влияет на их фармакодинамику.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА

Клиническая фармакодинамика – раздел клинической фармакологии, изучающий локализацию и механизмы реализации фармакологических эффектов ЛС у больного. ЛС вызывают усиление, ослабление или стабилизацию филогенетически детерминированных биологических реакций. Большинство ЛС изменяет функции организма путем взаимодействия со специфическими молекулами-мишенями (рецепторами). Выделяют четыре основных типа циторекцепторов, три из которых расположены на цитоплазматической мембране (ассоциированные с G-белками, ионными каналами и рецепторы – протеинкиназы), четвёртый тип представляет собой внутриклеточные рецепторы – регуляторы транскрипции. Взаимодействие ЛС с циторекцептором – это первичная фармакологическая реакция, которая необходима для развития вторичной фармакологической реакции, связанной с изменением метаболизма функции клеток. Как следствие развивается определенный фармакологический эффект ЛС. Однако действие некоторых ЛС не связано с рецепторами, например, осмотических диуретиков, плазмозаменителей, водно-солевых растворов, комплексообразователей.

Различают следующие варианты фармакологического ответа: ожидаемый фармакологический эффект, гиперреактивность, толерантность, тахифилаксия, идиосинкразия. ЛС могут обладать различными видами действия – главным и побочным, местным, рефлекторным и резорбтивным, прямым и косвенным, обратимым и необратимым, избирательным и неизбирательным, что необходимо учитывать при назначении ЛС. Некоторые ЛС способны к функциональной (антидепрессанты) либо материальной (сердечные гликозиды) кумуляции, что определяет прогноз латентного периода действия, режимы дозирования и профили безопасности.

Знание особенностей фармакодинамики ЛС лежит в основе выбора конкретного ЛС внутри группы в соответствии с принципом совпадения профиля ЛС и профиля (индивидуальных особенностей) пациента. Важным клиническим методом контроля эффективности ЛС считается оценка качества жизни на фоне их применения: работоспособность, побочные эффекты, психическое состояние, социальная активность, половая функция, удовлетворение медицинской помощью. Обязательной процедурой при назначении ЛС врачом или при рекомендации ЛС безрецептурного отпуска фармацевтическим работником является сбор фармакологического анамнеза пациента:

Необходимая для фармакологического анамнеза информация

- Применяемые в настоящее время ЛС.
- Длительность применения данных ЛС.
- Доза и кратность приема данных ЛС.
- Эффективность применяемых в настоящее время ЛС (режим применения, правильность дозирования, техника введения ингаляционных ЛС, развитие толерантности).
- Переносимость (безопасность) применяемых в настоящее время ЛС; определить, как она проявляется (например, под аллергией на нитроглицерин многие пациенты понимают головную боль).

- Лекарственные средства, применяемые ранее в аналогичных ситуациях.
- Причины прекращения приема ранее применяемых лекарственных средств.
- Другие лекарственные средства, применяемые при сопутствующих заболеваниях или с другими целями (оральные контрацептивы).
- Сопутствующая терапия «альтернативными» средствами: фитопрепараты, гомеопатические препараты, БАДы.
- Нежелательные лекарственные реакции при приеме ранее применяемых ЛС.
- Отношение к алкоголю, курению наркотикам, пищевые пристрастия.

Врач и провизор должны уметь формировать у пациента навыки «ответственного самолечения». Под самолечением (по определению ВОЗ) понимают «разумное применение самим пациентом ЛС, находящихся в свободной продаже, в целях профилактики или лечения легких расстройств здоровья до оказания профессиональной врачебной помощи». Следует информировать пациента, что самолечение может быть использовано только при ограниченном числе недомоганий, а ЛС, используемые для самолечения, должны быть только безрецептурными и применяться строго по инструкции. Комплаентность, приверженность лечению – степень соответствия между поведением пациента и рекомендациями, полученными от врача. В отношении лекарственной терапии комплаентность подразумевает своевременный прием точно назначенной дозы ЛС, соблюдение интервалов между приемами, продолжительности лечения, а также любые дополнительные инструкции (например, прием препарата во время еды). Определенная роль в этом отводится и провизору.

ПРИНЦИПЫ СОСТАВЛЕНИЯ КОМБИНАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЯВЛЕНИЙ СИНЕРГИЗМА И АНТАГОНИЗМА ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ И РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Показаниями к комплексной фармакотерапии может быть наличие у больного двух и более разных патологических процессов, каждый из которых требует лекарственного лечения (например, развитие тромбоэмболии легочных артерий у больного с недостаточностью кровообращения на фоне активного ревматизма), либо особенности течения болезни, требующие одновременного проведения как этиотропной, так и патогенетической или (и) симптоматической фармакотерапии.

Целью комбинации ЛС может быть усиление терапевтического эффекта (при недостаточной эффективности одного препарата) или повышение его вероятности (при неполном этиологическом или патогенетическом диагнозе у тяжелобольного), снижение дозы токсического или обладающего нежелательными действиями препарата, а также уменьшение нежелательных побочных эффектов основного лекарственного средства. Усиление терапевтического эффекта, как и снижение дозы лекарства, достигается комбинацией синергистов потенцирующего (гентамицин и амоксициллин) или аддитивного (парацетамол и ибупрофен) действия лекарственных средств, взаимно дополняющих спектр фармакологического действия. Нейтрализация нежелательного действия основного препарата достигается комбинацией его с антагонистами по нежелательному эффекту или со средствами, компенсирующими вызываемые нарушения. С этой целью комбинируют, например, салуретики с калийсберегающими диуретиками (гидрохлоротиазид и триамтерен). Последнее сочетание можно рассматривать как пример синерго-антагонизма.

ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Хронофармакология – раздел фармакологии, изучающий возможность оптимизации режима дозирования ЛС в соответствии с биологическими ритмами человеческого организма. Значительным колебаниям в течение суток подвергаются интенсивность всасывания, транспорта, метаболизма и экскреции различных лекарственных веществ, что оказывает существенное влияние на их фармакокинетику. Почки наиболее активны в утренние и дневные часы, печень имеет два максимума активности (две акрофазы): малую акрофазу в ранние утренние часы и большую – в обеденное время. Подъем артериального давления наблюдается в утренние часы, воспалительные процессы активизируются, напротив, в вечернее время. В период акрофазы клетки органа наиболее чувствительны к ЛС.

Методы хронофармакологии:

- *Превентивный*. Введение ЛС в момент акрофазы корректируемого процесса. Так, при лечении злокачественных новообразований целесообразно принимать большую часть суточной дозы в 20 часов, когда наблюдается максимальная активность опухолевых клеток, а другую, меньшую часть – во второй половине дня, после 14 часов. Нитроглицерин лучше купирует приступ стенокардии утром.

- *Метод незаметного воздействия*. Введение препарата в период батифазы (мини-фазы) способствует тому, что лекарство и орган в наименьшей степени воздействуют друг на друга. В соответствии с данным принципом гепатотоксичные и нефротоксичные препараты лучше назначать вечером, чтобы уменьшить их негативное воздействие на соответствующий орган.

- *Имитационный метод* основывается на установленных закономерностях изменений концентраций веществ в крови и тканях в соответствии с характерным для здорового человека биоритмом. Это используется в терапии различными гормональными препаратами. Например, при инсулинотерапии сахарного диабета профиль поступления ЛС в кровь должен быть максимально приближен к профилю эндогенного инсулина.

- *Метод «навязывания» ритма*. Например, оптимальным считается прием высоких доз преднизолона через день при хронических аутоиммунных заболеваниях.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С КОМПОНЕНТАМИ ПИЩИ

Компоненты пищи, как правило, снижают биодоступность лекарств, принятых внутрь. Поэтому большинство ЛС назначают за 30–40 минут или через 2 часа после еды. Исключение составляют жирорастворимые ЛС для резорбтивного действия (гризеофульвин, витамины А, Д, Е, К) и средства, раздражающие слизистую оболочку желудка (индометацин, фенитион, антипсихотические ЛС фенотиазинового ряда, соли железа, калия, брома). Их принимают сразу же после еды. Особое внимание следует обратить на следующие ситуации, обусловленные взаимодействием ЛС и пищи:

- образование нерастворимых, плохо всасывающихся комплексов алкалоидов и других ЛС, содержащих гетероциклы, с танином чая, кофе; ионов кальция со щавелевой, лимонной, яблочной и жирными кислотами; тетрациклина, хлорамфеникола, ампициллина, оксациллина, салицилатов, фторхинолонов с кальцием, железом, магнием, алюминием;

- инактивация эритромицина при высокой кислотности желудочного сока, создаваемой приемом фруктовых соков, солёностей;

- уменьшение всасывания медленно резорбирующихся лекарств (тетрациклин, дигоксин, ампициллин, изониазид, кальция хлорид) при ускорении перистальтики кишечника, вызванной грубой пищей. Наоборот, пища, богатая углеводами, замедляет моторику кишечника и повышает всасывание и фармакологическое действие указанных выше ЛС;

- усиление всасывания и фармакологического действия высоколипофильных ЛС – гризеофульвина, нитрофурантиона, фенитиона, пропранолола, антикоагулянтов непрямого действия, солей брома, метронидазола, диазепама и др. при одновременном применении с пищей, обогащенной жирами.

Примеры изменения всасывания некоторых лекарственных средств при взаимодействии с компонентами пищи

Повышено	Снижено	Замедлено	Отсутствие изменений
Гидрохлоротиазид	Ампициллин	Дигоксин	Метронидазол
Карбамазепин	Доксициклин	Изосорбида Динитрат	Нитразепам
Метопролол	Изониазид	Парацетамол	Оксазепам
Рибофлавин	Каптоприл	Фенобарбитал	Преднизолон
Спиринолактон	Леводопа	Фуросемид	Амоксициллин
Хлорохин	Эритромицин		
Пропранолол	Цефалексин		

РЕКОМЕНДАЦИИ БОЛЬНЫМ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ПИЩЕВАРЕНИЕ

- Горечи рационально принимать за 15 минут до еды и длительно задерживать их во рту.
- Средства заместительной терапии при недостаточной секреции желудочного сока принимают во время еды или непосредственно перед едой.
- Средства заместительной терапии при недостаточной секреции панкреатического сока и желчи принимают за 5–10 минут до еды.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ДИЕТЫ

- Ингибиторы МАО (пирлиндол, селегелин) и нитрофураны (фуразолидон) недопустимо принимать на фоне рациона, содержащего тирамин (сыр, брынза, сливки, печень цыпленка, маринованная и копченая сельдь, бобы, бананы, пиво). Ингибирование МАО печени прекращает дезаминирование пищевого тирамина, и он, поступая в системный кровоток, проявляет свойства непрямого адреномиметика с развитием гипертонического криза, инсульта, инфаркта миокарда.

- Диуретики, вызывающие гипокалиемию (ацетазоламид, гидрохлоротиазид), принимают в сочетании с диетой, обогащенной калием (картофель, морковь, свекла, фасоль, горох, бананы, овсяная крупа, пшено, говядина, абрикосы).

- Леводопу не комбинируют с продуктами, содержащими в избытке витамин В₆ (фасоль, орехи, авокадо, печень), поскольку его концентрация в крови падает ниже

терапевтического уровня, так как пиридоксин является кофактором периферических декарбоксилаз ароматических L-аминокислот. Напротив, лечение изониазидом требует обогащения диеты витамином В₆, поскольку образующийся при метаболизме гидразон, ингибирует пиридоксалькиназу, уменьшает преобразование пиридоксина в пиридоксальфосфат с развитием симптомов полиневрита.

- Антикоагулянты непрямого действия (варфарин) не сочетают с употреблением в пищу шпината, капусты, богатых витамином К₁, так как это приводит к значительным колебаниям свертывания крови. Чеснок и имбирь понижают агрегацию тромбоцитов и усиливают эффекты антикоагулянтов и антиагрегантов (кислота ацетилсалициловая, клопидогрел).

- Ингибиторы АПФ нельзя совмещать с приемом пищи повышенной солености, их антигипертензивное действие существенно снижается, а употребление продуктов богатых калием (бананы и др.) может привести к гиперкалиемии и развитию аритмии.

- Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин), гиполипидемические ЛС группы статинов нельзя совмещать с приемом сока и плодов грейпфрута, так как, содержащийся в грейпфруте фуранокумарин псорален, угнетает цитохром Р450 и нарушает метаболизм этих ЛС в печени, что сопровождается усилением их главных и побочных эффектов. Кроме того, уменьшается пресистемная элиминация указанных липофильных ЛС и повышается их биодоступность.

- Препараты йода и антитиреоидные средства не рекомендуется совмещать с употреблением в пищу капусты, содержащей прогватрин, который инактивирует йод, но усиливает действие антитиреоидных средств.

- Сердечные гликозиды, сульфаниламиды, антикоагулянты непрямого действия, кофеин, фенитоин, препараты железа, аминофиллин, тетрациклины не рекомендуется одновременно сочетать с пищевыми продуктами, богатыми белком. В результате образуются медленно диссоциирующие комплексы ЛС с белками и их всасывание значительно замедляется.

- НПВС не рекомендуется одновременно сочетать с насыщенными мясными бульонами, поскольку они стимулируют выработку соляной кислоты, повышают всасывание НПВС и увеличивают выраженность их главного и побочного действий.

- Антигипертензивные средства не рекомендуется одновременно сочетать со свеклой, земляникой, калиной, черноплодной рябиной, обладающими аналогичными свойствами и усиливающими действие ЛС.

- Пища богатая клетчаткой замедляет всасывание дигоксина и парацетамола.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Ответить на вопросы с обоснованием.

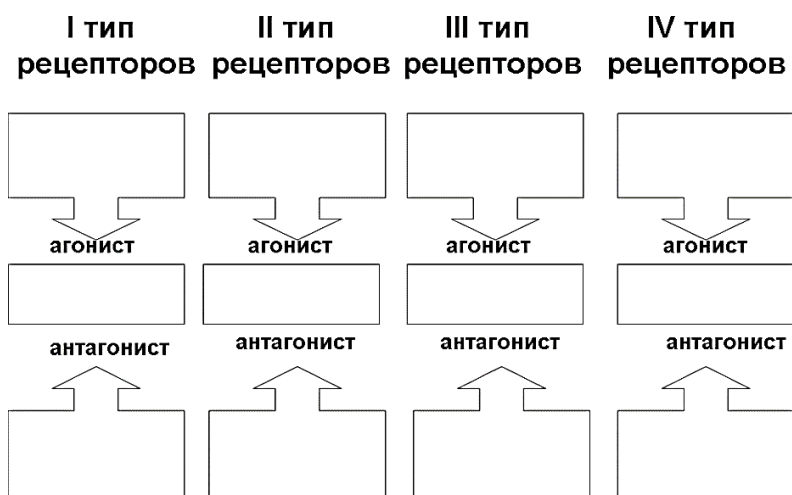
1. Охарактеризовать понятия «доказательная медицина», «формулярная система», «стандарт медицинской помощи».
2. Что такое оригинальные и генерические ЛС? Какими фармакокинетическими параметрами определяется их эквивалентность?
3. Каковы особенности фармакокинетики при различных путях введения ЛС и чем определяется их выбор?
4. Идентичны ли понятия «биодоступность» и «всасывание»? В каких взаимоотношениях они находятся друг с другом?

5. К каким последствиям может привести одновременное назначение в средних терапевтических дозах ЛС, имеющих высокую степень связывания с альбуминами плазмы?
6. Какое НПВС – ацетилсалициловая кислота (рК 3,6) или мелоксикам (рК 7,0) в большей степени будет накапливаться в очаге воспаления?
7. Каким образом можно управлять процессом биотрансформации, какое это имеет клиническое значение?
8. Почему при циррозе печени возрастает период полуэлиминации диазепам, теофиллина, верапамила, фуросемида, повышается биодоступность амлодипина, пропранолола?
9. Как можно с помощью изменения рН мочи ускорить выведение почками лекарственных веществ основного характера, кислого характера? Какие методы используются для изменения рН мочи?
10. Почему у больных амилоидозом почек, сопровождающимся выраженной альбуминурией и гипоальбуминемией, после приема ко-тримоксазола отмечается низкая концентрация его в крови, вдвое укорачивается период полуэлиминации, увеличивается в 3–4 раза почечного клиренса? Какие антибактериальные средства возможно использовать в этой ситуации?
11. Как изменяются всасывание, объём распределения, почечная экскреция ЛС при хронической сердечной недостаточности?
12. Почему глюкокортикоиды при гиперплазии надпочечников назначают около полудня, а при лечении ревматоидного артрита – в утренние часы?
13. В какое время суток оптимально назначать диуретики больным артериальной гипертензией; антикоагулянты и антиагреганты больным ИБС?
14. Какую диету можно предложить больному гипертонической болезнью (ГБ I), в терапии которой решающую роль играют диуретики?

Задание 2. Привести по два примера каждого вида фармакотерапии.

Вид фармакотерапии	Примеры
Этиотропная	Пример 1
	Пример 2
Патогенетическая	Пример 1
	Пример 2
Симптоматическая	Пример 1
	Пример 2
Заместительная	Пример 1
	Пример 2

Задание 3. Привести примеры ЛС, являющихся агонистами и антагонистами различных видов рецепторов, заполнив схему. В центре в прямоугольниках укажите рецепторы, сверху и снизу в стрелках – примеры ЛС, являющихся их агонистами или антагонистами.



Задание 4. Проанализировать взаимодействие ЛС с составными компонентами пищи.

Обсудить результат, механизм взаимодействия, дать рекомендации по рациональному приему ЛС.

Лекарственное средство или фармакологическая группа	Компоненты пищи
1. Алкалоиды (платифиллин)	Танин чая, растительной пищи
2. Ампициллин	Железо фруктов
3. Верапамил	Грейпфрутовый сок
4. Гризеофульвин	Жиры пищи
5. Ингибиторы АПФ	Пищевой натрия хлорид
6. Кальция хлорид	Щавелевая, уксусная и жирные кислоты
7. Леводопа	Бобовые (В ₆)
8. Метопролол	Свекла
9. Ретинол	Жиры пищи
10. Сульфаниламиды	Кислые напитки
11. Тетрациклин, фторхинолоны	Кальций молока
12. Тиамазол	Капуста
13. Фенитоин	Листовые овощи
14. Эритромицин	Кислые напитки

Задание 5. Заполнить в указанных рецептах сигнатуру с учетом времени приема пищи:

1. Rp.: Sol. Calcii chloridi 5% – 200 ml
D. S.
2. Rp.: Extracti Rhodiolae fluidi 30 ml
D. S.
3. Rp.: Tab. Metoclopramide 100 mg N 100
D. S.

4. Rp.: Tincturae Absinthii 25 ml
D. S.
5. Rp.: Susp. "Maalox" 250 ml
D. S.
6. Rp.: Dragee "Festalum" N 20
D. S.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что такое комплаентность? Как может провизор способствовать её улучшению?
2. Какие кинетические параметры необходимо знать для построения фармакокинетической кривой?
3. От каких фармакокинетических параметров (процессов) зависит фармакологический эффект ЛС? Какие понятия отражают взаимосвязь фармакологического эффекта и концентрации ЛС в плазме крови?
4. Каковы фармакокинетические и фармакодинамические основы привыкания к ЛС? Методы профилактики привыкания.
5. Каковы фармакодинамические основы возникновения синдрома отдачи β -адреноблокаторов, антидепрессантов, клонидина, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов и синдрома отмены глюкокортикоидов?
6. Какие вопросы необходимо задать для уточнения фармакологического анамнеза пациенту, обратившемуся в аптеку с просьбой подобрать отхаркивающие средства при наличии у него бронхиальной астмы в сочетании с хроническим гастритом?
7. Какой антибиотик – гентамицин (V_d 0,26 л/кг) или азитромицин (V_d 31,1 л/кг) следует применить для лечения инфекций мягких тканей, гематогенных инфекций?
8. Антикоагулянты непрямого действия являются эффективными средствами профилактики тромбоза. Какие разновидности доз используются при их назначении и с чем это связано? Какие другие ЛС требуют использования аналогичного принципа дозирования?
9. Какие основные методы хронофармакотерапии разработаны в настоящее время? Приведите примеры.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. У больного П., 48 лет, определены фармакокинетические параметры антибиотика пенициллиновой группы короткого действия: период полуэлиминации 4,4 часа (в норме 1,2), общий клиренс 58 мл/мин (в норме 194 мл/мин), почечный клиренс 3,5 мл/мин (в норме 176 мл/мин), концентрация препарата в моче, собранной за 2 часа после внутривенного введения, 0,5 мг/мл (в норме 8,3 мг/мл).

1. Объяснить значение приведенных показателей кинетики и причины их изменения.
2. Сделать рекомендацию о замене ЛС или предложить коррекцию дозирования.

Задача № 2. В ходе клинических испытаний антибиотиков у больного А. выявлены изменения фармакокинетики антибиотика цефалоспоринового ряда, выводящегося с желчью на 60–80 %: период полуэлиминации 4,5 часа (в норме 1,5 часа), метаболический клиренс 5 мл/мин (в норме 46 мл/мин), экскреция с мочой 50 % (в норме 21 %).

1. Объяснить возможные причины изменений кинетических параметров.
2. Указать название антибиотика.
3. Сделать рекомендации по замене ЛС или провести коррекцию дозирования.

Задача № 3. У больных сердечной недостаточностью наблюдаются изменения фармакокинетики прокаинамида: уменьшение объема распределения на 20–30 %, экскреции почками – в 2 раза (за 6 часов выделяется с мочой 23 %, в норме – 47 %), увеличение вдвое периода полуэлиминации, снижение втрое интенсивности образования ацетилированного производного.

1. Объяснить причины изменения кинетических параметров.

Задача № 4. Больному С., 28 лет, с диагнозом атопическая бронхиальная астма среднетяжелого персистирующего течения, массой тела 50 кг назначен теофиллин каждые 12 ч. Объем распределения теофиллина (V_d) составляет 0,5 л/кг, клиренс (Cl) 0,04 л/ч/кг, терапевтический диапазон 7–20 мг/л.

1. *Рассчитать нагрузочную и поддерживающую дозу теофиллина.*

Задача № 5. Пациентке П., 82 лет, был назначен бисопролол по поводу артериальной гипертензии в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Однако в аптеке, куда обратилась больная, не оказалось таблеток бисопролола по 10 мг, в связи с чем она приобрела таблетки по 2,5 мг и стала принимать по 1 таблетке 4 раза в день, объясняя это впоследствии неудобством приема сразу 4 таблеток. Через 5 дней приема бисопролола в таком режиме у больной развился гипертонический криз, она была госпитализирована в стационар.

1. *Объяснить наиболее вероятную причину развития гипертонического криза.*

2. *Указать причины низкой комплаентности у больной.*

Задача № 6. Больному, страдающему гормонально зависимой бронхиальной астмой, назначили преднизолон по 10 мг ежедневно, сальбутамол (2 дозы на ингаляцию до 4 раз в сутки). В связи с проявлениями судорожного синдрома (в анамнезе черепно-мозговая травма) больному дополнительно был назначен фенобарбитал. Через неделю у него возник тяжелый приступ бронхиальной астмы.

1. *Объяснить причины приступа.*

2. *Указать возможные действия врача в данной ситуации.*

Задача № 7. В аптеке женщина 23 лет приобретает таблетки дексаметазона, которые ей назначил врач по 1/4 табл. на ночь для лечения гиперандрогении. Обратилась к работнику первого стола с вопросом, нельзя ли вечерний прием заменить на более удобный для нее утренний в той же дозе? Проведите фармацевтическое консультирование.

1. *Указать фармакологическую группу дексаметазона.*

2. *Указать раздел фармакологии, изучающий влияние фактора времени при применении ЛС.*

3. *Объяснить, чем обусловлен выбор времени приема (на ночь) дексаметазона и можно ли его изменить.*

Задача № 8. Пациентка П., 76 лет, два года принимает метопролол в дозе 25 мг для лечения ишемической болезни сердца. При очередной покупке лекарства обратилась за консультацией к сотруднику аптеки, выразив сомнение в качестве препарата: «Раньше помогал лучше, наверное, нужно бросить принимать, все равно толку нет». Проведите фармацевтическое консультирование.

1. *Указать возможную причину снижения эффективности метопролола.*

2. *Указать последствия резкой отмены метопролола.*

3. *По совету провизора больной обратился к врачу. Указать возможные действия врача в данной ситуации.*

Занятие 2

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармакотерапии язвенной болезни, синдрома раздраженного кишечника, острого и хронического гепатита, холецистита, желчнокаменной болезни.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (ЯБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и 12-перстной кишки. ЯБ – склонное к прогрессированию заболевание, с вовлечением в патологический процесс других органов пищеварения и развитием осложнений. Регистрируется у 1,5 % взрослого населения, частота ежегодных рецидивов – 30–82 %, частота осложнений – 27–42 %.

Этиология. Заболевание вызывает бактерия *Helicobacter pylori*, персистирующая между слоем слизи и эпителием желудка. Его клиническому развитию способствуют нервно-психические перегрузки, стрессы с повышением тонуса блуждающего нерва; наследственная гиперреактивность железистого аппарата; дефекты питания, курение, алкоголизм, прием нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов, цитостатиков.

Патогенез. Иницирующим фактором служит внедрение *Helicobacter pylori* в эпителиоциты желудка или 12-перстной кишки. Адгезия бактерий вызывает локальный иммунный ответ с выделением лейкотриенов и развитием воспаления. В слизистой оболочке активируется перекисное окисление липидов, освобождаются ферменты лизосом, происходит спазм сосудов с нарушением микроциркуляции и трофики. Для хронического течения необходимо преобладание факторов агрессии желудочного сока над факторами резистентности слизистой оболочки. Механизмы кислотно-пептической агрессии включают избыточную секрецию соляной кислоты и пепсина в ответ на повышение тонуса блуждающего нерва, увеличенное выделение гистамина и гастрин.

В париетальных клетках медиатор блуждающего нерва ацетилхолин возбуждает М₃-холинорецепторы, гистамин – H₂-рецепторы, гастрин – G-рецепторы. В цитоплазме париетальных клеток функционирует карбоангидраза, катализирующая образование угольной кислоты из углекислого газа и воды. Угольная кислота спонтанно диссоциирует на ионы водорода и бикарбонат. Бикарбонат поступает в кровь через базальную мембрану в обмен на вход ионов хлора (антипорт). Дальнейшие процессы протекают в апикальной мембране: протонный насос (H⁺K⁺-АТФ-аза) осуществляет удаление ионов водорода в просвет желудка с возвратом ионов калия в клетки, ионы хлора выделяются по хлорным каналам.

Ухудшение эвакуаторной функции желудка приводит к длительной задержке кислого содержимого и забросу желчи из 12-перстной кишки.

Ослабление защитных механизмов проявляется дефицитом простагландинов, недостаточным выделением слизи, интенсивным перевариванием ее белковых компонентов, снижением в составе слизи количества бикарбонатов и нейтральных полисахаридов, замедлением регенерации.

Клиника. Возникают боль после еды (язва желудка) или натощак, нередко ночью (язва 12-перстной кишки), изжога, рвота кислым желудочным содержимым, запор; болезненность в эпигастральной области и напряжение мышц брюшного пресса при пальпации. Типичны обострения весной и осенью. Диагноз ставится по результатам рентгенологического (язвенная ниша, деформация желудка) и эндоскопического (язвенный дефект, гастродуоденит) обследований. Необходимы цитологическое изучение биоптата и уреазный тест для обнаружения *Helicobacter pylori*. Осложнения: кровотечение, перфорация, рубцовое сужение в пилорической области, перерождение язвы в рак.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА (СРК)– функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя или более): связана с дефекацией, сочетается с изменением ее частоты и/или формы кала. Эти симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 месяца при общей продолжительности наблюдения не менее 6 месяца.

Этиология и патогенез. В формировании заболевания важную роль играют генетическая предрасположенность и психосоциальные факторы: стрессовые ситуации, нарушение копинга (способности преодолевать стресс) и недостаточная социальная поддержка. Сочетание этих факторов приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики кишечника. Алиментарные факторы: употребление большого количества пищи (фрукты, жиры), острых блюд, недоброкачественных продуктов, спиртных напитков, еда всухомятку, дефекты жевательного аппарата; дисбиоз кишечника, гастрит, энтерит, панкреатит, длительный и бесконтрольный прием слабительных средств. Кроме того, наблюдаются ряд изменений, локализованных на уровне кишечной стенки, таких как увеличение экспрессии сигнальных рецепторов и белков плотных контактов, нарушение цитокинового профиля, наличие неспецифического воспаления, изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры. Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающие факторами адгезии и проникающие в лимфоидные фолликулы, запускают каскад иммунных реакций, приводящих к развитию воспаления в кишечной стенке. Токсины пищи и бактерий вызывают катаральное воспаление слизистой оболочки толстой кишки. Информация о наличии воспаления трансформируется в электрический сигнал, который по чувствительным нервным волокнам проводится к спинно-мозговому ганглию, откуда центральные аксоны через задние корешки направляются в задний рог спинного мозга, что приводит к гиперактивации высших нервных центров, в первую очередь лимбической системы, и усилению эфферентной иннервации кишечника.

Клиника. Спастическая рецидивирующая боль в животе, возникающая по меньшей мере 1 раз в неделю, хронические запор или диарея, болезненные тенезмы, метеоризм, анорексия, тошнота, рвота. Данные симптомы не являются постоянными, они могут чередоваться в течение длительного периода времени с небольшими бессимптомными перерывами. Сопутствующие тревожные, депрессивные, ипохондрические расстройства отмечаются у 75–100 % больных с СРК. В ряде случаев клинически значимое сопутствующее психическое расстройство может привести к увеличению выраженности гастроэнтерологических симптомов.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ – *инфекционное заболевание печени вирусного генеза с воспалением и некрозом печеночной ткани, но с сохранением дольковой структуры печени.* Различают вирусные гепатиты А, В, С.

Этиология. Вирус гепатита А вызывает эпидемический (инфекционный) гепатит. Пути передачи инфекции – фекально-оральный и воздушно-капельный. Вирусы гепатитов В и С содержатся в крови больных, заражение происходит парентеральным путем.

Патогенез. Репликация вируса, попавшего в организм через различные входные ворота, происходит в клетках железистого эпителия и региональных лимфатических узлах. Прорыв вируса в кровь, вирусемия и генерализованная инфекция проявляются в виде общеинфекционных симптомов (преджелтушный период). Затем наступает печеночная (паренхиматозная) фаза, когда вирус вызывает воспаление с инфильтрацией печени лимфоцитами и макрофагами. Эти клетки выделяют интерлейкины и другие цитокины, индуцирующие некроз гепатоцитов.

Клиника гепатита А. Инкубационный период – 2–4 недели. Преджелтушный период: болезнь начинается внезапно симптомами интоксикации (повышение температуры выше 38 °С, головная боль, разбитость, насморк, кашель) и диспепсией (снижение аппетита, тошнота, рвота, запор или понос). В конце периода моча становится темной, кал обесцвечивается. Желтушный период: быстро нарастает желтуха, появляются кожный зуд, кожные печеночные знаки (покраснение ладоней, расширение сосудов кожи в виде звездочек), увеличиваются печень и селезенка, симптомы преджелтушного периода ослабевают. Период реконвалесценции характеризуется быстрым исчезновением клинических и биохимических признаков гепатита (снижение содержания билирубина, активности трансаминаз в крови).

Клиника гепатита В. Инкубационный период – 2–4 месяца. Преджелтушный период: заболевание начинается постепенно, обычно с диспептических явлений, слабости, бессонницы, боли в суставах и мышцах. Желтушный период протекает так же, как при гепатите А. Наблюдаются общее недомогание, повышение температуры, утомляемость, анорексия, тошнота, рвота, периодическое появление желтухи и/или потемнения мочи, увеличение живота в размерах, появление отеков, периодических спонтанных кровотечений и/или кровоизлияний. Выздоровление медленное, у 5–10 % больных развивается хронический гепатит.

Гепатит С характеризуется наличием вирусемии при полном или почти полном отсутствии клинической симптоматики, отличается мягким течением, возможны его стертые и безжелтушные формы. Однако у 75 % пациентов возникает переход в хроническую форму.

ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ – *воспалительное заболевание печени токсической природы, в том числе алкогольного и лекарственного генеза, с последующим фиброзом и некрозом в печеночной ткани при сохранении дольковой структуры органа.*

Этиология. Повреждающее воздействие на клетки печени токсических факторов, в том числе прием алкоголя, лекарственных средств, заболевания желудочно-кишечного тракта и желчного пузыря.

Патогенез. Этапы образования токсических метаболитов в гепатоците включают: прямое токсическое действие; повреждение мембраны клетки за счет нарушения сборки актинофибрилл с последующим ее лизисом; нарушение функции транс-

портеров солей желчных кислот, в частности белка мультилекарственной резистентности, с последующим нарушением экскреции метаболитов ЛС с желчью; активацию иммунной системы с иницированием иммуновоспалительных реакций. Возникает воспаление, в том числе и аутоиммунного генеза, в междольковой соединительной ткани и внутри печеночных долек, дистрофия и некроз гепатоцитов с замещением паренхимы печени фиброзной тканью. Сохраняется дольковая структура органа.

Клиника. Клинические проявления могут напоминать почти все существующие заболевания печени: острый гепатит, стеатогепатит, острую печеночную недостаточность, сосудистые реакции, холестатическое поражение и др. В период обострения наблюдаются боль в правом подреберье, астеновегетативный синдром (слабость, утомляемость, сонливость или бессонница), постоянная мучительная тошнота, желтуха, кожный зуд, кожные печеночные знаки, увеличиваются печень и селезенка.

ХОЛЕЦИСТИТ – *острое или хроническое воспаление стенки желчного пузыря, чаще бактериального генеза, сопровождающееся нарушением моторики органа и оттока желчи.*

Этиология и патогенез. Основной причиной возникновения острого воспаления стенки желчного пузыря является повышение внутрипузырного давления до 200–300 мм вод. ст., которое возникает из-за нарушения оттока желчи из желчного пузыря в результате обтурации камнем, комочком слизи или желчным шламом и др. В патогенезе острого воспаления важное значение придают лизолецитину (конвертируется из лецитина желчи фосфолипазой А, высвобождающейся при травме слизистой желчного пузыря) и повышенной продукции простагландинов Е и F1а. Возникновение желчной гипертензии является главным фактором в уменьшении кровоснабжения слизистой желчного пузыря. Снижение гемоперфузии стенки способствует нарушению слизистого барьера, проникновению и росту микроорганизмов, что в свою очередь увеличивает воспалительную экссудацию в просвет органа. Процесс экссудации ведет к дальнейшему увеличению внутрипузырного давления, еще большему нарушению микроциркуляции, усилению повреждения слизистой. Таким образом формируется патофизиологический порочный «замкнутый круг». У 10–15 % больных ишемия стенки желчного пузыря, развивающаяся на фоне внутрипузырной гипертензии, приводит к некрозу, перфорации, местному или диффузному перитониту. Примерно в 90 % наблюдений острый холецистит развивается на фоне желчнокаменной болезни, в 10 % – при отсутствии камней в желчном пузыре.

Хронический холецистит может возникнуть после острого воспаления, но чаще развивается самостоятельно и постепенно, на фоне желчнокаменной болезни, гастрита с секреторной недостаточностью, хронического панкреатита и других заболеваний органов пищеварения, ожирения. Общеизвестным является «правило 5F»: женский пол (female), возраст старше 40 лет (forty), ожирение при индексе массы тела более 30 (fat), множественные беременности (fertile), диспепсия с метеоризмом (flatulent). Инфицирование желчного пузыря вызывают в 75 % анаэробные микроорганизмы: патогенные штаммы кишечной палочки, энтерококки, стрептококки, стафилококки, реже – синегнойная палочка и протей. Непосредственными толчками к вспышке воспалительного процесса в желчном пузыре часто являются переедание, обильный прием пищи, употребление очень жирной пищи, алкогольных напитков, острый воспалительный процесс в другом органе (ангина, пневмония, аднексит и т. д.). Способствующим фактором является нарушение оттока желчи. Желчь повреждает слизистую

оболочку желчного пузыря, быстрое всасывание желчных кислот снижает антибактериальные свойства желчи.

Клиника острого холецистита. Острое начало, нестерпимая боль в правом подреберье с иррадиацией в правую половину тела, жажда, рвота, увеличение печени, лихорадка и гипотензия. Появляется опасность болевого шока. Длительность – от нескольких дней до 2 месяцев.

Клиника хронического холецистита. Течение хронического холецистита может быть рецидивирующим, латентным или в виде приступов печеночной колики. При неосложненном течении возникают приступы ноющей боли в связи с нарушением диеты, психическим перенапряжением, физической нагрузкой, тряской, охлаждением. Боль сопровождается лихорадкой, слабостью, рвотой, диареей. В случае осложненного рецидивирующего холецистита (флегмонозная форма) наблюдаются приступы желчной колики с резкой, колющей болью и рвотой. При хроническом холецистите пациенты нередко жалуются на боль в области сердца.

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (холелитиаз) – *заболевание, обусловленное нарушением обмена холестерина и билирубина, сопровождающееся образованием холестериновых, пигментных (на основе билирубина) или известковых камней в желчном пузыре или желчных протоках.*

Этиология и патогенез. Для формирования желчных камней необходимо взаимодействие многих факторов. Особое значение имеют генетическая предрасположенность, застой желчи, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, запор. Литогенность желчи повышает пища, богатая нейтральным жиром и холестерином, бедная фосфолипидами и витамином А. Преобладание в рационе мучных и крупяных блюд способствует сдвигу рН желчи в кислую сторону с уменьшением растворимости холестерина.

Клиника. Желчная колика, диспепсия (плохая переносимость жирных блюд), дискинезия кишечника, метеоризм. Осложнения: холецистит, холангит, обтурационная желтуха.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

I. Основные принципы фармакотерапии язвенной болезни.

1. Лекарственные средства этиотропной терапии: противомикробные средства, подавляющие *Helicobacter pylori* – *амоксициллин, кларитромицин, тетрациклин, левофлоксацин, метронидазол.*
2. Лекарственные средства патогенетической терапии:
 - 1) средства, понижающие секреторную функцию желез желудка (базисные средства):
 - ингибиторы протонного насоса – *омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол;*
 - блокаторы H₂-рецепторов гистамина – *фамотидин;*
 - 2) гастропротекторы – *висмута трикалия дицитрат, сукральфат, ребамипид;*
3. Лекарственные средства симптоматической терапии:

- 1) антацидные средства – алгелдрат + магния гидроксид, алюминия фосфат, кальция карбонат + натрия альгинат + натрия гидрокарбонат, кальция карбонат + магния карбонат;
- 2) противорвотные средства и прокинетики – *домперидон, метоклопрамид, итоприд*.

II. Основные принципы фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника.

1. Лекарственные средства этиотропной терапии (при дисбиозе) – противомикробные средства – *рифаксимин*; пробиотики – *энтерол*.
2. Лекарственные средства патогенетической и симптоматической терапии:
 - 1) при спазме кишечника:
 - м-холиноблокаторы – *гиосцина бутилбромид*;
 - миотропные спазмолитики – *пинаверия бромид, мебеверин*.
 - 2) при гипо- и гиперкинетических состояниях кишечника – *тримебутин*;
 - 3) при запоре – *макрогол, бисакодил, лактулоза, прукалоприд, подорожника овального семян оболочка*;
 - 4) при диарее – *лоперамид, висмута трикалия дицитрат, смектит диоктаэдрический*, *энтерол*;
 - 5) при депрессивном синдроме – *дезимипрамин, сертралин, пароксетин, циталопрам*;
 - 6) средства комплексного действия из растительного сырья – *иберогаст* (состав: жидкие экстракты иберийки, дягиля, ромашки, тмина, расторопши, мелиссы, мяты, чистотела, солодки).

III. Основные принципы фармакотерапии вирусного гепатита.

1. Лекарственные средства этиотропной терапии – противовирусные средства при острых и хронических гепатитах В и С – нуклеозиды – *рибавирин, ламивудин, энтекавир, телбивудин, тенофовир*; ингибиторы протеазы вируса гепатита С – *симепревир, нарлапревир*.
2. Лекарственные средства этиотропной и патогенетической терапии гепатита В и С – препараты *пэгинтерферона альфа-2а, пэгинтерферона альфа-2в, целэгинтерферон альфа-2в*.
3. Лекарственные средства патогенетической терапии – гепатопротекторы – *адеметионин, глицирризиновая кислота + фосфолипиды, орнитин, урсодезоксихолевая кислота*; диуретики – *спиронолактон, фуросемид*; витамины группы В.

IV. Основные принципы фармакотерапии токсического гепатита.

1. Гепатопротекторы – *фосфолипиды, глицирризиновая кислота + фосфолипиды, расторопши пятнистой плодов экстракт, адеметионин, орнитин, тиоктовая кислота*.
2. Средства детоксикации – *лактолоза, N-ацетилцистеин*.

V. Основные принципы фармакотерапии холецистита.

1. Лекарственные средства этиотропной терапии: противомикробные средства – *цефоперазон, доксициклин, кларитромицин, ко-тримоксазол, ципрофлоксацин*.
2. Лекарственные средства патогенетической и симптоматической терапии:
 - 1) прокинетики – *метоклопрамид, домперидон*;
 - 2) спазмолитики – *гиосцина бутилбромид, дротаверин, мебеверин*;

- 3) желчегонные средства – *активированный уголь + желчь + крапивы двудомной листья + чеснока посевного луковицы, бессмертника песчаного цветков сумма флавоноидов, гимекромон; кукурузы столбики с рыльцами, желчь + порошок из рапсеас и слизистой тонкой кишки, шиповника плодов экстракт;*
- 4) полиферментные средства – *панкреатин, панкреатин + гемицеллю-лаза + компоненты желчи.*

VI. Основные принципы фармакотерапии желчно-каменной болезни.

1. Лекарственные средства патогенетической терапии: холелитические средства – *урсодезоксихолевая кислота.*
2. Лекарственные средства симптоматической терапии – *гиосцина бутилбромид, мебеверин.*

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Сравнительная характеристика слабительных средств для лечения синдрома раздраженного кишечника.
2. Сравнительная характеристика полиферментных или антацидных средств.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы.

Используя план занятия предложить, обосновав выбор лекарственных средств:

1. Антибиотик для лечения язвенной болезни.
2. Лекарственное средство, снижающее секрецию соляной кислоты, для лечения язвенной болезни.
3. Лекарственное средство гастропротективного действия для лечения язвенной болезни.
4. Противорвотное средство для лечения язвенной болезни.
5. Прокинетик для лечения язвенной болезни.
6. Лекарственное средство симптоматической терапии язвенной болезни.
7. Лекарственное средство, избирательно снижающее тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта.
8. Лекарственное средство для селективной деконтаминации кишечника при дисбозе.
9. Слабительное средство с пребиотическим и дезинтоксикационным действием.
10. Лекарственное средство этиотропной терапии вирусного гепатита С.
11. Лекарственное средство этиотропной терапии вирусного гепатита В.
12. Лекарственное средство, улучшающее метаболизм печени, с антидепрессивным эффектом.
13. Лекарственное средство, улучшающее метаболизм печени, с противовирусным эффектом.
14. Лекарственное средство для лечения токсического гепатита.
15. Антибиотик широкого спектра действия для лечения холецистита.
16. Желчегонное и гепатозащитное средство для лечения холецистита.
17. Лекарственное средство для купирования желчной колики.
18. Полиферментное средство для лечения хронического холецистита.

Задание 2. Согласно плану занятия, предложить фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: алюминия фосфат, гимекромон, доксициклин, домперидон, итоприд, ко-тримоксазол, левофлоксацин, макрогол, метронидазол, нарлапревир, орнитин, пинаверия бромид, прукалоприд, ребамипид, тетрациклин, тримебутин, фамотидин, энтекавир.

Задание 3. Список обязательных лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа рецепта.

1. Адеметионин (Ademetionine) – таблетки, покрытые оболочкой по 500 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения во флаконах по 400 мг. ТД: внутрь 500–1000 мг в сутки в первой половине дня; в мышцы, в вену 400–800 мг 1 раз в день, растворив в прилагаемом растворителе.
2. Амоксициллин (Amoxicillin) – таблетки по 500 и 1000 мг. ТД: 1000 мг 2 раза в день во время или после приема пищи.
3. Гиосцина бутилбромид (Hyoscine butylbromide) – раствор в ампулах по 20 мг 1 мл, таблетки, покрытые оболочкой и суппозитории ректальные по 10 мг. ТД: в мышцы, внутрь, ректально 0,01–0,02 до 3-х раз в сутки.
4. Кларитромицин (Clarithromycin) – таблетки по 250 мг. ТД: 500 мг каждые 12 часа до еды.
5. Метоклопрамид (Metoclopramide) – таблетки по 10 мг; раствор в ампулах 5 мг/мл по 2 мл. ТД: внутрь 10 мг 3 раза в день до еды; в мышцы, в вену 10–20 мг 1–3 раза в день.
6. Омепразол (Omeprazole) – капсулы по 20 мг. ТД: 20 мг 2 раза в день (утром и вечером).
7. Панкреатин (Pancreatinum) – капсулы по 400 мг ТД: 400 мг в начале приема пищи.
8. Цепэгинтерферон альфа-2b (Cepегinterferon alfa-2b) – раствор в шприцах по 200 мкг/мл, 1 мл. ТД: под кожу 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю.
9. Фамотидин (Famotidine) – таблетки по 20 и 40 мг. ТД: 20 мг 2 раза в день или 40 мг на ночь не зависимо от приема пищи.
10. Рибавирин (Ribavirin) – таблетки по 200 мг ТД: 800–1200 мг в сутки утром и вечером, во время еды, запивая водой.
11. Рифаксимин (Rifaximinum) – таблетки, покрытые оболочкой по 200 мг; гранулы для приготовления 60 мл суспензии (100 мг/5 мл) по 1,2 во флаконе. ТД: 200–400 мг через 8–12 часов.
12. Сертралин (Sertraline) – таблетки, покрытые оболочкой по 50 и 100 мг. ТД: 25–100 мг 1 раз в сутки, утром или вечером, независимо от приема пищи.
13. Тенофовир (Tenofovir) – таблетки, покрытые оболочкой по 300 мг. ТД: 300 мг 1 раз в день во время еды, не разжевывая.
14. Урсодезоксихолевая кислота (Ursodeoxycholic acid) – капсулы по 250 мг, суспензия для приема внутрь (250мг/5мл) во флаконах по 250 мл. ТД: 10 мг/кг 1 раз в день перед сном.
15. Цефоперазон (Cefoperazone) – порошок во флаконах по 500 мг. ТД: 500 мг каждые 8–12 часа в мышцы, вену, предварительно растворив содержимое флакона в прилагаемом растворителе.

Задание 4. Определить ЛС терапии язвенной болезни (1–6).

Фармакологическое действие препаратов 1–6	1	2	3	4	5	6
Подавление факторов агрессии:						
Helicobacter pylori	+++					++
Соляной кислоты		++	++	+++	+	
Пепсина		+			+	
Потенцирование факторов защиты:						
Простагландинов		+		+	++	++
Секреции бикарбоната		+				+
Блокада						
H ₂ -рецепторов гистамина		+				
Протонной помпы				+		

- Используя таблицу, предложить рациональный выбор лекарственных средств для лечения:
 - язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*;
 - язвенной болезни с отрицательными тестами на *Helicobacter pylori*;
 - язвы желудка, возникшей как осложнение после приема ацетилсалициловой кислоты.
- Предложить и обосновать рациональные комбинации средств терапии язвенной болезни.

Задание 5. Определить ЛС (1–6), применяемые для лечения синдрома раздраженного кишечника.

Фармакологическое действие препаратов 1–6	1	2	3	4	5	6
Противомикробное	+++					
Пробиотическое		+++				
Антитоксическое		++				
Усиление перистальтики			+++	++		
Торможение перистальтики		++			+++	
Расслабление гладкой мускулатуры						+++
Влияние на рецепторы						
ацетилхолина						++
серотонина			+			
дофамина			+	++		
опиоидов					++	

Используя таблицу, предложить рациональный выбор лекарственных средств для лечения:

- синдрома раздраженного кишечника, сопровождающегося спазмом гладкой мускулатуры;
- синдрома раздраженного кишечника, сопровождающегося диареей;
- синдрома раздраженного кишечника, сопровождающегося атонией кишечника;
- синдрома раздраженного кишечника, сопровождающегося дисбиозом;
- синдрома раздраженного кишечника, сопровождающегося интоксикацией.

Задание 6. Определить ЛС (1–6), применяемые для лечения заболеваний гепатобилиарной системы.

Уменьшение патологических процессов	1	2	3	4	5	6
Репликация вируса	+++	+	++			
Некроз и дистрофия гепатоцитов	+	++	+	+++		+
Фиброз	+		++	++		
Иммуномодулирующее действие		+	++			
Нарушение синтеза белка		+		++		
Микстозная инфекция желчного пузыря					+++	
Застой желчи				+		+++

1. Используя таблицу, предложить рациональный выбор лекарственных средств для лечения:

- хронического вирусного гепатита;
- токсического гепатита;
- хронического калькулезного холецистита;
- некалькулезного холецистита (без желчнокаменной болезни).

2. Предложить и обосновать рациональные комбинации средств терапии гепатита В.

Задание 7. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. Средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта: квамател, некسيوم, омез, клацид, де-нол, тетрациклин, домперидон, имодиум, мебеверин, рифаксимин, тримебутин.

Средства для лечения язвенной болезни:	Средства для лечения синдрома раздраженного кишечника:
Средства базисной патогенетической терапии:	Средства симптоматической терапии:
Эффективны при высоком тоне блуждающего нерва:	Антидиарейные средства:
Лучшая биодоступность:	Низкая липофильность:

2. Средства для лечения заболеваний гепатобилиарной системы: силибинин, гептрал, цианкобаламин, пегасис, тенофовир, аллохол, одестон, ципрофлоксацин, селмепревил, ко-тримоксазол, цефоперазон, клацид, ребетол.

Средства для лечения гепатита:	Средства для лечения холецистита:
Средства первого ряда при вирусной природе гепатита:	Этиотропные средства для лечения холецистита, вызванного кишечной палочкой:
Селективные противовирусные средства:	Средства выбора при сопутствующей тахикардии:
Ингибитор протеазы вируса гепатита С:	Не метаболизируется и на 70 % выводится с желчью:

Задание 8. Анализ комбинированного назначения лекарственных средств. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|--------------------------|---|
| 1. квамател + маалокс | 8. омепразол + сорбифер |
| 2. де-нол + флагил | 9. пегасис + рибавирин |
| 3. де-нол + фосфалюгель | 10. гиосцина бутилбромид + амитриптилин |
| 4. церукал + сульпирид | 11. дюфалак + эссенциале |
| 5. но-шпа + тримеперидин | 12. клацид + метронидазол |
| 6. мотилиум + бускопан | 13. домперидон + сукральфат |
| 7. имодиум + рифамиксин | 14. клацид + амоксициллин |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Каковы этиологические факторы заболеваний ЖКТ?
2. Существуют ли общие патогенетические механизмы болезней ЖКТ?
3. Почему макролиды являются препаратами первого ряда для лечения ЯБ?
4. Какие требования предъявляются к средствам этиотропной терапии холецистита?
5. Какие средства лечения вирусного гепатита являются средствами как этиотропной, так и патогенетической терапии и почему?
6. Какое значение имеет синдромологическая тактика лечения синдрома раздраженного кишечника?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Пациент с язвенной болезнью желудка самостоятельно начал прием омеза и де-нола. Через 10 дней боль в желудке уменьшилась, однако при эндоскопическом обследовании обнаружена не зарубцевавшаяся язва. Обратился за консультацией к сотруднику аптеки по поводу неэффективности лекарственных средств.

1. *Объяснить причины неэффективности лекарственных средств.*
2. *Внести коррективы в проводимую фармакотерапию для получения полной ремиссии.*

Задача № 2. Больному хроническим вирусным гепатитом С были назначены альгерон и рибавирин. Через 2 недели лечения пациент обратился с жалобой в медицинскую страховую компанию на неправильное лечение – по его мнению, необходимо было применять более эффективные средства: вместо альгерона – пегинтрон, вместо рибавирина – энтекавир.

1. *Примите участие в экспертизе проводимой фармакотерапии.*

Задача № 3. В аптеку обратился родственник больного туберкулезом, получающего специфическую терапию, с просьбой подобрать «что-нибудь для печени», название рекомендованного врачом лекарства он забыл. Дополнительно сообщил, что родственник не переносит соевые продукты.

1. *Пояснить необходимость применения гепатопротекторов на фоне проводимой противотуберкулезной терапии.*
2. *Предложить безрецептурные лекарственные средства.*
3. *Проконсультировать о длительности и особенностях приема.*

Задача № 4. В хирургическое отделение поступил больной с острым калькулезным холециститом, в анамнезе которого – хронический гепатит. Больному показана холецистэктомия. Перед операцией необходимо провести антибиотикопрофилактику. В отделении имеются доксицилин, кларитромицин, клафоран, цефоперазон.

- 1. Провести рациональный выбор лекарственных средств.*
- 2. Предложить другие дополнительные средства фармакотерапии в послеоперационном периоде.*

Задача № 5. Больной, страдает хроническим калькулезным холециститом, в желчном пузыре обнаружены холестериновые камни размером от 5 до 13 мм. Ему назначен урсосан, который он принимает уже 2 месяца. При очередной покупке препарата обратился к сотруднику аптеки со следующими вопросами: каков курс приема урсосана, возможны ли перерывы в лечении, прием аллохола и можно ли посоветовать этот препарат родственнику, у которого обнаружены известковые камни?

- 1. Определить фармакологические группы урсосана и аллохола.*
- 2. Дать необходимые пояснения.*

Занятие 3

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармакотерапии ротавирусной инфекции, брюшного тифа, дизентерии, сальмонеллеза и холеры.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (РВИ) (*ротавирусный гастроэнтерит, желудочный грипп, кишечный грипп*) – острая вирусная болезнь, которая характеризуется симптомами общей интоксикации и поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Болеют преимущественно дети.

Этиология. Ротавирусы получили название от латинского слова «rota», что значит колесо, так как вирусные частицы под электронным микроскопом выглядят как маленькое колесо. Источник инфекции – только больной человек или здоровый вирусоноситель. Вирус размножается в клетках слизистой оболочки ЖКТ и выделяется с калом с первых дней болезни, одновременно с появлением первых симптомов заболевания. Основным механизмом передачи ротавирусной инфекции – фекально-оральный при бытовых контактах (пищевой, водный). Вирус комфортно чувствует себя при низких температурах, но погибает при кипячении. Большинство больных выявляется в зимне-весенний период.

Патогенез. После попадания ротавирусов в организм в первые сутки он обнаруживается в эпителиоцитах 12-перстной и в верхнем отделе тонкой кишки. Инфицирование ротавирусом зависит от состояния pH желудочного сока (кислая среда губительна для ротавируса), наличия ингибитора трипсина (трипсин является активатором репродукции вируса), количества функционально незрелых энтероцитов. Ротавирусы поражают «зрелый» эпителий микроворсинок, в щеточной каемке которого находятся дисахаридазы, возможно поражение до 2/3 слизистой оболочки тонкой кишки. Проникновение внутрь клетки вызывает повреждение эпителиоцитов и их отторжение. Кроме того, появляются функционально незрелые эпителиальные клетки, что приводит к нарушению выработки дисахаридаз и накоплению избыточного количества негидролизированных углеводов, преимущественно лактозы в просвете кишки. Не всосавшиеся вещества с высокой осмотической активностью, оказавшись в просвете кишки, приводят к нарушению реабсорбции воды, электролитов и развитию водянистой диареи. Поступая в толстую кишку, эти вещества становятся субстратами для ферментации кишечной микрофлорой с образованием большого количества органических кислот, водорода, углекислого газа, воды. Результатом являются повышенное газообразование в кишечнике и снижение pH кишечного содержимого. В отличие от бактериальных инфекций действие токсинов не приводит к развитию выраженного воспалительного ответа, при РВИ воспалительные изменения в слизистой оболочке кишечника не играют роли в развитии диареи, так как диарея возникает уже при низких уровнях вирусной нагрузки до развития цитопатологических изменений.

Клиника. Инкубационный период длится от 15 часов до 7 дней (чаще 1–2 дня). Характерно острое начало заболевания: озноб, чувство жара, температура 39 °С, сильные схваткообразные боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, вздутие

живота, метеоризм С первых часов болезни появляется сильная диарея (понос) до 15 раз в сутки, каловые массы жидкие желтоватого цвета с резким неприятным кислым запахом. Организм страдает от обезвоживания. Больной жалуется на слабость, вялость, снижение аппетита, вплоть до развития анорексии и адинамии при тяжелых формах болезни. Кроме того, наблюдаются покраснение конъюнктивы глаз и воспаленное горло. По тяжести течения РВИ подразделяется на легкую, среднетяжелую и тяжелую формы. Тяжесть течения в первую очередь обусловлена развитием синдрома дегидратации. Возможны и атипичные (стертая, бессимптомная) формы, а также носительство ротавируса. Выздоровление наблюдается через 5–12 дней с развитием нестойкого иммунитета. Вирусовыделение обычно продолжается 8–10 дней, но в отдельных случаях сохраняется до 30–60 дней.

ДИЗЕНТЕРИЯ – *инфекционное заболевание, вызываемое дизентерийными бактериями (шигеллы), которое протекает с явлениями интоксикации и преимущественным поражением дистального отдела толстой кишки.*

Этиология. Возбудителем являются дизентерийные бактерии рода шигелла. Благоприятной средой для бактерий служат пищевые продукты, особенно молочные, где они не только длительно сохраняются, но и размножаются. Источник инфекции – больные в острый период (выделяют огромное количество возбудителей) или хронический период (бактерионосители). Пути передачи – контактно-бытовой, водный, пищевой. Восприимчивость к дизентерии высока независимо от возраста и пола, выражена в летне-осеннее время.

Патогенез. Бактерии, поступившие в организм, частично гибнут в желудке, частично внедряются в эпителиальные клетки толстого кишечника. Пораженные клетки слущиваются и разрушаются. Освободившиеся из клеток бактерии подвергаются фагоцитозу лейкоцитами с образованием энтеротоксинов. Энтеротоксины поражают преимущественно слизистую оболочку дистального отдела толстой кишки и в меньшей степени – другие отделы ЖКТ. Стимулируя аденилатциклазу, они вызывают воспалительные изменения слизистой, образование эрозий и поверхностных язв (при тяжелом течении болезни) с последующим нарушением функций кишечника – моторики, секреции, всасывания, что, в первую очередь, приводит к накоплению жидкости и электролитов в кишечном содержимом. Спазмы и неравномерные сокращения отдельных сегментов кишки приводят к задержке содержимого кишечника в верхних его отделах и к тенезмам (ложные позывы к дефекации). Токсины, всасываясь в кровь, повреждают различные органы и ткани: центральную нервную систему, ганглии вегетативной нервной системы, сердечно-сосудистую систему, все виды обмена (белковый, жировой, углеводный, водный).

Клиника. Длительность инкубационного периода колеблется от 1 до 7 дней (чаще 2–3 дня). Заболевание начинается остро: озноб, чувство жара, температура 38–40 °С, режущие схваткообразные боли в животе, больше слева. Боли обычно предшествуют каждой дефекации. Учащение стула до 20 и более раз в сутки, каловые массы жидкие, часто слизистые с примесью крови. Больной жалуется на слабость, разбитость, головную боль. В тяжелых случаях развивается коллапс.

БРЮШНОЙ ТИФ – *инфекционное заболевание, вызываемое тифозными бактериями (сальмонелла), которое характеризуется поражением лимфатического аппарата кишечника, интоксикацией и бактериемией.*

Этиология. Возбудителем являются тифозные бактерии рода сальмонелл. Благоприятной средой для бактерий служат пищевые продукты (молоко, сметана, мясной фарш, студни и пр.), в которых они не только сохраняются, но и размножаются. Источник инфекции – только человек – больной или бактерионоситель. Из организма больного возбудители выделяются во внешнюю среду вместе с испражнениями, мочой и слюной. Заражение происходит как при непосредственном общении с больными (прямой контакт), так и через загрязненные предметы (непрямой контакт). Наибольшая заболеваемость приходится на летне-осенние периоды. После перенесенного заболевания вырабатывается стойкий иммунитет.

Патогенез. Брюшно-тифозные бактерии, попадая в организм через рот, проникают в просвет тонкой кишки. Из просвета кишки через лимфоидные образования слизистой оболочки бактерии достигают лимфатических узлов (преимущественно брыжеечных), а также лимфоидных образований миндалин, бронхов и трахеи, где интенсивно размножаются. Внедрение бактерий в лимфатические узлы соответствует инкубационному периоду. В результате прорыва барьерной функции лимфатического аппарата бактерии поступают в кровяное русло, развивается бактериемия, с которой совпадает начало лихорадочного периода. Под влиянием бактерицидных свойств крови часть микробов гибнет, освобождая эндотоксины. В первую очередь токсины поражают ЦНС (головная боль, сонливость, заторможенность, помрачение сознания) и вегетативную нервную систему (трофические расстройства ЖКТ, метеоризм, боли в животе). С момента развития инфекции возникают защитные реакции, способствующие частичному освобождению организма от микроба-возбудителя. Оставшиеся бактерии внедряются в лимфатические фолликулы тонкого кишечника и могут дать рецидивы и бактериовыделение.

Клиника. Инкубационный период колеблется от 7 до 25 дней (чаще 9–14 дней). Начало болезни характеризуется острой интоксикацией. В первые дни больные отмечают отсутствие аппетита, слабость, повышенную утомляемость, головную боль, к 5–7 дню болезни температура тела достигает 39–40 °С. В период разгара симптомы интоксикации нарастают: губы больного сухие, покрыты корочками, язык утолщен, обложен налетом, лицо бледное, кожа сухая, горячая на ощупь, живот вздут, стул жидкий, зеленоватого цвета. На 7–8 день болезни появляется характерная сыпь (локализуется преимущественно на коже живота), увеличение печени, селезенки, брадикардия, снижение артериального давления, лейкопения, умеренное повышение СОЭ. В период угасания болезни восстанавливаются нарушенные барьерные функции организма и происходит освобождение его от возбудителей брюшного тифа. Основные осложнения – кишечное кровотечение, токсический шок, пневмония.

ХОЛЕРА – особо опасная инфекция, вызываемая холерным вибрионом, которая характеризуется мощной интоксикацией, нарушением электролитного обмена, развитием гиповолемического шока и расстройством функции почек.

Этиология. Возбудителем является холерный вибрион. Источник инфекции – больные холерой, которые в первые 4–5 дней болезни выделяют с испражнениями во внешнюю среду (почву, водоем) большое количество вибрионов. Инфицированные водоемы являются средой обитания, размножения и накопления вибрионов. Употребление инфицированной воды, использование ее для мытья овощей, фруктов, при купании приводит к заражению человека холерным вибрионом. Оно возникает также при

непосредственном контакте с больным или вибрионосителем (до 14 дней после выздоровления). Распространению холеры способствуют мухи. Восприимчивость к холере высокая. Подъемы заболеваемости отмечаются в летне-осенние периоды. Перенесенное заболевание оставляет после себя стойкий иммунитет.

Патогенез. Холерные вибрионы, попадая в организм человека через рот, частично погибают в кислой среде желудка, а частично, минуя барьер желудка, поступают в просвет тонкого кишечника, где интенсивно размножаются и выделяют большое количество экзотоксинов. Экзотоксины активируют в эпителиальных клетках аденилатциклазную систему, что приводит к увеличению объема секреции кишечного сока с большим содержанием изотонической жидкости. Последняя не успевает всасываться в толстом отделе кишечника, возникают понос, а позже рвота, больной человек может терять более 1 л жидкости в час. Потеря большого количества жидкости ведет к уменьшению объема циркулирующей крови, гемодинамическим расстройствам, нарушению тканевого метаболизма. Обильные диарея и рвота сопровождаются дефицитом солей калия (мышечная слабость, парез кишечника, ослабление сократимости миокарда).

Клиника. Инкубационный период от нескольких часов до 2–3 дней. Характерным симптомом является диарея (понос), который возникает остро, внезапно. Испражнения обильные, водянистые, в виде рисового отвара. Многократная обильная рвота. Резкое обезвоживание, жажда, сухость во рту, мышечная слабость. Кожа сухая, тургор ее понижен, учащение пульса, снижение артериального давления, тонические судороги отдельных групп мышц. Черты лица заострены. Прогрессирование болезни приводит к развитию гиповолемического шока и нарушению функции почек.

САЛЬМОНЕЛЛЕЗ – острая кишечная инфекция, характеризующаяся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта (катаральное воспаление всех его отделов – гастроэнтерит) или генерализованный сальмонеллез с выраженной интоксикацией.

Этиология. Возбудителем являются кишечные бактерии из рода сальмонелл, источником инфекции – животные и люди. Чаще бактерионосителями являются животные (собаки, кошки, песцы, бобры, мыши), птицы (куры, гуси, утки, голуби, воробьи), они выделяют возбудителей с калом, мочой, слюной. Факторами передачи сальмонелл служат пищевые продукты: мясо, рыба, а также овощи, фрукты. Инфицирование продуктов питания происходит как эндогенным (мясо, рыба) путем, так и в процессе хранения, переработки, транспортировки. Пути передачи инфекции – контактно-бытовой, водный и пылевой. Сальмонеллез встречается чаще в летние месяцы.

Патогенез. Сальмонеллы, попадая в просвет кишечника (как и при других инфекциях желудочно-кишечного тракта), освобождают эндотоксины. Эндотоксины оказывают местное действие и способствуют развитию симптомов общей интоксикации организма. Поражение сосудистого аппарата кишечника сопровождается выделением в просвет его большого количества жидкости, калия, натрия и хлоридов. У больных возникают рвота и понос, развиваются симптомы обезвоживания организма. Дегидратация приводит к гипоксии тканей с нарушением клеточного метаболизма и развитием ацидоза.

Клиника. Инкубационный период равен в среднем 12–24 часов. Наиболее часто встречается желудочно-кишечная или катаральная форма. Начало заболевания

острое. Почти одновременно появляются симптомы интоксикации и признаки поражения ЖКТ, которые в течение нескольких часов достигают максимального развития. Рвота чаще повторная, обильная. Стул жидкий, обильный, зловонный, темно-зеленого цвета. Живот вздут, болезнен, урчание. Возникает поражение печени, поджелудочной железы, нервной системы (головная боль, головокружение), сердечно-сосудистой системы, почечной паренхимы. При генерализованном сальмонеллезе наблюдаются выраженная интоксикация, длительная постоянная лихорадка до 3–5 дней, геморрагическая сыпь, гастроэнтерит может вообще отсутствовать или быть в стертой форме.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ (CDI) – заболевание, развивающееся при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *Clostridium (Clostridioides) difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки.

Псевдомембранозный колит – колит, как правило, вызванный токсигенной *C. difficile*, характерным признаком служат фибринозные наложения на слизистой оболочке толстой кишки

Этиология. К развитию заболевания приводит избыточная колонизация кишечника *Clostridium (Clostridioides) difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки.

Патогенез обусловлен нерациональным и бесконтрольным применением антибактериальных препаратов, хирургическими вмешательствами, приёмом препаратов, вызывающих иммунодепрессию, биологическими свойствами самого возбудителя. Ведущими факторами патогенности *C. difficile* являются экзотоксины А (TcdA), В (TcdB) и бинарный токсин. TcdA и TcdB – энтеротоксины, действующие на энтероциты кишечника, нарушающие актиновый цитоскелет, что приводит к воспалению и некрозу слизистой оболочки, потере плотных контактов между клетками и увеличению эпителиальной проницаемости. Бинарный токсин *C. difficile* риботипа NAP1/BI/027 образует на мембране энтероцита комплекс, который проникает в цитоплазму, нарушает функционирование клетки посредством дезорганизации цитоскелета и ведёт к её гибели, а также усиливает адгезию и колонизацию *C. difficile*. При отсутствии рациональной антибактериальной терапии, направленной на иррадикацию токсигенных штаммов *C. difficile*, CDI может прогрессировать и вызывать обширные воспалительные изменения в стенке толстой кишки, характеризующиеся поверхностным некрозом слизистой оболочки с развитием псевдомембранозного колита, который характеризуется образованием «псевдомембран» (эксудативных бляшек), в некоторых случаях может сопровождаться токсическим мегаколон, перфорацией стенки кишки, сепсисом. Псевдомембранозный колит, как правило, вызывается токсигенной *Clostridium difficile*; его характерным признаком служат фибринозные наложения на слизистой оболочке толстой кишки.

Клиника. Выделяют лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую форму CDI.

Лёгкая форма заболевания характеризуется диареей и незначительной болью в животе. Клостридиальный колит может приводить к нарушению водно-электролитного баланса, обезвоживанию, вплоть до развития судорог. При этом, даже при развитии лёгкой формы у пациента с сопутствующими заболеваниями, особенно в послеоперационном периоде, CDI может значительно ухудшить состояние и прогноз на выздоровление.

Среднетяжёлая форма CDI характеризуется развитием диареи, повышением температуры тела до 38 °С.

Тяжёлая форма клостридиальной инфекции помимо диареи проявляется болями в животе спастического характера, развитием гектической лихорадки, лейкоцитоза, гипоальбуминемии. Отсутствие диареи у данной группы больных может свидетельствовать о развитии молниеносной формы CDI. Необходимо помнить, что при увеличении уровня в крови лейкоцитов более 15×10^9 кл/л, повышении уровня креатинина в сыворотке крови выше 115 мкмоль/л, подъёме температуры тела свыше 38,8 °С и снижении уровня альбумина менее 25 г/л пациенты должны получать лечение в условиях отделения интенсивной терапии.

Главным проявлением заболевания является развитие диарейного синдрома, поэтому значительные изменения наблюдаются в водно-электролитном обмене. Для установления тяжести заболевания правильнее всего ориентироваться на степень выраженности эксикоза (обезвоживания) (табл. 1).

Таблица 1

Степени обезвоживания организма при острых кишечных инфекциях
(по В.И. Покровскому, 1978 г.)

Признаки	Степень обезвоживания (процент потери массы тела)			
	Стертая и легкая	Средней тяжести	Тяжелая	Очень тяжелая
	(1–3 %)	(4–6 %)	(7–9 %)	(10% и более)
Стул	до 10 раз	до 20 раз	более 20 раз	без счета
Рвота	до 5 раз	до 10 раз	до 20 раз	многократная (неукротимая)
Жажда	слабо	умеренно выраженная	резко выраженная	неутолимая (или не может пить)
Диурез	норма	снижен	олигурия	анурия
Судороги	нет	икроножные мышцы, кратковременные	продолжительные и болезненные	генерализованные клонические
Состояние	удовлетворительное	средней тяжести	тяжелое	очень тяжелое
Глазные яблоки	норма	норма	запавшие	резко запавшие
Слизистые оболочки рта, язык	влажные	суховатые	сухие	сухие, резко гиперемированы
Дыхание	норма	норма	умеренное тахипноэ	тахипноэ
Цианоз	нет	носогубный треугольник	acroцианоз	резко выражен, диффузный
Тургор кожи	норма	норма	снижен (кожная складка расправляется >1 сек)	резко снижен (кожная складка расправляется >2 сек)
Пульс	норма	до 100 в минуту	до 120 в минуту	выше 120 в минуту, нитевидный
АД сист, мм рт. ст.	норма	до 100	60–100	меньше 60
Голосовое звучание	сохранено	сохранено	осиплость голоса	афония

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Лекарственные средства для этиотропной терапии ротавирусной инфекции: иммуномодулирующие средства – меглюмина акридонат, азоксимера бромид, иммуноглобулин человека нормальный, тилорон, умифеновир;
2. Лекарственные средства для этиотропной терапии дизентерии:
 - 1) антибактериальные средства – амоксициллин + клавулановая кислота, нифурател, цiproфлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, фуразолидон, нифуроксазид, цефтриаксон, цефотаксим, гентамицин, амикацин, нетилмицин, сульфаметоксазол + триметоприм, хлорамфеникол, меропенем, имипенем + циластатин;
 - 2) бактериофаги – бактериофаг дизентерийный, интести-бактериофаг.
3. Лекарственные средства для этиотропной терапии брюшного тифа: антибактериальные средства – цiproфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, фуразолидон, нифуроксазид, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефиксим, гентамицин, сульфаметоксазол + триметоприм, хлорамфеникол, меропенем.
4. Лекарственные средства для этиотропной терапии холеры: антибактериальные средства – доксициклин, фуразолидон, цiproфлоксацин, азитромицин, хлорамфеникол.
5. Лекарственные средства для этиотропной терапии сальмонеллеза: антибактериальные средства – цiproфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, фуразолидон, нифуроксазид, тетрациклин, цефиксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим, цефтазидим, гентамицин, нетилмицин, амикацин, сульфаметоксазол + триметоприм, хлорамфеникол, меропенем, имипенем + циластатин.
6. Лекарственные средства для этиотропной терапии CDI: антибактериальные средства – метронидазол, ванкомицин, тейкопланин, тигециклин.
7. Лекарственные средства для патогенетической терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта:
 - 1) регидратация, включая оральную регидратацию и инфузионную терапию – декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат, калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид, калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид и другие кристаллоидные растворы;
 - 2) сорбенты – смектит диоктаэдрический, кремния диоксид коллоидный;
 - 3) пробиотики – лактобактерии, лактобактерии ацидофильные, бифидобактерии, сахаромикеты буларди;
 - 4) пищеварительное ферментное средство – панкреатин.
8. Лекарственные средства для симптоматической терапии:
 - 5) жаропонижающие – ибупрофен, парацетамол, диклофенак;
 - 6) спазмолитики – тримебутин, мебеверин, папаверин, дротаверин, платифиллин.

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Значение пребиотиков, пробиотиков и симбиотиков (колибактерин, бификол, лактобактерин, аципол, линекс, гастрофарм, бифидумбактерин, ацилак, пробиформ, бифиформ, бифилиз) в терапии кишечных инфекций.
2. Значение бактериофагов (дизентерийный, интести-бактериофаг) для лечения и профилактики кишечных инфекций.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы.

Используя план занятия предложить, обосновав выбор лекарственных средств:

1. Антибиотик для лечения дизентерии.
2. Антибиотик для лечения брюшного тифа.
3. Антибиотик для лечения холеры.
4. Синтетическое лекарственное средство этиотропной терапии холеры.
5. Комбинированный сульфаниламидный препарат для лечения дизентерии, брюшного тифа, сальмонеллеза.
6. Производное нитрофурана для лечения брюшного тифа, дизентерии.
7. Антибиотик для лечения генерализованного сальмонеллеза.
8. Производное имидазола для лечения псевдомембранозного энтероколита.
9. Производное фторхинолона для лечения инфекционных заболеваний ЖКТ.
10. Синтетическое лекарственное средство этиотропной терапии дизентерии.
11. Дезинтоксикационное средство для комплексного лечения инфекционных заболеваний ЖКТ.
12. Полиферментное средство для комплексного лечения инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта.
13. Лекарственное средство этиотропной терапии для лечения ротавирусной инфекции.
14. Лекарственное средство, регулирующее водно-солевое равновесие при инфекционных заболеваниях ЖКТ.
15. Антибиотик группы цефалоспоринов для лечения тяжелых кишечных инфекций.
16. Лекарственное средство симптоматической терапии при инфекционных заболеваниях ЖКТ.
17. Спазмолитик миотропного действия при болях в кишечнике.
18. Лекарственное средство патогенетической терапии при инфекционных заболеваниях ЖКТ.

Задание 2. Согласно плану занятия, предложить фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: амоксициллин + клавулановая кислота, тигециклин, мебеверин, азоксимера бромид, парацетамол, платифиллин, тетрациклин, фуразолидон, хлорамфеникол, цефепим, цефотаксим, иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgA + IgM] + интерферон альфа-2b, норфлоксацин, бактериофаг дизентерийный, лактобактерии, нифуроксазид, кремния диоксид коллоидный, тримебутин.

Задание 3. Список обязательных лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа рецепта.

1. Доксициклин (Doxycycline) – капсулы и таблетки, покрытые оболочкой и ампулы по 100 мг. ТД: внутрь в первые сутки 100 мг каждые 12 часов, в последующие по 100 мг каждые 24 часа после еды; в вену капельно по 100–200 мг каждые 24 часа, растворив содержимое ампулы в 1000 мл физиологического раствора натрия хлорида.
2. Дротаверин (Drotaverine) – таблетки по 40 мг; раствор 20 мг/мл в ампулах по 2 мл. ТД: внутрь 40–80 мг 2–3 раза в день; в мышцы 40–80 мг 1–3 раза в день; в вену медленно 40–80 мг в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день.
3. Ибупрофен (Ibuprofen) – таблетки по 200 мг. ТД: внутрь 200–400 мг до 3 раз в день.
4. Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (Co-trimoxazole) таблетки 480 мг [400 мг + 80 мг]; концентрат для приготовления раствора для инфузий 96 мг /мл [(80 мг+16 мг) / мл] по 5 мл. ТД: внутрь по 960 мг каждые 12 часов после еды; в вену капельно по 960 мг каждые 12 часов, растворив содержимое двух ампул в 250 мл физиологического раствора натрия хлорида.
5. Нифурател (Nifuratel) – таблетки по 200 мг. ТД: внутрь 200–400 мг 3 раза в сутки после еды.
6. Панкреатин (Pancreatinum) – таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, капсулы, капсулы кишечнорастворимые по 10000 ЕД, 20000 ЕД, 25000 ЕД, 40000 ЕД. ТД: устанавливается индивидуально и варьирует от 25000 до 40000 ЕД вместе с основным приемом пищи.
7. Цефтриаксон (Ceftriaxon) – порошок для приготовления раствора для инфузий во флаконах по 250, 500 и 1000 мг. ТД: в мышцу или вену 1,0–2,0 каждые 24 часа, растворив содержимое флакона в 3,5 мл 1% раствора лидокаина для введения в мышцу или в 40 мл физиологического раствора натрия хлорида для введения в вену.
8. Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin) – таблетки, покрытые оболочкой по 250 и 500 мг раствор во флаконах 2мг/мл по 100 мл. ТД: внутрь 500–750 мг каждые 12 ч вне зависимости от приема пищи; в вену медленно каждые 12 ч по 200–400 мг.

Задание 4. Заполнить таблицу.

Особенности этиологии, патогенеза и клиники инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта

	РВИ	Дизентерия	Брюшной тиф	Сальмонеллез	Холера
Возбудитель					
Пути передачи инфекции					
Инкубационный период					
Патогенез					
Основные симптомы: наличие температуры, диспепсии, характер стула, интоксикация, др. особенности					

Ответить на вопросы к таблице:

1. Какие сходные звенья патогенеза имеют указанные заболевания?

2. Какие симптомы заболевания позволят поставить дифференцированный диагноз?

Задание 5. При оформлении в аптеке уголка информации для врачей систематизируйте сведения о нежелательных побочных эффектах антибактериальных и противовирусных ЛС, заполнив таблицу.

Нежелательные побочные эффекты ЛС, применяемых для лечения инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта

Группа ЛС	Аллергические реакции	Раздражающее действие	Нарушение функции		Гематотоксичность	Нейротоксичность	Тератогенное действие	Дисбиоз	Фотосенсибилизация
			печени	почек					
Сульфаниламиды									
Цефалоспорины									
Нитрофураны									
Рифамицины									
Тетрациклины									
Хлорамфеникол									
Фторхинолоны									
Интерфероны									

Примечание: (+) – наличие, (–) – отсутствие.

Ответить на вопросы к таблице:

1. Каковы клинические проявления нежелательных побочных эффектов?
2. Каковы возможные механизмы развития нежелательных побочных эффектов?
3. Какие способы коррекции нежелательного побочного действия указанных ЛС вы можете предложить?
4. Какие противопоказания имеют указанные в таблице ЛС?

Задание 6. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. Лекарственные средства для терапии острых кишечных инфекций: доксициклин, панкреатин, цiproфлоксацин, парацетамол, калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид, мебеверин, цефтриаксон, платифиллин, ибупрофен, азоксимера бромид, иммуноглобулин человека нормальный.

Средства этиотропной терапии:	Средства патогенетической и симптоматической терапии:
Антибактериальные средства:	Спазмолитики:
Бета-лактамы антибиотик:	Блокатор м-холинорецепторов:

2. Лекарственные средства для терапии CDI: ванкомицин, ибупрофен, метронидазол, тейкопланин, парацетамол, тигециклин, смектит диоктаэдрический, калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид

Средства этиотропной терапии:	Средства патогенетической и симптоматической терапии:
Антибактериальные средства, активные в отношении MRSA:	Жаропонижающие средства:
Антибактериальное средство только для парентерального применения:	Нестероидное противовоспалительное средство:

Задание 7. Анализ комбинированного назначения ЛС. Указать возможные механизмы их взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|-----------------------------------|--|
| 1. азитромицин + доксициклин | 8. норфлоксацин + доксициклин; |
| 2. ибупрофен + парацетамол | 9. левофлоксацин + цефиксим; |
| 3. парацетамол + доксициклин | 10. тримебутин + ванкомицин |
| 4. цефтриаксон + ибупрофен | 11. тилорон + смектит диоктаэдрический |
| 5. хлорамфеникол + доксициклин | 12. панкреатин + сахаромикеты буларди |
| 6. ко-тримоксазол + левофлоксацин | 13. амикацин + ко-тримоксазол |
| 7. ванкомицин + метронидазол | 14. ванкомицин + амикацин |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что такое антибактериальный препарат выбора и альтернативный препарат, основной и резервный, первого и второго ряда?
2. Какие существуют критерии для отмены химиотерапевтического средства и замены его на альтернативное ЛС?
3. Распределить химиотерапевтические средства по характеру действия. Какие механизмы лежат в основе бактерицидного и бактериостатического действия?
4. Какие принципы лежат в основе комбинированного назначения антибактериальных ЛС?
5. Какими фармакокинетическими характеристиками должны обладать химиотерапевтические ЛС, используемые для лечения инфекционных заболеваний ЖКТ?
6. Чем объяснить неэффективность антибиотиков при ротавирусной инфекции?
7. Какие противовирусные ЛС применяются для лечения РВИ и каковы их механизмы действия?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. В детскую инфекционную больницу поступил ребенок трех лет. Наблюдаются слабость, повторная рвота, диарея, кал зеленого цвета с кислым запахом, живот вздут, температура тела 38 °С, слабые катаральные проявления: гиперемия слизистой горла, кашель. Поставлен диагноз – ротавирусная инфекция.

1. Предложите этиотропную, патогенетическую и симптоматическую фармакотерапию.
2. Укажите возможные осложнения фармакотерапии и способы их коррекции.

Задача № 2. Пациент В., 68 лет, находится в стационаре 5 суток по поводу тяжелой внебольничной пневмонии. Получал лечение в объеме: цефтриаксон, кларитромицин, ацетилцистеин, парацетамол. На фоне проводимой терапии у пациента отмечается положительная динамика в виде уменьшения одышки, нормализации температуры тела и уменьшения количества мокроты. Но пациент стал жаловаться на появление жидкого стула до 5 раз в сутки, позывы и дефекация сопровождаются невыраженными болями в животе. В образце кала обнаружен токсин В *C. difficile* и установлен следующий диагноз. «Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*. Тяжелое течение». Пациенту назначен метронидазол *per os* в корректной суточной дозе. На фоне проводимого лечения через 5 суток у пациента отмечается отрицательная динамика в виде появления лихорадки до 38,9 °С, усиления болей в животе и увеличения количества позывов на дефекацию до 15–20 в сутки.

1. Оцените стартовую терапию энтероколита, вызванного *Clostridium difficile*.

- 2. Предложите дальнейшую тактику этиотропной, патогенетической и симптоматической фармакотерапии данного больного.*

Задача № 3. Больной В. 6–8 часов назад ел рыбные котлеты в масле. Банка была вскрыта 2 дня назад, хранилась при комнатной температуре в открытом виде. Через 3–4 часа после еды появились боль в животе, слабость, тошнота, обильная (неоднократная) рвота, позднее присоединились жидкий, водянистый стул, судороги в икроножных мышцах. Температура нормальная, кожа бледная, живот мягкий, при пальпации урчание кишечника. Печень, селезенка не увеличены. Поставлен диагноз – сальмонеллез.

- 1. Предложите этиотропную, патогенетическую и симптоматическую фармакотерапию.*
- 2. Укажите возможные осложнения фармакотерапии и способы их коррекции.*

Задача № 4. В инфекционное отделение доставлен больной в крайне тяжелом состоянии. Отмечались цианоз кожных покровов, сухость слизистых, западение глазных яблок и заострившиеся черты лица, резкое снижение тургора кожи. Кожные покровы холодные, покрыты липким потом. Температура тела 35,4 °С, одышка, частота сердечных сокращений 130 в минуту, живот вздут, безболезненный. Поставлен диагноз – холера.

- 1. Предложите этиотропную, патогенетическую и симптоматическую фармакотерапию.*
- 2. Укажите возможные осложнения фармакотерапии и способы их коррекции.*

Задача № 5. Больной перенес дизентерию. В течение 10 дней он получал амоксициллин + клавулоновую кислоту. Симптомы заболевания исчезли, лабораторный анализ подтвердил эффективность лечения. Однако больной жаловался на понижение аппетита, неприятный вкус во рту, запоры, метеоризм, снижение работоспособности.

- 1. Предположите причины возникновения указанных расстройств и предложите фармакотерапевтическую тактику их коррекции.*
- 2. Укажите возможные осложнения фармакотерапии и способы их коррекции.*

Занятие 4

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И ПОЧЕК

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармакотерапии заболеваний мочевых путей и почек.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ (АСИМПТОМАТИЧЕСКАЯ БАКТЕРИУРИЯ) – это наличие двух последовательных с промежутком 24 часа положительных бактериологических анализов мочи, полученной из средней порции у женщин и однократного положительного анализа, мочи у мужчин. Во время этих исследований должен быть выделен один и тот же штамм возбудителя в клинически значимом титре микроорганизмов – более 10^4 КОЕ/мл. Рост микроорганизмов в титре 10^2 КОЕ/мл в однократном бактериологическом анализе мочи, полученной при катетеризации мочевого пузыря, является репрезентативным для подтверждения бактериурии как у мужчин, так и у женщин.

Этиология и патогенез. Наличие бактерий в моче у людей без каких-либо клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительных урологических заболеваний встречается часто и относится к комменсальной колонизации. Бессимптомная бактериурия (ББ) может защищать от суперинфекции вирулентными уропатогенами, поэтому лечение ББ рекомендуется проводить только в случае доказанной пользы для пациента в целях избежать риска селекции резистентных и эрадикации потенциально протективных штаммов микроорганизмов (беременные, больные с сахарным диабетом, плохо поддающимся контролю, пациенты с мочеточниковым стентом или цистостомическим и нефростомическим дренажами при установке/замене нефростомического дренажа и мочеточниковых стентов, перед урологическими операциями).

Клиника. Диагностически значимым уровнем бактериурии для постановки диагноза бессимптомная бактериурия следует считать $> 10^4$ КОЕ/мл микроорганизмов в двух порциях мочи, собранных с интервалом ≥ 24 часа. Клинико-лабораторные признаки инфекции отсутствуют.

Классификация инфекций мочевых путей (ИМП) представлена в таблице 1.

Таблица 1

Классификация инфекций мочевых путей (ИМП)

Неосложненная ИМП	Эпизод острой, спорадической или рецидивирующей инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин пременопаузального возраста при отсутствии анатомических и функциональных изменений в мочевой системе или сопутствующих заболеваний
Осложненная ИМП	Все случаи ИМП, которые не относятся к неосложненным. Пациенты с повышенным риском наличия осложняющих факторов: все мужчины, беременные женщины, пациенты с анатомическими и функциональными изменениями мочевыводящих путей, постоянными катетерами, заболеваниями почек и/или другими сопутствующими иммунодефицитными заболеваниями, например сахарным диабетом

Рецидивирующая ИМП	Рецидивы неосложненной и/или осложненной ИМП с частотой эпизодов не менее 3 в год или 2 в течение 6 мес.
Катетерассоциированная ИМП	Инфекция, появившаяся у пациентов с катетером в настоящее время или перенесших катетеризацию в течение последних 48 ч
Уросепсис	Системный, жизнеугрожающий ответ организма на наличие инфекции в мочевыводящих путях и/или мужских половых органах. Уросепсис сопровождается проявлениями системного воспаления, наличием симптомов органной дисфункции и гипотонии, ассоциированными с тканевой гипоксией

ЦИСТИТ – это инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, локализующийся преимущественно в слизистой оболочке. Наиболее распространенное инфекционное заболевание мочевых путей.

Этиология и патогенез. Цистит – полиэтиологическое заболевание. Возбудителями обычно являются кишечная палочка, стафилококк, стрептококк, протей, реже – микоплазмы, вирусы, хламидии, трихомонады, кандиды. Пути проникновения – нисходящий (из почек при пиелонефрите), восходящий (по мочеиспускательному каналу), гематогенный (при наличии гнойного очага в организме). Внедрившаяся инфекция вызывает воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря: слизистая отечна, гиперемирована, болезненна. Если воспаление затягивается, то процесс распространяется на подслизистый слой, возникает гнойная инфильтрация. При гнойно-воспалительном процессе вовлекается мышечный слой – появляются участки изъязвления, некроз.

Клиника. Учащенное (через 20–30 минут), болезненное мочеиспускание, неотложность мочеиспускания, надлонные боли, возможны недомогание, слабость, субфебрильная температура, гематурия. Течение благоприятное, 7–10 дней.

ПИЕЛОНЕФРИТ – инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением лоханки, чашечек и тубулоинтерстициальной ткани.

По характеру течения различают неосложненный (эпизод острой инфекции у пациентов в отсутствие нарушений оттока мочи из почек и мочевого пузыря, сопутствующих заболеваний, утяжеляющих течение инфекции) и осложненный пиелонефрит (возникает у больных с различными обструктивными уropатиями – мочекаменная болезнь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и др., при катетеризации мочевого пузыря, инвазивных методах исследования, при беременности, у больных с сопутствующими заболеваниями – сахарный диабет, подагра, состояния, сопровождающиеся иммуносупрессией).

Этиология и патогенез. Частые возбудители пиелонефрита – грамотрицательные энтеробактерии, из которых при неосложненном течении инфекции на долю кишечной палочки приходится 80–90 %; при осложненном пиелонефрите частота высеивания кишечной палочки 30–40 %, выделяются протей, клебсиелла, синегнойная палочка. Из грамположительных кокков большое значение имеют стафилококк, энтерококк. Примерно у 20 % больных наблюдаются микробные ассоциации. Основные пути проникновения инфекции в почку: восходящий (при цистите, уретрите, простатите, аднексите) и гематогенный (осложнение отита, тонзиллита, бронхита, кариееса, пневмонии, мастита).

Микроорганизмы, осевшие в сосудистых петлях почечных клубочков, вызывают дегенеративные изменения эндотелия с нарушением проницаемости вплоть до полного его разрушения, проникают в просвет канальцев, затем выводятся с мочой. Значительная бактериурия в первые 2 суток заболевания может быть единственным симптомом пиелонефрита. В последующие дни вокруг бактериальных тромбов развивается воспалительный процесс с образованием лейкоцитарных инфильтратов и межпочечной ткани. С этого момента в моче наряду с большим количеством микроорганизмов определяется и значительное число лейкоцитов. При благоприятном течении признаки острого воспаления к 7–10 дню заболевания начинают стихать. Клубочки к этому времени уже свободны от инфекции. Инфильтрация в межпочечной ткани почек заменяется пролиферацией клеточных элементов. На 3-й неделе в корковом и мозговом веществе почки происходит разрастание грануляционной ткани, образуется рубец.

Клиника. Повышение температуры до 38–40 °С, озноб, проливной пот, боли в поясничной области, головная боль, слабость, жажда, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, иногда – дизурия, в моче – белок, лейкоциты, в крови – лейкоцитоз, СОЭ повышена.

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ – диффузное аутоиммунное воспаление почек, первично локализованное в клубочках с последующим вовлечением остальных структур почки.

При прогрессирующем течении заболевания развивается нефросклероз и формируется почечная недостаточность. Гломерулонефрит – самостоятельное заболевание, но может быть и проявлением какого-либо первичного патологического процесса (вторичный гломерулонефрит).

Этиология и патогенез. Причиной развития заболевания могут быть экзогенные антигены: микроорганизмы (стрептококки, вирусы, простейшие), некоторые лекарства, тяжелые металлы; эндогенные антигены: продукты распада собственных клеток при опухолевых и аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, геморрагический васкулит, ревматоидный артрит). Предрасполагающие факторы: генетическая детерминанта, нарушение иммунного статуса.

Гломерулонефрит – иммунокомпетентное заболевание. Под воздействием этиологических факторов возникает иммунный ответ с формированием и отложением антител и иммунных комплексов в клубочках почек, которые фильтруются в клубочках, осаждаются на стенке капилляра, вызывают нарушение микроциркуляции, повышая свертываемость крови. Возникающие в результате микротромбозов некрозы вызывают острый воспалительный процесс, распространяющийся на канальцы и строму почек.

Клиника. Выражены отеки на лице, лодыжках, бледность кожных покровов, тупые боли в пояснице, субфебрильная температура, артериальная гипертензия, повышение СОЭ, в моче – кровь, белок.

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (уролитиаз) – хроническое системное заболевание, являющееся следствием метаболических нарушений и/или влияния факторов внешней среды и проявляющееся образованием камней в верхних мочевых путях.

Этиология и патогенез. В настоящий момент принято выделять формальный и каузальный механизмы камнеобразования. Формальный механизм подразумевает насыщение мочи камнеобразующими соединениями, кристаллизацию (гетерогенную или гомогенную в зависимости от ионного состава мочи) и агрегацию кристаллов

(табл. 2). Выделяют 4 основных механизма агрегации кристаллов: 1) рост конкрементов над «белыми» интерстициальными гидроксипатитными бляшками или бляшками Рэндалла; 2) образование конкрементов над «заглушками» (пробками) протоков Беллини; 3) образование микролитов в собирательных канальцах внутреннего мозгового вещества почки; 4) образование конкрементов в «свободном» растворе в чашечно-лоханочной системе. Каузальный генез связан с влиянием экзо и эндогенных факторов. К таковым относятся: а) климатические и географические влияния; б) социально-бытовые условия; в) профессиональные вредности; г) генетические заболевания (ферменто- и тубулопатии) человека.

Таблица 2

Стратификация мочекаменной болезни по химическому составу камней

Химический состав	Название минерала	Частота встречаемости
Кальция оксалат моногидрат	Вевеллит	60–70 %
Кальция оксалат дигидрат	Ведделит	10–15 %
Мочевая кислота	Урицит	10 %
Дигидрат мочевой кислоты	Урицит	2–5 %
Урат аммония	-	0,5–1 %
Карбонат апатит	Далит	5 %
Кальция гидрогенфосфат	Брушит	1 %
Магния-аммония фосфат	Струвит	5–10 %
Цистин	Цистин	0,5 %

Клиника. Боль в поясничной области (постоянная или преходящая, тупая или острая), почечная колика – спастические, нестерпимого характера боли в поясничной области с распространением в подвздошную область, в пах, внутреннюю поверхность бедра. Почечная колика продолжается от нескольких минут (если камень прошел в мочевой пузырь) до суток и более. У больного наблюдаются повышение температуры, слабость, сухость во рту, головная боль. Течение болезни с периодами обострения и благополучия, часто осложняется пиелонефритом.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И ПОЧЕК

Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств

I. Основные принципы фармакотерапии инфекций мочевых путей.

1. Средства этиотропной терапии бактериальных инфекций мочевых путей (табл. 3).
2. Средства симптоматической терапии:
 - 1) нестероидные противовоспалительные средства – *диклофенак, ибупрофен*;
 - 2) спазмолитики – *дротаверин, папаверин, платифиллин, тропсия хлорид*.
3. Растительные лекарственные средства для комплексной терапии при лечении хронических инфекций мочевых путей – *золототысячника трава + любистока лекарственного корня + розмарина обыкновенного листа*.

Антибактериальная терапия инфекций мочевых путей

Диагноз	Средства выбора	Альтернативные средства
Острый неосложненный бактериальный цистит	Фосфомицина трометамол, фуразидин, нитрофурантоин	Цефиксим, нифурател
Острый неосложненный пиелонефрит нетяжелого течения	Левифлоксацин, ципрофлоксацин	Цефтриаксон, цефиксим
Острый неосложненный пиелонефрит тяжелого течения	Левифлоксацин, ципрофлоксацин	Цефтриаксон, цефотаксим + сульбактам, эртапенем
Острый неосложненный пиелонефрит тяжелого течения, риск наличия БЛРС-продуцентов	Цефепим, цефепим + сульбактам, пиперациллин + тазобактам все препараты ± амикацин или гентамицин	цефтолозан + тазобактам, цефтазидим + авибактам все препараты ± амикацин или гентамицин
Острый осложненный пиелонефрит, риск наличия БЛРС-продуцентов, мультирезистентных возбудителей	Имипенем + циластатин, меропенем, дорипенем	Комбинированная терапия
Острый цистит у беременных	Фосфомицина трометамол, цефиксим	Амоксициллин + клавулановая кислота (только при известной чувствительности возбудителя)
Острый пиелонефрит у беременных	Цефиксим, цефотаксим, цефтриаксон, азтреонам	Эртапенем, меропенем, пиперациллин + тазобактам, амоксициллин + клавулановая кислота (только при известной чувствительности возбудителя)
Бессимптомная бактериурия у беременных	Фосфомицина трометамол, цефиксим	Амоксициллин + клавулановая кислота (только при известной чувствительности возбудителя)

II. Основные принципы фармакотерапии гломерулонефрита.

1. Лечение основного заболевания.

2. Средства патогенетической терапии:

- 1) глюкокортикоиды – *преднизолон, метилпреднизолон*;
- 2) цитостатические средства – *азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин*;

3. Средства симптоматической терапии:

1) антигипертензивные средства

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – *каптоприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл, эналаприл*;
- блокаторы рецепторов ангиотензина II – *валсартан, лозартан*.
- блокаторы кальциевых каналов – *верапамил, дилтиазем, нифедипин*;

2) мочегонные средства – *фуросемид, гидрохлортиазид, хлорталидон*.

III. Основные принципы фармакотерапии мочекаменной болезни.

1. Средства для медикаментозной литокинетической (камнеизгоняющей) терапии: селективные α_1 -адреноблокаторы: *тамсулозин, теразозин, доксазозин, алфузозин, силодозин*.

2. Средства для орального хемолиза при уратном нефролитиазе (кроме камней, состоящих из уратов натрия или аммония) – *калия гидрокарбонат + лимонная кислота + натрия цитрат*.

3. Средства для симптоматической терапии:

- 1) нестероидные противовоспалительные средства – *диклофенак, индометацин, ибупрофен*;
- 2) анальгетирующие неопиоидные средства – *парацетамол*;
- 3) анальгетирующие опиоидные средства – *фентанил, трамадол*.

На первом этапе лечения при почечной колике рекомендуется купирование боли. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) эффективны у пациентов с почечной коликой и оказывают лучший анальгезирующий эффект по сравнению с опиатами. Не рекомендуется пациентам с почечной коликой назначать спазмолитические препараты с целью обезболивания. Кокрейновской метаанализ не выявил преимуществ спазмолитических препаратов (папаверин и его производные) в отдельности и комбинации с НПВС по сравнению с применением только НПВС. Рекомендуется пациентам с почечной коликой при неэффективности или невозможности назначения НПВС (в том числе из-за аллергических реакций) применение опиоидов и анальгетиков со смешанным механизмом действия (трамадол) в качестве препаратов второй линии с целью обезболивания. Не рекомендуется пациентам с почечной коликой стимулировать диуреза путем внутривенного введения растворов электролитов и назначения препаратов из группы диуретиков для купирования почечной колики.

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Клинико-фармакологическая характеристика комбинированного фитопрепарата золототысячника трава + любистока лекарственного корня + розмарина обыкновенного листа. Комбинированные фитопрепараты в урологии.
2. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных препаратов, используемых для противоболевой терапии при почечной колике. Понятие о лестнице обезбоживания.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы.

Используя план занятия предложить, обосновав выбор лекарственных средств:

1. Антибиотик при остром цистите.
2. Средство нитрофуранового ряда для лечения цистита.
3. Лекарственное средство для профилактики обострений при рецидивирующей инфекции мочевых путей.
4. Средство для эмпирической антибактериальной терапии острого пиелонефрита.
5. Лекарственное средство для лечения пиелонефрита, вызванного кишечной палочкой.
6. Лекарственное средство для лечения пиелонефрита, вызванного синегнойной палочкой.
7. Антибиотик для комбинированной терапии при осложненном пиелонефрите.
8. Антибиотик для лечения пиелонефрита при беременности.
9. Антибиотик для лечения пиелонефрита, вызванного грамположительными микроорганизмами.
10. Лекарственное средство для устранения боли при инфекциях мочевых путей.

11. Лекарственное средство с противовоспалительным и иммунодепрессивным действием при гломерулонефрите.
12. Лекарственное средство с избирательным иммунодепрессивным действием при гломерулонефрите.
13. Средство для иммунодепрессивной терапии при гломерулонефрите, устойчивом к терапии глюкокортикостероидными гормонами.
14. Лекарственное средство для уменьшения протеинурии при гломерулонефрите.
15. Лекарственное средство для орального гемолиза при мочекишлом уролитиазе.
16. Болеутоляющее средство при почечной колике.
17. Лекарственное средство для симптоматической артериальной гипертензии.
18. Лекарственное средство при отежном синдроме.

Задание 2. Используя план занятия, предложить фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: атропин, азатиоприн, азтреонам, амикацин, амоксициллин, ампицилин/сульбактам, ибупрофен, метилпреднизолон, тримеперидин, пиперациллин/тазобактам, метамизол натрия, нитрофурантоин, хлорамбуцил, цефиксим, ципрофлоксацин, фуросемид, алфузозин, дилтиазем.

Задание 3. Список обязательных лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа рецепта.

1. Дротаверин (Drotaverine) – таблетки по 40 мг; раствор 20 мг/мл в ампулах по 2 мл. ТД: внутрь 40–80 мг 2–3 раза в день; в мышцы 40–80 мг 1–3 раза в день; в вену медленно 40–80 мг в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день.
2. Амоксициллин/клавулановая кислота (Amoxicillin/acidum clavulanici) – официальные таблетки по 375 мг (250 мг амоксициллина и 125 мг клавулановая кислота), 1000 мг (875 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты); порошок во флаконах 1,2 (1,0 амоксициллина и 200 мг клавулановой кислоты), порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь 400 мг/5 мл + 57 мг/5 мл. ТД: внутрь для детей по 20–40 мг/кг, для взрослых по 375–1000 мг; в вену капельно 1,2–2,4 в 500 мл физиологического раствора натрия хлорида 2–3 раза в день.
3. Гентамицин (Gentamycin) – раствор для внутривенного и внутримышечного введения 40 мг/мл в ампулах по 2 мл. ТД: 3–5 мг/кг/сутки в 1 введение в вену капельно в 50–300 мл изотонического раствора натрия хлорида или в мышцу.
4. Диклофенак (Diclofenac) – таблетки по 25 мг; раствор в ампулах 25 мг/мл по 3 мл; суппозитории ректальные по 100 мг. ТД: внутрь 25–50 мг 3–4 раза в день после еды; в мышцы 75 мг 1–2 раза в день; ректально 100 мг 1 раз в день.
5. Левофлоксацин (Levofloxacin) – таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 250, 500 и 750 мг; раствор для инфузий 5 мг/мл по 50 мл, 100 мл ТД: 500–750 мг 1–2 раза в сутки или 750 мг 1 раз в сутки в вену капельно или внутрь.
6. Платифиллина гидротартрат (Platyphyllini hydrotartras) – раствор в ампулах 2 мг/мл по 1 мл. ТД: под кожу 2 мг 1–2 раза в день.
7. Преднизолон (Prednisolonum) – таблетки по 1 и 5 мг, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 30 мг/мл в ампулах по 1 мл. ТД: детям 1–3 мг/кг, взрослым внутрь 5–10 мг в сутки, в мышцы, в вену 30–150 мг в сутки.
8. Трамадол (Tramadol) – таблетки, капсулы по 50 и 100 мг; раствор для инъекций 50 мг/мл по 1 и 2 мл. ТД: внутрь, внутривенно, внутримышечно или подкожно 50–100 мг. Максимальная суточная доза 400 мг.

9. Фосфомицин (Fosfomycin) – порошок в пакетах по 3,0. ТД: внутрь 3,0 в 1/3 стакана воды однократно за 2 часа до или после еды, предпочтительно перед сном.
10. Фуразидин (Furasidinum) – таблетки по 50 мг. ТД: 100-200 мг 3–4 раза в день после еды. Для профилактики рецидивов 50 мг на ночь в течение 3–6 месяцев.
11. Цефотаксим (Cefotaxime) – порошок во флаконах по 1,0. ТД: в мышцы 1,0–2,0 в 5 мл воды для инъекций, в вену 1,0–2,0 в 50–100 мл физиологического раствора натрия хлорида каждые 8–12 часов.
12. Циклофосфамид (Cyclophosphamide) – таблетки по 50 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного 200 мг. ТД: 50–100 мг/м² ежедневно, 100–200 мг/м² 2 или 3 раза в неделю, 600–750 мг/м² 1 раз в 2 недели, 1500–2000 мг/м² 1 раз в 3–4 недели в 100–500 мл изотонического раствора натрия хлорида.
13. Фуросемид (Furosemidum) – таблетки по 40 мг, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/мл в ампулах по 2 мл. ТД для детей 1 мг/кг/сут, ТД внутрь для взрослых 40–80 мг, в/м, в/в 20–80 мг, максимальная суточная доза для приема внутрь у детей 40 мг, у взрослых 1500 мг, максимальная суточная доза для в/м, в/в введения у детей 20 мг, у взрослых 1500 мг.

Задание 4. Заполнить таблицу.

Рациональный выбор антибактериальных препаратов
при инфекциях мочевых путей

Препарат	Возбудители					
	Стафи- лококк	Стрепто- кокк	Палочка		Протей	Хламидии
			кишечная	синегнойная		
Азтреонам						
Амоксициллин + кла- вулановая кислота						
Гентамицин						
Цефотаксим						
Цефепим						
Левифлоксацин						
Фосфомицин						
Фуразидин						

Примечание: (+++) – хорошая активность, (++) – средняя, (–) – отсутствие эффекта.

Ответить на вопросы:

1. Какие особенности фармакокинетики имеют антибактериальные средства, применяемые при цистите и пиелонефрите?
 2. Какие средства оказывают нефротоксическое действие?
 3. Какие средства противопоказаны при беременности?
 4. Какие средства можно рекомендовать при лактации и для применения в педиатрии?
 5. Какие средства нельзя рекомендовать пациентам с сопутствующей патологией печени, нарушением слуха, аллергическими заболеваниями?
 6. Какие антибактериальные средства могут вызвать дисбиоз и суперинфекцию?
- Добавить два алгоритма

Задание 5. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. Лекарственные средства для эмпирической терапии инфекций мочевых путей: фосфомицина трометамол, амоксициллин + клавулановая кислота, левофлоксацин, ципрофлоксацин, цефтриаксон, цефиксим левофлоксацин, ципрофлоксацин, цефтриаксон, цефотаксим + сульбактам, эртапенем.

Средства этиотропной терапии бессимптомной бактериурии беременных:	Средства этиотропной терапии острого неосложненного пиелонефрита тяжелого течения:
Антибактериальные средства группы бета-лактамов:	Фторхинолоны:
Цефалоспорины:	Фторхинолон с биодоступностью при приеме внутрь 99%:

2. Лекарственные средства для терапии гломерулонефрита: преднизолон, циклофосфамид, верапамил, фуросемид, азатиоприн, периндоприл, гидрохлоротиазид, рамиприл, фозиноприл, метилпреднизолон.

Средства патогенетической терапии:	Средства симптоматической терапии:
Иммунодепрессивные средства:	Диуретические средства
Конкурентный антагонист гипоксантина:	Петлевой диуретик:

Задание 6. Анализ комбинированного назначения ЛС. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| 1. фентанил + преднизолон | 8. верапамил + ципрофлоксацин |
| 2. фозиноприл + гидрохлоротиазид | 9. индометацин+гидрохлоротиазид |
| 3. эртапенем + диклофенак | 10. аллопуринол + блемарен |
| 4. гентамицин + фуросемид | 11. цефтриаксон + парацетамол |
| 5. преднизолон + периндоприл | 12. преднизолон + ибупрофен |
| 6. доксазозин + периндоприл | 13. дротаверин + лизиноприл |
| 7. левофлоксацин + фуросемид | 14. эртапенем + амикацин |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите препарат выбора и альтернативы для эмпирической этиотропной терапии бессимптомной бактериурии у беременных. Какие категории больных также нуждаются в антибактериальной терапии при данном состоянии?
2. Что такое уросепсис? Назовите препарат выбора и альтернативы для эмпирической этиотропной терапии уросепсиса.
3. Какие антибактериальные средства необходимо использовать для стартовой эмпирической этиотропной терапии осложненных инфекций мочевых путей при высоком риске наличия полирезистентных возбудителей? Предложите возможные рациональные комбинации антибактериальных средств.
4. Какие средства используются для патогенетической терапии при отеках и артериальной гипертензии у пациентов с острым постстрептококковым гломерулонефритом?
5. Назначение каких лекарственных средств необходимо при высокоактивном течении острого постстрептококкового гломерулонефрита?

6. Лекарственные препараты какой фармакологической группы рекомендуются для медикаментозной литокинетической терапии? Какими дополнительными эффектами обладают данные средства?
7. С препаратов какой фармакологической группы следует начинать лечение болевого синдрома при почечной колике? Какие лекарственные препараты применяются в случае неэффективности или невозможности использования терапии первой линии?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. В урологическое отделение дежурного стационара доставлена пациентка 25 лет с лихорадкой до 38,5–40 °С, гипотонией (АД 90/50 мм рт. ст.), тахикардией до 95–100 ударов в минуту, тахипноэ до 22 в минуту, болями в поясничной области, болезненным мочеиспусканием. В общем анализе крови лейкоцитоз до $22 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ 55 мм/час. В общем анализе мочи лейкоциты сплошь, эритроциты 25–30 клеток в поле зрения, бактериурия. Моча мутная с неприятным запахом, СРБ 189 мг/л. Установлен диагноз: острый пиелонефрит. Осложнение основного диагноза: уросепсис. Септический шок. Назначена антибактериальная, инфузионная терапия. В качестве стартового антибактериального препарата был выбран эртапенем. Через 24 часа состояние пациентки с положительной динамикой: температура тела 37,2 °С, АД 115/90 мм рт. ст.

1. *Оцените выбор стартовой эмпирической терапии. Необходима ли её коррекция через 48 часов?*
2. *Какова предполагаемая продолжительность антибактериальной терапии?*
3. *Какие возможные осложнения могут развиваться на фоне такой терапии?*

Задача № 2. После перенесенного стрептококкового тонзиллита пациент обратился к врачу с жалобами на ощущение тяжести в области почек, субфебрильную температуру в течение 10 дней. При осмотре отмечены бледность кожных покровов, отечность лица, верхних и нижних конечностей, АД 150/90 мм рт. ст. В моче – эритроциты, белок. С диагнозом острый постстрептококковый гломерулонефрит больной был госпитализирован в нефрологическое отделение. Ему назначены преднизолон и эналаприл.

1. *Оцените объем лекарственной терапии, при необходимости скорректируйте её.*
2. *Объясните принцип действия назначенных пациенту лекарственных средств.*
3. *Назовите виды фармакотерапии.*
4. *Какие возможные осложнения могут развиваться на фоне такой терапии?*

Задача № 3. У беременной женщины возрастом 28 лет со сроком беременности 31 неделя при скрининге обнаружены бактерии в моче. При бактериологическом исследовании двух порций мочи с интервалом 24 часа в обоих образцах выделен возбудитель *Enterococcus faecalis* в одинаковом титре 10^5 КОЕ/мл, чувствительный ко всем исследуемым антибактериальным препаратам. Лабораторных изменений, указывающих на патологию мочевой системы, и соответствующих жалоб у женщины нет.

1. *Как называется данное состояние?*
2. *Нуждается ли эта пациентка в этиотропном лечении?*
3. *В случае, если, по Вашему мнению, этиотропная терапия необходима, предложите препараты выбора и альтернативы; какие возможные осложнения могут развиваться на фоне лечения?*

Задача № 4. Больной, в анамнезе которого латентная подагра, обратился к врачу с жалобами на затруднение мочеиспускания, тупые боли в поясничной области,

иррадиирующие в подвздошную область, по ходу мочеточника. Боли усиливаются при ходьбе, физическом напряжении и иногда стихают после изменения положения тела. Отмечено уменьшение суточного диуреза. По данным дополнительных исследований был установлен диагноз: мочекаменная болезнь, конкремент в правом мочеточнике размером 6 мм.

- 1. Предложите лекарственные средства для устранения симптомов заболевания, обоснуйте их применение.*
- 2. Укажите средства этиотропной и патогенетической терапии, необходимые для дальнейшего лечения больного.*

Задача № 5. Больному с диагнозом мочекаменная болезнь после хирургического удаления конкрементов в качестве средства, препятствующего повторному образованию мочевых камней, был назначен лекарственный препарат с торговым наименованием Канефрон Н (МНН: золототысячника трава + любистока лекарственного корня + розмарина лекарственного листа, лекарственная форма: драже). В аптеке его не оказалось, но имеются следующие лекарственные препараты:

- нефростен (МНН: золототысячника трава + любистока лекарственного корня + розмарина лекарственного листа, лекарственная форма: раствор для приема внутрь);

- фитофрон (МНН: золототысячника трава + любистока лекарственного корня + розмарина лекарственного листа, лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой);

- золототысячника трава (МНН: золототысячника трава, лекарственная форма: сырье растительное измельченное);

- урологический (мочегонный) сбор-ф (МНН: нет, состав: толокнянки листья, ноготков цветки, фенхеля плоды, элеутерококка корневища и корни, мяты перечной листья, лекарственная форма: сбор измельченный).

- 1. Предложите возможную замену для назначенного лекарственного препарата Канефрон Н.*
- 2. Обоснуйте своё решение.*

Занятие 5

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармакотерапии заболеваний ЛОР-органов и нижних дыхательных путей.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ (ОРВИ) – группа острых, в большинстве случаев, самоограничивающихся инфекций респираторного тракта. Чаще всего проявляются катаральным воспалением верхних дыхательных путей и протекают с лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной выраженности. ОРВИ преимущественно вызывают вирусы, относящиеся к шести семействам: ортомиксовирусы (вирусы гриппа), парамиксовирусы (респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа 1–4), коронавирусы, пикорнавирусы (риновирусы), аденовирусы, парвовирусы (бока-вирус).

ГРИПП – острая вирусная инфекционная болезнь с воздушно-капельным путем передачи возбудителя, характеризующаяся острым началом, лихорадкой (с температурой 38 °С и выше), общей интоксикацией и поражением дыхательных путей.

Этиология и патогенез. Возбудитель гриппа является РНК-содержащим вирусом, входит в семейство ортомиксовирусов (*Orthomyxoviridae*), включающее пять родов, в том числе:

1. Род *Influenzavirus A* – вирусы гриппа типа А.
2. Род *Influenzavirus B* – вирусы гриппа типа В.
3. Род *Influenza C* – представлен вирусом гриппа типа С.

Вирус гриппа имеет внутренние и поверхностные антигены. Внутренние (сердцевидные) антигены являются типоспецифическими, на основании чего вирусы подразделяют на типы А, В и С. Поверхностные антигены представлены различными типами гемагглютинина и нейраминидазы.

Гемагглютинин (Н) – ответствен за адсорбцию, проникновение вируса в клетку и «раздевание» вируса. Изменения в сайте расщепления приводят к изменению тропизма вируса и скорости инфекционной активации. Вызывает индукцию нейтрализующих антител.

Нейраминидаза (N) – ответственна за инвазию вируса в слизистые оболочки дыхательных путей и отделение почкующихся вирионов от клеточных рецепторов. Активирует расщепление гемагглютинина. Изменения в структуре способствуют формированию резистентности к селективным ингибиторам нейраминидазы.

Для вирусов гриппа характерно, что первая встреча с вирусом остается в иммунной памяти человека на протяжении всей жизни. Иммунологическая память В-лимфоцитов фиксирует пожизненно все встречи с вирусами гриппа. Даже минимальные изменения в структуре нейраминидазы и/или гемагглютинина, приводят к возникновению заболевания, так как анамнестические антитела против новых вирусов не активны. Этой способностью к изменчивости определяется возникновение гриппозных эпидемий и пандемий.

Способность вируса гриппа к антигенной изменчивости определяет высокую восприимчивость населения и основные эпидемиологические особенности этой инфекции: повсеместное распространение, короткие интервалы между эпидемиями (1–2 года для гриппа типа А и 2–4 – для гриппа типа В) и вовлечение в эпидемический процесс всех возрастных групп населения.

Вирус гриппа избирательно поражает эпителиальные клетки респираторного тракта (преимущественно трахеи). Ведущее значение в патогенезе гриппа имеют эпителиотропные и токсические свойства вирусов гриппа, а также аллергизация макроорганизма антигенами возбудителя.

Попадая в организм с вдыхаемым воздухом, вирус гриппа репродуцируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей, вызывает их дегенерацию и отторжение, снижает защитную функцию, что клинически проявляется катаром верхних дыхательных путей. Токсическое воздействие вируса гриппа направлено на нервную и сосудистую системы. Поражение сосудов (паретическое расширение капилляров, стаз в них форменных элементов крови, образование мелких тромбов и кровоизлияний) служит причиной отека мозга, его полнокротия. Клинически это проявляется менингоэнцефалическим синдромом.

Большую роль в патогенезе гриппа и его осложнений, в развитии воспалительных изменений в дыхательных путях (трахеиты, трахеобронхиты и бронхиты, очаговые пневмонии) играет бактериальная инфекция.

Клиника. Инкубационный период от нескольких часов до 7 суток, в среднем 3 суток. Заболевание начинается остро с повышения температуры до 38–39 °С и выше. Возможны озноб, рвота. Пациенты жалуются на головную боль, боль в глазных яблоках, мышцах, животе, слабость, разбитость, снижение интереса к окружающему. У детей раннего возраста (от 1 года до 3 лет) может быть выраженный менингоэнцефалический синдром (рвота, потеря сознания, судороги). Наблюдаются побледнение лица, цианоз носогубного треугольника, геморрагический синдром (кровоотечение из носа, геморрагии на коже и слизистых оболочках). Катаральные явления характеризуются заложенностью носа, затем необильными слизистыми выделениями.

АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ – заболевание аденовирусной природы, возникающее преимущественно у детей и протекающее с симптомами поражения слизистых оболочек дыхательного тракта, глаз, кишечника, а также лимфоидной ткани.

Этиология и патогенез. Аденовирусы – ДНК содержащие вирусы, из семейства Adenoviridae, рода Mastadenovirus. Известно 49 серотипов аденовируса. Они устойчивы в окружающей среде, сохраняются в течение нескольких недель в воде, лекарственных растворах, на предметах обихода, резистентны к эфиру. Разрушаются при 56 °С в течение 30 минут, погибают под воздействием ультрафиолетового облучения и хлорсодержащих дезинфекционных препаратов.

Под воздействием вируса развиваются местные воспалительные реакции в слизистой оболочке верхних дыхательных путей и конъюнктивы, гиперплазия лимфоидной ткани и общее токсическое воздействие на организм. Входными воротами являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, значительно реже эпителий кишечника. Репликация вирусной ДНК в ядре клетки достигает максимального уровня через сутки после внедрения в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей, конъюнктивы, кишечника, с последующим поражением региональных лимфатических

узлов. Лимфогенным путем вирусы попадают в кровь, вирусемия обычно продолжается до 10 суток. Поражается эндотелий сосудов, что обуславливает экссудативный тип воспаления слизистых оболочек и склонность к выпадению фибрина на поверхности слизистых оболочек. Под действием тромбокиназы, образующейся при некрозе эпителия, на слизистых оболочках носоглотки, миндалин и конъюнктивы появляются пленчатые налеты. Аденовирусы бронхогенным или гематогенным путями могут проникать в легкие и вызывать развитие пневмонии. Возбудитель из верхних дыхательных путей с заглатываемой слизью или гематогенно попадает в желудочно-кишечный тракт. В тонкой кишке происходит размножение аденовирусов. Репликация аденовирусов в энтероцитах кишечника более длительная, чем в респираторном тракте; нередко сопровождается диареей и мезаденитом, а также дистрофическими изменениями в печени и селезенке. Аденовирусы серотипов 1, 2, 5, 6 имеют склонность к длительной персистенции в лимфоидных клетках миндалин, аденоидов, лимфатических узлов вследствие интеграции вирусного генома с геномом лимфоидных клеток человека.

Клиника. Инкубационный период – от 4 до 14 суток. Начинается остро с повышения температуры. Характерно преобладание местных катаральных симптомов болезни над общими. Типичен вид больного: лицо слегка одутловато, обильные слизистые выделения из носа, конъюнктивит. Гиперплазия лимфоидной ткани ротоглотки проявляется ангиной, фарингитом. Периферические лимфатические узлы увеличены.

РИНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ – *острое заболевание верхних дыхательных путей, вызываемое большой группой риновирусов и протекающее с симптомами поражения слизистых оболочек носа и носоглотки.*

Этиология и патогенез. Риновирусные заболевания вызываются группой респираторных вирусов – риновирусами. Входными воротами инфекции служит слизистая оболочка носа. У восприимчивых людей вирус бурно размножается в эпителиальных клетках слизистой оболочки, вызывая местный воспалительный процесс.

Клиника. Инкубационный период 1–6 дней. Заболевание начинается с чиханья и насморка, температура сохраняется нормальной, иногда бывает субфебрильной. Через несколько часов появляются заложенность носа, обильные слизистые выделения из носа, могут быть слабые катаральные явления со стороны слизистой оболочки зева.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)

Этиология и патогенез. Коронавирусы (Coronaviridae) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. По результатам серологического и филогенетического анализа коронавирусы разделяются на четыре рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS). В настоящее время среди населения циркулируют четыре сезонных коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ, и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести, а также два высокопатогенных коронавируса – вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и новой коронавирусной инфекции COVID-19 (SARS-CoV-2).

SARS-CoV-2 – вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79%. Генетический анализ свыше 50 тысяч геномов SARS-CoV-2, полученных в результате секвенирования, позволяет выделить отдельные генетические группы возбудителя, часто связанные с его циркуляцией в определенных географических областях мира. Вместе с тем, скорость эволюционных изменений вируса не высока. В частности, она существенно ниже, чем у вирусов сезонного гриппа. Кроме того, разные генетические группы в настоящий момент не отличаются между собой по своим патогенным свойствам.

Учитывая высокую патогенность, вирусы SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV отнесены ко II группе патогенности.

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. В соответствии с современными представлениями АПФ2 и ТСП2 экспрессированы на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов.

На основании способности SARS-CoV-2 поражать различные органы и ткани высказывается идея о существовании дополнительных рецепторов и ко-рецепторов вируса помимо АПФ2. В частности, обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2.

Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга. Изменение обоняния (аносмия) у больных на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении ЦНС вирусом, проникающим через обонятельный нерв, так и о морфологически продемонстрированном вирусном поражении клеток слизистой оболочки носа, не исключена роль васкулита.

Критической формой COVID-19 является разновидность цитокинового шторма, а его проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИФН α и ИФН β , а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин).

Отличие COVID-19-индуцированного вторичного ГЛГ от других форм вирус-индуцированного цитокинового шторма заключается в том, что органом-мишенью при этом варианте цитокинового шторма являются легкие, что связано с тропизмом коронавируса к легочной ткани, а также в более умеренном повышении уровня ферритина

сыворотки крови. Гиперактивация иммунного ответа при COVID-19 часто ограничивается легочной паренхимой, прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной тканью, и ассоциируется с развитием ОРДС. Цитокиновый шторм при COVID-19, как правило, приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода.

Клиника. Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома. У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоемболиями, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока.

В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения.

ОСТРЫЙ ОТИТ – острое воспаление наружного слухового прохода (наружный отит) или среднего уха (средний отит).

Этиология и патогенез. Наружный отит имеет бактериальное или грибковое происхождение. Может быть связан с золотистым стафилококком (фурункулы наружного слухового прохода), кишечной палочкой, протеем, синегнойной палочкой, грибами (плесневые грибы рода *Aspergillus* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*). Средний отит чаще всего вызывается пневмококком, гемофильной палочкой, гораздо реже – стафилококком, клебсиеллой, кишечной палочкой, хламидиями, вирусами.

При попадании микробной флоры в барабанную полость развивается гиперемия её слизистой, затем в барабанной полости накапливается экссудат, вначале серозный, а затем гнойный. В результате сильного давления гнойного экссудата и расстройства кровообращения наступает размягчение и прободение барабанной перепонки с последующим гноетечением.

Клиника. В течение заболевания выделяют три периода. Первый период: сильная боль в области височной кости, постепенно нарастающая, иррадиирующая в зубы, висок, затылок. Температура тела поднимается до 39 °С, значительное понижение слуха, слабость. В крови – лейкоцитоз и повышение СОЭ. Второй период: прободение барабанной перепонки и гноетечение, боль стихает, общее состояние улучшается, температура нормализуется. Третий период: прекращение гноетечения, закрытие перфорации, возможно понижение слуха.

Отит опасен осложнениями – остеомиелит височной кости, перфорация барабанной перепонки и ослабление слуха.

ОСТРЫЙ ФАРИНГИТ – острое воспаление задней стенки глотки.

Этиология и патогенез. Заболевание имеет вирусное или бактериальное происхождение. Острый фарингит сопровождает все ОРВИ. Наиболее распространенным бактериальным возбудителем фарингита являются β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), реже – коринебактерии, гонококки, микоплазмы и хламидии, анаэробы.

Проникновение вирусов или бактерий в слизистую глотки вызывает повреждение её клеток, отёк, инфильтрацию и расширение её сосудов, т. е. воспаление, протекающее в три классических стадии: альтерации, экссудации и пролиферации.

Клиника. Ощущение сухости, саднения и болезненности глотки; гиперемия слизистой. Боль при глотании. На задней стенке часто слизисто-гнойное отделяемое. Температура субфебрильная.

ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ – *острое воспаление небных миндалин.*

Этиология и патогенез. Заболевание имеет бактериальное происхождение. Наиболее частыми его возбудителями являются БГСА (β -гемолитический стрептококк группы А), реже – гонококки, хламидии, микоплазмы, коринебактерии, грамотрицательные микроорганизмы и анаэробы. Развитие ангины протекает по типу аллергически-гиперергической реакции с расширением мелких кровеносных сосудов, тромбозом мелких вен и стазом в лимфатических капиллярах.

Клиника. Острое начало, температура тела чаще высокая – до 38–39 °С, общая слабость, головная боль, сильная боль в горле при глотании, увеличение и болезненность регионарных лимфатических узлов. Гиперемия и инфильтрация мягкого нёба и дужек, увеличение и гиперемия миндалин (при катаральной ангине), появление на их поверхности многочисленных гнойных фолликул (при фолликулярной ангине) или островков желтовато-белого налета – гноя (при лакунарной ангине).

Стрептококковый тонзиллит опасен развитием осложнений. Ранние осложнения развиваются на 4–6-й день от начала заболевания (отит, синусит, шейный лимфаденит) и поздние – на 8–10-й день (постстрептококковый гломерулонефрит, токсический шок, ревматическая лихорадка).

ОСТРЫЙ СИНУСИТ – воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа длительностью менее 12 недель.

Этиология и патогенез. Ведущими факторами, способствующими развитию острого синусита, являются вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вызываемые риновирусами, вирусами парагриппа, Коксаки вирусами, коронавирусами и др. Основным источником бактериального инфицирования слизистой оболочки придаточных пазух является микрофлора носовых ходов. Спектр возбудителей острого бактериального синусита остается относительно постоянным, наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Реже возбудителями могут быть *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы. К придаточным пазухам носа относятся 4 парные пазухи, расположенные в костях лицевого черепа и сообщаемые с носовыми ходами – верхнечелюстные (максиллярные, гайморовы), лобные (фронтальные), этмоидальные и сфеноидальные. При рождении придаточные пазухи сформированы не окончательно, позже всего заканчивается процесс формирования фронтальных пазух – к 18 годам. В норме придаточные пазухи носа практически стерильны, поддержание стерильности обеспечивается защитными механизмами (выделение секрета, содержащего антитела, и мукоцилиарный клиренс).

Пусковым моментом в развитии острого синусита обычно бывает ОРВИ. Вызванное вирусом воспаление вызывает отек слизистой оболочки, транссудацию плазмы и гиперсекрецию желез. Синусит практически всегда вызывается застоем секрета и нарушением воздухообмена в околоносовых пазухах, когда страдает механизм мукоцилиарного клиренса и продлевается время контакта патогенных бактерий с клетками слизистой оболочки. Еще одним патогенетическим фактором острого синусита может

быть привычка к частому высмаркиванию. В случае острого воспаления слизистая оболочка пораженной пазухи, которая в норме имеет толщину папиросной бумаги, утолщается в 20–100 раз, формируя подушкообразные образования, иногда заполняющие практически весь просвет пазухи. В условиях выраженного отека, блокады естественного соустья, застоя секрета и снижения парциального давления кислорода в пазухах создаются оптимальные условия для развития бактериальной инфекции. При вирусном и бактериальном воспалении обычно одновременно поражаются несколько пазух (полисинусит).

Клиника. Боль в области пораженных пазух, лба, корня носа. Нарушение носового дыхания. Выделения из носа вначале жидкие, серозные, затем мутные, вязкие, гнойные. Нередко наблюдается нарушение обоняния и повышается температура тела.

БРОНХИТ – воспалительный процесс в бронхах при отсутствии инфильтративных изменений в паренхиме легких (инфильтративных или очаговых теней на рентгенограмме). Бронхит характеризуется диффузным характером процесса; в случае преобладания изменений трахеи говорят о трахеобронхите.

Бронхит нередко сопутствует пневмонии, в диагноз его выносят, если его симптомы (обилие мокроты) дополняют картину болезни (мало употребляемый сейчас термин «бронхопневмония»).

Классификация:

1. *Острый бронхит* – острое воспаление слизистой оболочки бронхов, вызываемое различными инфекционными, реже физическими или химическими факторами. Выделяют нозокомиальный трахеобронхит, связанный с проведением ИВЛ (вентилятор-ассоциированный трахеобронхит), – трахеобронхит, развившийся не ранее, чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.

2. *Рецидивирующий бронхит* – повторные эпизоды острых бронхитов 2–3 раза и более в течение года на фоне респираторных вирусных инфекций.

3. *Хронический бронхит* – хроническое распространенное воспалительное поражение бронхов. Характеризуется наличием 2–3 обострений заболевания в год на протяжении двух и более лет подряд.

Этиология и патогенез. Вызывается инфекционными, химическими, физическими или аллергическими факторами. Частота заболевания увеличивается весной и осенью, когда переохлаждение снижает сопротивляемость организма, повышает вирулентность микробной флоры, ведет к рефлекторным расстройствам крово- и лимфообращения в слизистой оболочке бронхов. Часто бронхит возникает при острых инфекционных заболеваниях (грипп, корь). В подавляющем большинстве случаев острый бронхит вызывают респираторные вирусы – вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторный синцитиальный вирус, человеческий метапневмовирус, при этом бактериальная суперинфекция имеет место лишь у небольшого числа пациентов. Концепция острого бактериального бронхита считается ошибочной. Обострение хронического бронхита в большинстве случаев обусловлено присоединением вторичной бактериальной инфекцией. Наиболее вероятные возбудители хронического бронхита – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Клиника. Начинается с ощущения першения и саднения за грудиной. Затем появляется сухой болезненный кашель. Через 1–3 дня начинает отходить слизисто-

гночная мокрота. Отмечаются общее недомогание, слабость, потливость. Температура нередко остается нормальной.

ПНЕВМОНИЯ – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Пневмонии четко обособлены от других очаговых воспалительных заболеваний легких неинфекционного происхождения, вызываемых физическими (например, лучевой пневмонит) или химическими факторами, имеющих аллергическое (например, эозинофильная пневмония) или сосудистое (например, инфаркт легкого) происхождение.

Различают внебольничные, госпитальные (нозокомиальные, внутрибольничная), аспирационные и на фоне иммунодефицита пневмонии. Наиболее важный с клинической точки зрения принцип предусматривает подразделение пневмонии на внебольничную и нозокомиальную. Внебольничной считают пневмонию, развившуюся вне стационара, либо диагностированную в первые 48 ч с момента госпитализации. Нозокомиальная пневмония развивается через 48 ч и более после госпитализации в стационар. Нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ, – пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.

Этиология и патогенез. Перечень потенциальных возбудителей внебольничной пневмонии включает более 100 микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относят *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, респираторные вирусы, энтеробактерии, *S. aureus* и *L. pneumophila*. В развитии госпитальных пневмоний основное значение имеют аэробные грамотрицательные микроорганизмы, такие как *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.* Достаточно часто при нозокомиальных пневмониях выделяют грамположительные бактерии, включая метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA).

Известно четыре патогенетических механизма, которые могут обуславливать развитие пневмонии:

- аспирация секрета ротоглотки;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции;
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Клиника. Характерны следующие основные синдромы:

1. Интоксикационный – общая слабость, разбитость, головные и мышечные боли, одышка, сердцебиение, бледность, снижение аппетита.
2. Синдром общих воспалительных изменений – чувство жара, озноб, повышение температуры тела, изменение показателей крови (лейкоцитоз, увеличение СОЭ).
3. Синдром воспалительных изменений легочной ткани – появление кашля и мокроты, изменение частоты и характера дыхания, появление влажных хрипов, характерные рентгенологические изменения.

4. Синдром вовлечения других органов и систем – изменение сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы.

Основные осложнения пневмонии: абсцесс легкого, плеврит, присоединение астматического компонента, инфекционно-токсический шок, инфекционно-аллергический миокардит, бактериальный эндокардит.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

I. Основные принципы фармакотерапии ОРВИ и гриппа.

Лекарственные средства для этиотропной терапии гриппа и ОРВИ, эффективность которых доказана в крупных рандомизированных контролируемых испытаниях, отсутствуют.

1. Лекарственные средства для этиотропной терапии гриппа А и В:

- 1) ингибиторы нейраминидазы – *осельтамивир, занамивир* (рекомендуется применять в первые 48 часов);
- 2) производные адамантана – *амантадин, римантадин* (не рекомендуются использовать в связи с высоким уровнем резистентности к ним штаммов вируса гриппа);
- 3) синтетический аналог гуанина – *риамилловир*;
- 4) препараты рекомбинантных интерферонов – *интерфероны альфа-2b и гамма*.

2. Лекарственные средства для этиотропной терапии ОРВИ, в том числе аденовирусной и риновирусной инфекций (кроме COVID-19):

- 1) индукторы синтеза интерферона: *умифеновир, кагоцел, тилорон, меглюмина акридонацетат, оксодигидроакридинилацетат натрия*;
- 2) препараты рекомбинантных интерферонов: *интерферон альфа-2b*;
- 3) другие противовирусные препараты: *имидазоллилэтанамид пентандиовой кислоты*.

3. Лекарственные средства для дезинтоксикационной терапии (при лечении гриппа в амбулаторных условиях проводится перорально, в стационаре – перорально и парентерально):

- 1) лекарственные средства для оральной регидратации – декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат;
- 2) лекарственные средства для парентеральной инфузионной терапии – натрия хлорид, натрия хлорида раствор сложный [калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид], декстроза и другие кристаллоидные растворы;
- 3) отхаркивающие и муколитические средства – *ацетилцистеин, гвайфенезин, бромгексин, амброксол*.

4. Лекарственные средства для симптоматической терапии:

- 1) жаропонижающие средства – *ибупрофен, парацетамол*;
- 2) адреномиметики (деконгестанты) – *фенилэфрин, ксилометазолин, нафазолин, тетризолин, оксиметазолин*;
- 3) противокашлевые – *декстрометорфан, бутамират*.

В случае наличия признаков присоединения вторичной бактериальной инфекции – назначение антибактериальных препаратов. Без признаков бактериальной инфекции назначение антибактериальных препаратов при вирусных инфекциях не показано!

II. Основные принципы фармакотерапии острых бактериальных инфекций уха, горла и носа (отит, ринит, фарингит, тонзиллит, синусит)

1. Лекарственные средства для этиотропной терапии:

1) антибактериальные средства для системного применения – *ампициллин, амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, цефалексин, цефуроксим, цефиксим, цефдиторен, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим, кларитромицин, азитромицин, джозамицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин, клиндамицин;*

2) противомикробные средства для местного применения:

- при отите – *фрамицетина сульфат, гентамицин, неомицин, клотримазол, нафтифин, бифоназол, миконазол, натамицин, эконазол, оксиконазол, хлорнитрофенол, бактериофаг стафилококковый, рифамицин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, бетаметазон + гентамицин, лидокаин + неомицин + полимиксин В, фрамицетина сульфат + грамицидин + дексаметазон; дексаметазон + неомицин + полимиксин В, хлорамфеникол + клотримазол + лидокаина гидрохлорид + беклометазона дипропионат, мупироцин;*

- при рините, синусите – *тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, дексаметазон + неомицин + полимиксин В + фенилэфрин, фрамицетин;*

- при фарингите, тонзиллите – *цетилпиридиния хлорид, гексэтидин, лизоцим+пиридоксин, амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт, хлоргексидин, бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорид моногидрат, биклотимол, амбазон, гексэтидин, аллантоин + повидон-йод, пероксид водорода, нитрофурал.*

2. Лекарственные средства для патогенетической терапии:

1) при отите – *холинасалицилат, дексаметазон, феназон + лидокаин;*

2) при рините, синусите, фарингите, тонзиллите – *ацетилцистеин, карбоцистеин, горечавки корень + первоцвета цветки + щавеля трава + бузины цветки + вербены трава, морская вода.*

3. Лекарственные средства для симптоматической терапии:

1) жаропонижающие и болеутоляющие – *парацетамол, ибупрофен;*

2) адреномиметики (топические деконгестанты) – *фенилэфрин, ксилометазолин, нафазолин, тетразолин, оксиметазолин.*

III. Основные принципы фармакотерапии пневмонии и бронхита

1. Лекарственные средства для этиотропной терапии:

1) антимикробные средства для приема внутрь – *амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, цефдиторен, азитромицин, кларитромицин, джозамицин, левофлоксацин, моксифлоксацин;*

2) антимикробные средства для парентерального применения – *тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, бензилпенициллин, ампициллин, ампициллин + сульбактам, амоксициллин + клавулановая кислота, амоксициллин + сульбактам, пиперациллин + тазобактам, цефуроксим, цефотаксим, цефотаксим + сульбактам, цефтриаксон, цефтриаксон + сульбактам, цефтазидим, це-*

фоперазон + сульбактам, цефтолозан + тазобактам, цефтазидим + авибактам, цефепим, цефепим + сульбактам, цефтаролина фосамил, эртапенем, имипенем + циластатин, меропенем, дорипенем, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, джозамицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин; ванкомицин, линезолид, тедизолид, клиндамицин, гентамицин, амикацин.

2. Лекарственные средства для патогенетической терапии:

- 1) отхаркивающие и муколитические средства – *ацетилцистеин, амброксол;*
- 2) глюкокортикостероиды при наличии признаков цитокинового шторма – *дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон (рутинное использование глюкокортикостероидов у пациентов с пневмонией без соответствующих показаний не рекомендуется);*
- 3) инфузионная терапия при наличии септического шока – *натрия хлорид, натрия хлорида раствор сложный [калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид], декстроза и другие кристаллоидные растворы;*
- 4) вазопрессорные и кардиотонические лекарственные средства при наличии септического шока – *норэпинефрин, эпинефрин, допамин, добутамин;*
- 5) глюкокортикостероиды при наличии септического шока – *гидрокортизон (у пациентов с септическим шоком не рекомендуется использовать гидрокортизон внутривенно, в случае, когда для стабилизации гемодинамики достаточно адекватной водной нагрузки и вазопрессорной терапии; когда, несмотря на проводимые мероприятия, стабилизация не наступает, возможно назначение гидрокортизона в дозе 200 мг в сутки).*

3. Респираторная поддержка (кислородотерапия).

4. Лекарственные средства для симптоматической терапии:

- 1) противокашлевые средства (могут назначаться в отдельных случаях коротким курсом при сухом мучительном болезненном кашле при отсутствии хрипов в легких и других признаков бронхообструкции) – *кодеин, глауцин, бутамират, преноксдиазин;*
- 2) жаропонижающие средства – *ибупрофен, парацетамол.*

Соответствие международных непатентованных (МНН)
и торговых наименований комбинированных лекарственных средств

МНН	Торговое наименование
Лидокаин + неомидин + полимиксин В	Анауран
Фрамицетина сульфат + грамицидин + дексаметазон	Софрадекс
Дексаметазон + неомидин + полимиксин В	Полидекса
Хлорамфеникол + клотримазол + лидокаина гидрохлорид + беклометазона дипропионат	Кандибиотик
Дексаметазон + неомидин + полимиксин В + фенилэфрин	Полидекса с фенилэфрином
Лизоцим + пиридоксин	ЗОТТ, ФлуКолд ЛОР, Ларинготаб
Амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт	Стрепсилс
Бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрат	Мирамистин
Аллантоин+повидон-йод	Йокс-Тева
Горечавки корень + первоцвета цветки + щавеля трава + бузины цветки + вербены трава	Синупрет

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Сравнительная характеристика этиотропных лекарственных средств для лечения вирусных инфекций верхних дыхательных путей.
2. Сравнительная характеристика этиотропных лекарственных средств для местного применения при инфекциях ЛОР-органов.
3. Фармакологическая характеристика комбинированных лекарственных средств для симптоматической терапии ОРВИ

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы.

Используя план занятия предложить, обосновав выбор лекарственных средств:

1. Лекарственное средство для лечения гриппа.
2. Лекарственное средство для профилактики гриппа.
3. Лекарственное средство для симптоматической терапии ОРВИ.
4. Антибиотик для лечения острого синусита при аллергии на антибиотики группы β -лактамов.
5. Лекарственное средство для лечения тонзиллита, фарингита или пневмонии, вызванных стафилококком, вырабатывающим β -лактамазы расширенного спектра.
6. Лекарственное средство для стабилизации гемодинамики при септическом шоке в случае, если адекватной инфузионной нагрузки и вазопрессорной терапии недостаточно.
7. Лекарственное средство для местного лечения острого среднего отита.
8. Лекарственное средство для полоскания горла при тонзиллите.
9. Лекарственное средство этиотропной терапии острой стрептококковой ангины.
10. Лекарственное средство с муколитическим эффектом при бронхите и пневмонии.
11. Лекарственное средство эмпирической терапии внебольничной пневмонии.
12. Препарат выбора для вазопрессорной терапии при септическом шоке.
13. Противомикробное средство для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний лор-органов или нижних дыхательных путей псевдомонадной этиологии.
14. Противомикробное средство для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, вызванных гемофильной палочкой.
15. Противомикробное средство для лечения пневмонии, вызванной микоплазмой.
16. Противомикробное средство для лечения хронического бронхита.
17. Лекарственное средство для этиотропной терапии вентилятор ассоциированной пневмонии.
18. Лекарственный препарат при септическом шоке в случае, когда, несмотря на адекватную инфузионную терапию и использование вазопрессорных препаратов, сохраняется стойкая гипоперфузия тканей.

Задание 2. Согласно плану занятия, предложить фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: азитромицин, амоксициллин, бромгексин, бутамират, гентамицин, оксациллин, полидекса с фенилэфрином, терпинкод, тикарциллин + клавулановая кислота, левофлоксацин, цефтриаксон + сульбактам, цефтазидим, парацетамол, оксиметазолин, норэпинефрин, дексаметазон, меропенем, осельтамивир.

Задание 3. Список обязательных лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа рецепта.

1. Амоксициллин/клавулановая кислота (Amoxicillin/acidum clavulanicum) – официальные таблетки по 375 мг (250 мг амоксициллина и 125 мг клавулановая кислота), 1000 мг (875 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты); порошок во флаконах 1,2 (1,0 амоксициллина и 200 мг клавулановой кислоты), порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь 400 мг/5 мл + 57 мг/5 мл. ТД: внутрь для детей по 20–40 мг/кг, для взрослых по 375–1000 мг; в вену капельно 1,2–2,4 в 500 мл физиологического раствора натрия хлорида 2–3 раза в день.
2. Амброксол (Ambroxol) – таблетки по 30 мг, сироп во флаконах по 3 мг/мл 100 мл, раствор для приема внутрь и ингаляций 7,5 мг/мл по 100 мл. ТД: внутрь 15–30 мг 3 раза в день; для ингаляций 15–22,5 мг 1–2 раза в сутки.
3. Ацетилцистеин (Acetylcysteine) – таблетки шипучие по 200 мг; порошок для приема внутрь 200 и 600 мг; гранулы для приготовления сиропа, 100 мг/5 мл по 30,0 и 60,0; сироп 20 мг/мл, 100 мл; раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/1 мл, ампулы по 3 мл. ТД: внутрь 600 мг в сутки за 1 или 3 приема; внутривенно или внутримышечно 300 мг 1–2 раза в сутки.
4. Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin) – 0,3 % раствор во флаконах по 5 мл и 10 мл (глазные и ушные капли). ТД: по 3–4 капли в больное ухо 2–4 раза в день.
5. Левофлоксацин (Levofloxacin) – таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 250, 500, 750 мг; раствор для инфузий 5 мг/мл по 50 мл, 100 мл ТД: 500–750 мг 1–2 раза в сутки, в вену капельно 750 мг 1 раз в сутки.
6. Преноксидиазин (Prenoxidiazine) – таблетки по 100 мг. ТД: внутрь 100 мг 3–4 раза в день не разжевывая.
7. Цефтазидим (Ceftazidim) – порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения во флаконах по 0,25, 0,5, 1,0, 2,0. ТД: в вену, в мышцу 1,0–2,0 каждые 8 часов, предварительно растворяя содержимое флакона в 20–40 мл изотонического раствора хлористого натрия (в вену) или 5 мл воды для инъекций (в мышцу).
8. Осельтамивир (Oseltamivir) – капсулы по 75 мг. ТД для лечения: 75 мг 2 раза в сутки в течение 8 дней. ТД для профилактики: внутрь по 75 мг 1 раз в день в течение 10 дней, во время сезонной пандемии гриппа – в течение 6 недель.
9. Кларитромицин (Clarithromycin) – капсулы, таблетки, покрытые оболочкой по 250 и 500 мг, порошок во флаконах по 500 мг. ТД: внутрь 250–500 мг 2 раза в сутки, в вену капельно (в течение 60 минут и более) по 500 мг 2 раза в сутки, предварительно растворив содержимое флакона в 10 мл воды для инъекций и перед введением развести в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.
10. Фрамицетин (Framycetin) – 1,25% спрей назальный во флаконах по 15 мл. ТД: детям по 1 впрыскиванию 3 раза в день, взрослым по 1 впрыскиванию 4–6 раз в день.

Задание 4. Заполнить таблицу.

Противомикробный спектр лекарственных средств, применяемых для лечения инфекционных заболеваний дыхательных путей

Лекарственное средство	Антимикробная активность				
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Азитромицин					
Амоксициллин					
Амоксициллин +					

клавулановая кислота					
Амикацин					
Ванкомицин					
Кларитромицин					
Левифлоксацин					
Линезолид					
Неомицин					
Полимиксин В					
Рифамицин					
Цефтриаксон					
Цефтазидим					
Цефтаролина фосамил					

Ответить на вопросы:

1. Почему возможна перекрестная аллергия на цефалоспорины и пенициллины?
2. Почему азитромицин используется на протяжении 3 суток, а остальные средства 7–10 дней?
3. Каковы возможные причины и механизмы развития диареи при лечении макролидами?
4. Какова роль макролидов в лечении инфекций ЛОР-органов?
5. В каких случаях предпочтительно назначать фторхинолоны при инфекциях нижних дыхательных путей? Каким представителям этой группы вы отдадите предпочтение?
6. Какие возможны последствия назначения antimicrobных средств? Рассмотрите потенциальную пользу и потенциальный вред.
7. От использования каких antimicrobных средств следует воздержаться при уменьшении скорости клубочковой фильтрации ниже 50 мл в минуту?

Задание 5. Проанализировать таблицу.

Фармакологические свойства отхаркивающих средств

Лекарственное средство	Главные эффекты				Побочные эффекты	
	муколитический	секретомоторный	противокашлевый	антиоксидантный	раздражение слизистой ЖКТ	аллергические реакции
Бромгексин	++		+		+	+/-
Терпингидрат		++			++	
Ацетилцистеин	+++			+		+/-
Амброксол	+++					

Сделать выводы о возможности терапии указанными ЛС у больных:

- 1) острым бронхитом или пневмонией;
- 2) хроническим бронхитом при наличии вязкой трудноотделяемой мокроты;
- 3) хроническим бронхитом и склонностью к аллергическим заболеваниям.

Задание 6. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. Лекарственные средства для терапии инфекций верхних дыхательных путей: Хлоргексидин, амоксициллин + клавулановая кислота, ксилометазолин, ибупрофен, цефиксим, цефотаксим, бутамират, азитромицин, левифлоксацин,

моксифлоксацин, дексаметазон + неомицин + полимиксин В + фенилэфрин, лидокаин + неомицин + полимиксин В, парацетамол, ацетилцистеин, фрамицетина сульфат + грамицидин + дексаметазон, фенилэфрин.

Средства этиотропной терапии:	Средства патогенетической и симптоматической терапии:
Антибактериальные средства для местного применения:	Антиконгестанты:
Применяется для лечения синусита:	Применяется только местно:

2. Лекарственные средства для терапии инфекций нижних дыхательных путей: осельтамивир, дексаметазон, умифеновир, тедизолид, натрия хлорида раствор сложный [калия хлорид+кальция хлорид+натрия хлорид], цефтазидим + авибактам, амброксол, норэпинефрин, цефтаролина фосамил, эртапенем, цефтолозан + тазобактам, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат.

Средства этиотропной терапии:	Средства патогенетической и симптоматической терапии:
Антибактериальные средства:	Повышающие артериальное давление:
Для местного, ингаляционного, эндотрахеального, внутримышечного применения:	С противовоспалительным эффектом:

Задание 7. Анализ комбинированного назначения лекарственных средств. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| 1. ванкомицин + цефепим | 8. ибупрофен + парацетамол |
| 2. осельтамивир + ацетилцистеин | 9. цефтазидим + амикацин |
| 3. парацетамол + лоратадин | 10. дексаметазон + фрамицетин |
| 4. ампициллин + оксациллин | 11. ацетилцистеин + ксилометазолин |
| 5. амброксол + преноксдиазин | 12. амоксициллин + кларитромицин |
| 6. азитромицин + левофлоксацин | 13. ванкомицин + линезолид |
| 7. ампициллин + цефотаксим | 14. линкомицин + ампициллин |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие лекарственные средства для этиотропной терапии различных ОРВИ возможно использовать? Роль препаратов адамантанового ряда при гриппе?
2. Какие лекарственные средства для местного применения могут быть использованы для терапии синуситов?
3. Какова роль муколитических средств при терапии синуситов?
4. Что такое ступенчатая антибиотикотерапия?
5. Какие антибактериальные средства используют для ступенчатой терапии внебольничной пневмонии?
6. Какие средства может назначить врач для лечения пневмонии, вызванной пневмококком, ребенку 5 лет с аллергией на пенициллины в анамнезе?
7. Какие противомикробные средства (амоксициллин + клавулановая кислота, левофлоксацин, азитромицин) могут быть рекомендованы при обострении хронического бронхита больному, имеющему сопутствующее заболевание – цирроз

печени в терминальной стадии (класс С по Чайлду-Пью)?

8. Какие лекарственные средства применяются при септическом шоке?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Врач был вызван к больному, который жаловался на сильную головную боль, боль в мышцах, высокую температуру (39 °С), слабость, отсутствие аппетита. При обследовании выявлено: гиперемия лица и шеи, точечные кровоизлияния в верхних дыхательных путях. Язык обложен серо-белым налетом. Поставлен диагноз – грипп.

1. Составить комплекс фармакотерапевтических мероприятий лечения вирусной инфекции.
2. Посоветовать лекарственные средства для профилактики гриппа лицам, контактирующим с заболевшим.

Задача № 2. В аптеку поздним вечером обратилась мама девочки 5 лет с просьбой посоветовать что-нибудь от боли в ухе. При опросе выяснилось, что ребенок недавно переболел простудным заболеванием, но на боль в ушах никогда не жаловался, температура в данный момент нормальная, есть небольшой насморк.

1. Предложить лекарственные средства безрецептурного отпуска для лечения данного ребенка.
2. Посоветовать об особенностях применения и возможных осложнениях предложенных лекарственных средств.

Задача № 3. Посетитель аптеки обратился к специалисту с просьбой отпустить какое-нибудь жаропонижающее средство для больного ОРВИ ребенка возрастом 2 года и 6 месяцев. Название лекарственного препарата, рекомендованное доктором, посетитель забыл. Аптечный ассортимент препаратов, обладающих жаропонижающим действием: парацетамол в таблетках по 500 мг, суспензия ибупрофена для приема внутрь 100 мг/5 мл – 100 мл, ибупрофен в таблетках по 400 мг и ацетилсалициловая кислота в таблетках по 500 мг.

1. Выберите из предложенных жаропонижающее средство, разрешенное к применению детям соответствующей возрастной категории.
2. Объясните, почему остальные лекарственные средства детям не показаны?

Задача № 4. Пациент К., 26 лет, мужчина, находится на госпитализации с диагнозом: внебольничная пневмония верхней и средней доли справа, тяжелое течение. 4 дня назад впервые появились жалобы на слабость, утомляемость, увеличение температуры тела до 38,5–38,9 °С, кашель, одышку, отделение желтой мокроты и боль в грудной клетке, связанную с кашлем. Употребление алкоголя, наркотических средств, хронические заболевания отрицает. Контакт с медицинскими работниками и употребление антибактериальных препаратов в течение последних 90 дней отрицает. Дома самостоятельно принимал ибупрофен, на фоне которого температура тела на несколько часов снижалась до 37,5–37,8 °С. При объективном обследовании отмечается увеличение температуры тела 38,5 °С, укорочение перкуторного звука, фокус мелкопузырчатых хрипов в области верхних и средних отделов правого легкого. ЧСС 75 ударов в минуту, АД 130/70 мм рт. ст., ЧДД 25 в минуту, SpO₂ 95 %. По результатам обзорной рентгенографии органов грудной полости в передней прямой и правой бо-

ковой проекциях определяется инфильтрация в S2, S3, S4, S5, верхней и средней долей правого легкого. До начала антибактериальной терапии взята мокрота для проведения микробиологического исследования.

С первых суток назначена антибактериальная терапия в объеме: раствор амоксициллин + клавулановая кислота 1,2 г 3 раза в сутки в/в капельно.

На третьи сутки пребывания в стационаре температура тела 37,3 °С, отсутствуют признаки интоксикации, ЧДД 18 в минуту, отсутствует гнойная мокрота. В этот же день (сутки) получен результат микробиологического исследования мокроты: выделен *Str. pneumoniae* 10⁶ КОЕ/мл.

<i>Мокрота, третьи сутки лечения</i>			
<i>Str. pneumoniae</i> 10⁶ КОЕ/мл			
Бензилпенициллин	S	Дорипенем	S
Ампициллин	S	Эртапенем	S
Ампициллин-сульбактам	S	Имипенем	S
Амоксициллин	S	Меропенем	S
Амоксициллин-клавулановая кислота	S	Левифлоксацин	S
Пиперациллин	S	Моксифлоксацин	S
Пиперациллин-тазобактам	S	Ванкомицин	S
Цефепим	S	Эритромицин	S
Цефотаксим	S	Клиндамицин	S
Цефтаролин	S	Тетрациклин	R
Цефтобипрол	S	Линезолид	S
Цефтриаксон	S	Хлорамфеникол	R
Цефуроксим в/в	S	Триметоприм-сульфаметоксазол	S
Цефуроксим перорально	S		

1. Оцените выбор стартового лекарственного препарата для этиотропной терапии. Предложите альтернативные схемы стартовой эмпирической терапии.
2. При необходимости скорректируйте лечение на основании данных чувствительности возбудителя к антибактериальным агентам.
3. Какова предполагаемая длительность антибактериальной терапии для данного пациента?
4. Какие побочные эффекты возможно ожидать у данного пациента?
5. Предложите лекарственные средства для патогенетической и симптоматической терапии данного пациента.

Занятие 6

ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ ПО ТЕМАМ 1–5

Цель занятия: проверить знания по вопросам, включенным в итоговое занятие.

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

1. Понятие о клинической фармакологии и фармакотерапии. Роль клинической фармакологии в регулировании рынка ЛС.
2. Стандарты клинических исследований ЛС, этические аспекты клинической фармакологии.
3. Формулярная система применения ЛС. Стандарты медицинской помощи, понятие о доказательной медицине. Виды и этапы фармакотерапии.
4. Основные фармакокинетические параметры – фармакокинетическая кривая, период полувыведения, равновесная концентрация, биодоступность, общий клиренс, объем распределения, биоэквивалентность и её значение для экспертизы генерических ЛС.
5. Изменение фармакокинетических параметров при заболеваниях печени, почек, сердечно-сосудистой системы. Клиническое значение.
6. Особенности фармакокинетики ЛС при различных путях введения, их достоинства и недостатки. Принципы выбора пути введения ЛС в зависимости от физико-химических свойств препарата и состояния организма.
7. Основные фармакокинетические процессы и их механизмы, факторы, влияющие на всасывание, распределение и выведение ЛС (физико-химические свойства, лекарственная форма, компоненты пищи, возраст, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек, печени). Рациональный прием ЛС в зависимости от времени приема пищи.
8. Распределение ЛС по органам и тканям. Значение степени связывания с белками плазмы крови и проникновения ЛС через биологические барьеры для рациональной фармакотерапии. Влияние процессов воспаления и заболеваний сердечно-сосудистой системы на распределение лекарств в организме.
9. Метаболизм ЛС. Изменение метаболизма ЛС в зависимости от возраста, пола, заболеваний печени.
10. Индукция и ингибирование метаболизма ЛС. Генетический полиморфизм изоферментов цитохрома P450, детерминированность метаболизма производных ГИНК и сульфаниламидов.
11. Выведение ЛС и их метаболитов из организма в зависимости от физико-химических свойств, количества и pH мочи, заболеваний печени, почек, сердечно-сосудистой системы. Особенности выведения ЛС и их метаболитов с грудным молоком. Терапевтический лекарственный мониторинг.
12. Виды действия ЛС – главное и побочное, местное, рефлекторное, резорбтивное, прямое и косвенное, обратимое и необратимое, избирательное и неизбирательное.
13. Варианты фармакологического ответа: ожидаемый фармакологический ответ, гиперреактивность, толерантность, тахифилаксия, идиосинкразия. Значение кумуляции ЛС для рациональной фармакотерапии.

14. Принципы составления комбинаций ЛС, использование явлений синергизма и антагонизма для эффективной и рациональной фармакотерапии
15. Взаимодействие лекарств и пищи. Особенности применения некоторых лекарственных средств в зависимости от характера диеты.
16. Хронофармакологические основы рациональной фармакотерапии. Основные понятия и общие закономерности зависимости действия лекарств от суточного ритма физиологических функций.
17. Фармакотерапия язвенной болезни. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
18. Фармакотерапия вирусного гепатита А и В. Принципы лечения, выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
19. Фармакотерапия вирусного гепатита С. Принципы лечения, выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
20. Фармакотерапия токсического гепатита. Принципы лечения, выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов
21. Фармакотерапия синдрома раздраженного кишечника. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
22. Фармакотерапия холецистита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
23. Фармакотерапия желчнокаменной болезни. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
24. Фармакотерапия ротавирусной инфекции. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания к применению, особенности назначения, побочные эффекты средств этиотропной терапии.
25. Фармакотерапия бактериальной дизентерии. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты.
26. Фармакотерапия брюшного тифа. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты.
27. Фармакотерапия катарального (в виде энтероколита) и генерализованного сальмонеллеза. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты.
28. Фармакотерапия холеры. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания к применению, особенности назначения, побочные эффекты.
29. Фармакотерапия цистита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
30. Фармакотерапия пиелонефрита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

31. Фармакотерапия гломерулонефрита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
32. Фармакотерапия мочекаменной болезни. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
33. Принципы фармакотерапии ОРВИ. Выбор лекарственных средств этиотропной терапии. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
34. Принципы фармакотерапии ОРВИ. Выбор лекарственных средств патогенетической и симптоматической терапии. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
35. Фармакотерапия острого бактериального отита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
36. Фармакотерапия острого фарингита и тонзиллита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
37. Фармакотерапия синусита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
38. Фармакотерапия острой пневмонии. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

СПИСОК ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ РЕЦЕПТА

Адеметионин, амоксициллин/клавулановая кислота, ацетилцистеин, гентамицин, диклофенак, доксициклин, дротаверин, кларитромицин, метоклопрамид, осельтамивир, платифиллина гидротартрат, преднизолон, пэгинтерферон альфа-2b, рифаксимин, трамадол, урсодезоксихолевая кислота, цефтриаксон, циклофосфамид, ципрофлоксацин.

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы. Используя планы занятий, предложить, обосновав выбор:

1. Антибиотик для лечения язвенной болезни желудка.
2. Лекарственное средство патогенетической терапии для лечения язвенной болезни желудка.
3. Лекарственное средство этиотропной терапии вирусного гепатита.
4. Лекарственное средство для лечения токсического гепатита.
5. Антибиотик для лечения бактериальной дизентерии.
6. Антибиотик для лечения холеры.
7. Лекарственное средство этиотропной терапии для лечения ротавирусной инфекции.

8. Дезинтоксикационное средство для комплексного лечения инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта.
9. Лекарственное средство этиотропной терапии при остром цистите.
10. Лекарственное средство для эмпирической антибактериальной терапии острого пиелонефрита.
11. Лекарственное средство с иммунодепрессивным действием при гломерулонефрите.
12. Лекарственное средство при мочекишечном уролитиазе.
13. Лекарственное средство при спастических состояниях желудочно-кишечного тракта, желчного и мочевого тракта.
14. Лекарственное средство для лечения гриппа.
15. Противокашлевое средство для лечения бронхита.
16. Препарат выбора эмпирической этиотропной терапии тяжелых нозокомиальных инфекций нижних дыхательных путей.
17. Лекарственное средство для местного лечения острого среднего отита.
18. Лекарственное средство этиотропной терапии острой стрептококковой ангины.

Задание 2. Используя планы занятий, предложить фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: азатиоприн, азитромицин, азоксимера бромид, атропин, бутамират, мебеверин, меропенем, метронидазол, налпревир, нитрофурантоин, норфлоксацин, орнитин, осельтамивир, полидекса с фенилэфрином, пруклоприд, ребамипид, тримебутин, цефиксим.

ОБРАЗЕЦ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ЗАДАНИЯ

1. Предложить с обоснованием выбора и указанием принадлежности к фармакологической группе:
 - а) лекарственное средство для местного лечения острого среднего отита;
 - б) фармакотерапевтический аналог орнитина.
2. Проанализировать рецепт на грамотность оформления, в случае выявления ошибок провести коррекцию, указать принадлежность к фармакологической группе:

Rp.: Metoclopramide 0,05–2 ml
D. t. D. N 30
S. В вену 10 мг 1 раз в день.

3. Почему макролиды являются препаратами первого ряда для лечения ЯБ?
4. Изменение фармакокинетических параметров при заболеваниях печени, почек, сердечно-сосудистой системы.
5. Фармакотерапия сальмонеллеза. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты.

Занятие 7

ФАРМАКОТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармакотерапии аллергических заболеваний.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

АЛЛЕРГИЯ – (от греческого *allos* – иной, *ergon* – действую) – реакция гиперчувствительности иммунной системы организма на вещества антигенной или гаптенной природы (аллергены), не имеющая защитного значения и сопровождающаяся повреждением структуры и функции клеток, тканей и органов.

Этиология. Попадание аллергена в организм с последующим образованием специфических антител или сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Аллергены – вещества белковой и полисахаридной природы с молекулярной массой от 10 до 70 кДа.

Классификация аллергенов:

- 1) Аллергены неинфекционного происхождения:
 - бытовые – домашняя пыль, моющие средства, корм для рыб, яды перепончатокрылых насекомых, змей;
 - эпидермальные – частицы эпидермиса и шерсть животных, пух домашних птиц, клещи домашней пыли;
 - пыльцевые – пыльца растений;
 - пищевые – белки куриного яйца и коровьего молока, рыба и морепродукты, кофе, мед, цитрусовые, орехи и др.; некоторые пищевые добавки – консерванты, красители, эмульгаторы;
 - лекарственные – лекарственные средства, вакцины, сыворотки;
 - промышленные – продукты химического производства;
 - физические факторы – ультрафиолетовое облучение, холод, тепло.
- 2) Аллергены инфекционного происхождения:
 - бактериальные (микобактерии, токсоплазмы, бруцеллы, трепонемы);
 - грибковые (кандиды, трихофиты, эпидермофиты, актиномицеты);
 - вирусные (вирусы кори, гриппа, герпеса);
 - паразитарные (антигены гельминтов).

Патогенез. По механизму развития выделяют истинные аллергические реакции (ИАР) и псевдоаллергические (ПАР, анафилактоидные). ИАР проходят 3 стадии развития: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую. Принципиальным отличием ПАР от ИАР является отсутствие иммунологической стадии, т.е. ПАР протекают без образования антител и сенсibilизированных лимфоцитов, имеют только две стадии – патохимическую и патофизиологическую. Клинически трудно отличить ПАР от ИАР без данных иммунологического исследования.

1. **Иммунологическая стадия (фаза сенсibilизации).** Характеризуется образованием специфических для каждого аллергена/гаптена иммунологических факторов – специфических IgE (I тип АР), IgG и IgM (II и III типы АР), сенсibilизированных Т-лимфоцитов (IV тип АР). Продолжительность периода сенсibilизации составляет от 5 до 10 дней при всех типах реакций гиперчувствительности, редко – от нескольких недель до нескольких месяцев (например, при синдроме Лайелла). При повторном

поступлении аллергозначимых молекул происходит их соединение или с IgE, фиксированном на поверхности тучных клеток (I тип AP), или с IgG и IgM на поверхности клеток органов мишеней (II тип AP) или с IgG и IgM растворимыми в крови с последующим образованием иммунных комплексов (III тип AP), или представление лекарственного аллергена через макрофаг сенсibilизированным Т-лимфоцитам (IV тип AP).

2. *Патохимическая стадия (фаза выделения медиаторов)*. Результатом образования комплекса «антиген (аллерген) – антитело» (АГ+Ig) является дегрануляция активированных клеток-мишеней (тучных клеток, базофилов), активация системы комплемента, секреция лимфокинов Т-лимфоцитами. Из тучных клеток высвобождаются биологически активные вещества и медиаторы аллергии: гистамин, серотонин, брадикинин, гепарин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин D2, лейкотриены C4, D4, E4).

3. *Патофизиологическая стадия (фаза клинических проявлений)*. Характеризуется патогенным действием медиаторов аллергии на рецепторы клеток органов-мишеней, с последующим повышением проницаемости сосудов, местным или генерализованным отеком мягких тканей, сокращением гладкой мускулатуры, гиперсекрецией желез слизистых оболочек, цитолизом клеток, раздражением периферических нервных окончаний с появлением зуда. Эти изменения составляют основу быстрой (ранней) фазы аллергической реакции, развивающейся в течение первых минут после действия аллергена. Вследствие сгущения крови в капиллярах образуются микротромбы, что приводит к повреждению тканей. Миграция клеток из сосудов в ткань приводит к инфильтрации тканей базофилами, эозинофилами, Т-лимфоцитами, тучными клетками. После активации они также секретируют проаллергические (провоспалительные) медиаторы, что формирует позднюю (или отсроченную) фазу аллергической реакции (через 4–6 ч).

В зависимости от индивидуальных особенностей больного (генетические факторы, ранее перенесенные заболевания, см. таблицу 1) антитела обладают сродством к определенным органам и тканям (шоковый орган), что и обуславливает клинический вариант аллергической реакции.

Таблица 1

Классификация аллергических реакций

Тип		Наименование типа	Иммунный механизм	Клинические проявления
Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)	I	Анафилактический	IgE и реже IgG	Анафилактический шок, аллергический ринит, конъюнктивит, поллинозы, крапивница, отек Квинке, пищевая аллергия, атопический дерматит, атопическая бронхиальная астма
	II	Цитотоксический	IgG и IgM	Аутоиммунная гемолитическая анемия, аллергический лекарственный агранулоцитоз, тромбоцитопения, миастения

	III	Иммуно-комплексный	IgM и IgG	Сывороточная болезнь, гломерулонефрит, аллергический альвеолит, васкулиты, феномен Артюса, синдром Лайелла
Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)	IV	Клеточно-опосредованный	Сенсибилизированные Т-лимфоциты	Контактный дерматит, инфекционно-аллергические заболевания (туберкулез, лепра, бруцеллез, сифилис, грибковые заболевания, протозойные глистные инвазии)

**Примечание: гиперчувствительность немедленного типа развивается в ближайшие минуты после контакта с аллергеном, редко – через 3–6 часов; гиперчувствительность замедленного типа – через 24–40 часов после контакта с аллергеном.*

Атопия – это индивидуальная или семейная предрасположенность к выработке IgE в ответ на низкие дозы аллергенов, с развитием типичных симптомов (бронхиальная астма, риноконъюнктивит, дерматит). В отличие от аллергических заболеваний, в патогенезе которых могут играть роль аллергические реакции любого типа, в патогенезе атопических заболеваний участвуют только аллергические реакции немедленного типа, опосредованные IgE.

АНАФИЛАКСИЯ – это системная реакция гиперчувствительности, характеризующаяся быстрым развитием потенциально жизнеугрожающих изменений гемодинамики и/или нарушениями со стороны дыхательной системы.

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК – острая недостаточность кровообращения, проявляющаяся снижением систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. или на 30 % от рабочего уровня и приводящая к гипоксии жизненно важных органов, наиболее тяжелое проявление анафилаксии (иногда со смертельным исходом).

Этиология. Лекарственные средства (пенициллины, цефалоспорины, НПВС, йод-содержащие рентгенконтрастные средства, миорелаксанты), медицинские материалы (латекс), пищевые продукты (коровье молоко, рыба и морепродукты, орехи, арахис, яйца), яд перепончатокрылых насекомых, змей.

Патогенез. Реакция гиперчувствительности немедленного типа с участием иммуноглобулинов E, фиксированных на поверхности мембран базофилов и тучных клеток (1-й тип реакций гиперчувствительности по Gell и Coombs).

Клиника. Жизнеугрожающие нарушения со стороны дыхания и/или снижение АД в сочетании с нарушениями со стороны других органов и систем (табл. 2).

Таблица 2

Симптомы анафилактического шока

Система	Симптомы
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, брадикардия, аритмия, стенокардия, шум в ушах, парестезии, недержание мочи, кала, остановка сердца
Дыхательная система	Ринит, ринорея, чихание, одышка, кашель, бронхоспазм, гиперсекреция слизи, дисфония, стридор, отек гортани
Центральная нервная система	Головная боль, головокружение, возбуждение, вялость, страх смерти, судороги (за счет ишемии мозга и возбуждения гистамином H ₁ -рецепторов ЦНС), потеря сознания, мидриаз

Кожа и слизистые оболочки	Эритема и гиперемия, генерализованный зуд кожи и слизистых, ангиоотек губ, языка, периорбитальный отек, конъюнктивит, на более поздних стадиях – бледность, холодный пот, цианоз губ
Желудочно-кишечный тракт	Боль в животе, тошнота, рвота, диарея

Некоторые случаи анафилактического шока могут купироваться самостоятельно.

АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК КВИНКЕ И КРАПИВНИЦА – оба заболевания наблюдаются и как самостоятельные, и как ранняя форма анафилактического шока.

КРАПИВНИЦА – группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотеков.

Этиология. Крапивница может быть вызвана пищевыми продуктами (орехи, яйцо, рыба, томаты, моллюски, клубника и др.), пищевыми добавками (сульфиты, салицилаты, красители), лекарственными средствами (пенициллины, цефалоспорины, салицилаты, опиаты, НПВС иммуномодуляторы, вакцины), инфекционными аллергенами, укусами и ужалением (пчел, ос, пауков), воздействием физических факторов (холод, тепло, ультрафиолетовое облучение), развиваться на фоне невротических расстройств, носить идиопатический характер.

Патогенез. Различают иммунные (I–V типы реакций, чаще I), неиммунные, аутоиммунные и смешанные механизмы развития крапивницы. Общим звеном патогенеза всех вариантов крапивницы является повышение проницаемости капилляров, экссудация и формирование периваскулярного инфильтрата, представленного нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами и Т-клетками. В окружающей сосудах области развивается отек, при надавливании ямка не остается.

Клиника. По клиническому течению крапивница бывает острой (симптомы на протяжении временного периода от нескольких часов до 6 недель) и хронической (симптомы на протяжении временного периода более 6 недель). Клиническая картина острой крапивницы характеризуется сыпью, первичный элемент которой – волдырь – представляет собой остро возникающий отек сосочкового слоя дермы. Начинается с интенсивного зуда кожи, различных ее участков, иногда всей поверхности тела. Вскоре на местах зуда появляются гиперемированные участки сыпи, выступающие над поверхностью. По мере нарастания отека происходит сдавливание капилляров и цвет волдыря бледнеет. Отек может распространяться на слизистые оболочки дыхательных путей – возникает затруднение дыхания, а в некоторых случаях – отек гортани, представляющий опасность для жизни больного. Атака острой крапивницы может сопровождаться общим недомоганием, головной болью, слабостью, тахикардией, болями в животе, нередко подъемом температуры до 38–39 °С. Хроническая крапивница чаще связана с состоянием желудочно-кишечного тракта (гастриты, холециститы, энтериты), наличием глистной инвазии. Характеризуется волнообразным течением с различными периодами ремиссий.

АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК КВИНКЕ (гигантская крапивница) – локализованный транзиторный остро возникающий, склонный к рецидивированию отек кожи или слизистых оболочек.

Патогенез. Ключевую роль в развитии ангионевротического отека играют вазоактивные вещества: гистамин, триптаза, простагландин, брадикинин, которые приводят к обратимому увеличению проницаемости эндотелия.

Клиника. В отличие от крапивницы распространяется на более глубокие слои кожи (дерму, подкожную клетчатку, иногда мышцы). Имеет вид большого, бледного, незудящего инфильтрата, при надавливании на который не остается ямки. Локальные поражения наблюдаются чаще в местах с рыхлой клетчаткой – губы, веки, гениталии, слизистые оболочки рта, язык, мягкое небо, миндалины. Наиболее опасен отек гортани, возможны асфиксия и отек мозга.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНЪЮНКТИВИТ – заболевания, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа и конъюнктивы глаз соответственно.

Этиология. Периодическая (сезонная) форма заболевания (поллиноз, сенная лихорадка) развивается при сенсибилизации к пыльцевым (пыльца деревьев, злаковых, сорных трав и др.) и грибковым (споры грибов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria* и др.) аллергенам. Круглогодичная (постоянная) форма обусловлена сенсибилизацией к аллергенам и клещам домашней пыли, шерсти, перхоти, слюне животных, пуху и перу птиц, плесневым грибам, пищевым и профессиональным аллергенам.

Клиника. Аллергический ринит проявляется заложенностью носа, обильными выделениями из носа (ринорея), чиханием, зудом в полости носа. Симптомы присутствуют ежедневно и сохраняются в течение часа и более. Обоняние значительно снижено. Характерен вид слизистой: блестящая, отечная, синюшная. Конъюнктивит сопровождается слезотечением и зудом. У больных поллинозом наблюдаются потливость, вялость, сонливость, раздражительность, через 2–3 года возможно развитие крапивницы, бронхиальной астмы, вторичной инфекции носа и придаточных пазух. Периодическая форма характеризуется сезонностью клинических проявлений, совпадающей с периодом пыления причинно-значимых аллергенов. Постоянная форма характеризуется отсутствием сезонности и круглогодичным течением. В основе лечения должны лежать выявление аллергена и устранение контакта с ним.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, обусловленное гиперчувствительностью к аллергенам и неспецифическим раздражителям, характеризующееся кожным зудом и хроническим рецидивирующим течением.

Этиология. Генетические факторы – мутации гена филагрина (филаггрин – основной белок, участвующий в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции), семейный анамнез аллергических заболеваний (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит).

Патогенез. Развитие воспалительной реакции в коже с участием Т-лимфоцитов. В острую фазу заболевания преобладает Th2-ответ с гиперпродукцией аллерген-специфических IgE; в хроническую – происходит переключение с Th2- на Th1-иммунный ответ. Доказана роль аллергии к клещам домашней пыли, энтеротоксинам золотистого стафилококка, плесневым грибам, а также IgE-аутореактивности в механизмах развития заболевания.

Клиника. В большинстве случаев атопический дерматит начинается в раннем детском возрасте (до 2 лет). Для заболевания характерна сезонность обострений с ухуд-

шением состояния в холодное время года и улучшением летом. Обострение может развиться также под влиянием ряда провоцирующих факторов (аллергены, раздражающие вещества, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.). Детскую форму атопического дерматита чаще называют детской экземой, для обозначения заболевания у взрослых чаще используют термин нейродерматит. Заболевание характеризуется эритематозными и везикулезными высыпаниями. Самым типичным симптомом являются наполненные серозным содержимым пузырьки (везикулы), которые вскрываются с выделением серозного экссудата в виде «капель росы». В процессе обратного развития везикул уменьшаются отек и гиперемия, образуются корочки в виде чешуек. Поражаются, как правило, кожа лица, затем волосистой части головы, ушных раковин, кожа верхних и нижних конечностей, в области запястий, предплечий, локтевых и подколенных сгибов, голеностопных суставов и стоп. Основной жалобой является почти постоянный зуд, в связи с этим возникают бессонница, невротические расстройства, возможно присоединение инфекции.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ – истинная или псевдоаллергическая реакция на ЛС, сопровождающаяся системными или местными клиническими проявлениями. Клиническая картина лекарственной аллергии очень разнообразна. Примерами системных проявлений являются: синдром Лайелла, лекарственная лихорадка, анафилактический шок, лекарственный васкулит. Лекарственная аллергия может протекать с преимущественным поражением отдельных органов: крапивница, контактный дерматит, ангионевротический отек, фотодерматит, поражение системы кроветворения, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Риск развития аллергии на лекарство составляет 1–3 %. Теоретически почти все лекарства могут вызывать развитие аллергических реакций, однако практика показывает, что определенные синдромы чаще всего вызывают определенные лекарственные средства (табл. 3). В 40–50 % случаев причиной аллергических реакций являются антибиотики и сульфаниламиды, в 17 % – НПВС. Как профессиональное заболевание лекарственная аллергия возникает у практически здоровых лиц вследствие длительного контакта с лекарственными средствами и медикаментами (врачи, медицинские сестры, работники фармацевтических предприятий). Большое значение имеет наследственная предрасположенность и данные анамнеза.

СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА (токсический эпидермальный некролиз) – острая угрожающая жизни токсико-аллергическая реакция, сопровождающаяся распространенным буллезным поражением кожи и слизистых оболочек с некрозом и отслойкой эпидермиса, тяжелой интоксикацией и нарушением функций всех органов. В большинстве случаев заболевание связано с приемом лекарственных средств: фенобарбитала, нитрофурантоина, ко-тримаксазола, ампициллина, амоксициллина, аллопуринола, сульфаниламидов, карбамазепина, ламотриджина, фенитоина. Синдром Лайелла также может развиваться на фоне инфекционных заболеваний (*M. pneumoniae*, вирусные инфекции), после вакцинации (от кори, гриппа, оспы), трансплантации костного мозга.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ – это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, при которой доказана связь с приемом пищи, улучшением состояния на фоне элиминационной диеты и с последующим ухудшением при повторном введении пищевого продукта в рацион. В основе пищевой аллергии лежат иммунные механизмы

(специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ или их сочетание – реакции смешанного типа).

Таблица 3

Группы лекарственных средств, имеющих общие детерминанты

Детерминанта	ЛС, имеющие общие детерминанты в своей молекуле
1. Кольцо лактама	1. Пенициллины 2. Цефалоспорины 3. Карбапенемы 4. Монобактамы
2. Анилин	1. Прокаин, бензокаин, тетракаин 2. Парааминосалициловая кислота 3. Сульфаниламиды
3. Бензол-сульфон-амидная группа	1. Сульфаниламиды 2. Производные сульфанилмочевины 3. Фуросемид 4. Ингибиторы карбоангидразы
4. Фенотиазиновая группа	1. Антипсихотические средства (фенотиазины)
5. Йод	1. Йод и неорганические йодиды 2. Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства (ультравист)
6. Пиразолон	Неопиоидные анальгетики и НПВС

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА (БА) – хроническое, генерализованное воспаление дыхательных путей инфекционно-аллергической природы, приводящее к гиперреактивности и обструкции бронхов.

Этиология. Внутренние факторы – генетическая предрасположенность к атопии, бронхиальной гиперреактивности, пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом – у женщин), ожирение. Факторы окружающей среды: аллергены (клещи домашней пыли, аллергены домашних животных, пыльца растений), инфекционные агенты (вирусы, бактерии, грибки), профессиональные факторы (производственная пыль); аэрополлютанты (озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива, табачный дым (активное и пассивное курение)), физическая нагрузка, метеорологические факторы, лекарственные средства (НПВС), диета (повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное – антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы)).

Патогенез. Центральным звеном патогенеза БА является измененная реактивность гладкой мышцы бронхов в сочетании с хроническим воспалением слизистой бронхов и мышечной ткани, которые проявляются в виде бронхоспазма, отека слизистой, гиперсекреции слизи, что в сочетании приводит к генерализованной бронхообструкции. В результате хронического воспаления развивается гипертрофия мышечной ткани, суживается просвет бронхов, утрачиваются основные функции слизистой.

Клиника. Симптомами БА являются свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель. Симптомы вариабельны по времени и интенсивности и часто

ухудшаются ночью или рано утром. Наиболее характерный признак БА – наличие приступов удушья. Приступ начинается с мучительного кашля без выделения мокроты, затем развертывается картина одышки экспираторного типа (затруднен выдох). Уже в начале приступа дыхание становится шумным и свистящим. Больной принимает сидячее положение в постели или даже на коленях. Число дыхательных движений урежается до десяти и менее в минуту. Больной покрывается испариной. Приступ заканчивается обычно кашлем с отделением светлой, вязкой или густой и гнойной мокроты. Наиболее грозным осложнением БА, которое может привести к летальному исходу, является астматический статус – не купирующийся приступ бронхиальной астмы длительностью 6 часов и более с развитием резистентности к симпатомиметическим препаратам, нарушением дренажной функции бронхов и возникновением гипоксемии и гиперкапнии. Причинами его являются: бесконтрольный прием симпатомиметических средств и препаратов глюкокортикоидов; резкое прерывание проводимой длительно глюкокортикоидной терапии, обострение хронического или возникновение острого воспалительного процесса в бронхолегочной системе, неудачно проведенная первичная гипосенсибилизация, злоупотребление снотворными и седативными средствами.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

I. Основные принципы фармакотерапии анафилактического шока.

1. Лекарственные средства патогенетической терапии:

- 1) средства, устраняющие гемодинамические нарушения – *эпинефрин*;
- 2) средства, оказывающие противошоковое, противоаллергическое и метаболическое действие – глюкокортикоиды резорбтивного действия – *преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон*;
- 3) средства, снижающие активность гистамина – блокаторы H₁-рецепторов гистамина – *дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин*.

2. Лекарственные средства симптоматической терапии:

- 1) средства, восстанавливающие объем циркулирующей крови – *изотонический раствор натрия хлорида*;
- 2) средства, устраняющие спазм бронхов – *сальбутамол*.

II. Основные принципы фармакотерапии острой крапивницы и ангионевротического отека.

1. Лекарственные средства патогенетической терапии:

- 1) блокаторы H₁-рецепторов гистамина – *дезлоратадин, лоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, цетиризин, дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин, эбастин, хифенадин, сехифенадин*;
- 2) глюкокортикоиды резорбтивного действия – *преднизолон*.

В случае недостаточной эффективности препаратов патогенетической терапии 1 линии при ангионевротическом отеке могут быть использованы:

- 1) глюкокортикоиды резорбтивного действия – *дексаметазон, метилпреднизолон*;
- 2) средства, подавляющие эффекты гистамина:
 - анксиолитики – *гидроксизин*;

- антидепрессанты – *амитриптилин*.
- 3) антагонист лейкотриеновых рецепторов – *монтелукаст*;
- 4) средства, снижающие активность системы комплемента и лизосомальных ферментов – *далсон*;
- 5) ингибиторы пролиферации активированных лимфоцитов – *циклоспорин*.

2. Лекарственные средства симптоматической терапии – при отеке гортани – *эпинефрин*.

III. Основные принципы фармакотерапии хронической крапивницы.

1. Лекарственные средства патогенетической терапии:

- 1) блокаторы H₁-рецепторов гистамина – *дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин, рупатадин, фексофенадин, цетиризин*;
- 2) моноклональные антитела к иммуноглобулину E – *омализумаб*;
- 3) ингибиторы пролиферации активированных лимфоцитов – *циклоспорин*;
- 4) препараты глюкокортикоидов резорбтивного действия – *преднизолон*;
- 5) антагонист лейкотриеновых рецепторов – *монтелукаст*;
- 6) анксиолитики – *гидроксизин*.

IV. Основные принципы фармакотерапии аллергического ринита.

1. Лекарственные средства патогенетической терапии:

- 1) блокаторы H₁-рецепторов гистамина:
 - для местного применения – *левокабастин, азеластин*;
 - резорбтивного действия – *дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин, фексофенадин, цетиризин, эбастин, рупатадин, биластин*.
- 2) препараты глюкокортикоидов:
 - для местного применения – *будесонид, флутиказон, беклометазон, мометазон*;
 - резорбтивного действия (пероральные) – *преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон*;
- 3) комбинированные лекарственные средства для местного применения – *флутиказон + азеластин, мометазон + азеластин*;
- 4) средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток для местного применения – *кромоглицевоая кислота*;
- 5) антагонисты лейкотриеновых рецепторов – *монтелукаст*;
- 6) моноклональные антитела к иммуноглобулину E – *омализумаб*.

2. Лекарственные средства симптоматической терапии – адrenomиметики местного действия – *ксилометазолин, оксиметазолин, ксилометазолин + ипратропия бромид, фенилэфрин + диметинден*.

V. Основные принципы фармакотерапии аллергического конъюнктивита.

1. Лекарственные средства патогенетической терапии:

- 1) блокаторы H₁-рецепторов гистамина:
 - для местного применения – *азеластин, олопатадин, дифенгидрамин*;
 - резорбтивного действия – *цетиризин, эбастин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, рупатадин, хифенадин, сехифенадин*;
 - комбинированные лекарственные средства – *дифенгидрамин + нафазолин, дифенгидрамин + нафазолин + цинка сульфат*;
- 2) препараты глюкокортикоидов для местного применения – *гидрокортизон, дексаметазон*;

3) комбинированные лекарственные средства – *дексаметазон + фрамицетин + грамицидин*;

4) средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток

- для местного применения – *кромоглицевоая кислота*;

- резорбтивного действия – *кетотифен*.

2. Лекарственные средства симптоматической терапии – адреномиметики местного действия – *нафазолин*.

VI. Основные принципы фармакотерапии аллергических поражений кожи.

1. Для устранения экссудации и зуда:

1) блокаторы H₁-рецепторов гистамина – *клемастин, хлоропирамин, хифенадин, лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин, рупатадин*;

2) вяжущие – *дуба кора, череды трава, ромашки цветки*.

2. Препараты глюкокортикоидов для местного применения – *гидрокортизон, преднизолон, триамцинолон, бетаметазон, метилпреднизолон, мометазон, клобетазол, флутиказон, алклометазон*.

3. Ингибиторы кальциневрина для местного применения – *такролимус, пимекролимус*.

4. Дерматопротекторное средство – *пиритион цинк*.

5. Противовоспалительное средство для местного применения – *нафталанская нефть*.

6. Ингибиторы интерлейкина – *дупилумаб*.

7. При тяжелом течении заболевания:

1) ингибиторы пролиферации активированных лимфоцитов – *циклоспорин*;

2) препараты глюкокортикоидов резорбтивного действия – *преднизолон, метилпреднизолон, бетаметазон*.

8. При присоединении инфекции:

1) антибактериальные препараты для местного применения – *фузидовая кислота, мупироцин, эритромицин, неомицина сульфат + бацитрацин, сульфатиазол серебра*;

2) комбинированные лекарственные средства – *бетаметазон + гентамицин, тетрациклин + триамцинолон, гидрокортизон + фузидовая кислота, гидрокортизон + окситетрациклин* и др.

VII. Основные принципы фармакотерапии бронхиальной астмы.

Лекарственные средства патогенетической терапии:

1. Противовоспалительные средства (базисные):

1) препараты глюкокортикоидов:

- ингаляционные – *будесонид, беклометазон, циклесонид, мометазон*;

- резорбтивного действия – *преднизолон*;

2) антагонисты лейкотриеновых рецепторов – *монтелукаст*;

3) препараты моноклональных антител к IgE – *омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дупилумаб*;

4) ингибиторы дегрануляции тучных клеток – *кромоглицевоая кислота*;

5) комбинированные лекарственные средства – будесонид + формотерол, беклометазон + сальбутамол, беклометазон + формотерол, салметерол + флутиказон, флутиказон + вилантерол.

2. Бронхолитические средства:

- 1) адреномиметики – сальбутамол, фенотерол, кленбутерол, формотерол, олодатерол, индакатерол;
- 2) холиноблокаторы – ипратропия бромид, тиотропия бромид;
- 3) миотропные спазмолитики – аминофиллин, теофиллин;
- 4) комбинированные средства – ипратропия бромид + фенотерол, ипратропия бромид + сальбутамол, сальбутамол + теофиллин.

Влияние глюкокортикоидов на патогенетические изменения при бронхиальной астме

Выявленные изменения	Эффекты глюкокортикоидов
Повышение проницаемости мембраны тучных клеток	Снижение проницаемости мембраны тучных клеток
Лейкоцитарная инфильтрация с повышением количества эозинофилов в мокроте	Снижение лейкоцитарной инфильтрации с понижением количества эозинофилов в мокроте
Уменьшение числа β -адрено-рецепторов	Повышение чувствительности β -адрено-рецепторов к катехоламинам
Деструкция и слущивание эпителия слизистой бронхов	Предупреждение деструкции и слущивания слизистой бронхов
Бронхиальная гиперреактивность	Снижение бронхиальной гиперреактивности
Отек слизистой бронхов	Снижение сосудистой проницаемости

Соответствие международных непатентованных (МНН) и торговых наименований комбинированных лекарственных средств

МНН	Торговое наименование
Беклометазон + Сальбутамол	СабаКомб
Беклометазон + Формотерол	Фостер
Будесонид + Формотерол	Симбикорт Турбухалер
Бетаметазон + Гентамицин	Акридерм ГЕНТА
Гидрокортизон + Фузидовая кислота	Фуцидин Г
Гидрокортизон + Окситетрациклин	Оксикорт
Диметинден + Фенилэфрин	Виброцил
Дифенгидрамин + Нафазолин	Сигида Дуо
Дифенгидрамин + Нафазолин + Цинка сульфат	Окуметил
Ипратропия бромид + Ксилометазолин	Отривин комплекс
Ипратропия бромид + Сальбутамол	Ипрамол Стери-Неб
Ипратропия бромид + Фенотерол	Беродуал
Мометазон + Азеластин	Момат Рино Адванс
Неомицина сульфат + Бацитрацин	Банеоцин
Сальбутамол + Теофиллин	Комбипэк
Салметерол + Флутиказон	Серетид
Тетрациклин + Триамцинолон	Полькортолон
Флутиказон + Азеластин	Димиста
Флутиказон + Вилантерол	Релвар Эллипта
Фрамицетин + Грамицидин + Дексаметазон	Софрадекс

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Сравнительная характеристика способов доставки ингаляционных лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы.
2. Выбор противогистаминных препаратов для лечения аллергических заболеваний у детей.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы.

Используя план занятия предложить, обосновав, выбор лекарственных средств:

1. Лекарственное средство для лечения аллергических реакций на фоне невротических расстройств.
2. Лекарственное средство для устранения зуда при аллергических реакциях.
3. Блокатор H₁-рецепторов гистамина для комплексного лечения анафилактического шока.
4. Блокатор H₁-рецепторов гистамина, не оказывающий седативного действия.
5. Лекарственное средство с десенсибилизирующим действием для лечения аллергии немедленного типа.
6. Лекарственное средство, устраняющее гемодинамические нарушения при анафилактическом шоке.
7. Синтетический аналог глюкокортикоидов для оказания экстренной помощи при анафилактическом шоке и астматическом статусе.
8. Лекарственное средство, тормозящее дегрануляцию тучных клеток, для профилактики и лечения бронхиальной астмы.
9. Лекарственное средство базисной терапии бронхиальной астмы.
10. Лекарственное средство с преимущественным действием на β_2 -адрено-рецепторы для купирования приступов бронхиальной астмы.
11. Спазмолитик миотропного действия для курсового лечения бронхиальной астмы.
12. Лекарственное средство местного действия для лечения аллергических поражений кожи.
13. Глюкокортикоидный препарат для лечения атопического дерматита.
14. Лекарственное средство для лечения конъюнктивита аллергической природы.
15. Лекарственное средство лечения аллергического ринита.
16. Лекарственное средство, уменьшающее активность гистамина, для профилактики сезонных аллергических реакций.

Задание 2. Согласно плану занятия, предложить фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: азеластин, омализумаб, такролимус, кетотифен, дифенгидрамин, индакатерол, дезлоратадин, дексаметазон, будесонид, ксилометазолин, дуба кора, аминофиллин, тиотропия бромид, беклометазон + формотерол, салметерол + флутиказон, ипратропия бромид + фенотерол.

Задание 3. Список обязательных лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа рецепта.

1. Будесонид (Budesonide) – суспензия для ингаляций 0,25 и 0,5 мг/мл в ампулах по 2 мл. ТД: ингаляционно 0,25–2 мг (дети от 6 мес.) 0,5–4 мг (взрослые) 1 раз в сутки. Доза более 1 мг делится на 2 приема. Аэрозоль в баллонах с содержанием

- 200 доз по 50 и 100 мкг. ТД: 50–100 мкг интраназально в каждую ноздрю 1–2 раза в сутки.
2. Гидроксизин (Hydroxyzinum) – таблетки, покрытые оболочкой по 25 мг. ТД: внутрь по 25-100 мг 3–4 раза в день.
 3. Дифенгидрамин (Diphenhydraminum) – раствор в ампулах 10 мг/1мл по 1 мл; таблетки по 50 мг. ТД: в мышцу 10-50 мг 1–3 раза в день; внутрь 50 мг 1–3 раза в день.
 4. Кетотифен (Ketotiphenum) – таблетки по 1 мг; сироп во флаконах 1 мг/5 мл по 100 мл. ТД: по 1 мг утром и вечером во время еды.
 5. Кромоглициевая кислота (Acidum cromoglycicum) – аэрозоль в баллонах с содержанием 112 доз по 5 мг на 1 ингаляцию. ТД: 10 мг ингаляционно 4 раза в сутки.
 6. Монтелукаст (Montelukastum) – таблетки, покрытые оболочкой по 10 мг. ТД: внутрь 10 мг 1 раз в день.
 7. Омализумаб (Omalizumabum) –раствор в шприцах по 75 мг/0,5 мл и 150 мг/1 мл. ТД: под кожу 75–600 мг 1 раз в 2–4 недели.
 8. Пимекролимус (Pimecrolimusum) – 1 % крем в тубах по 15,0, 30,0 и 100,0. Наносить на пораженную поверхность 2 раза в день.
 9. Преднизолон (Prednisolonum) – раствор в ампулах 30 мг/мл по 1 мл; таблетки 5 мг; 0,5 % мазь в тубах по 15,0; ТД: при шоке в вену 50–150 мг, при аллергии в мышцу, в вену 75–675 мг; внутрь 5–30 мг утром однократно; мазь наносить на пораженную поверхность 1–3 раза в день.
 10. Сальбутамол (Salbutamololum) – аэрозоль в баллонах с содержанием 200 доз по 100 мкг. ТД: для ингаляций 1–2 вдоха для купирования приступа до 4 раза в сутки.
 11. Теофиллин (Theophyllinum) – таблетки с пролонгированным высвобождением по 100, 200, 300 мг. ТД: внутрь по 100 мг (от 3 до 7 лет), по 200 мг (от 7 до 12 лет), по 300 мг (старше 14 лет) 2–3 раза в день.

Задание 4. Заполнить таблицу.

Сравнительная оценка действия противоаллергических средств на различные стадии аллергической реакции

Препарат	Иммунологическая стадия		Стадия патохимических изменений		Стадия патофизиологических изменений		
	Поступление аллергена	Кол-во плазматических клеток	Освобождение гистамина и др. медиаторов	Концентрация гистамина и др. медиаторов в крови	Контакт гистамина и др. медиаторов с рецептором	Коллапс	Бронхоспазм
Кетотифен							
Кромоглициевая кислота							
Лоратадин							
Монтелукаст							
Омализумаб							
Ипратропия бромид							
Олодатерол							
Пимекролимус							

Преднизолон							
Теофиллин							
Эпинефрин							

Ответить на вопросы:

1. Какие средства эффективны как при истинных, так и при псевдоаллергических реакциях?
2. Какие средства наиболее эффективны при I типе аллергических реакций?
3. Какие средства и почему наиболее эффективны для профилактики, а какие для лечения аллергии?

Задание 5. Заполнить таблицу.

Сравнительная характеристика блокаторов H₁-рецепторов

Лекарственное средство	Фармакологическое действие				Форма выпуска, ограничения по возрасту
	Седативное	м-холино-блокирующее	α-адрено-блокирующее	Снижает содержание гистамина в тканях	
<i>I поколение:</i>					
Дифенгидрамин					
Хлоропирамин					
Прометазин					
Клемастин					
Мебгидролин					
<i>IIa поколение:</i>					
Азеластин					
Лоратадин					
Хифенадин					
Сехифенадин					
Цетиризин					
Рупатадин					
Эбастин					
Биластин					
<i>IIb поколение:</i>					
Фексофенадин					
Дезлоратадин					
Левоцетиризин					

Примечание: (+++) – выраженный эффект; (++) – умеренный эффект; (+) – слабый эффект; – отсутствие эффекта. Препарат сравнения – дифенгидрамин.

Ответить на вопросы:

1. Какие ЛС следует назначить для лечения аллергии на фоне астенических состояний?
2. Почему на фоне применения ЛС I поколения усиливается действие снотворных и седативных средств? Как называется это явление? Предложите методы коррекции.

- Какие антигистаминные средства и почему предпочтительнее назначать пожилым людям?
- Какие антигистаминные средства предпочтительней назначать детям до года?

Задание 6. Определить бронхолитические средства.

Показатель	А	Б	В	Г
Купирование приступа БА	+		+	
Длительное лечение БА	+	+		+
Тахикардия	+			+
Снижение АД				+
Повышение внутриглазного давления		+		
Возбуждение нервной системы	+			+

Ответить на вопросы:

- Какие средства могут применяться у больных БА с сопутствующими заболеваниями:
 - коронарная недостаточность, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия;
 - эпилепсия, бессонница, тревожные расстройства, глаукома.

- Каков принцип действия лекарственных средств А–Г?

Задание 7. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

- Средства для лечения аллергических состояний: клемастин, локоид, преднизолон, супрастин, скин-кап, элидел, элоком, эпинефрин (*при решении учитывать лекарственную форму по торговым названиям*).

Средства терапии анафилактического шока:	Средства терапии аллергических поражений кожи:
Оказывают противоаллергическое действие:	Препятствуют активации Т-лимфоцитов:
Сенсибилизирует бета-адренорецепторы:	Ингибитор кальциневрина:

- Средства фармакотерапии бронхиальной астмы: беклометазон, беродуал, монтелукаст, нукала, преднизолон, пульмикорт, спирива, теофиллин, форадил.

Средства базисной противовоспалительной терапии:	Средства с бронхолитическим эффектом:
Уменьшают активность Ig E:	Применяются ингаляционно:
Ингибируют фосфолипазу A ₂ :	Обладает антихолинэргическим и симпатомиметическим действием:
Средство для лечения астматического статуса:	

Задание 8. Анализ комбинированного назначения лекарственных средств. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|-------------------------------|------------------------------|
| 1. азеластин + зиртек | 7. кромогексал + кларитин |
| 2. беротек + атровент | 8. ранитидин + лоратадин |
| 3. вентолин + эпинефрин | 9. монтелукаст + салметерол |
| 4. легалон + цетиризин | 10. фенотерол + лекролин |
| 5. салметерол + теофиллин | 11. адвантан + элидел |
| 6. аллергодил + оксиметазолин | 12. амитриптилин + супрастин |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие антигены могут быть обозначены как «аллергены»?
2. Что такое специфическая и неспецифическая гипосенсибилизация при аллергических заболеваниях?
3. Каковы принципиальные отличия в лечении истинных и псевдоаллергических реакций?
4. В чем преимущества β_2 -адреномиметиков короткого и длительного действия в терапии бронхиальной астмы? Обоснуйте Ваше мнение с позиций фармакокинетики препаратов.
5. В чем причина возникновения привыкания к β_2 -агонистам, каковы меры по её предупреждению и коррекции?
6. Какова тактика и особенности назначения глюкокортикоидов при атопическом рините, дерматите, анафилактическом шоке, бронхиальной астме? Какие препараты и формы их выпуска используются при этих состояниях?
7. Что такое «ступенчатый подход» в терапии бронхиальной астмы?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больному, 54 лет, страдающему ранее грибковым заболеванием, для лечения пневмонии был назначен бензилпенициллин. Вскоре после первой инъекции появились кожный зуд, покраснение кожных покровов, пульсирующая головная боль, спастический кашель. Эти явления были расценены больным как проявления пневмонии. Однако через час больной потерял сознание. Врач констатировал падение АД до 60/30 мм рт. ст., предположил развитие анафилактического шока.

1. *Объяснить ошибки, сделанные при назначении бензилпенициллина.*
2. *Предложить и обосновать меры экстренной помощи.*
3. *Назвать антибактериальные средства для дальнейшего лечения пневмонии.*

Задача № 2. В аптеку обратилась женщина, 30 лет, за консультацией. Страдает сезонным атопическим ринитом, который ранее успешно лечила антигистаминными и сосудосуживающими средствами. Сообщила, что очередное обострение развилось у нее на фоне 3-месячной беременности.

1. *Пояснить возможность применения антигистаминных или сосудосуживающих средств.*
2. *Предложить лекарственные средства для лечения атопического ринита у посетительницы.*

Задача № 3. На конференции, посвященной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, обсуждался вопрос обострения явлений атопического дерматита у больных язвенной болезнью желудка, получающих ранитидин либо фамотидин.

1. *Пояснить возможные причины усиления кожных проявлений аллергии.*
2. *Предложить комплекс фармакотерапевтических мероприятий для продолжения лечения язвенной болезни желудка.*

Задача № 4. Пациент, длительно страдающий бронхиальной астмой, при покупке очередного ингалятора с беклометазоном попросил у провизора какое-нибудь средство «от горла», объясняя, что горло постоянно болит уже две недели, а температуры, кашля или насморка нет.

1. *Объяснить, с чем связаны жалобы пациента.*

- 2. Решить вопрос о возможности дальнейшего применения беклометазона и необходимости консультации врача.*
- 3. Предложить меры коррекции побочного эффекта беклометазона.*

Задача № 5. Пациент пожилого возраста, с артериальной гипертензией, на фоне остро развившегося сезонного аллергического ринита по рекомендации врача применял в течение недели деконгестант в форме назальных капель. При очередной покупке антигипертензивных препаратов пациент одновременно приобрел новый флакон назальных капель, жалуясь при этом провизору на плохой контроль артериального давления в последние дни.

- 1. Пояснить возможные механизмы снижения эффективности антигипертензивных средств.*
- 2. Дать необходимые рекомендации посетителю по замене используемого деконгестанта.*

Занятие 8

ФАРМАКОТЕРАПИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПОДАГРЫ И ПОЛИНЕВРОПАТИЙ

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармакотерапии ревматических болезней, подагры и полиневропатий.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

Ревматические болезни – это более 120 разнообразных по происхождению заболеваний, преимущественно системного, реже локального характера, ведущим проявлением которых является поражение соединительной ткани (сухожильно-связочного аппарата, хрящевой, костной ткани, дермы, синовиальных и серозных оболочек, базальных мембран сосудов). Чаще при ревматических болезнях поражаются суставы, мышцы, связки и кости. В современной номенклатуре заболеваний из обобщенного термина «ревматизм» выделяют острую ревматическую лихорадку и хроническую ревматическую болезнь сердца.

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА (ОРЛ) – постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных β -гемолитическим стрептококком группы А, в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани, с преимущественной локализацией в сердечно-сосудистой системе (ревмокардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающееся главным образом у детей и подростков 7–14 лет.

РЕВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (РБС) – заболевание, характеризующееся поражением клапанов сердца с формированием порока сердца (стеноз или недостаточность), развивающееся после перенесенной ОРЛ.

Этиология. Острая ревматическая лихорадка развивается через 2–3 недели после перенесенной ангины, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). Прямое токсическое повреждение миокарда могут вызывать фрагменты β -гемолитического стрептококка. Противострептококковые антитела, образующиеся на БГСА-антигены, способны перекрестно реагировать с тканевыми аутоантигенами (феномен «молекулярной мимикрии»). Рецидивы ревматизма часто возникают после охлаждения, оперативных вмешательств, физических перегрузок.

Патогенез. В основе тканевых изменений при ревматизме лежит системная дезорганизация соединительной ткани (наиболее глубокая и прогрессирующая в сердце и сосудах) в сочетании со специфическими пролиферативными и неспецифическими экссудативно-пролиферативными реакциями, а также поражение сосудов микроциркуляторного русла. Заключительной стадией воспалительного процесса является фиброз. Рубцовая ткань пропитывается солями кальция (дистрофическое обызвествление) – чаще всего в клапанах сердца. Очень важным для патогенеза ревматизма является изменение сосудов микроциркуляторного русла (деструктивный васкулит), что может привести к кардиосклерозу либо деструкции в ткани мозга, печени, почек, скелетных мышц. Развитие ОРЛ определяется двумя основными процессами: прямым токсическим воздействием ферментов БГСА и иммунным ответом на антигены БГСА, приводящим к синтезу спе-

цифических антител, перекрестно реагирующих с антигенами синовиальной мембраны суставов, ЦНС, сарколеммы кардиомиоцитов, клапанов сердца, кожи и других органов, и тканей.

Клиника. В типичных случаях ОРЛ развивается внезапно, через 1–2 недели после перенесенной стрептококковой ангины. Повышается температура до фебрильных цифр, появляются симметричные мигрирующие боли в крупных суставах и боли в сердце, одышка, сердцебиение, тахикардия. При обследовании выявляются признаки миокардита (или перикардита), исходом которого может стать кардиосклероз, либо порок клапанов (при вовлечении в воспалительный процесс эндокарда). Иногда в острую фазу заболевания отмечается нарушения со стороны ЦНС (мышечная гипотония, нарушения координации движений, эмоциональная лабильность, изменение поведения, гиперкинезы – множественные насильственные движения мышц лица, туловища и конечностей), кожные высыпания (кольцевидная эритема, ревматические узелки). Рецидивы ОРЛ провоцируются БГСА-инфекцией и чаще всего протекают в форме полиартрита или миокардита. Частым исходом при кардиосклерозе и пороках клапанов сердца является хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим прогрессирующим симметричным эрозивным полиартритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов.

Этиология. Развитие РА обусловлено взаимодействием генетических и средовых факторов. Факторы внешней среды – бактериальная (стрептококки группы В, микоплазмы, микобактерии) и вирусная (вирус Эпштейна–Барра) инфекции, пародонтит, аллергены, охлаждение, стресс, табакокурение, профессиональные вредности, травмы суставов, беременность. Среди генетических факторов развития РА наиболее изучена и установлена роль варибельности генов главного комплекса гистосовместимости (носительство HLA-DRB1, HLA-DR4), что определяет особенности презентации антигена Т-лимфоцитам.

Патогенез. Провоцирующие факторы внешней среды (инфекция, табакокурение, гипоксия и др.) запускают процесс избыточного цитруллирования белков (замены нормальной аминокислоты аргинина на атипичную – цитруллин). Генетические факторы (носительство HLA-DRB1, HLA-DR4) обуславливают нарушение толерантности иммунокомпетентных клеток (дендритных клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов) к модифицированным белкам. Развивается аутоиммунный процесс. Активация иммунокомпетентных клеток приводит к дисбалансу между синтезом провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-17) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, растворимого антагониста ИЛ1, растворимых рецепторов ФНО α , ИЛ4). Провоспалительные цитокины активируют Th1 и Th17 лимфоциты. Стимулированные Th1 и Th17 клетки вырабатывают ИЛ-2, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-17, ИЛ-21, вызывающие активацию В-лимфоцитов. Последние трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела, преимущественно IgG. Одновременно активируются тучные клетки, секретирующие медиаторы воспаления (гепарин, серотонин и др.). В результате возникает экссудативно-пролиферативное воспаление синовиальной оболочки суставов (синовит), характеризующееся формированием лимфоцитарных инфильтратов, накоплением

макрофагов, неоангиогенезом, пролиферацией клеток синовиальной оболочки и фибробластов с образованием агрессивной ткани – паннуса. Клетки паннуса выделяют протеолитические ферменты, разрушающие хрящ, одновременно под воздействием гиперпродукции провоспалительных цитокинов происходит активация остеокластов, что ведет к осетопорозу (локальному и системному) и в дальнейшем, деструкции костной ткани с образованием эрозий. В суставных полостях обнаруживается увеличенное количество вязкой, мутной синовиальной жидкости, суставная капсула утолщается и склерозируется. Пролиферация костной ткани приводит к сращениям костей. Попадая в системную циркуляцию, провоспалительные цитокины вовлекают в патологический процесс внутренние органы – почки, сердце, легкие, кожу, нервные стволы, кроветворные органы. При развитии внесуставных проявлений играют роль те же клеточные иммуновоспалительные механизмы, а также возникновение иммунокомплексного васкулита, связанного с продукцией аутоантител (антитела к циклическим цитруллинированным белкам, ревматоидный фактор).

Клиника. Характерно постепенное, медленное развитие болезни. Основные симптомы (ранние) – ощущение скованности (утренняя скованность), припухлость и болезненность суставов, слабость, субфебрильная температура, лимфаденопатия. При длительном течении и неадекватном лечении развиваются инвалидизирующий полиартрит преимущественно мелких суставов кистей и стоп, разнообразные необратимые последствия поражения сосудов (ревматоидный васкулит) и внутренних органов, у части больных – вторичный амилоидоз.

ПОДАГРА – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами.

Этиология. Нарушения пуринового обмена – повышенное содержание в крови мочевой кислоты (гиперурикемия) и отложение ее солей (моноурата натрия) в тканях опорно-двигательного аппарата. Основными причинами гиперурикемии являются: генетические факторы, приводящие к повышению реабсорбции и снижению экскреции мочевой кислоты с мочой либо к её гиперпродукции; избыточная масса тела и ожирение, заболевания и состояния, характеризующиеся гиперурикемией. Провоцирующие факторы: травма, длительная ходьба, переохлаждение, приём мочегонных препаратов, алкоголя, потребление большого количества животного белка.

Патогенез. Кристаллы моноурата натрия, формирующиеся в синовиальной жидкости и близлежащих тканях, выступают в качестве триггера острого подагрического артрита, запуская каскад иммунных реакций. Нейтрофилы фагоцитируют кристаллы моноурата натрия, высвобождают лизосомальные ферменты, провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ФНО- α и др.), хемокины, активируется синтез простагландинов. Развивается острая массивная воспалительная реакция, вазодилатация, к месту воспаления мигрируют лейкоциты, преимущественно нейтрофилы. Клинически это проявляется острым приступом артрита.

Клиника. Рецидивирующие атаки острого артрита, характеризующиеся сильными приступообразными болями в суставах. Приступ начинается внезапно, часто ночью, длится 3–10 дней, может сопровождаться ознобом, повышением температуры и АД. Постепенно развиваются ограничение подвижности и грубая деформация сустава.

ПОЛИНЕВРОПАТИЯ (ПНП) – синдром, характеризующийся поражением периферических нервных волокон. Периферическая нервная система состоит из аксонов и тел нейронов, расположенных в двигательных и чувствительных ядрах черепно-мозговых нервов, в спинном мозге (передние и боковые рога), в спинномозговых и вегетативных ганглиях. Периферический нерв состоит из нервных волокон разного типа (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика нервных волокон

Тип волокна		Скорость проведения, м/с	Функции
Толстые волокна, миелинизированные	A α	17–120	Двигательные волокна, глубокая чувствительность
	A β	40–70	Глубокая чувствительность
	A γ	15–40	Двигательные волокна, глубокая чувствительность
Тонкие волокна	A δ (слабо-миелинизированные)	3–30	Тактильная, болевая, температурная (холод) чувствительность
	B (слабо-миелинизированные)	3–14	Преганглионарные вегетативные волокна
	C (немиелинизированные)	0,2–3	Болевая, температурная чувствительность, постганглионарные вегетативные волокна

Этиология. Различают первичную и вторичную ПНП. Первичная ПНП не имеет явной внешней причины. Вторичные ПНП развиваются как одно из звеньев патогенеза другого заболевания (табл. 2). Патогенетическое значение имеют различные факторы, запускающие каскад метаболических и сосудистых нарушений: аутоиммунный процесс, прямое токсическое действие этанола и его метаболитов (ацетальдегида) на волокна нервной системы, дефицит витаминов группы В (В₁, В₁₂), гипергликемия и др.

Таблица 2

Классификация полиневропатий

	Множественная мононевропатия	Полиневропатия	
	Всегда вторичная	Первичная	Вторичная
Причина	Ишемия нервов (при васкулитах и других системных заболеваниях соединительной ткани, диабетической микроангиопатии)	Наследственные болезни	Метаболические нарушения (диабетическая, уремическая, алиментарная)
	Компрессия (сдавление) нервов (при остеохондрозе, гипотиреозе, акромегалии и т. д.)	Идиопатические (воспалительные или невоспалительные)	Токсическая (алкоголь)/лекарственная (изониазид, нитрофураны, метронидазол)
	Инфильтрация нервов (при саркоидозе, амилоидозе, лимфогранулематозе)		Инфекционная (при дифтерии, клещевом боррелиозе)
	Аутоиммунное поражение		Аутоиммунная (при системных заболеваниях соединительной ткани) Паранеопластическая (при злокачественных новообразованиях)

Патогенез. При поражении всего периферического нерва одновременно возникают двигательные, чувствительные и вегетативные проявления (полиневропатия). Мононевропатия, как правило, связана с поражением одного двигательного, чувствительного или смешанного нервов. В случае вовлечения в патологический процесс симметричного или другого нерва говорят о множественной мононевропатии. По патогенетическому развитию выделяют ПНП с поражением осевого цилиндра (аксональное поражение), демиелинизирующую ПНП (с поражением миелиновой оболочки нерва) и смешанные формы (с одновременным поражением осевого цилиндра и миелиновой оболочки). Чаще встречаются ПНП с первичным поражением осевых цилиндров (70 % всех случаев). Этот вид ПНП характеризуется ранним развитием мышечных дистрофий (в тяжелых случаях атрофий), выраженным болевым синдромом, частым нарушением вегетативных функций, медленным и неполным выздоровлением. Демиелинизирующие ПНП (15 % случаев) протекают с выраженными парезами мышц (но менее выраженной атрофией), выпадением сухожильных рефлексов, возможны полная ремиелинизация и быстрое восстановление функций.

Клиника. Клинически ПНП проявляются переменным комплексом двигательных, чувствительных (сенсорных) и вегетативных нарушений (табл. 3). По характеру течения ПНП может быть острой и хронической. В зависимости от вовлечения тех или иных нервных волокон ПНП делятся на моторные, сенсорные, моторно-сенсорные с преобладанием двигательных нарушений, сенсорно-моторные ПНП с преобладанием сенсорного компонента (диабетическая, алкогольная, амилоидная, ПНП на фоне дефицита витамина В₁, В₁₂, уремическая ПНП). Лечение ПНП направлено на ликвидацию этиологического фактора, включает специфическую и неспецифическую терапию.

Таблица 3

Клинические проявления полиневропатий

Симптомы	Негативные	Позитивные
Моторные	Мышечная слабость (парез), гипотония, атрофия	Фасцикуляции
Сенсорные	Гипостезия (снижение чувствительности), сенситивная атаксия (нарушение точной координации движений), боль (постоянная жгучая или зудящая, реже острая пронизывающая)	Парестезии (спонтанные покалывания, ползание мурашек), гиперестезия (повышение чувствительности)
Сенсо-моторные	Арефлексия	Синдром беспокойных ног
Вегетативные	Нарушение мочеиспускания, импотенция, запоры, фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия	Гипергидроз (потливость), «раздраженный» мочевого пузыря (диссинергия мышц дна мочевого пузыря и сфинктера)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПОДАГРЫ И ПОЛИНЕВРОПАТИЙ

Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

I. Основные принципы фармакотерапии острой ревматической лихорадки и ревматической болезни сердца.

А. Лекарственные средства этиотропной терапии:

1. Лекарственные средства для лечения острой ревматической атаки – *бензилпенициллин, амоксициллин*; при непереносимости β -лактамовых антибиотиков – *азитромицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин, эритромицин*; при непереносимости β -лактамовых антибиотиков и макролидов – *линкомицин*.
2. Лекарственные средства для профилактики рецидивов ревматизма – *бензатина бензилпенициллин*.

Б. Лекарственные средства патогенетической терапии:

1. Нестероидные противовоспалительные средства – неизбирательные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (*диклофенак*); избирательные ингибиторы ЦОГ-2 (*мелоксикам, нимесулид, целекоксиб*).
2. Глюкокортикоиды (при выраженном кардите и/или полисерозите) – *преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон*.

В. Лекарственные средства симптоматической терапии:

1. Средства терапии застойной сердечной недостаточности у больных ОРЛ и РБС: сердечные гликозиды – *дигоксин*; диуретики – *спиронолактон, гидрохлоротиазид + триамтерен, индапамид, фуросемид*; β -адреноблокаторы – *карведилол, метопролол, бисопролол*; блокаторы кальциевых каналов из группы дигидропиридинов длительного действия – *амлодипин*.

II. Основные принципы фармакотерапии ревматоидного артрита.

1. Лекарственные средства симптоматической терапии (действуют неспецифически, позволяют снизить боль, воспаление и утреннюю скованность суставов):

- 1) нестероидные противовоспалительные средства – неизбирательные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (*диклофенак, индометацин, ибупрофен, кетопрофен, флурбипрофен, лорноксикам, кеторолак*); избирательные ингибиторы ЦОГ-2 (*мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб*);
- 2) глюкокортикоиды – *гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон*.

2. Лекарственные средства патогенетической (базисной) противовоспалительной терапии:

- 1) средства терапии РА с минимальной активностью процесса
 - производные хинолина – *хлорохин, гидроксихлорохин*;
 - сульфаниламид – *сульфасалазин*;
 - *пеницилламин*;
- 2) средства терапии «активного» РА
 - антиметаболит – *метотрексат*;
 - иммунодепрессант– *лефлуномид* (при неэффективности или непереносимости *метотрексата*);
 - генно-инженерные биологические препараты
 - блокирующие эффекты ФНО- α – *инflixсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэггол, этанерцепт*;
 - ингибирующее активацию Т-лимфоцитов – *абатацепт, тофацитиниб*;
 - блокирующее эффекты ИЛ-6 – *тоцилизумаб*;
 - блокирующее аутореактивные В-лимфоциты – *ритуксимаб*.

3. Вспомогательные лекарственные средства – препараты кальция – *кальция карбонат + колекальциферол*; хондропротекторы (средства для восстановления нормальной структуры хрящей, костей, суставных поверхностей) – *пиаскледин, алфлутоп, хондроитина сульфат, глюкозамин*; препараты витаминов – *колекальциферол, фолиевая кислота*.

III. Основные принципы фармакотерапии подагры.

Лекарственные средства патогенетической терапии.

- 1) нестероидные противовоспалительные средства – *диклофенак, напроксен, кетопрофен, индометцин, эторикоксиб*;
- 2) глюкокортикоиды – *преднизолон, триамцинолон, метилпреднизолон, гидрокортизон*;
- 3) средства, способные стабилизировать нейтрофилы и препятствовать фагоцитированию ими кристаллических уратов – *безвременника осеннего семян экстракт*;
- 4) лекарственные средства, тормозящие синтез мочевой кислоты – *аллопуринол, фебуксостат*;
- 5) моноклональные антитела к интерлейкину-1 – *канакинумаб*.

IV. Основные принципы фармакотерапии полиневропатий.

1. Средства неспецифической терапии:

- 1) средства с антиоксидантным действием – *тиоктовая кислота*;
- 2) витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂) – *бенфотиамин, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, бенфотиамин + пиридоксин + цианокобаламин*;
- 3) ингибиторы ацетилхолинэстеразы – *галантамин, ипидакрин, неостигмина метилсульфат*.

2. Лекарственные средства специфической терапии:

1) этиотропная терапия

- при вирусных инфекциях – противовирусные средства (*ацикловир, валацикловир, фамцикловир*);
- при клещевом боррелиозе – *доксциклин, амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, цефтриаксон, азитромицин*;
- детоксицирующие средства – *димеркаптопропансульфонат натрия, натрия тиосульфат*, другие специфические антитоды при их наличии;

2) *иммуноглобулин человека нормальный*;

3) глюкокортикоиды – *преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон*;

4) иммунодепрессанты (после отмены глюкокортикоидов в случаях, когда ремиссия не достигнута) – *азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин*;

3. Лекарственные средства купирования нейропатического болевого синдрома:

- 1) противосудорожные средства с анальгетическим эффектом – *габапентин, прегабалин, карбамазепин*;
- 2) антидепрессанты со свойствами анальгетиков – *циталопрам, венлафаксин, дулоксетин, пароксетин, amitриптилин*;
- 3) опиоидные анальгетики – *трамадол*;
- 4) раздражающие средства – *перца стручкового плодов настойка, никобоксил + нонивамид*.

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Хондропротекторы.
2. Трансдермальные терапевтические системы для лечения заболеваний суставов.
3. Иммунодепрессанты с таргетным механизмом действия. Показания и побочные эффекты.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы.

Используя план занятия предложить, обосновав выбор лекарственных средств:

1. Антибиотик для лечения острой ревматической лихорадки.
2. Антибиотик для лечения острой ревматической лихорадки при непереносимости бета-лактамовых антибиотиков.
3. Антибиотик для профилактики рецидивов ревматизма.
4. Препарат витамина для лечения алиментарной полинейропатии.
5. Противосудорожное средство для терапии нейропатической боли, усиливающее процессы торможения в ЦНС.
6. Лекарственное средство для терапии нейропатической боли со свойствами антидепрессанта.
7. Лекарственное средство с антиоксидантным действием для терапии диабетической полинейропатии.
8. Лекарственное средство, восстанавливающее тонус скелетных мышц при полинейропатии.
9. Гормональное средство для терапии ревматического кардита.
10. НПВС для местного применения при заболеваниях суставов.
11. Лекарственное средство, тормозящее синтез мочевой кислоты, для лечения подагры.
12. Препарат глюкокортикоида для системной терапии активного ревматоидного артрита.
13. Противовоспалительное средство для лечения ревматоидного артрита с минимальным ульцерогенным действием.
14. Гормональное лекарственное средство для введения в сустав при ревматоидном артрите.
15. Лекарственное средство базисной терапии ревматоидного артрита в период обострения.
16. Лекарственное средство базисной терапии ревматоидного артрита при минимальной активности воспаления.
17. Хондропротектор при ревматоидном артрите.
18. Лекарственное средство для местного применения, улучшающее состояние хрящевой ткани суставов.

Задание 2. Согласно плану занятия, предложить фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: доксициклин, диклофенак, нимесулид, метилпреднизолон, кларитромицин, триамцинолон (в полость сустава), прегабалин, хлорохин, пиаскледин, метопролол, ипидакрин, инфликсимаб, аллопуринол, дулоксетин, метотрексат, ацикловир, индапамид, мидекамицин.

Задание 3. Список обязательных лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа рецепта.

1. Адалимумаб (Adalimumabum) – раствор во флаконах или шприцах 100 мг/мл по 0,8 мл. ТД: под кожу 40–80 мг 1 раз в 2 недели.
2. Азитромицин (Azithromycinum) – таблетки по 500 мг; капсулы по 250 и 500 мг. ТД: внутрь 250–500 мг за 1 час до или через 2 часа после еды 1 раз в сутки.
3. Аллопуринол (Allopurinolum) – таблетки по 100 и 300 мг. ТД: 100–300 мг 1 раз в день после еды.
4. Амитриптилин (Amitriptylinum) – таблетки и таблетки, покрытые оболочкой по 25 мг. ТД: внутрь 25 мг 3 раза в день.
5. Амоксициллин (Amoxicillinum) – таблетки диспергируемые по 500, 750 и 1000 мг; капсулы 250 и 500 мг. ТД: внутрь 250–1000 мг 2–3 раза в сутки.
6. Бензатина бензилпенициллин (Benzathini Benzilpenicillinum) – порошок во флаконах по 600 000, 1 200 000 и 2 400 000 ЕД. ТД: взрослые – в мышцы 2 400 000 ЕД в 8 мл воды для инъекций 1 раз в 3 недели, детям – 600 000 ЕД (до 25 кг), 1 200 000 МЕ (больше 25 кг) в 2 и 4 мл воды для инъекций 1 раз в 3 недели.
7. Бетаметазон (Betamethasonum) – суспензия в ампулах 7мг/мл по 1 мл. ТД: в мышцы 7–14 мг, в полость сустава 3,5–14 мг.
8. Гидроксихлорохин (Hydroxichlorochinum) – таблетки, покрытые оболочкой по 200 мг. ТД: внутрь 200–600 мг во время еды 1 раз в день.
9. Диклофенак (Diclophenacum) – раствор в ампулах 25 мг/мл по 3 мл; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой, по 100 мг; 1 %, 2% и 5 % гель в тубах по 25,0–100,0. ТД: в мышцы – 75 мг 1–2 раза в день; внутрь 100 мг во время еды 1 раз в день; местно на область больного сустава 2–3 раза в день.
10. Карбамазепин (Carbamazepinum) – таблетки по 200 мг. ТД: внутрь 200 мг 2 раза в день.
11. Мелоксикам (Meloxicamum) – раствор в ампулах 10 мг/мл по 1,5 мл; таблетки по 7,5 и 15 мг ТД: в мышцы, внутрь во время еды 15 мг 1 раз в день.
12. Метотрексат (Methotrexatum) – раствор во флаконах 10 мг/мл по 1 и 2 мл; таблетки, покрытые оболочкой по 5 мг. ТД: внутрь 7,5 мг, в мышцу 7,5–20 мг 1 раз в неделю.
13. Трамадол (Tramadolum) – раствор в ампулах 50 мг/мл по 1 и 2 мл; таблетки по 50 и 100 мг; капсулы 50 мг. ТД: под кожу, в мышцу, в вену, внутрь 50–100 мг до суточной дозы 400 мг.
14. Эторикоксиб (Etoricoxibum) – таблетки, покрытые оболочкой по 60, 90, 120 мг. ТД: 60–120 мг 1 раз в день.

Задание 4. Заполнить таблицу.

Воздействие противоревматических средств на фазы воспаления

Группа препаратов	Фаза воспалительного процесса			
	Альтерация	Фаза сосудистых изменений	Экссудация	Пролиферация
Глюкокортикоиды				
Нестероидные противовоспалительные средства				
Селективные иммунодепрессанты				

1. Отметить эффективность фармакотерапевтических средств в зависимости от стадии воспалительного процесса.
2. Обсудить целесообразность одновременного назначения препаратов – представителей разных групп.
3. Определить длительность применения препаратов различных групп.

Задание 5. Заполнить таблицу. Отметить: (+++) – выраженное действие; (++) – умеренное действие; (+) – слабое действие; 0 – действие отсутствует.

Сравнительная характеристика противовоспалительных средств

Действие	НПВС	Глюкокортикоиды	Производные хинолина	Антиметаболиты	Генно-инженерные препараты
Анальгезирующее					
Противовоспалительное					
Иммунодепрессивное					
Восстановление структуры хрящей					
Нарушение структуры хрящей					
Ульцерогенное					
Угнетение кроветворения					
Нефротоксичность					
Гепатотоксичность					
Тератогенное и мутагенное					

Задание 6. Используя таблицу «Побочное действие препаратов глюкокортикоидов»:

1. Объяснить механизм возникновения побочных эффектов.
2. Провести обоснованный выбор препаратов глюкокортикоидов с указанием лекарственных форм для лечения ревматоидного артрита в сочетании с:
 - а) гипертонической болезнью;
 - б) сердечной недостаточностью;
 - в) язвенной болезнью;
 - г) сахарным диабетом.
3. Объяснить, почему длительно действующие препараты глюкокортикоидов вызывают более выраженные побочные эффекты? В каких случаях и в каких лекарственных формах они могут использоваться?
4. Можно ли комбинировать препараты глюкокортикоидов и в каких случаях?

Побочное действие препаратов глюкокортикоидов

Побочное действие	Преднизолон	Метилпреднизолон	Триамцинолон	Дексаметазон	Бетаметазон
Задержка натрия и воды	+	0	0	+	++
Потеря калия	+	++	++	++	++

Артериальная гипертония	+	0	0	+	++
Повышение психической возбудимости	+	+	+	++	++
Повышение аппетита, прибавление веса	++	+	++	+++	+++
Ульцерогенное влияние	+	+	++	++	++
Остеопороз	++	++	++	++	++
Стероидный диабет	+	+	++	++	++
Ингибирование секреции АКТГ	+	++	++	++	+++
Отрицательное влияние на плод	+	+	++	++	++

Обозначения: +++ – выраженное действие; ++ – умеренное; + – слабое; 0 – данное побочное действие не характерно.

Задание 7. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. Средства для лечения ревматоидного артрита: бетаметазон, дексаметазон, лефлуномид, мабтера, метотрексат, плаквенил, триамцинолон, ремикейд, тоцилизумаб, цертолизумаба пэгол, циклоспорин, хумира.

Генно-инженерные биологические препараты:	Глюкокортикоиды:	Иммунодепрессанты:
Блокируют эффекты ФНО-альфа:	Можно вводить в полость сустава:	Назначают больным без признаков аутоиммунного поражения др. органов и систем:
Гуманизированное анти-тело:	Обладает большей эффективностью при воспалении:	Ингибирует дигидрооротат дегидрогеназу и снижает экспрессию рецепторов ИЛ-2:

2. Средства для лечения ревматоидного артрита: адалимумаб, бетаметазон, дексаметазон, индометацин, лефлуномид, метотрексат, мовалис, нимесулид, ортофен, преднизолон, плаквенил, ремикейд, тоцилизумаб, симзия, целекоксиб.

Средства базисной терапии:	Средства симптоматической терапии:
Средства терапии в период обострения:	Блокируют циклооксигеназу:
Ингибируют синтез ДНК:	Обладают минимальной гастротоксичностью:
Ингибирует дигидрооротат дегидрогеназу:	Имеет инъекционную лекарственную форму:

3. Средства для лечения полиневропатии: азатиоприн, амитриптилин, габапентин, ипидакрин, карбамазепин, метилпреднизолон, прегабалин, преднизолон, тиамин, тиктовая кислота, цианокобаламин, циклоспорин.

Средства неспецифической терапии полинейропатий:	Средства специфической терапии полинейропатий:	Средства для купирования болевого синдрома при полинейропатиях:
Содержат витамины и витаминоподобные вещества:	Назначают при неэффективности или противопоказаниях к глюкокортикоидной терапии:	Обладают противосудорожными свойствами:

Улучшают окисление кето кислот в митохондриях:	Нарушает образование пуриновых оснований:	Усиливает процессы ГАМК-ергического торможения в ЦНС:
Обладает антирадикальной активностью:		

Задание 8. Анализ комбинированного назначения лекарственных средств. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| 1. метотрексат + ремикейд | 9. нимесил + вольтарен |
| 2. преднизолон + октолипен | 10. найз + алфлутоп |
| 3. бициллин-5 + вольтарен | 11. милурит + диклофенак |
| 4. плаквенил + арава | 12. целебрекс + бетаметазон |
| 5. амоксициллин + линкомицин | 13. нейромидин + октолипен |
| 6. лефлуноמיד + преднизолон | 14. колхикум-дисперт+ аллопуринол |
| 7. преднизолон + дигоксин | 15. октолипен + комбилипен |
| 8. колхикум-дисперт + ортофен | 16. метипред + диклофенак |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

- Какова этиология острого ревматизма? В чем разница между ревматической болезнью и ревматоидным артритом? Какие симптомы характерны для хронической ревматической болезни сердца, а какие для ревматоидного артрита? Выделите общие симптомы.
- На чем основана классификация лекарственных средств при ревматоидном артрите? Чем отличаются базисные, симптоматические и вспомогательные лекарственные средства?
- С чем связан патогенез подагры? Какие лекарственные средства эффективны при подагре? Какие лекарственные средства могут ухудшать течение подагры?
- Какие известны формы полинейропатий? В чём различия между ними?
- Каковы этиологические факторы полинейропатий?
- Какие витамины применяют при лечении полинейропатий и почему?
- В чем заключается механизм действия тиоктовой кислоты? Почему она является средством неспецифического действия? При каких видах нейропатий ее можно рекомендовать?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1. Больному, 65 лет, с жалобами на боль и тугоподвижность суставов, был назначен диклофенак. Через 14 дней пациент обратился к участковому терапевту поликлиники с жалобами на слабость, головокружение, тошноту, боли в подложечной области, изменение цвета стула в черный цвет. Из поликлиники больной был экстренно госпитализирован в стационар. При обследовании: кожные покровы бледные, холодные, повышена ЧСС, АД снижено, в общем анализе крови – снижение гематокрита и гемоглобина, положительный уреазный дыхательный тест. Врач приемного отделения назначил эндоскопическое исследование желудка, по результатам которого была проведена термокоагуляция и инфузия омепразола. Впоследствии лечащий врач отменил диклофенак, назначил мелоксикам совместно с омепразолом и кларитромицин.

- Указать возможные причины возникших симптомов.
- Объяснить действия врача.

Задача № 2. В аптеку обратился мужчина, 55 лет, с просьбой отпустить назначенные врачом диклофенак (местно в виде геля), целекоксиб, омепразол, дополнительно попросил аспирин «для усиления противовоспалительного эффекта». Посетитель пожаловался работнику аптеки на сильные боли в мелких суставах пальцев кисти после перенесенного ОРЗ, отметил их «утреннюю скованность» отечность и покраснение. В ходе беседы выяснилось, что мужчина страдает язвенной болезнью желудка и артериальной гипертонией.

1. Оценить рациональность применения аспирина и объясните назначения врача.

Задача № 3. Беременной женщине при выраженном обострении ревматоидного артрита необходимо назначить препараты глюкокортикоидов.

1. Пояснить, какое из предложенных средств будет наиболее безопасно для плода: преднизолон, дексаметазон, бетаметазон. Ответ обосновать.

Задача № 4. Участковый врач-педиатр был вызван к ребенку 13 лет, находящемуся на лечении по поводу хронической ревматической болезни сердца. Мать пояснила, что купила в аптеке вместо назначенного ранее врачом лекарственное средство более низкой ценовой категории – ацетилсалициловую кислоту. После приема препарата в течение нескольких дней мальчик стал жаловаться на шум в ушах, сладкий вкус во рту, отсутствие аппетита. При осмотре: кожа лица влажная, блестящая, лицо одутловатое, дыхание 24–28, пульс 100 уд./мин. Тоны сердца глуховаты. Подложечная область болезненна. В полости носа кровянистые корочки.

1. Объяснить, следует ли описанные симптомы приписать обострению основного заболевания, или это осложнения фармакотерапии.

2. Какие лекарственные средства из группы НПВС разрешены детям при этом заболевании?

Задача № 5. К врачу-отоларингологу обратилась больная с жалобами на сильную боль в горле, появившуюся 10 дней назад и не ослабевающую все это время. Она почти не могла глотать, чувствует головокружение и слабость. Раньше больная долго лечилась «от ревматизма» таблетками. При осмотре: в области мягкого неба и миндалин язвы с серовато-желтыми краями. Взяты мазок на бактериоскопию и кровь для общего анализа. В мазке обнаружены бактерии и грибки *Candida*. В общем анализе крови обнаружено снижение количества лейкоцитов до 1500 в 1 мм³ (норма 6–8 тысяч), гранулоцитов нет.

1. Объяснить причину возникшей симптоматики.

2. Указать меры профилактики и коррекции подобных осложнений.

Задача № 6. В безрецептурный отдел аптеки обратился посетитель с жалобами на ноющую боль, скованность и тугоподвижность суставов кисти правой руки. Просмотрев рекламу по телевизору посетитель решил приобрести какой-нибудь хондропротектор. В аптеке имеются ипаскледин, терафлекс, терафлекс адванс, алфлутоп, структум, хондроитина сульфат, хондрофен.

1. Назвать лекарственные формы препаратов, представленных в задаче.

2. Указать сходства и различия в механизмах действия хондропротекторов.

3. Назвать лекарственные средства, которые наиболее подходят посетителю.

Занятие 9

ФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕЁ ОСЛОЖНЕНИЙ

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармакоterapiи артериальной гипертензии и её осложнений.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

Артериальная гипертензия (АГ) – хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение артериального давления.

Этиология. Причины заболевания до сих пор остаются неясными, но выделяют ряд факторов, способствующих развитию заболевания:

1. *Гиперхолестеринемия.* Встречается у полных больных чаще, чем у людей с нормальным телосложением. У пациентов с уровнем общего холестерина в крови выше нормы (> 5 ммоль/л) происходит отложение его в стенках сосудов с последующим их склерозированием и сужением просвета артерий. Повышенный сосудистый тонус способствует более интенсивному отложению холестерина в сосудистую стенку.
2. *Длительное психоэмоциональное напряжение.* Большинство людей подвергается психоэмоциональному воздействию без развития АГ. Болезнь формируется лишь при слабости механизмов устойчивости к стрессорным воздействиям. Возникают расстройства в работе СДЦ.
3. *Отягощенная наследственность* – предрасполагающий фактор АГ.
4. *Повышенное потребление с пищей хлорида натрия (> 5 г/день).* У людей, имеющих слабость генетических механизмов, защищающих организм от солевых перегрузок, избыточные количества натрия хлорида приводят к нарушению гуморальной регуляции водно-солевого обмена. Это в свою очередь вызывает активацию сосудосуживающих систем: ренин-альдостерон-ангиотензиновой (РАС) и симпатoadреналовой (САС).
5. *Ожирение и сахарный диабет.*
6. *Гиподинамия.* Длительное ограничение физических нагрузок, особенно в среднем и пожилом возрасте, приводит к увеличению АД.
7. *Возраст.* Происходит возрастная, связанная с изменением гормонального фона, перестройка структур мозга, регулирующих АД.
8. *Курение и злоупотребление алкоголем.*

Угроза развития АГ увеличивается при сочетании 2 и более факторов риска.

Патогенез. Стойкое и длительное повышение артериального давления обусловлено изменением соотношения трех гемодинамических показателей:

- повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС);
- увеличением сердечного выброса (минутного объема);
- увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК).

Наиболее важными патогенетическими звеньями формирования и прогрессирования эссенциальной АГ (ГБ) являются:

- активация симпатoadреналовой системы (САС) (реализуется преимущественно через альфа- и бета-адренорецепторы);

- активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); в том числе повышение продукции минералокортикоидов (альдостерона и др.), инициируемое, в частности, гиперактивацией почечной РААС;
- нарушение мембранного транспорта катионов (Na^+ , Ca^{2+} , K^+);
- увеличение реабсорбции натрия в почках;
- дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций (тканевого ангиотензина-II, эндотелина) и снижением выработки депрессорных соединений (брадикинина, NO, простациклина и др.);
- структурные изменения сосудистой стенки артерий мышечного (резистивного) и эластического типа, в том числе вследствие низкоинтенсивного неинфекционного воспаления;
- нарушение микроциркуляции (снижение плотности капилляров);
- нарушение барорецепторного звена системы центральной регуляции уровня АД;
- повышение жесткости крупных сосудов.

Клиника. В большинстве случаев АД повышается бессимптомно, и АГ обнаруживают лишь в ходе объективного исследования пациента. Симптомы (головные боли, одышка, боль в груди, кровотечение из носа, субъективное головокружение, отеки, расстройство зрения, ощущение жара, потливость, приливы), встречающиеся при АГ неспецифичны и могут наблюдаться при других заболеваниях.

Различают злокачественный и доброкачественный варианты течения артериальной гипертензии.

Злокачественный вариант течения характеризуется:

- 1) быстрым прогрессированием болезни;
- 2) стойким повышением АД до очень высоких цифр (выше 220/130–140 мм рт. ст.);
- 3) ранним изменением сосудов и органов;
- 4) неэффективностью общепринятых терапевтических мероприятий;
- 5) отсутствием обычной стадийности течения;
- 6) быстрым летальным исходом (через 1–2 года от начала заболевания) при отсутствии активного и адекватного лечения. Клинически этот вариант проявляется тяжелым поражением сосудов глазного дна в виде отека сетчатки и геморрагий, гипертонической энцефалопатией, нарушениями мозгового кровообращения. Рано развивается склероз сосудов почек с почечной недостаточностью.

Доброкачественный вариант течения АГ характеризуется: 1) медленным прогрессированием болезни; 2) волнообразным чередованием периодов улучшения и ухудшения; 3) четкой стадийностью течения; 4) эффективностью медикаментозной терапии; 5) развитием осложнений на поздних стадиях болезни.

Циркадный ритм артериального давления связан с циклом «сон-бодрствование». Наибольшее значение величин АД приходится на дневные часы, наименьшее – во время сна. В течение дня можно выделить два выраженных пика повышения артериального давления: утренний 9–10 ч и вечерний около 19 ч. Наименьшие цифры артериального давления отмечаются в интервале от 0 до 4 ч.

Хронобиологический подход лечения артериальной гипертензии основывается на анализе следующих показателей суточного мониторинга АД: среднее САД,

ДАД, пульсовое АД и среднее гемодинамическое АД за сутки, день, ночь, вариабельность АД во время бодрствования и сна, а также степень ночного снижения АД. Лекарственные препараты могут быть рекомендованы за 1,5–2 ч до наступления акрофазы АД. Применение хронобиологического подхода не только в лечении резистентной АГ, но и на начальном этапе развития заболевания позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, предотвратить поражение органов-мишеней.

Следует помнить! В состав андипала входят 0,25 метамизола натрия, 0,2 бендазола, 0,2 папаверина гидрохлорида, 0,02 фенобарбитала. Андипал оказывает анальгетическое, сосудорасширяющее и седативное действия. Миотропные спазмолитики (бендазол и папаверин), входящие в состав андипала, не относятся к основным средствам для лечения артериальной гипертензии.

Классификация АД, измеренного в медицинском учреждении, и определение степеней гипертензии

Категории	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	120–129	80–84
Высокое нормальное	130–139	85–89
I степень АГ (легкая)	140–159	90–99
II степень АГ (умеренная)	160–179	100–109
III степень АГ (среднетяжелая)	> 180	> 110
Изолированная систолическая	≥ 140	< 90

ОСЛОЖНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ (ГК) – это состояние, при котором значительное повышение АД (до 3 степени) ассоциируется с острым поражением органов-мишеней, нередко жизнеугрожающим, требующее немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно с помощью внутривенной терапии.

Различают гиперкинетический, эукинетический и гипокинетический ГК. При гиперкинетическом типе ГК повышается преимущественно систолическое давление (увеличен сердечный выброс), диастолическое остается в норме или несколько повышено. При эу- (систолическое давление не повышено или повышено незначительно) и гипокинетическом (систолическое давление понижено) кризах увеличено, в основном, диастолическое давление, обусловленное высоким сосудистым тонусом. Любой гипертонический криз предполагает немедленное терапевтическое вмешательство, поскольку высока вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения (инсульт).

ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Возникают вследствие недостаточности мозгового кровоснабжения. Транзиторная ишемическая атака – синдром, который относится к преходящим нарушениям мозгового кровообращения вследствие кратковременной (менее 24 часов) локальной ишемии мозга в каротидной или вертебрально-базилярной системе. Инсульт – это острое заболевание головного мозга, вызванное разрывом (геморрагический) или закупоркой сосуда (ишемический), кровоснабжающего его. Основная причина их возник-

новения – атеросклеротические и атеросклеротически-эмболические процессы в мозговых и сонных артериях. Клинически это проявляется в виде нарушений функций ЦНС: внезапное возникновение слабости мышц лица или конечностей, особенно на одной половине тела, нарушение чувствительности чаще также на одной половине, затруднение произношения или понимания речи, в тяжёлых случаях бывает потеря сознания.

Распознать заболевание возможно на месте, немедленно. Для этого используется тест «УЗП». Для этого попросите пострадавшего: У – улыбнуться. Улыбка может быть кривая, уголок губ с одной стороны может быть направлен вниз, а не вверх, лицо может быть перекошено. З – заговорить. Речь может быть невнятная, или отсутствует понимание задания. П – поднять обе руки. Руки поднимаются не одинаково или одна не поднимается совсем. Все перечисленные симптомы возникают ВНЕЗАПНО (ОСТРО)! Если пострадавший затрудняется выполнить какое-то из этих заданий, необходимо немедленно вызвать скорую помощь, описать симптомы и указать время начала заболевания прибывшим на место медикам. До приезда «скорой» больного необходимо уложить удобно, голова и плечи должны лежать на возвышение, чтобы не было сгибания, расстегнуть стесняющую одежду, дать достаточный приток свежего воздуха. Ничего не давать в рот, лечение больного с инсультом осуществляется только в больнице в специализированном отделении.

Кардиальные осложнения в виде приступа коронарной болезни сердца и/или острой сердечной недостаточности, возникающие при гипертоническом кризе.

Почечные нарушения проявляются в виде нефроангиосклероза и хронической почечной недостаточности.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

- I. Основные принципы патогенетической фармакотерапии артериальной гипертензии.
 1. Основные классы антигипертензивных средств (средства первого ряда).
 - 1) Мочегонные средства:
 - тиазиды и тиазидоподобные диуретики – *гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидон*;
 - сильнодействующие диуретики – *фуросемид, торасемид*.
 - антагонисты минералокортикоидных рецепторов – *спиронолактон, эплеренон*
 - 2) β -адреноблокаторы: *метопролол, атенолол, бисопролол, бетаксолол, небиволол, пропранолол*.
 - 3) Средства, понижающие активность РАС:
 - ингибиторы АПФ (иАПФ) – *каптоприл, лизиноприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, киноприл, фозиноприл, мозексиприл*;
 - блокаторы рецепторов ангиотензина II – *лозартан, ирбесартан, валсартан, кандесартан, телмисартан*.
 - 4) Блокаторы кальциевых каналов:

- блокаторы кальциевых каналов гладких мышц артерий – *нифедипин, амлодипин, фелодипин, нитрендипин, лерканидипин, лацидипин*;
 - блокаторы кальциевых каналов проводящей системы и сократительного миокарда – *верапамил*;
 - блокатор кальциевых каналов обеих локализаций – *дилтиазем*.
2. Дополнительные классы антигипертензивных средств:
 - 5) α_1 -адреноблокаторы – *доксазозин, теразозин*;
 - 6) смешанные α - и β -адреноблокаторы – *карведилол*;
 - 7) средства, понижающие возбудимость сосудодвигательного центра и симпатический тонус – центральные α_2 -адреномиметики и агонисты имидазолиновых рецепторов – *гуанфацин, моксонидин, рилменидин*;
 3. Принципы комбинированной терапии АГ.
 4. Выбор антигипертензивных средств в зависимости от типа АГ, при различных состояниях и сопутствующих заболеваниях:
 - 1) в пожилом возрасте и при изолированной систолической АГ – диуретики, дигидропиридины II поколения.
 - 2) при АГ в сочетании с цереброваскулярной болезнью – иАПФ, блокаторы рецепторов АТII, тиазидоподобные диуретики, дигидропиридины II поколения.
 - 3) при АГ в сочетании с ИБС – β -адреноблокаторы, *верапамил, дилтиазем, иАПФ*.
 - 4) при АГ в сочетании с ХСН – иАПФ, блокаторы рецепторов АТII, β -адреноблокаторы.
 - 5) при АГ в сочетании с бронхообструктивной болезнью и бронхиальной астмой – блокаторы кальциевых каналов, блокаторы рецепторов АТII, диуретики.
 - 6) при АГ и беременности – *метилдопа* или *нифедипин с замедленным высвобождением*, резервные: *верапамил, бисопролол*.
 - 7) при АГ и сахарном диабете II типа: первого ряда – комбинация иАПФ или блокаторы рецепторов АТII с блокаторами кальциевых каналов гладких мышц артерий или тиазидоподобным диуретики.
 - 8) при АГ с атеросклерозом – комбинация ингибиторы РАС и блокаторы кальциевых каналов или диуретики.
 5. Хронофармакологические подходы для оптимизации лечения АГ.
- II. Основные принципы патогенетической фармакотерапии осложнений гипертонической болезни.
1. Патогенетическая фармакотерапия гипертонического криза (ГК):
 - 1) выбор лекарственных средств в зависимости от типа криза (гиперкинетический, гипокинетический) – *метопролол* в вену, *каптоприл* под язык, *эналаприлат* в вену, *клонидин* под язык, *моксонидин, фуросемид* в вену, *нитроглицерин* или *натрия нитропруссид дигидрат* в вену, *урапидил, дроперидол*.

- 2) роль анксиолитиков (тофизопам, диазепам), антипсихотических (дроперидол) и седативных средств (препараты валерианы, пустырника, пассифлоры, пиона, брома) в комплексном лечении ГК и артериальной гипертензии.
2. Патогенетическая фармакотерапия нарушений мозгового кровообращения (транзиторные нарушения и ишемический инсульт).
- 1) средства, улучшающие мозговое кровообращение:
- блокаторы кальциевых каналов – *нимодипин*;
 - блокаторы фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы – *винпоцетин, аминоксиллин, пентоксифиллин*;
 - ноотропы – глицин, церебролизин, полипептиды коры головного мозга скота (кортексин), метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс), цитиколин, холина альфосцерат
- 2) средства, улучшающие реологические свойства крови:
- антиагреганты – *ацетилсалициловая кислота, дипиридамола, клопидогрел*,
 - антикоагулянты прямого или непрямого действия – *гепарин* и его фракционированные препараты – *эноксапарин натрия, далтепарин натрия, варфарин, дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан*;
 - тромболитики – *алтеплаза*.
- 3) Средства, повышающие устойчивость клеток мозга к гипоксии:
- антигипоксанты и антиоксиданты – *этилметил-гидроксипиридина сукцинат* (мексидол), *левокарнитин, депротеинизированный гемодериват крови телят* (актовегин),
 - метаболическое средство – *тиоктовая кислота, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота* (цитофлавин).

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Сравнительная характеристика средств, улучшающих энергетический и другие виды метаболизма нервной ткани.
2. Роль анксиолитиков и седативных средств в комплексном лечении артериальной гипертензии.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы.

Используя план занятия предложить, обосновав выбор лекарственных средств:

1. Лекарственное средство для лечения гиперкинетической формы артериальной гипертензии.
2. Лекарственное средство для терапии пациента, страдающего артериальной гипертензией и сахарным диабетом.
3. Лекарственное средство для лечения артериальной гипертензии при беременности.
4. Лекарственное средство для терапии артериальной гипертензии, обусловленной высоким симпатическим тонусом.
5. Лекарственное средство для купирования гипертонического криза, понижающее сердечный выброс.

6. Лекарственное средство для купирования гипертонического криза, снижающее периферическое сосудистое сопротивление.
7. Лекарственное средство для лечения артериальной гипертензии пациентам с метаболическим синдромом или ожирением.
8. Лекарственное средство для купирования гипертонического криза, понижающее центральный и периферический симпатический тонус.
9. Мочегонное средство для терапии артериальной гипертензии в сочетании с остеопорозом.
10. Лекарственное средство длительного действия для терапии артериальной гипертензии.
11. Лекарственное средство для лечения артериальной гипертензии в сочетании с периферическим атеросклерозом.
12. Средство для комплексной терапии цереброваскулярных расстройств, снижающее агрегацию тромбоцитов.
13. Лекарственное средство для лечения артериальной гипертензии в сочетании с бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезни легких.
14. Лекарственное средство при артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий.
15. Лекарственное средство для лечения транзиторных нарушений мозгового кровообращения при артериальной гипертензии.
16. Лекарственное средство для профилактики тромбоза при нарушениях периферического кровообращения при артериальной гипертензии.
17. Лекарственное средство для терапии пациента, страдающего гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца.
18. Лекарственное средство для терапии гипертонической болезни, вызывающее регрессию гипертрофии миокарда.

Задание 2. Согласно плану занятия, предложить фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: актовегин, бисопролол, валсартан, варфарин, дилтиазем, клопидогрел, нимодипин, периндоприл, рамиприл, карведилол, фелодипин, торасемид, хлорталидон, церебролизин, цитиколин, эплеренон, пентоксифиллин, рилменидин.

Задание 3. Список лекарственных средств.

1. Амлодипин (Amlodipine) – таблетки по 5 и 10 мг. ТД: 5–10 мг 1 раз в сутки.
2. Ацетилсалициловая кислота (Acidum acetylsalicylicum) – таблетки по 50 и 100 мг. ТД: 50–100 мг 1 раз в сутки после еды вечером.
3. Верапамил (Verapamil) – таблетки 40 мг; ТД: внутрь, во время или после еды 40–80 мг 3–4 раза в сутки.
4. Винпоцетин (Vinprocetine) – таблетки по 5 мг; концентрат для приготовления инфузий 5 мг/мл в ампулах по 2 мл. ТД: внутрь 5 мг 3 раза в сутки; в вену капельно 5–10 мг в 500 мл физиологического раствора.
5. Гидрохлоротиазид (Hydrochlorthiazide) – таблетки по 25 мг. ТД: 25–50 мг 1 раз в сутки после еды.
6. Индапамид (Indapamide) – таблетки по 2,5 мг. ТД: 2,5 мг 1 раз в сутки утром.
7. Каптоприл (Captopril) – таблетки по 25 мг. ТД: внутрь, за 1 час до еды 25–50 мг 3 раза в сутки; под язык 25 мг при гипертоническом кризе.
8. Клонидин (Clonidine) – таблетки по 0,075 и 0,15 мг. ТД: 0,075–0,15 мг под язык.

9. Метопролол (Metoprolol) – таблетки по 50 мг. ТД: внутрь 25–100 мг 2 раза в сутки.
10. Моксонидин (Moxonidine) – таблетки по 0,2 и 0,4 мг. ТД: внутрь, независимо от приема пищи по 0,2–0,4 мг таблетки 1 раз в сутки
11. Нифедипин (Nifedipin) – таблетки с пролонгированным высвобождением по 20 мг. ТД: внутрь 20-40 мг 1 раз в сутки.
12. Эналаприл (Enalapril) – таблетки по 5 мг. ТД: 5–10 мг 1–2 раза в сутки.
13. Лозартан (Losartan) – таблетки по 50–100 мг. ТД: внутрь 50-100 мг 1 раз в сутки.

Задание 4. Вы провизор-информатор кардиологического отделения. При подготовке информации разделить лекарственные средства по принадлежности к фармакологической группе, влиянию на гемодинамические показатели, показания к применению, заполнить таблицу 1.

Таблица 1

Влияние лекарственных средств на гемодинамические показатели при АГ и ее осложнениях

Препарат	ФГ	Влияние на				Применение	
		ПСС	МОС	ОЦК	Кровоток в почках	Лечение АГ	Купирование ГК
Клонидин							
Моксонидин							
Метопролол							
Карведилол							
Верапамил							
Нифедипин							
Амлодипин							
Каптоприл							
Эналаприл							
Лозартан							
Доксазозин							
Фуросемид							
Гидрохлортиазид							
Спиронолактон							

Примечание: ФГ – фармакологическая группа, ПСС – периферическое сосудистое сопротивление; МОС – минутный объем сердца; ОЦК – объем циркулирующей крови; АГ – артериальная гипертензия; ГК – гипертонический криз.

Используя таблицу ответить на следующие вопросы:

1. Каким образом указанные в таблице ЛС влияют на изменение соотношения основных гемодинамических показателей, определяющих стойкое и длительное повышение АД?
2. Какие ЛС снижают АД за счет снижения активности симпатической нервной системы, а какие – за счет снижения активности РАС?
3. Какие ограничения к применению (противопоказания) есть у лекарственных средств, применяемых для купирования гипертонического криза?

4. ЛС каких фармакологических групп могут быть рекомендованы при хронической болезни почек?

Задание 5. Для терапевтического отделения больницы подготовить таблицу по побочным эффектам антигипертензивных средств (табл. 2).

Таблица 2

Побочные (неблагоприятные) эффекты антигипертензивных средств

ЛС \ Побочное действие	Клонидин	Моксонидин	Метопролол	Нифедипин	Доксазозин	Лозартан	Фозиноприл	Гидрохлоротиазид
Угнетение ЦНС								
Головокружение								
Брадикардия								
Тахикардия								
Ухудшение AV-проводимости								
Сухость во рту								
Усиление ХСН								
Бронхоспазм								
Отеки, пастозность								
Сухой кашель								
Повышение уровня атерогенных липопротеинов								
Изменение толерантности к глюкозе и ее уровня								
Снижение потенции								

После заполнения таблицы ответить на следующие вопросы:

1. Какие антигипертензивные средства ухудшают почечный кровоток, вызывают отеки и пастозность тканей и почему? Указать методы фармакологической коррекции этого побочного действия.
2. Какие средства вызывают сухой кашель? Можно ли устранить это побочное действие?
3. Какие комбинации лекарственных средств, перечисленных в таблице, позволят нивелировать такие побочные эффекты, как тахикардия и брадикардия?
4. Какие ЛС нельзя назначать пациентам с выраженным атеросклерозом и сахарным диабетом? Ответ обоснуйте.

Задание 6. Выбрать из предлагаемого списка лекарственные средства врачебной и доврачебной помощи для купирования гипертонического криза.

Лекарственные средства: таблетки каптоприла, клонидина; раствор в ампулах метопролола, натрия нитропрусида, фуросемида, нитроглицерина, эналаприлата, урапидила.

Задание 7. Распределить лекарственные средства согласно предлагаемым алгоритмам.

1. Лекарственные средства для лечения АГ и гипертонического криза: клонидин, верапамил внутрь, индапамид, каптоприл, нитроглицерин, метопролол в вену, метопролол внутрь, гидрохлоротиазид, эналаприлат, амлодипин, лозартан, урапидил, фуросемид.

Лекарственные средства для лечения АГ:	Лекарственные средства врачебной помощи для купирования гипертонического криза:
Препараты выбора для лечения АГ с сопутствующим сахарным диабетом:	Вызывают брадикардию:
Снижают периферическое сопротивление сосудов:	Предпочтителен при сопутствующем остром коронарном синдроме:
Требует активации в печени:	

2. Лекарственные средства для лечения транзиторного и острого нарушения мозгового кровообращения: гепарин, клексан, глицин, цитиколин, аспирин, нимодипин, кавинтон, мексидол, актилизе, клопидогрел.

При транзиторном нарушении мозгового кровообращения:	При ишемическом инсульте:
Нейропротективная терапия:	
прерывает быстрые процессы некротической смерти клеток, связанных с деятельностью глутамат-кальциевого каскада:	уменьшает выраженность «отдаленных последствий» ишемии, донатор холина для синтеза ацетилхолина, мембранных фосфолипидов:

Задание 8. Анализ комбинированного назначения лекарственных средств. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| 1. каптоприл + гипотиазид | 8. нифедипин + курантил |
| 2. нифедипин + арифон | 9. клопидогрел + аспирин |
| 3. ренитек + спиронолактон | 10. доксазозин + амлодипин |
| 4. норваск + метопролол | 11. актилизе + аспирин |
| 5. лозартан + каптоприл | 12. винпоцетин + рамиприл |
| 6. эналаприл + моксонидин | 13. эгилек + бринальдикс |
| 7. периндоприл + атенолол | 14. каптоприл + седуксен |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие требования предъявляются к современным антигипертензивным средствам?
2. Почему при гипертонической болезни мочегонные средства являются средствами терапии первого ряда?

3. Какие лекарственные средства необходимо назначать при ишемическом инсульте и почему?
4. Укажите самые распространенные и наиболее эффективные комбинации антигипертензивных средств, пригодные для длительной терапии АГ.
5. Почему резкая отмена β -адреноблокаторов и клонидина потенциально опасна и не рекомендуется?
6. Какие хронофармакотерапевтические методы существуют для оптимизации терапии АГ?
7. Почему не рекомендовано применять в остром периоде ишемического инсульта пирацетам, аминофиллин, пентоксифиллин, ницерголин.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. В аптеку обратилась женщина с рецептом на комбинированный лекарственный препарат, выписанный по группировочному названию: амлодипин 5 мг + аторвастатин 10 мг + периндоприл 5 мг. Рецепт оформлен в соответствии с требованиями нормативных документов, имеет все необходимые реквизиты. Провизор предложил к отпуску комбинированный лекарственный препарат «липертанс». посетительница поинтересовалась у провизора, можно ли приобрести только «амлодипин» и «периндоприл», которые она принимала ранее и с помощью которых поддерживались необходимые показатели артериального давления? «Липертанс» ей был назначен впервые. Провизор сообщила, что по данному рецепту замена «липертанса» на «амлодипин» и «периндоприл» не является равноценной.

1. К какой фармакотерапевтической группе относится препарат «липертанс»?
2. К каким фармакологическим группам относятся входящие в «липертанс» компоненты?
3. Рационально ли сочетание периндоприла и амлодипина при артериальной гипертензии?
4. В каких случаях назначается комбинация амлодипин + аторвастатин + периндоприл?
5. Какие побочные эффекты вызывают периндоприл и амлодипин?

Задача 2. В аптеку обратился мужчина 40 лет с просьбой продать ему «капотен» (мнн: каптоприл) для снижения повышенного артериального давления на фоне психоэмоционального стресса (со слов АД 150/90 мм рт. ст). Рецепта нет. Известно, что у пациента ситуационно, при эмоциональных переживаниях артериальное давление максимально повышается до 150/90 мм рт. ст. К терапевту с данной жалобой не обращался. Сопутствующие заболевания: заболевание почек с детства. Аллергоанамнез не отягощен.

1. Перечислите основные группы лекарственных средств для фармакотерапии артериальной гипертензии. Относится ли каптоприл к основным группам антигипертензивных препаратов?
2. В каких клинических ситуациях отдается предпочтение каптоприлу?
3. Какие наиболее частые побочные эффекты при приеме ингибиторов АПФ? Расскажите о патогенезе кашля при использовании ингибиторов АПФ. Имеются ли у данного пациента противопоказания для приема каптоприла?
4. Есть ли варианты оказания лекарственной помощи сотрудником аптеки в рассматриваемой ситуации?

Задача № 3. Посетитель обратился в отдел безрецептурного отпуска аптеки за таблетками «андипал», просит 5 упаковок, мотивируя тем, что часто поднимается артериальное давление. Провизор отказал в отпуске «андипала» в таком количестве.

1. *Прав ли провизор? На какие лекарственные препараты безрецептурного отпуска установлены нормы отпуска?*
2. *Укажите состав препарата «андипал». Опишите основные фармакологические эффекты препарата.*
3. *Относится ли «андипал» к основным группам антигипертензивных препаратов?*
4. *Какие лекарственные препараты Вы сможете предложить покупателю при отсутствии «андипала» в аптеке? Обоснуйте свой выбор.*
5. *На какие тревожные симптомы следует обратить внимание посетителя и рекомендовать ему обратиться к врачу за консультацией?*

Задача № 4. В аптеку обратился мужчина 50 лет с просьбой продать ему «клофелин» для снижения повышенного артериального давления. Рецепта нет. Известно, что у пациента повышенное артериальное давление в течение 6 лет. Артериальное давление максимально повышается до 170/95 мм рт. ст. Однократно обращался к терапевту, который рекомендовал прием эналаприла, но он вызывал сухой кашель, в связи с чем пациент самостоятельно отменил препарат и к специалисту больше не обращался. По совету матери периодически при повышении артериального давления принимает «клофелин». У пациента имеются сопутствующие заболевания: подагра, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Аллергоanamнез: аллергическая реакция по типу крапивницы на сульфаниламидный препарат.

1. *Относится ли клонидин к основным группам антигипертензивных препаратов?*
2. *Перечислите основные нежелательные лекарственные реакции клонидина и противопоказания к его назначению*
3. *Имеются ли у обратившегося в аптеку пациента противопоказания к назначению «Клофелина»?*

Задача № 5. В аптеку обратилась женщина 39 лет, просит продать лозартан в дозе 50 мг. Рецепта нет. Из анамнеза известно, что в течение трех лет повышается артериальное давление до 145/100 мм рт. ст. При головной боли на фоне повышения артериального давления принимала кеторол и пустырник. В настоящее время к терапевту по данной проблеме не обращалась. Аллергоanamнез не отягощен. Сопутствующие заболевания отрицает. Беременности нет.

1. *Прокомментируйте рациональность приема кеторола и пустырника при повышенном артериальном давлении*
2. *Каковы правила приема лозартана женщинами фертильного возраста?*
3. *Уточните тревожные симптомы, наличие которых обязывает провизора направлять пациента к врачу.*

Задача № 6. В аптеку обратилась женщина 70 лет с рецептом на препарат «тристензин» (мнн: валсартан + амлодипин + гидрохлоротиазид). Одновременно с этим просит отпустить аспаркам, так как в последнее время появились судороги в ногах, а брат в такой ситуации принимает полтаблетки аспаркама.

1. *Прокомментируйте состав «тристензина». Опишите его фармакологические эффекты.*
2. *Действительно ли аспаркам может быть эффективным при судорогах?*
3. *Можно ли отпустить аспаркам в данной ситуации?*

Задача № 7. Пациентка Д., 70 лет, была доставлена в приемный покой городской больницы с гипертоническим кризом (повышение АД до 210/90 мм рт. ст.) и госпитализирована в кардиологическое отделение. В палате развилась клиника острого нарушения мозгового кровообращения: появилось нарушение речи, ослабли правые конечности. По данным выполненной церебральной ангиографии, принято решение о инфузии актилизе. Уже через час у пациентки появились элементы моторной и сенсорной речи, движения в паретичных конечностях. Через сутки у нее полностью регрессировали речевые нарушения и сила в правых конечностях восстановилась на 7 сутки от начала заболевания. Пациентке подобрана программа вторичной профилактики острого нарушения мозгового кровообращения: 1) кардиомагнил, 75 мг/сут постоянно, варфарин, 3,75 мг/сут с возможной коррекцией дозы препарата под контролем международного нормализованного отношения – МНО. Целевой уровень МНО – 2,0–3,0, метопролол, 50 мг/сут; нифедипин, 30–60 мг/сут, аторвастатин или розувастатин, 10 мг/сут под контролем уровня в крови общего холестерина, печеночных маркеров 1 раз в 3 мес., актовегин внутрь курсом по 2 мес. 2 раза в год.

- 1. Какие существуют показания и противопоказания к тромболитической терапии?*
- 2. Дайте фармакотерапевтическую характеристику рекомендациям, сделанным пациентке.*

Занятие 10

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ИНФАРКТА МИОКАРДА

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармакотерапии ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (ИБС) – поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. ИБС возникает в результате органических (необратимых) и функциональных (преходящих) изменений. Главная причина органического поражения – атеросклероз коронарных артерий. К функциональным изменениям относят спазм и внутрисосудистый тромбоз. Понятие «ИБС» включает в себя острые преходящие (нестабильные) и хронические (стабильные) состояния.

Этиология и патогенез. В большинстве случаев основными причинами развития ИБС являются анатомический атеросклеротический и/или функциональный стеноз эпикардиальных сосудов и/или микрососудистая дисфункция. ИБС – заболевание, развитие которого определяется наличием и дальнейшим ростом обструктивной или необструктивной атеросклеротической бляшки.

Ишемия миокарда возникает, когда потребность миокарда в кислороде превышает возможности его доставки с кровотоком по коронарным артериям. Главные механизмы возникновения ишемии: снижение коронарного резерва (способности к увеличению коронарного кровотока при повышении метаболических потребностей миокарда), а также первичное уменьшение коронарного кровотока вследствие атеросклеротического стеноза. Потребность миокарда в кислороде определяют три основных фактора: напряжение стенок левого желудочка (ЛЖ); частота сердечных сокращений (ЧСС); сократимость миокарда. Чем выше значение каждого из этих показателей, тем выше потребление миокардом кислорода. Величина коронарного кровотока зависит от трех основных факторов: сопротивления коронарных артерий, ЧСС, перфузионного давления (разность между диастолическим давлением в аорте и диастолическим давлением в левом желудочке).

Основные патогенетические механизмы развития заболевания:

1. Стенозирующие атеросклеротические поражения коронарных артерий. В формировании атеросклеротической бляшки имеют значение: нарушение липидного профиля крови, повышенный сосудистый тонус, повреждение эндотелия сосудов. Холестерин низкой плотности откладывается в стенке коронарного сосуда, происходит реактивное разрастание соединительной ткани сосудистой стенки, бляшкообразное утолщение интимы с образованием микротромба и сужением просвета артерий. Формирование атеросклеротической бляшки происходит поэтапно в течение нескольких лет. Органический стеноз коронарных артерий может варьировать от малозаметной пристеночной бляшки до полной окклюзии сосуда. В зависимости от степени поражения сосудов возникают стабильная стенокардия (стенокардия напряжения, когда приступы появляются на фоне психического или эмоционального напряжения) и нестабильная стенокардия (стенокардия покоя, когда тяжелые приступы возникают в состоянии покоя).

2. Существенным патогенетическим фактором стенокардии является спазм коронарных артерий, который часто возникает на фоне органических изменений в сосудах. Атеросклероз повышает чувствительность коронарных артерий к воздействию факторов внешней среды, вызывающих ангиоспазм. Спазм коронарных сосудов (вазоспастическая стенокардия) может быть нейрогенного или рефлекторного происхождения. Нейрогенный спазм обусловлен функциональными расстройствами ЦНС и провоцируется психоэмоциональными перегрузками. Рефлекторный коронароспазм возникает при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, например, желчевыделительной системы.

3. Расстройство коронарного кровообращения связано также с образованием в крови тромбоцитарных агрегатов вследствие нарушения динамического равновесия между агрегационным фактором (тромбоксаном) и антиагрегантной активностью простаглицлина. Тромбоксан вырабатывается тромбоцитами; простаглицлин и простаглицлин E₂ (вызывают расширение коронарных артерий) – интимой сосудов. При нарушении равновесия между тромбоксаном и простаглицлином в зонах поврежденного эндотелия создаются условия для образования тромбоцитарных агрегатов и ангиоспастических реакций коронарных артерий.

Все три патогенетических фактора неразрывно связаны между собой и их участие в патогенезе ИБС неодинаково не только у разных больных, но даже у одного больного на разных этапах развития заболевания.

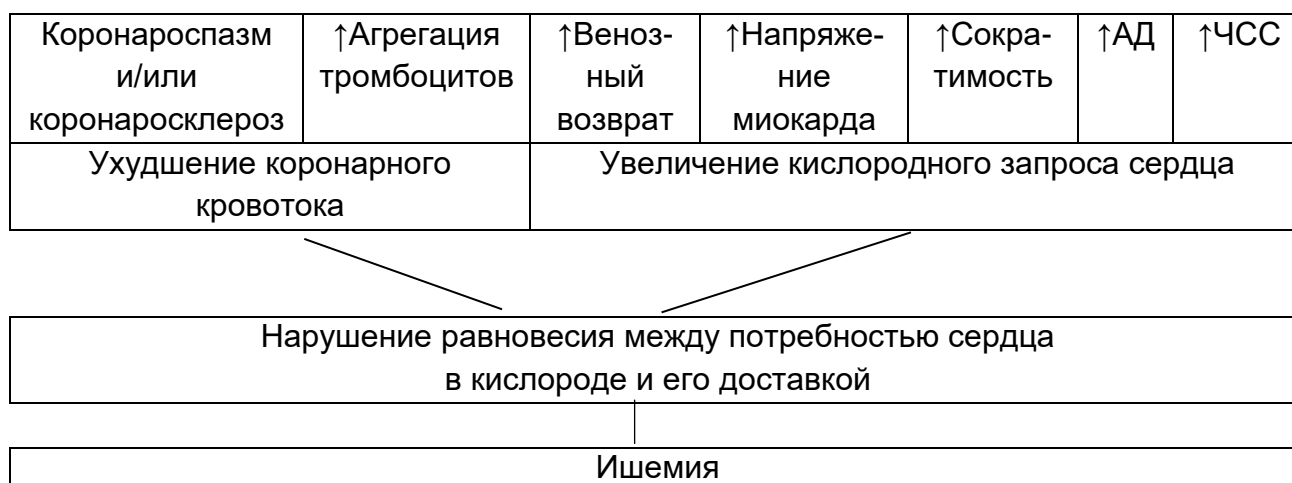
Указанные патогенетические факторы неуклонно ведут к развитию диспропорции между высокой потребностью миокарда в кислороде и недостаточными возможностями его доставки по измененным коронарным сосудам, т. е. к развитию ишемии миокарда. Чаще всего ишемия возникает под влиянием факторов, увеличивающих потребность миокарда в кислороде (физическая и психоэмоциональная нагрузки, изменения общей и коронарной гемодинамики – смотри схему). ИБС может протекать и без болевых приступов (так называемая безболевая ишемия миокарда), что затрудняет диагностику и ухудшает прогноз из-за несвоевременной терапии (смотри схему развития ишемии миокарда).

Клиника. Стабильная ИБС может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет. Выделяют стабильную симптомную или бессимптомную фазы, которые могут прерываться развитием острого коронарного синдрома (ОКС). Постепенное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и сердечной недостаточности (СН) приводит к снижению функциональной активности больных, а иногда – к острым сердечно-сосудистым осложнениям, в том числе фатальным.

Признаки стенокардии напряжения:

- 1) боль (или дискомфорт) в области грудины, возможно, с иррадиацией в левую руку, спину или нижнюю челюсть, реже – в эпигастральную область, длительностью от 2 до 5 (менее 20) мин. Эквивалентами боли бывают: одышка, ощущение «тяжести», «жжения»;
- 2) вышеописанная боль возникает во время физической нагрузки или выраженного психоэмоционального стресса;
- 3) вышеописанная боль быстро исчезает после прекращения физической нагрузки или через 1–3 минуты после приема нитроглицерина.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИШЕМИИ СЕРДЦА



КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СТЕНОКАРДИИ ПО ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ КЛАССАМ (ФК)

ФК	Клиническая характеристика
I	Обычная физическая активность не вызывает стенокардии. Стенокардия появляется при большой, быстро выполняемой или продолжительной нагрузке или сразу после ее прекращения
II	Небольшое ограничение физической активности. Стенокардию вызывает обычная ходьба на протяжении более 500 м или подъем по лестнице на 1 этаж, в гору, ходьба после еды, при ветре, в холод; стенокардия возникает под влиянием эмоционального напряжения
III	Выраженное ограничение физической активности. Стенокардия появляется при обычной ходьбе на расстояние 100–200 м. Возможны редкие единичные приступы стенокардии в покое
IV	Неспособность выполнять любую физическую работу без дискомфорта. Появляются типичные приступы стенокардии в покое

Острый коронарный синдром (ОКС) – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию.

Следует помнить! Валидол состоит из валерианы и ментола. Оказывает седативное и рефлекторное умеренное сосудорасширяющее действие. Применяется при функциональной кардиалгии, учащении, неврозах. При остром коронарном синдроме не применяется из-за недоказанной эффективности. Оказывая седативное действие на нервную систему, отвлекает человека от заботы о собственной жизни.

ИНФАРКТ МИОКАРДА (ИМ) – острое расстройство коронарного кровообращения, ведущее к некротическому повреждению сердечной мышцы.

Этиология и патогенез. 1. Функциональный или атеросклеротический стеноз коронарных артерий. 2. Тромбоз коронарной артерии.

На атеросклеротической бляшке формируется тромб, закрывающий просвет коронарного сосуда (окклюзия) и прекращает кровоснабжение данного участка сердечной мышцы. На фоне частичной окклюзии коронарной артерии дополнительным патогенетическим фактором может быть спазм сосуда вследствие физического или психоэмоционального напряжения, гипертонического криза, которые приводят к повышению потребности миокарда в кислороде. Указанные факторы вызывают острое локальное расстройство кровообращения с нарушением питания клеток миокарда, их гибелью и формированием рубца. Зона повреждения в 20–30 % случаев склонна к расширению.

Клиника. Ярким и постоянным симптомом является длительная и интенсивная боль, с более широкой иррадиацией (распространением), чем при обычном приступе стенокардии. Боль обычно носит волнообразный характер и имеет выраженную эмоциональную окраску: больные испытывают страх смерти, возбуждены, беспокойны, после этого у них развивается резкая слабость.

Осложнения инфаркта миокарда. Основными осложнениями инфаркта миокарда являются: кардиогенный шок, застой в малом круге кровообращения и отек легких, нарушения ритма сердца, нарушения проводимости.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

- I. Лекарственные средства патогенетической терапии ИБС.
 1. Антиангинальные средства:
 - 1) понижающие потребность миокарда в кислороде
 - β_1 -адреноблокаторы – *метопролол, атенолол, бисопролол, бетаксолол, небивалол*;
 - блокатор I_f -каналов синусного узла – *ивабрадин*;
 - блокатор позднего тока ионов натрия – *ранолазин*.
 - 2) понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие его доставку
 - блокаторы кальциевых каналов – *верапамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин, лацидипин, исрадипин, нитрендипин, фелодипин*;
 - органические нитраты – *нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида моонитрат*;
 - нитратоподобные вазодилататоры – *молсидомин*;
 - активатор калиевых каналов – *никорандил*.
 2. Антиагреганты – *ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор*.
 3. Антикоагулянты – *варфарин, далтепарин натрия, фондапаринукс натрия, ривароксабан*.
 4. Средства, понижающие активность системы РАС – ингибиторы АПФ – *периндоприл, рамиприл* и блокаторы рецепторов ангиотензина II AT_1 – *лозартан, валсартан, кандесартан*.
 5. Гиполипидемические средства – *ловастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин, эзетимиб, эволокумаб, алирокумаб*.

6. Кардиопротекторные средства – *триметазидин, мельдоний, левокарнитин*.
- II. Лекарственные средства патогенетической и симптоматической фармакотерапии инфаркта миокарда.
 1. Обезболивающие средства – опиоидные анальгетики – *морфин*, в сочетании с *атропином, метоклопрамидом*.
 2. Лекарственные средства, снижающие возбудимость ЦНС – *диазепам, галоперидол*.
 3. Фибринолитики – *стрептокиназа, проурокиназа, альтеплаза, тенектеплаза*.
 4. Антикоагулянты – *гепарин натрия, нандропарин кальция, эноксапарин натрия, фондапаринукс натрия, бивалирудин, ривароксабан, апиксабан, дабигатрана этексилат*.
 5. Антиагреганты – *ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, абциксимаб, тирофибан, эптифибатид*.
 6. Антиангинальные средства: β -адреноблокаторы – *пропранолол, метопролол, эсмолол*, лечение с более отдаленных сроках заболевания – *карведилол, метопролол, бисопролол*, органические нитраты – *нитроглицерин, изосорбида динитрат*, блокаторы «медленных» кальциевых каналов – *верапамил, дилтиазем, амлодипин*.
 7. Средства, понижающие активность системы РАС – ингибиторы АПФ – *лизиноприл, периндоприл, эналаприл, рамиприл, зофеноприл, трандолаприл* и блокаторы рецепторов AT_2 – *валсартан*.
 8. Антагонисты альдостерона – *спиронолактон, эплеренон*.
 9. Гиполипидемические средства – *аторвастатин, розувастатин, эзетимиб, эволокумаб, алирокумаб*.

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Первичная и вторичная профилактика ИБС.
2. Сравнительная характеристика кардиопротекторных средств для лечения коронарной болезни сердца.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы.

Используя план занятия предложить, обосновав выбор лекарственных средств:

1. Лекарственное средство для купирования приступа стенокардии.
2. Лекарственное средство, понижающее преднагрузку, для купирования приступа стенокардии (обезболивания).
3. Лекарственное средство для предупреждения приступов стенокардии во время нитратных пауз.
4. Лекарственное средство пролонгированного действия для терапии ИБС.
5. Лекарственное средство для профилактики приступа стенокардии перед физической нагрузкой.
6. Метаболический цитопротектор в составе комплексной терапии ИБС.
7. Лекарственное средство для лечения ИБС, вызванной коронаросклерозом.

8. Лекарственное средство для лечения ИБС в сочетании с бронхообструктивным синдромом.
9. Лекарственное средство снижающее частоту сердечных сокращение при стабильной стенокардии.
10. Лекарственное средство для лечения стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом.
11. Лекарственное средство для лечения стабильной стенокардии при непереносимости бета-адреноблокаторов.
12. Лекарственное средство для лечения ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией.
13. Лекарственное средство для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших ИМ.
14. Лекарственное средство для терапии ИБС в сочетании с сахарным диабетом.
15. Лекарственное средство для профилактики болевого шока при ИМ.
16. Антиагрегант для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при непереносимости ацетилсалициловой кислоты.
17. Лекарственное средство для профилактики тромбоза у пациентов после острого коронарного синдрома.
18. β -адреноблокатор для длительной терапии пациентов, перенесших ИМ.

Задание 2. Согласно плану занятия, предложить фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: ранолазин, дилтиазем, тикагрелор, рамиприл, варфарин, дабигатрана этексилат, эволокумаб, бисопролол, изосорбида мононитрат, эноксапарин натрия, молсидомин, лацидипин, милдронат, розувастатин, никорандил, фондапаринукс натрия, гепарин натрия, спиронолактон.

Задание 3. Список обязательных лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа рецепта.

1. Амлодипин (Amlodipine) – таблетки по 5 мг. ТД: 5–10 мг 1 раз в сутки.
2. Аторвастатин (Atorvastatine) – таблетки по 20 мг. ТД: 20 мг 1 раз в любое время суток независимо от приема пищи.
3. Ацетилсалициловая кислота (Acidum acetylsalicylicum) – таблетки по 50 и 100 мг. ТД: 50–100 мг 1 раз в сутки после еды вечером.
4. Верапамил (Verapamile) – таблетки по 40 и по 80 мг, покрытые оболочкой. ТД: внутрь 40–80 мг 3–4 раза в сутки во время или после еды.
5. Ивабрадин (Ivabradine) – таблетки, покрытые оболочкой по 5 и по 7,5 мг. ТД: внутрь, во время приема пищи 5–7,5 мг 2 раза в сутки (утром и вечером).
6. Изосорбида динитрат (Isosorbide dinitrate) – таблетки по 10 по 20 мг (пролонгированного действия). ТД: профилактика приступов – внутрь 10 мг 4–5 раз в сутки, по 20 мг 2 раза в день (не разжевывая, независимо от приема пищи); купирование приступа – под язык таблетки по 10 мг.
7. Клопидогрел (Clopidogrel) – таблетки по 75 мг, покрытые оболочкой. ТД: внутрь по 75 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.
8. Нитроглицерин (Nitroglycerin) спрей – спрей подъязычный дозированный 0,4 мг/доза, 10 мл (200 доз). ТД: купирование приступа – под язык 1–2 дозы, профилактика приступа – под язык 1 доза за 5–10 мин до предполагаемой нагрузки.
9. Метопролол (Metoprolole) – таблетки по 50 мг. ТД: внутрь 25–100 мг 2 раза в сутки.

10. Морфин (Morphine) – раствор в ампулах 10мг/мл по 1 мл. ТД: под кожу 10 мг.
11. Периндоприл (Perindopril) – таблетки по 4 мг, покрытые оболочкой. ТД: внутрь по 4 мг 1 раз в день утром до еды.
12. Ривароксабан (Rivarixaban) – таблетки по 2,5 мг. ТД: внутрь 2,5 мг 2 раза в сутки.
13. Триметазидин (Trimetazidine) – таблетки по 35 мг с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой. ТД: внутрь, во время еды по 35 мг 2–3 раза в сутки.

Задание 4. Вы – провизор кардиологического диспансера. При подготовке информации для врачей разделить ЛС по принципу их лечебного действия, влияния на гемодинамические показатели и коронарное кровообращение, заполнить таблицу 1.

Таблица 1

Влияние лекарственных средств различных фармакологических групп на основные гемодинамические показатели и коронарное кровообращение

ЛС	ЧСС	Сократимость (первично или вторично)	Пред-нагрузка	АД и пост-нагрузка	Тонус коронарных артерий	Агрегация	Метаболизм миокарда (первично)
Изосорбида динитрат							
Пропранолол							
Метопролол							
Ивабрадин							
Ранолазин							
Верапамил							
Дилтиазем							
Амлодипин							
Периндоприл							
Ацетил-салициловая кислота							
Триметазидин							

Примечание: в случае вторичных эффектов поставить пометку*.

Ответить на вопросы.

1. Какие средства могут быть рекомендованы для лечения ИБС в соответствии с патогенетическими факторами:
 - а) выраженный коронаросклероз;
 - б) функциональный коронароспазм;
 - в) повышенная склонность к тромбообразованию;
 - г) ИБС в сочетании с артериальной гипертензией;
 - д) ИБС в сочетании с артериальной гипотензией;
 - е) ИБС в сочетании с суправентрикулярной тахикардией;
 - ж) ИБС в сочетании с вентрикулярной тахикардией;
 - з) длительно текущая ИБС и после перенесенного ИМ;
 - и) ИБС в сочетании с хронической сердечной недостаточностью.
2. Какие лекарственные средства, из представленных в таблице 1, рационально комбинировать для лечения ИБС?

3. Какие лекарственные средства нельзя комбинировать и почему?

Задание 5. Изучите таблицу 2 сравнительной характеристик β -адрено-блокаторов по их фармакокинетическим свойствам.

Таблица 2

Сравнительная характеристика β -адреноблокаторов

ЛС	Липофильность, %	Биодоступность при приеме внутрь, %	Период полужизни $T_{1/2}$ (ч)	Активные метаболиты	Клиренс, % печенью/почками
Пропранолол	20,2	30–40	2–5	+	100/0
Бисопролол	2,5–4,8	90	10–12	-	50/50
Небиволол	18	12–96	10–12	+	50/50
Бетаксолол	0,6	90	12–24	-	10/90
Метопролол	1	50	3–4	+	100/0
Атенолол	0,02	40-50	6–9	-	10/90

Используя фармакокинетические параметры, приведенные в этой таблице, выбрать режим назначения для перечисленных β -адреноблокаторов (частота приемов в сутки).

- Какие β -адреноблокаторы могут быть выбраны для длительной терапии пациентам:
 - ИБС в сочетании с нефропатией;
 - ИБС в сочетании с хроническим вирусным гепатитом;
- Какое ЛС не рекомендуется назначать при нарушении функции печени или почек?
- Какие β -адреноблокаторы чаще вызывают депрессию, нарушения сна?
- Какие β -адреноблокаторы рекомендовано принимать натощак, а какие независимо от времени приема пищи?

Задание 6. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

- Средства для лечения ИБС и инфаркта миокарда: периндоприл, нитроглицерин, изосорбида динитрат, моночинкве, метопролол, морфин, гепарин, лескол, мевакор, клексан, альтеплаза, триметазидин, розувастатин, милдронат, аспирин

Средства для лечение стабильной стенокардии:	Средства для лечения острого коронарного синдрома:
Средства метаболической терапии:	Улучшают реологию крови, уменьшают тромбообразование:
Препараты выбора при ИБС с выраженным коронаросклерозом:	Антикоагулянты:
Пролекарство:	Назначается 1–2 раза в сутки:

- Средства для лечения ИБС: небиволол, метопролол, атенолол, верапамил, дилтиазем, амлодипин, никорандил, кардикет, моночинкве

Лекарственные средства для лечения ИБСс сопутствующей тахикардией:	Лекарственные средства для лечения ИБСс сопутствующей брадикардией:
Понижают потребность сердца в кислороде и увеличивают его доставку:	Снижают пред- и постнагрузку на миокард:

Модулятор синтазы оксида азота, эндотелий зависимой венодилатации и артериодилатации:	Эффективность и безопасность зависят от состояния печени:
---	---

Задание 7. Анализ комбинированного назначения лекарственных средств. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение.

- | | |
|----------------------------|-----------------------------|
| 1. пропранолол + верапамил | 8. предуктал + моночинкве |
| 2. метопролол + моночинкве | 9. амлодипин+аторвастатин |
| 3. омепразол+ клопидогрел | 10. стрептокиназа + аспирин |
| 4. верапамил + нитросорбид | 11. аспирин+ аторвастатин |
| 5. аспирин+клопидогрел | 12. ивабрадин + рамиприл |
| 6. атенолол + аспирин | 13. ивабрадин + метопролол |
| 7. амлодипин + бисопролол | 14. верапамил + амлодипин |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

- Каковы патогенетические факторы ИБС?
- Какие главные принципы терапии ишемической болезни сердца?
- Почему необходимо делать «нитратные паузы»?
- Почему антитромботические средства являются препаратами первого ряда для лечения любых форм ИБС?
- Какими свойствами должны обладать основные антиангинальные средства и почему?
- Какие средства могут быть назначены больному:
 - стабильной стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью?
 - нестабильной стенокардией на фоне выраженного атеросклероза в сочетании с гипертонической болезнью?
 - стабильной стенокардией вазоспастического типа в сочетании с брадиаритмией?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. В аптеку обратился мужчина 60 лет, у которого впервые на фоне физической нагрузки появились сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку, в покое боль уменьшилась, но при продолжении ходьбы загрудинная боль возобновилась. Зашел в аптеку за валидолом. Аллергию на лекарства отрицает, курит, алкоголем не злоупотребляет. Сопутствующая патология: артериальная гипертония, абдоминальное ожирение. В поликлинику не обращался. Провизор объяснил пациенту, что валидол не эффективен при таком характере болей в сердце. В данной ситуации назначается нитроглицерин.

- Можно ли отпустить валидол без рецепта?*
- Какие действующие вещества входят в состав валидола?*
- Какие фармакологические эффекты характерны для данного препарата?*
- Какое значение имеет валидол в терапии ИБС? Назовите основные показания и противопоказания к применению валидола.*
- Перечислите нежелательные лекарственные реакции, возникающие на фоне приема валидола и нитратов.*

Задача № 2. В аптеку обратился пациент с рецептом на аторвастатин в дозе 20 мг. Из анамнеза известно, что пациент принимает в настоящее время метопролол и кардиомагнил. Кроме того, пациент считает, что стоит только принять одну таблетку статина, то придется принимать его всю жизнь.

- 1. Верно ли это утверждение?*
- 2. К какой фармакологической группе относится аторвастатин? Опишите его механизм действия. Перечислите фармакологические эффекты.*
- 3. Как принимать аторвастатин с учетом приема пищи и времени суток?*
- 4. Перечислите нежелательные лекарственные реакции аторвастатина и противопоказания к его назначению.*
- 5. Можно ли сделать перерыв в приеме аторвастатина в летний период, если в рационе преобладают свежие овощи и фрукты?*

Задача № 3. В аптеку обратился посетитель с просьбой выдать по рекомендации врача ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг в сутки. Провизор предложил на выбор препараты, содержащие АСК в дозе 100 мг (тромбостен), и в дозе 75 мг (кардиомагнил, тромбитал). Из анамнеза известно: хронический гастрит, не курит, алкоголем не злоупотребляет. Периодически применяет алмагель А.

- 1. Опишите состав перечисленных препаратов. С какой целью в состав кардиомагнила и тромбитала введен магния гидроксид?*
- 2. Перечислите нежелательные лекарственные реакции ацетилсалициловой кислоты.*
- 3. Какие антиагреганты могут быть рекомендованы врачом при непереносимости ацетилсалициловой кислоты?*
- 4. Можно ли применять алмагель А или другие антацидные средства вместе с ацетилсалициловой кислотой?*

Задача № 4. Пациенту с инфарктом миокарда был назначен морфин. Дополнительно врач назначил метоклопрамид и атропин.

- 1. К каким фармакологическим группам относятся перечисленные лекарственные средства?*
- 2. Перечислите побочные эффекты морфина, связанные с угнетением или с возбуждением ЦНС.*
- 3. С какой целью дополнительно назначены атропин и метоклопрамид? Объясните механизм их действия.*
- 4. Какое лекарственное средство может быть использовано для коррекции остановки дыхания?*

Задача № 5. В аптеку обратился посетитель с просьбой предложить ему что-нибудь, снижающее уровень холестерина. Мужчина 52 лет обеспокоен повышенным уровнем холестерина (6,7 ммоль/л), выявленным во время профосмотра. На учете у кардиолога не наблюдается, не курит, алкоголем не злоупотребляет.

- 1. Какие рекомендации по снижению уровня холестерина вы можете сделать?*
- 2. Какие средства из аптечного ассортимента вы можете предложить для контроля уровня холестерина?*

Задача № 6. По приезде бригады скорой помощи пациент предъявляет жалобы на тошноту, двукратную рвоту желудочным содержимым, возникшую спустя 2,5 ч после обеда в ресторане, слабость, частые ноющие боли в спине, связанные с движением. Из анамнеза выяснено, что пациент уже нескольких дней отмечает частые, ноющие боли в грудном отделе позвоночника, связанные с движениями. На появление этих бо-

лей особенного внимания пациент не обратил, т. к. несколько лет назад у него был диагностирован остеохондроз грудного отдела позвоночника из-за активных занятий тяжелой атлетикой. Также уже 6 лет пациент страдает хроническим гастритом с периодическими обострениями. В течение последней недели отмечал тошноту, слабость, которые связывал с погрешностями в диете. Сегодня после обеда появились вышеописанные симптомы, боли усилились, дважды была рвота. Пациент не курит, алкоголем не злоупотребляет.

ЭКГ: острая фаза мелкоочагового инфаркта миокарда левого желудочка

Диагноз: ИБС. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Остеохондроз грудного отдела позвоночника. Диагноз поставлен на основании: частые ноющие боли в спине, связанные с движением. В связи с этим пациент не обратил особого внимания на боли в грудном отделе.

Проведена медикаментозная терапия:

- а) ацетилсалициловая кислота 250–350 мг внутрь, запить водой;
 - б) морфин до 10 мг в/в, дробно;
 - в) тикагрелор 180 мг внутрь;
 - г) нитроглицерин (перлинганит 10 мг) в разведении натрия хлорида 0,9 %–250 мл в/в капельно 5–10 мг/ч.
 - д) ингаляция кислорода.
1. *Определите фармакологические группы перечисленных средств. Объясните механизм их действия*
 2. *С какой целью были использованы данные средства в терапии инфаркта миокарда?*

Занятие 11

ФАРМАКОТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармакотерапии острой и хронической сердечной недостаточности.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (СН) – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющийся жалобами: одышкой, слабостью, сердцебиением и повышенной утомляемостью и, при прогрессировании, задержкой жидкости в организме (отёчным синдромом).

В зависимости от скорости развития СН подразделяется на хроническую и острую.

ХРОНИЧЕСКАЯ СН (ХСН) – типичным является эпизодическое, чаще постепенное усиление симптомов/признаков СН, вплоть до развития декомпенсации.

ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСАЦИЯ СН (ОДСН) – состояние, для которого характерно выраженное обострение симптомов/признаков ХСН

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ И ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Основными причинами ХСН являются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. К другим причинам ХСН относятся различные пороки сердца, миокардиты, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии, констриктивный перикардит, гидроперикард, тиреотоксикоз, инфильтративные заболевания (кардиомиопатии, характеризующиеся отложением аномальных веществ, которые вызывают прогрессирующую ригидность стенок желудочка, препятствующую его наполнению), метастатические поражения миокарда и другие.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ХСН)

Этиология. Этиотропные факторы делятся на 3 группы:

1. Миокардиальные – вследствие поражения сердечной мышцы:
 - первичные (миокардиты, кардиомиопатии);
 - вторичные (кардиосклероз в результате атеросклероза, перенесенного инфаркта миокарда, длительно текущей ИБС, ревматизма и других диффузных заболеваний соединительной ткани, токсико-аллергические и гормональные поражения миокарда).
2. Гемодинамическая перегрузка сердечной мышцы:
 - перегрузка давлением (стенозы митрального и трехстворчатого клапанов, устья аорты и легочной артерии, гипертензия малого и большого кругов кровообращения);
 - перегрузка объемом (недостаточность клапанного аппарата сердца).
3. Нарушение диастолического наполнения желудочков в результате перикардита – воспаления околосердечной сумки с выпотом жидкости под перикард

и сдавливанием этой жидкостью сердца, что мешает ему наполняться в диастолу.

Патогенез. Пусковым моментом ХСН является снижение сердечного выброса, что приводит к ухудшению кровообращения в органах и тканях. Прежде всего ухудшается почечный кровоток и включается почечное звено патогенеза ХСН:

- активируется симпатoadреналовая система для поддержания уровня АД при сниженном сердечном выбросе, возникают тахикардия и сужение артериол (ухудшается кровоснабжение органов и тканей);
- активируется ренин-ангиотензиновая система (РАС), увеличивается уровень АТ II, что также приводит к спазму периферических сосудов. АТ II повышает уровень альдостерона, что способствует задержке ионов натрия и воды и увеличивает ОЦК с образованием отеков и увеличением венозного давления. Повышается преднагрузка на сердце, что еще больше ухудшает его работу.

Клиника. Различают левожелудочковую, правожелудочковую и тотальную СН. Если преобладает левожелудочковая недостаточность, т. е. левый желудочек плохо перекачивает кровь в аорту, то застой формируется в малом круге кровообращения с повышением давления в нем и с угрозой развития отека легких. При преобладании правожелудочковой недостаточности застой крови формируется в венах большого круга кровообращения, что приводит к нарушению функционирования различных органов. Чаще ХСН возникает сначала по левожелудочковому типу, затем к ней присоединяется правожелудочковая и формируется тотальная СН, что является неблагоприятным прогностическим признаком.

Симптомы ХСН отличаются многообразием.

1. Одышка – четкий критерий нарушения кровообращения в малом круге. Причиной одышки при ХСН является застойное полнокровие в легких, что приводит к повышению давления в легочных венах и капиллярах. Отмечается кашель: сухой, с мокротой, с кровью. Одышку, которая возникает приступообразно, называют сердечной астмой. Причина одышки – учащение дыхания компенсирует дефицит кислорода в эритроцитах, возникающий из-за замедления кровотока в легких.
2. Цианоз – синюшная окраска слизистых оболочек и кожи. Нарушение оксигенации гемоглобина в легких приводит к преобладанию восстановленного гемоглобина, что придает синюшный оттенок коже и слизистым там, где они тоньше (губы, щеки, кончики пальцев).

Вышеперечисленные симптомы отражают левожелудочковую недостаточность, т. е. нарушения кровообращения в малом круге. Все последующие симптомы – признаки проявления правожелудочковой недостаточности и нарушений кровообращения в большом круге.

3. Сердцебиения, которые возникают после физических нагрузок, еды, при принятии горизонтального положения, т. е. в условиях, способствующих повышению работы сердца. При нарушении ритма больные чувствуют перебои в работе сердца.
4. Отеки – симметричны, распространяются сначала на ступни и голени (симптом «носочков»), затем могут распространиться на подкожную клетчатку и полости, что приводит к формированию асцита (жидкость в брюшной полости), гидроторакса (жидкость в грудной полости) и гидроперикарда (жидкость в перикарде).

5. Боли и тяжесть в области правого подреберья, обусловленные застойными явлениями в печени.
6. Понижение аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, запоры. Связаны с застойными явлениями в большом круге кровообращения, в частности в брюшной полости.
7. Изменения в ЦНС – слабость, умственная утомляемость, повышенная раздражительность, бессонница, депрессия.

Диагноз ставится с учетом стадии и функционального класса СН (табл. 1, 2). Общие принципы лечения включают немедикаментозную терапию (рекомендации по диете, отказ от алкоголя, курения, регулярные физические упражнения) и фармакотерапию (табл. 3).

Таблица 1

Клиническая классификация хронической сердечной недостаточности по стадиям (изменения возможны только в сторону утяжеления заболевания)

Стадия	Клиническая характеристика
I	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция левого желудочка
IIА	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов
IIБ	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов
III	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней

Таблица 2

Клиническая классификация хронической сердечной недостаточности по функциональным классам (ФК) (на фоне лечения могут меняться как в одну, так и в другую стороны)

ФК	Клиническая характеристика
I	Пациенты с заболеванием сердца без ограничения физической активности
II	Пациенты с заболеванием сердца с умеренным ограничением физической активности
III	Пациенты с заболеванием сердца, которое приводит к выраженному ограничению физической нагрузки. Минимальная нагрузка ведет к усталости, одышке, стенокардии или сердцебиению
IV	Пациенты с заболеванием сердца, которые не в состоянии переносить любую физическую нагрузку. Симптомы сердечной недостаточности и болевой синдром присутствуют даже в покое.

Основные задачи лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью:

- устранение симптомов ХСН (одышка, отеки и т.п.),
- улучшение качества жизни,

- снижение количества госпитализаций,
- улучшение прогноза.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

I. Патогенетическая фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН).

1. Основные средства лечения хронической сердечной недостаточности (эффективность доказана в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Рекомендованы именно для лечения ХСН):

- 1) лекарственные средства, влияющие на функциональную активность ренин-ангиотензиновой системы:
 - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – *каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, хинаприл, фозиноприл;*
 - блокаторы рецепторов АТ₁ ангиотензина II – *валсартан, валсартан+сакубитрил, лозартан, кандесартан.*
- 2) β-адреноблокаторы – *бисопролол, метопролол, небиволол, карведилол;*
- 3) диуретики – *гидрохлоротиазид, фуросемид, торасемид, спиронолактон, эплеренон;*
- 4) ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (даже если нет сахарного диабета) – *дапаглифлозин;*
- 5) ингибиторы If-каналов – *ивабрадин;*
- 6) сердечные гликозиды – *дигоксин;*
- 7) гиполипидемические средства – *омега-3 триглицериды.*

2. Дополнительные средства лечения сердечной недостаточности (эффективность и безопасность показаны в отдельных крупных исследованиях, но требуют уточнения):

- 1) антикоагулянты (при фибрилляции предсердий) – *гепарин натрия, эноксапарин натрия, далтепарин натрия, ривароксабан, апиксабан, дабигатран этексилат.*
- 2) гиполипидемические средства из группы статинов (при ИБС) – *ловастатин, розувастатин.*

3. Вспомогательные средства лечения сердечной недостаточности (Не влияют на прогноз ХСН или даже ухудшают его):

- 1) вазодилататоры – *изосорбида динитрат, амлодипин, фелодипин.*
- 2) антиаритмические средства – *амиодарон.*
- 3) лекарственные средства для профилактики острого инфаркта миокарда при ХСН (антиагреганты) – *ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.*
- 4) лекарственные средства, улучшающие метаболизм, – *триметазидин, мельдоний.*

II. Фармакотерапия острой сердечной недостаточности:

- 1) периферические вазодилататоры – *нитроглицерин, изосорбида динитрат, натрия нитропруссид;*

- 2) диуретики – *фуросемид, гидрохлоротиазид, ацетазоламид*;
- 3) кардиотонические средства – *дигоксин, добутамин, допамин, левосимендан*;
- 4) *антиаритмические средства* – β -адреноблокаторы (при отсутствии противопоказаний), *амиодарон, дигоксин*;
- 5) блокаторы «медленных» кальциевых каналов – *верапамил*;
- 6) антикоагулянты – *гепарин натрия, эноксапарин натрия, далтепарин натрия, фондапаринукс натрия*.

Следует помнить! Использование β -адреноблокаторов при ОДСН требует осторожности, особенно у пациентов с артериальной гипотонией и признаками выраженной задержки жидкости. В идеале решение о применении бета-адреноблокаторов стоит принимать, убедившись в отсутствии выраженных нарушений сократительной способности ЛЖ.

Таблица 3

Правила использования диуретиков в зависимости от тяжести ХСН

Функциональный класс СН	Назначение диуретиков
I	Не требуется
II (без застоя)	Не требуется
II (с застоем)	Тиазидные диуретики, петлевые – только при неэффективности тиазидных
II (декомпенсация)	Петлевые или тиазидные диуретики в сочетании с антагонистами альдостерона
III (поддерживающее лечение)	Петлевые или тиазидные диуретики в сочетании со спиронолактоном
IV	Петлевые диуретики (иногда сочетание двух) в сочетании с тиазидными диуретиками и антагонистами альдостерона

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Применение кардиотонических средств в детской практике.
2. Выбор препарата для диуретической терапии ХСН: взгляд клинического фармаколога.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы.

Используя план занятия предложить, обосновав выбор лекарственных средств:

1. Лекарственное средство для лечения ХСН, сопровождающейся мерцательной аритмией.
2. Лекарственное средство для лечения ишемической болезни сердца на фоне ХСН, понижающее преднагрузку на миокард.
3. Лекарственное средство для лечения ХСН, понижающее постнагрузку на миокард.
4. Лекарственное средство для лечения ХСН, понижающее пред- и постнагрузку на миокард.
5. Лекарственное средство для лечения ХСН, сопровождающейся выраженными отеками.
6. Лекарственное средство для лечения ХСН, вызывающее задержку ионов калия.

7. Лекарственное средство для лечения ХСН, предотвращающее ремоделирование миокарда.
8. Лекарственное средство, применяемое для лечения ХСН в сочетании с высоким артериальным давлением.
9. Кардиотоническое средство с умеренными кумулятивными свойствами для лечения ХСН.
10. Лекарственное средство для лечения ХСН у больного с высоким симпатическим тонусом.
11. Лекарственное средство для терапии ХСН при непереносимости ингибиторов АПФ, уменьшающее гипертрофию миокарда.
12. Диуретик для терапии ХСН.
13. Гиполипидемическое средство для терапии ХСН на фоне выраженного атеросклероза.
14. Метаболический цитопротектор для лечения ХСН.
15. Антагонист альдостерона для лечения ХСН.
16. Лекарственное средство, устраняющие симптомы ХСН, связанные с задержкой жидкости.
17. Лекарственное средство снижающее частоту сердечных сокращений при непереносимости β -адреноблокаторов.
18. Лекарственное средство при ХСН и артериальной гипертензии при недостаточной антигипертензивной эффективности ингибиторов РАС.

Задание 2. Согласно плану занятия, предложить фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: небивалол, карведилол, лозартан, левосимендан, изосорбида мононитрат, каптоприл, торасемид, молсидомин, нитроглицерин, нифедипин, рамиприл, симвастатин, фелодипин, эплеренон, триметазидин, клопидогрел, валсартан + сакубитрил, гидрохлоротиазид.

Задание 3. Список обязательных лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа рецепта.

1. Амлодипин (Amlodipine) – таблетки по 5 и 10 мг. ТД: внутрь 5–10 мг 1 раз в день.
2. Аторвастатин (Atorvastatine) – таблетки по 20 мг. ТД: 20 мг 1 раз в любое время суток независимо от приема пищи.
3. Бисопролол (Bisoprolol) – таблетки по 5 и 10 мг. ТД: внутрь 1,25–10 мг 1 раз в день вне зависимости от приема пищи.
4. Дигоксин (Digoxinum) – таблетки по 0,25 мг; ТД: внутрь 0,25 мг 1–2 раза в сутки.
5. Изосорбида динитрат (Isosorbidedinitrate) – таблетки по 40 и по 60 мг (продолжительного действия). ТД: внутрь по 40–60 мг 1 раз в сутки.
6. Ивабрадин (Ivabradine) – таблетки, покрытые оболочкой по 5 и 7,5 мг. ТД: внутрь, во время приема пищи 5-7,5 мг 2 раза в сутки (утром и вечером).
7. Валсартан (Valsartane) – таблетки по 40 и 160 мг. ТД: внутрь 40–160 мг 2 раз в день.
8. Спиринолактон (Spironolactonum) – таблетки по 25 мг. ТД: внутрь 25 мг 1 раз в сутки утром.
9. Фуросемид (Furosemide) – таблетки по 40 мг. ТД: внутрь по 40 мг 2 раза в день.
10. Эналаприл (Enalapril) – таблетки по 2,5, 5, 10 и 20 мг. ТД: внутрь 2,5-10 мг 1–2 раза в день.
11. Мельдоний (Meldonium) – капсулы по 500 мг, раствор в ампулах 100 мг/мл по

5 мл. ТД: внутрь по 500 мг 2 раза в день, в мышцы 500 мг 1–2 раза в день.

Задание 4. Заполнить таблицу 6.

Таблица 6

Сравнительная характеристика гликозидных и негликозидных кардиотонических средств

Показатель	Дигоксин	Добутамин	Допамин	Левосимендан
Ударный объем				
Минутный объем				
ЧСС				
АД				
Содержание АТФ в кардиомиоцитах				
Показания к применению				

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; показания к применению: ОСН или ХСН; ↓ – снижение; ↑ – увеличение; 0 – отсутствие эффекта.

Ответить на вопросы:

1. Укажите особенности действия и показания к применению кардиотонических средств гликозидного и негликозидного происхождения.
2. Какие препараты из вышеперечисленных применяются для лечения СН, сопровождающейся брадиаритмией, какие – при тахиаритмиях?
3. Какие препараты нельзя назначать при СН, сопровождающейся значительным снижением уровня макроэргических фосфатов в миокарде?
4. На какие свойства препарата ориентируется врач при выборе лекарства для терапии пациентов с ОСН или ХСН?

Задание 5. Изучите особенности фармакокинетики лекарственных средств, влияющих на функции РАС, используя материалы таблицы 7.

Таблица 7

Особенности фармакокинетики лекарственных средств, влияющих на функции ренин-ангиотензиновой системы

Препарат	Пролекарство/лекарство	Длительность действия (ч)	Целевая доза	Связь с белками, %	Путь выведения (печень/ почки)
Каптоприл	–	3	50 мг 3 раза в день	26–30	почки
Эналаприл	Активный метаболит	4–11	10–20 мг 2 раза в день	60	почки
Рамиприл	Активный метаболит	23–48	5 мг 2 раза в день либо 10 мг 1 раз в сутки	50–60	почки/ печень
Периндоприл	Активный метаболит	27–40	10 мг 1 раз в сутки	75–95	почки
Фозиноприл	Активный метаболит	12–15	10–40 мг в сутки	95	печень/ почки
Хинаприл	Активный метаболит	3	20 мг 2 раза в день	60	почки

Спироприл	Активный метаболит	1,6	6 мг однократно	50–60	печень/ почки
Лизиноприл		7–13	20 мг однократно	20–25	почки
Лозартан	Активный метаболит	6–9	150 мг однократно	99	печень/ почки
Валсартан	–	5–15	160 мг 2 раза в день	94–97	печень/ почки
Кандесартан	–	3,5–4	32 мг однократно	99	печень/ почки

Ответить на вопросы:

- Какие препараты из группы ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II рекомендуются пациентам с ХСН и сопутствующей патологией:
 - нарушением выделительной функции почек (нефросклероз, пиелонефрит);
 - нарушением выделительной функции печени (застойные явления в системе воротной вены, цирроз печени, хронический гепатит)?
- В каких случаях пациентам с ХСН не рекомендуются блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы АПФ, относящиеся к классу пролекарств?

Задание 6. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

- Средства для лечения хронической сердечной недостаточности: бисопролол, дигоксин, фуросемид, валсартан, лизиноприл, метопролол, амлодипин, рамиприл, фелодипин.

Средства выбора при ХСН с тахикардией и гипертензией:	Средства выбора при ХСН с высоким тонусом периферических сосудов и гипертензией:
Обладают кардиопротекторным действием:	Расширяют артерии и вены:
При нарушении функции печени дозы должны быть уменьшены:	Показан при непереносимости терапии ингибиторами АПФ:

- Средства для лечения острой и хронической сердечной недостаточности: валсартан + сакубитрил, кандесартан, спиронолактон, рамиприл, бисопролол, небивалол, добутамин, допамин, левосимендан, нитроглицерин, фуросемид, дигоксин.

Лекарственные средства, применяемые при ХСН	Лекарственные средства, применяемые при ОСН
Лекарственные средства, влияющие на активность PАС:	Кардиотонические средства:
Содержит ингибитор неприлизина:	Повышает чувствительность сократительных белков к Ca ²⁺ :

Задание 7. Анализ комбинированного назначения двух лекарственных средств. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| 1. рамиприл + ривароксабан | 8. амлодипин + эналаприл |
| 2. дигоксин + кальцеин | 9. амлодипин + диувер |
| 3. левосимендан + лазикс | 10. левосимендан + дигоксин |
| 4. каптоприл + фуросемид | 11. дапаглифлозин + фуросемид |
| 5. ренитек + альдактон | 12. беталок + инспра |

- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| 6. периндоприл + фуросемид | 13. метопролол + левосимендан |
| 7. варфарин + аспирин кардио | 14. бисопролол+периндоприл |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие известны формы сердечной недостаточности?
2. Назовите основные этиологические факторы развития острой сердечной недостаточности (хронической сердечной недостаточности).
3. Какие важнейшие взаимодействия, ослабляющие или усиливающие действие сердечных гликозидов, необходимо учитывать?
4. На основании чего выделяют основные, дополнительные и вспомогательные лекарственные средства терапии хронической недостаточности?
5. Какие основные задачи лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью?
6. Депрессия может сопровождать течение хронической сердечной недостаточности. Как вы думаете, почему amitриптилин и имипрамин не рекомендованы для коррекции депрессивных расстройств?
7. Рассчитайте количество раствора добутамина, необходимое для введения в дозе 5 мкг/кг/мин пациенту массой 70 кг, если известно, что 0,5% раствор в ампулах по 50 мл необходимо развести в 500 мл 5% раствора глюкозы.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больному с тяжелой формой течения ХСН и сопутствующим гломерулонефритом, выраженными отеками в большом и малом кругах кровообращения был назначен дигоксин в поддерживающей дозе 2,5 мг 1 раз в сутки. Однако на 4-й день терапии у пациента появились ксантопсия, выраженная брадикардия, тошнота, отсутствие аппетита, головная боль.

1. Указать возможные причины возникших симптомов.
2. Предложить методы их коррекции или изменения тактики лечения.

Задача № 2. Больной с ХСН самовольно прекратил ранее подобранное лечение дигоксином, в результате чего возник рецидив заболевания в виде выраженного асцита, влажных хрипов в легких, отеков голеней, ухудшения аппетита. Прием дигоксина внутрь стал невозможен из-за тяжести состояния и выраженности застойных явлений в системе воротной вены.

1. Обсудить возможности фармакологической коррекции обострения ХСН у данного пациента.

Задача № 3. У больного с ХСН и выраженным отечным синдромом на фоне приема дигоксина и гидрохлоротиазида возникла гипокалиемия. При опросе выяснилось, что рекомендованный врачом спиронолактон, пациент не принимал, полагая что одного диуретика достаточно.

1. Объяснить причину возникновения гипокалиемии.
2. Предложить методы коррекции нарушений электролитного обмена.

Задача № 4. В аптеку в очередной раз обратился пациент с рецептом на фозиноприл 5 мг, фуросемид 40 мг. Провизор обратила внимание на кашель пациента. Посетитель не смог ответить на вопрос о времени возникновения кашля. Из анамнеза известно: курит, алкоголем не злоупотребляет.

1. Каковы могут быть причины кашля?
2. С назначением какого препарата может быть связано возникновение кашля?

3. Как может быть откорректирована терапия в этом случае?

Задача № 5. В аптеку обратилась женщина с рецептом на валсартан 25,7 мг + сакубитрил 24,3 мг в сутки, спиронолактон в дозе 25 мг в сутки. В беседе посетительница подчеркнула, что намерена соблюдать строгую диету, чтобы не было отеков, и уже приобрела заменитель соли.

1. Объясните принцип действия валсартана, сакубитрила и спиронолатона при сердечной недостаточности.
2. На повышенный риск каких побочных эффектов следует обратить внимание обратившей в аптеку женщины? Как можно скорректировать риск развития тяжелых осложнений?

Задача № 6. В аптеку обратился мужчина, 60 лет с рецептом на бисопролол 5 мг/сут, лизиноприл 10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут. Просит отпустить без рецепта диклофенак либо мелоксикам в таблетках, поскольку участились боли в спине. Полгода назад перенес инфаркт.

1. Какие лекарственные средства рекомендованы для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка?
2. По каким показаниям рекомендованы аторвастатин и ацетилсалициловая кислота?
3. Можно ли отпустить диклофенак или мелоксикам посетителю? Если да, то в каких лекарственных формах? Имеются ли у обратившегося в аптеку мужчины противопоказания к применению диклофенака или мелоксикама?

Задача № 7. У ребенка 5 лет после перенесенной кардиохирургической операции по закрытию овального окна произошло резкое снижение АД на фоне снижения ударного объема левого желудочка.

1. Указать возможные причины ОШН.
2. Предложить ЛС для коррекции состояния ребенка.

Занятие 12

ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ ПО ТЕМАМ 7–11

Цель занятия: проверить знания по вопросам, включенным в итоговое занятие.

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

1. Фармакотерапия анафилактического шока. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
2. Фармакотерапия острой крапивницы. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
3. Фармакотерапия хронической крапивницы. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
4. Фармакотерапия ангионевротического отека. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
5. Фармакотерапия аллергических ринитов. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
6. Фармакотерапия аллергических конъюнктивитов. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
7. Фармакотерапия аллергических поражений кожи. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
8. Фармакотерапия бронхиальной астмы. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
9. Фармакотерапия острой ревматической лихорадки. Выбор ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
10. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Иммунодепрессанты: механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
11. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Глюкокортикоиды: механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
12. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Выбор лекарственных средств симптоматической терапии, вспомогательных лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

13. Фармакотерапия подагры. Выбор ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
14. Фармакотерапия полиневропатий. Выбор ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
15. Фармакотерапия артериальной гипертензии. Основные классы антигипертензивных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
16. Фармакотерапия артериальной гипертензии. Дополнительные классы антигипертензивных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
17. Принципы комбинированной терапии артериальной гипертензии.
18. Выбор антигипертензивных средств в пожилом возрасте и при изолированной систолической артериальной гипертензии. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
19. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии в сочетании с цереброваскулярной болезнью. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
20. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии в сочетании с бронхообструктивной болезнью и бронхиальной астмой. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
21. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии в сочетании с коронарной болезнью сердца. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
22. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии в сочетании с хронической сердечной недостаточностью. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
23. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии с беременностью. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
24. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии и сахарном диабете II типа. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
25. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии с атеросклерозом. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
26. Фармакотерапия гипертонического криза. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
27. Фармакотерапия нарушений мозгового кровообращения. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

28. Фармакотерапия стенокардии. Антиангинальные средства, понижающие потребность миокарда в кислороде. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
29. Фармакотерапия стенокардии. Антиангинальные средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие его доставку. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
30. Фармакотерапия стенокардии. Лекарственные средства, улучшающие реологические свойства крови и снижающие атерогенность плазмы крови. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
31. Фармакотерапия инфаркта миокарда. Выбор ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
32. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. ЛС, влияющие на функциональную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
33. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. ЛС, понижающие тонус симпатoadренальной системы и влияющие на водно-солевой обмен. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
34. Роль сердечных гликозидов в терапии хронической сердечной недостаточности. Выбор сердечных гликозидов при хронической сердечной недостаточности. Факторы, способствующие интоксикации сердечными гликозидами, симптомы передозировки и меры помощи при отравлении сердечными гликозидами.
35. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Дополнительные и вспомогательные ЛС в лечении хронической сердечной недостаточности. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
36. Фармакотерапия острой сердечной недостаточности. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

СПИСОК ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ РЕЦЕПТА

Амлодипин, бензатина бензилпенициллин, бетаметазон, будесонид, валсартан, верапамил, винпоцетин, дифенгидрамин, индапамид, клонидин, мельдоний, метопролол, метотрексат, омализумаб, преднизолон, ривароксабан, теофиллин, трамадол, эналаприл, эторикоксиб.

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы. Используя планы занятий, предложить, обосновав выбор:

1. Блокатор Н₁-рецепторов гистамина для комплексного лечения анафилактического шока.

2. Лекарственное средство для оказания экстренной помощи при анафилактическом шоке и астматическом статусе.
3. Лекарственное средство базисной терапии бронхиальной астмы.
4. Антибиотик для профилактики рецидивов ревматизма.
5. Противовоспалительное средство для лечения ревматоидного артрита.
6. Лекарственное средство базисной терапии ревматоидного артрита в период обострения.
7. Лекарственное средство, восстанавливающее тонус скелетных мышц при полинейропатии.
8. Лекарственное средство для лечения артериальной гипертензии.
9. Лекарственное средство для купирования гипертонического криза.
10. Лекарственное средство для лечения транзиторных нарушений мозгового кровообращения при артериальной гипертензии.
11. Лекарственное средство для купирования приступа стенокардии.
12. Лекарственное средство для курсового лечения коронарной болезни сердца.
13. Лекарственное средство для лечения коронарной болезни сердца, осложненной предсердной аритмией.
14. Лекарственное средство для лечения коронарной болезни сердца с сопутствующей артериальной гипертонией.
15. Антиагрегант для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при непереносимости ацетилсалициловой кислоты.
16. Лекарственное средство для лечения ХСН, предотвращающее ремоделирование миокарда.
17. Лекарственное средство для терапии хронической сердечной недостаточности при непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.
18. Лекарственное средство для терапии острой сердечной недостаточности.

Задание 2. Используя планы занятий, предложить фармако-терапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: аллопуринол, беклометазон + формотерол, бисопролол, валсартан, варфарин, гидрохлоротиазид, индакатерол, инфликсимаб, каптоприл, карведилол, кларитромицин, нитроглицерин, прегабалин, такролимус, тикагрелор, тиотропия бромид, фондапаринукс натрия, хлорохин, цитиколин, эволюкумаб, эплеренон.

ОБРАЗЕЦ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ЗАДАНИЯ

1. Предложить с обоснованием выбора и указанием принадлежности к фармакологической группе:
 - а) лекарственное средство для лечения коронарной болезни сердца, осложненной предсердной аритмией;
 - б) фармакотерапевтический аналог аллопуринола.
2. Проанализировать рецепт на грамотность оформления, в случае выявления ошибок провести коррекцию, указать принадлежность к фармакологической группе:

Rp.: Methotrexate 2 мг
 D. t. d. N 10 in pulv.
 S. Внутрь 1 раз в день

3. Каковы принципиальные отличия в лечении истинных и псевдоаллергических реакций?
4. Фармакотерапия острой ревматической лихорадки. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

Занятие 13

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармакотерапии заболеваний эндокринной системы: сахарного диабета и его осложнений, гипотиреоза, гипертиреоза.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (СД) – эндокринное заболевание, при котором вследствие недостатка инсулина или понижения чувствительности тканей к гормону возникают нарушения, в первую очередь углеводного обмена, а также связанного с ним жирового и белкового обменов и развиваются тяжелые осложнения.

Этиология. Основное значение в этиологии СД имеют 3 фактора – наследственная предрасположенность, ожирение, пожилой возраст. Этиологическими факторами могут быть инфекционные заболевания, психические и физические травмы, аутоиммунные и сосудистые нарушения, опухоли поджелудочной железы.

Патогенез. При абсолютной недостаточности инсулина снижается уровень гормона в крови вследствие нарушения его синтеза или секреции β -клетками островков Лангерганса. Относительная инсулиновая недостаточность может являться результатом снижения активности инсулина вследствие его повышенного связывания с белком, усиленного разрушения ферментами печени, изменения чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину, а также преобладания эффектов гормональных и негормональных антагонистов инсулина (глюкагона, соматотропного гормона, глюкокортикоидов, гормонов щитовидной железы, неэстерифицированных жирных кислот).

Недостаточность инсулина приводит к нарушению углеводного, жирового и белкового обменов. Проницаемость для глюкозы клеточных мембран жировой и мышечной тканях снижается, усиливаются гликогенолиз и глюконеогенез, возникают гипергликемия и глюкозурия, которые сопровождаются полиурией и полидипсией. Снижается образование и усиливается распад жиров, что приводит к повышению уровня в крови кетоновых тел (ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот, ацетона). Это вызывает сдвиг кислотно-щелочного состояния в сторону ацидоза, способствует повышенной экскреции ионов калия, магния, хлоридов, азота, фосфора с мочой. Вследствие полиурии возникает обезвоживание организма. Уменьшается синтез белка, в том числе и антител, что снижает устойчивость к инфекциям.

Различают две формы СД – СД 1 типа и СД 2 типа. СД 1 типа характеризуется разрушением β -клеток поджелудочной железы, ведущим к абсолютному дефициту инсулина. Требуется обязательного назначения инсулина. Выделяют аутоиммунную и идиопатическую форму заболевания. При СД 2 типа возникает относительная недостаточность инсулина, прогрессивно снижается выработка инсулина на фоне инсулинорезистентности. При длительном течении СД 2 типа может возникнуть вторичная абсолютная недостаточность инсулина, требующая назначения инсулина. По тяжести течения заболевания различают СД, протекающий в легкой форме, диабет средней тяжести и в тяжелой форме. СД 1 типа развивается у молодых людей в возрасте до 30 лет. Обычно люди, болеющие этой формой диабета, худые. Начинается остро, иногда с возникновения диабетической комы, с быстрым прогрессированием симптомов заболевания. СД 2 типа обнаруживается у людей старше 40 лет. На его долю

приходится 85–90 % случаев заболевания сахарным диабетом. Чаще всего СД 2 типа связан с невозможностью инсулина проводить глюкозу в клетки организма, вследствие снижения чувствительности тканевых рецепторов к инсулину (снижена толерантность к глюкозе). Проявления СД 2 типа нарастают медленно и постепенно, а осложнения проявляются по сравнению с СД 1 типа позже.

Клиника. Основные симптомы СД: жажда (полидипсия), гипергликемия, глюкозурия (при 10 ммоль/л глюкозы в крови), повышенный диурез (полиурия), повышенный аппетит (булимия), слабость. Также наблюдаются сухость во рту, зуд кожи, пониженная сопротивляемость к инфекциям, гнойничковые заболевания кожи (пиодермии, фурункулез). Часто наблюдаются головная боль, нарушение сна, раздражительность, боль в области сердца и икроножных мышцах.

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА – помимо диабетической комы и выраженной гипогликемии (вплоть до комы) характерны сосудистые осложнения: специфические поражения мелких сосудов – микроангиопатии (ретинопатия, нефропатия), нейропатия, ангиопатия сосудов кожи, мышц и быстрое развитие атеросклеротических изменений в крупных сосудах. Ведущую роль в развитии микроангиопатий играют метаболические и аутоиммунные нарушения.

Диабетическая ретинопатия характеризуется дилатацией вен сетчатки, точечными кровоизлияниями в сетчатку, в дальнейшем могут развиваться отслойка сетчатки и атрофия зрительного нерва. Часто у больных СД возникают катаракта (помутнение хрусталика) и глаукома.

Диабетическая нефропатия проявляется альбуминурией (белок в моче), микрогематурией и цилиндрурией. Прогрессирование поражения почек сопровождается отеками, повышением артериального давления и развитием почечной недостаточности.

Диабетическая нейропатия – частое осложнение при длительно текущем СД. При этом поражаются как центральная, так и периферическая нервная система. Наиболее характерна периферическая нейропатия, симптомами которой являются онемение, чувство ползания мурашек, судороги в конечностях, боли в ногах, усиливающиеся в покое, ночью и уменьшающиеся при ходьбе, снижается тактильная и болевая чувствительность.

Диабетическая стопа – комплекс анатомо-функциональных изменений, развивающийся на фоне диабетической нейропатии, микро- и макроангиопатий, остеоартропатии, способствующий повышенной травматизации и инфицированию мягкой ткани стопы, развитию гнойно-некротического процесса и в запущенных случаях ведущий к ампутации. У больных СД 2 типа развивается в 10 раз чаще, чем при СД 1 типа.

ГИПОТИРЕОЗ – заболевание, обусловленное недостаточным обеспечением органов и тканей гормонами щитовидной железы.

Этиология. Первичный гипотиреоз результат непосредственного повреждения щитовидной железы вследствие врожденных аномалий, воспаления аутоиммунной природы, повреждения щитовидной железы после введения радиоактивного йода, операций на щитовидной железе, недостатка йода в окружающей среде. Вторичный гипотиреоз – клинический синдром, развивающийся вследствие недостаточной продукции ТТГ при отсутствии первичной патологии самой железы, которая бы могла привести к снижению ее функции. Причины – инфекционные, опухолевые или травми-

ческие поражения гипоталамо-гипофизарной системы. Периферическая форма заболевания обусловлена либо нарушением периферического метаболизма тиреоидных гормонов, либо снижением чувствительности органов и тканей к тиреоидным гормонам.

Патогенез. Снижение секреции тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина), приводящее к замедлению всех процессов обмена веществ.

Клиника. Первичный гипотиреоз наблюдается чаще у женщин. Характерны зябкость, сонливость, снижение памяти, замедление речи, движений, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, артралгии, отечность лица и конечностей. Кожные покровы сухие, бледные с желтоватым оттенком. Ломкость и выпадение волос на голове и бровях, снижение температуры тела, запор, брадикардия, гипотензия.

ЗОБ ЭНДЕМИЧЕСКИЙ – заболевание, связанное с недостаточностью йода в окружающей среде. Происходит снижение синтеза тиреоидных гормонов и повышение в крови уровня ТТГ, стимулирующего увеличение щитовидной железы.

Этиология и патогенез. Недостаток йода в почве, воде, пищевых продуктах, употребление продуктов, содержащих вещества тиреостатического действия (репа, брюква, турнепс, некоторые сорта капусты), приводят к компенсаторному увеличению щитовидной железы.

Клиника. Различают диффузную, узловую и смешанную формы зоба. Функция щитовидной железы чаще понижена. Одним из проявлений недостаточности щитовидной железы с детства является кретинизм – сочетание гипотиреоза с задержкой умственного и физического развития ребенка. При загрудинном расположении зоба могут быть симптомы сдавления бронхов, пищевода, верхней полой вены.

ЗОБ ДИФFUЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ (БАЗЕДОВА БОЛЕЗНЬ) – заболевание, характеризующееся гиперплазией и гиперфункцией щитовидной железы, с высоким уровнем тиреоидных гормонов в крови и нарушением регуляции обмена веществ.

Этиология и патогенез. Имеют значение наследственные факторы, инфекции, интоксикации, психические травмы. В основе патогенеза – образование аутоантител, обладающих стимулирующим действием, ведущим к гиперфункции, гиперплазии и гипертрофии железы. Кроме того, наблюдаются изменение чувствительности тканей к тиреоидным гормонам и нарушение обменных процессов.

Клиника. Характерны раздражительность, плаксивость, повышенная возбудимость, нарушения сна, слабость, утомляемость, потливость, тремор рук, увеличение щитовидной железы. Наблюдаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия, мерцательная аритмия, повышение артериального давления, сердечная недостаточность. Прогрессирует похудение при повышенном аппетите. У больных молодого возраста, наоборот, может быть увеличение массы тела.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

I. Основные принципы фармакотерапии сахарного диабета.

1. Средства заместительной терапии СД 1 типа:

1) аналоги инсулина ультракороткого действия – *инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин лизпро;*

- 2) препарат инсулина короткого действия – *инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]*;
 - 3) препарат инсулина средней продолжительности действия – *инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]*;
 - 4) аналоги инсулина длительного действия – *инсулин гларгин, инсулин детемир*;
 - 5) аналог инсулина сверхдлительного действия – *инсулин деглудек*.
2. Синтетические сахароснижающие средства фармакотерапии СД 2 типа:
- 1) лекарственные средства, повышающие содержание эндогенного инсулина
 - производные сульфонилмочевины – *глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глиме-пирид*;
 - меглитиниды (прандиальные регуляторы) – *натеглинид, репаглинид*;
 - миметики инкретинов (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1) – *эк-сенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид*;
 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) – *алоглиптин, вилдаглиптин, ге-миглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, эвоглип-тин*;
 - 2) лекарственные средства, повышающие усвоение глюкозы клетками
 - бигуаниды – *метформин*;
 - тиазолидиндионы (сенситайзеры рецепторов инсулина) – *росиглитазон, пиогли-тазон*;
 - 3) лекарственные средства, уменьшающие всасывание глюкозы в кишечнике
 - ингибиторы α -глюкозидазы – *акарбоза*;
 - 4) лекарственные средства, тормозящие реабсорбцию глюкозы в почечных каналъ-цах (блокаторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа, SGLT2), – *дапаглифлозин, ипраглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин*.
 - 5) комбинированные лекарственные средства – *глибенкламид + метформин* (глибо-мет), *метформин + росиглитазон* (авандамет). Рациональные комбинации сахаропонижающих препаратов.

II. Фармакотерапия осложнений сахарного диабета.

1. Гипогликемическая кома – *раствор глюкозы, глюкагон, эпинефрин*.
2. Диабетическая кома – *инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]*.
3. Ангипатии (ретинопатия, нефропатия), нейропатия, диабетическая стопа:
 - 1) антиагреганты: *ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, пентоксифиллин*;
 - 2) гиполипидемические ЛС – *аторвастатин, ловастатин, питавастатин, пра-вастатин, розувастатин, симвастатин, флувастатин*;
 - 3) ингибиторы АПФ (при повышенном АД) – *зофеноприл, лизиноприл, периндо-прил, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, эналаприл*;
 - 4) блокаторы АТ₁-рецепторов (при повышенном АД) – *лозартан, валсартан, ир-бесартан, олмесартана медоксомил, азилсартана медоксамил*;
 - 5) ингибиторы ангиогенеза (при диабетической ретинопатии) – *ранибизумаб, бе-вацизумаб*;
4. Дополнительно при болевой форме диабетической нейропатии:
 - 1) противоэпилептические средства: *прегабалин, габапентин*;
 - 2) трициклические антидепрессанты: *амитриптилин*;

- 3) антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – *дулоксетин*;
- 4) опиаты – *трамадол*.
5. Дополнительно при синдроме диабетической стопы:
 - 1) антисептики – *водорода пероксид, нитрофурал, калия перманганат, диоксидин, мирамистин, хлоргексидин*;
 - 2) химиотерапевтические средства – *метронидазол, ципрофлоксацин, клиндамицин, доксициклин*.

III. Фармакотерапия заболеваний щитовидной железы.

1. Лекарственное средство для заместительной терапии при гипотиреозе – *левотироксин натрия*.
2. Лекарственное средство для лечения и профилактики эндемического зоба – *калия йодид*.
3. Патогенетическая терапия гипертиреоза – антитиреоидные средства – *тиамазол, пропилтиоурацил, калия йодид (в дозе 6 мг и более), радиоактивный йод*.

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Способы получения препаратов инсулина. Пероральный инсулин – это реально?
2. Метаболический синдром.
3. Дефицит йода и его влияние на здоровье. Виды йодной профилактики.
4. Аутоимунный тиреоидит.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы.

Используя план занятия предложить, обосновав выбор лекарственных средств:

1. Гормональное средство для лечения СД I типа.
2. Лекарственное средство для лечения СД II типа.
3. Лекарственное средство для лечения СД II типа у больных с ожирением.
4. Производное сульфанилмочевины для лечения СД.
5. Производное бигуанидов для лечения СД.
6. Лекарственное средство для купирования диабетической комы.
7. Лекарственное средство для купирования гипогликемической комы.
8. Лекарственное средство для преодоления сниженной толерантности к глюкозе.
9. Лекарственное средство, стимулирующее выделение инсулина, для лечения СД.
10. Лекарственное средство заместительной терапии микседемы.
11. Лекарственное средство для лечения эндемического зоба.
12. Лекарственное средство для профилактики эндемического зоба.
13. Антитиреоидное средство для лечения базедовой болезни.
14. Антиагрегант для лечения осложнений СД.
15. Лекарственное средство с нефропротективным действием для лечения осложнений СД.
16. Ингибитор АПФ для лечения осложнений СД.
17. Блокатор АТ₁-рецепторов для лечения осложнений СД.
18. Гиполипидемическое средство для лечения осложнений СД.

Задание 2. Согласно плану занятия, предложить фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: аторвастатин, пентоксифиллин, доксициклин, инсулин аспарт, глибенкламид, дапаглифлозин, бевацизумаб, пропилиптоурацил, флувастатин, ирбесартан, пиоглитазон, инсулин гларгин, эксенатид, прегабалин, хлоргексидин, ситаглиптин, дулоксетин.

Задание 3. Список обязательных лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа рецепта.

1. Глибенкламид (Glibenclamide) – таблетки по 1,75 и 3,5 мг. ТД: внутрь 1,75–3,5 мг 2 раза в день за 10 минут до еды.
2. Глюкоза (Glucosum) – раствор в ампулах 400 мг/мл по 20 мл, во флаконах по 200 мл. При гипогликемической коме – в вену ТД 8,0–30,0.
3. Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] (Insulinum soluble) – флаконы по 5 мл (1 мл – 100 МЕ). ТД: под кожу 0,3 МЕ/кг массы тела 3 раза в день за 30 мин до еды; при диабетической коме – в вену в виде болюса 0,1 МЕ/кг в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида под контролем уровня глюкозы плазмы.
4. Калия йодид (Kalii iodidum) – таблетки по 0,1 и 0,2 мг. ТД: внутрь 1 раз в день после еды, профилактические дозы 100-200 мкг 1 раз в день; лечебные дозы 300–600 мкг 1 раз в день.
5. Клопидогрел (Clopidogrel) – таблетки, покрытые оболочкой, по 75 мг. ТД: внутрь 75 мг 1 раз в день.
6. Левотироксин натрия (Levothyroxin natrium) – таблетки по 50 и 110 мкг. ТД: внутрь 25-100 мкг 1 раз в день утром натощак.
7. Лозартан (Losartan) – таблетки по 25, 50 и 100 мг. ТД: внутрь 25–100 мг 1 раз в день.
8. Метформин (Metformin) – таблетки по 500 и 850 мг. ТД: внутрь 500–850 мг 2–3 раза в день во время еды.
9. Розувастатин (Rosuvastatine) – таблетки, покрытые оболочкой, по 5 мг и 20 мг. ТД: 5–20 мг 1 раз в день во время ужина.
10. Росиглитазон (Rosiglitason) – таблетки, покрытые оболочкой по 4 мг. ТД: внутрь 4 мг 1–2 раза в сутки во время еды.
11. Тиамазол (Thiamazole) – таблетки по 5 мг. ТД: внутрь 10-20 мг 2 раза в день после еды.
12. Эналаприл (Enalapril) – таблетки по 5 и 10 мг. ТД: внутрь 5-10 мг 1–2 раза в день.

Задание 4. Заполнить таблицу 1.

Таблица 1

Влияние инсулина на обмен веществ

Тип обмена	Гепатоциты	Адиipoцит	Скелетная мускулатура
Углеводный			
Жировой			
Белковый			

Ответить на вопросы к таблице 1:

1. Какие осложнения СД связаны с нарушением углеводного обмена?
2. Какие осложнения СД связаны с нарушением жирового обмена?
3. Какие осложнения СД связаны с нарушением белкового обмена?

Задание 5. Заполнить таблицу 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика СД 1 и 2 типов

Клинический признак	СД 1 типа	СД 2 типа
Частота возникновения		
Масса тела больных		
Возраст больных		
Характер начала СД		
Течение заболевания		
Эндогенная секреция инсулина		
Чувствительность к препаратам: – инсулина – синтетическим сахаропонижающим ЛС		
Сосудистые осложнения		

Ответить на вопросы к таблице 2:

1. Чем объяснить разную чувствительность к препаратам инсулина больных СД 1 типа и СД 2 типа?
2. Какие сосудистые нарушения развиваются при длительном течении СД и в какой форме они проявляются?

Задание 6. Заполнить таблицу 3.

Таблица 3

Синтетические сахаропонижающие лекарственные средства (А–Ж)

Механизм гипогликемического действия	А	Б	В	Г	Д	Е	Ж
Повышение выделения инсулина β - клетками поджелудочной железы	+			+	+		
Повышение чувствительности тканевых рецепторов к инсулину		+					+
Уменьшение всасывания глюкозы из кишечника		+	+				
Увеличение выделения инкретинов				+	+		
Уменьшение выделения глюкагона	+	+		+	+		
Ингибирование дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)					+		
Торможение реабсорбции глюкозы в почечных канальцах						+	
<i>Дополнительные эффекты</i>							
Антиагрегантный	+						
Ангиопротективный	+						
Гиполипидемический	+	+					
Анорексигенный		+					
Фибринолитический	+	+					

Ответить на вопросы к таблице 3:

1. Какие ЛС назначаются больным СД 2 типа с ожирением?
2. Какое значение имеют антиагрегантный эффект при выборе препаратов для лечения СД?
3. Какие ЛС являются препаратами выбора в терапии больных с нарушенной толерантностью к глюкозе?
4. Какие вы можете предложить рациональные комбинации ЛС?

Задание 7. Заполнить таблицу 4.

Таблица 4

Лекарственные средства для лечения заболеваний щитовидной железы

Лекарственные средства	Фармакологическая группа	Механизм действия	Показания к применению
1. Тиамазол			
2. Калия йодид (100 мкг)			
3. Калия йодид (200 мкг)			
4. Калия йодид 6 или 125 мг			
5. Левотироксин			
6. Пропилтиоурацил			

Ответить на вопросы к таблице 4:

1. К каким осложнениям может привести снижение продукции тиреоидных гормонов под влиянием антитиреоидных ЛС?
2. В каких дозах назначается для профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы калия йодид и почему?

Задание 8. Распределить ЛС согласно предложенным алгоритмам.

1. Средства фармакотерапии сахарного диабета: инсулин аспарт, глибенкламид, акарбоза, инсулин деглудек, инсулин гларгин, метформин, росиглитазон, инсулин-изофан, репаглинид.

Лекарственные средства для лечения СД 1 типа:	Лекарственные средства для лечения СД 2 типа:
Аналоги инсулина:	Лекарственные средства, увеличивающие усвоение глюкозы периферическими тканями:
Препарат сверхдлительного действия:	Лекарственные средства для лечения СД в сочетании с атеросклерозом:

2. Средства фармакотерапии заболеваний щитовидной железы и осложнений СД: зофеноприл, тиамазол, метронидазол, пропилтиоурацил, нитрофурацил, прегабалин, трамадол, калия йодид, левотироксин, розувастатин.

Тиреоидные и антитиреоидные средства:	Лекарственные средства для терапии осложнений СД:
Применяются при тиреотоксикозе:	Применяются при синдроме диабетической стопы:
Угнетает йодирование тиронина:	Противопротозойное средство:

Задание 9. Проанализировать возможность комбинированного назначения двух ЛС. Указать возможные механизмы их взаимодействия и клиническое значение такого взаимодействия:

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| 1. гликлазид + сиофор | 8. эксенатид + глюкофаж |
| 2. калия йодид + эутирокс | 9. лескол + сиофор |
| 3. мерказолил + калия йодид | 10. инсулин аспарт + инсулин детемир |
| 4. лантус + глибенкламид | 11. L-тироксин + пропилтиоурацил |
| 5. хумулин–регуляр + метформин | 12. клопидогрел + луцентис |
| 6. мевакор + амарил | 13. лирика + трамадол |
| 7. росиглитазон + диабетон | 14. тиамазол + пропицил |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Как функционируют рецепторы инсулина? Как изменяется их функция при различных типах СД?
2. Какие препараты инсулина назначаются для длительного лечения СД, а какие для купирования диабетической комы?
3. Какие синтетические сахаропонижающие ЛС оказывают гиполипидемическое, анорексигенное, антиагрегантное действия? Как эти свойства препаратов учитываются при выборе терапии больным СД?
4. Какие синтетические средства терапии СД 2 типа снижают раннюю постпрандиальную гипергликемию? Почему?
5. С какой целью терапию гипертиреоза тиамазолом дополняют назначением левотироксина?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. При обследовании у гинеколога по поводу рецидивирующего вагинального кандидоза у женщины 48 лет выявлена гликемия натощак – 5,9 ммоль/л, глюкоза, ацетон в моче отрицательные. Также пациентка предъявляет жалобы на общую слабость, сухость во рту, жажду, повышенный аппетит, обильное отделение мочи. Вес пациентки 97 кг. Был назначен тест на толерантность к глюкозе, его результаты: натощак 6,0 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой – 12,2 ммоль/л. Был поставлен диагноз СД 2 типа.

1. *Объяснить патогенез и симптомы заболевания.*
2. *Предложить лекарственные средства для лечения СД.*

Задача № 2. Больной поступил в реанимацию в бессознательном состоянии. По словам родственников, за 2 дня до потери сознания жаловался на слабость, заторможенность, сонливость, обильное отделение мочи, жажду, тошноту. Отмечается дыхание Куссмауля, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, очень сухие кожа и слизистые, тургор глазных яблок снижен. Глюкоза крови 41 ммоль/л. Поставлен диагноз – диабетическая кома.

1. *Объяснить патогенез, симптомы острого состояния.*
2. *Предложить меры помощи.*

Задача № 3. Больной сахарным диабетом после интенсивной лечебной гимнастики ввел обычную лечебную дозу инсулина. В результате почувствовал резкую слабость, чувство голода и страха, головную боль, сердцебиение, потливость. Кожа стала бледная и влажная. Сахар крови 2,4 ммоль/л.

1. *Объяснить патогенез острого состояния.*
2. *Предложить лекарственные средства для купирования этого осложнения СД.*

Задача № 4. Больная 36 лет, обратилась к терапевту с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, выпадение волос, ухудшение памяти, снижение интереса к жизни, запоры, отсутствие менструаций в течение 7 месяцев. Считает себя больной в течение последнего года. Объективно отмечается сухая, шелушащаяся кожа, температура тела 35,4 °С. Лицо и стопы отечные, веки припухлые, масса тела увеличена, ЧСС 52 в минуту, АД 110/65 мм рт. ст. Поставлен диагноз – гипотиреоз.

1. *Выбрать из нижеперечисленных препаратов ЛС терапии этого заболевания: эутирокс, калия йодид, тиамазол, пропилцил.*

Задача № 5. 12-летний мальчик направлен к педиатру в связи с трудностями в концентрации внимания, снижением школьной успеваемости. Согласно записи педиатра, мальчик потерял в весе со времени своего предыдущего посещения 6 месяцами ранее около 2,5 кг. При осмотре: Рост – 150 см, масса – 30 кг, астенического телосложения, кожные покровы теплые, влажные. Тоны сердца ритмичные, громкие, ЧСС – 110 ударов в минуту. АД – 130/50 мм рт. ст. Щитовидная железа заметна при осмотре, деформирует переднюю поверхность шеи. Поставлен диагноз – тиреотоксикоз.

1. Объяснить патогенез и симптомы заболевания.

2. Предложить ЛС терапии данного заболевания.

Задача № 6. В аптеку обратился мужчина среднего возраста с назначением врача. В назначении мужчине поставлен диагноз йоддефицитного состояния и назначен калия йодид. Мужчина спросил у фармацевта есть ли отличия между препаратом калия йодида и представленным на витрине средством «Йод-актив» (содержит 50 мкг йода).

1. Проконсультируйте покупателя о возможности применения препарата «Йод-актив» при установленном диагнозе – йоддефицитное состояние.

2. Можно ли отнести «Йод-актив» к лекарственным препаратам?

Занятие 14

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕВРОТИЧЕСКИХ И ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармакотерапии невротических и депрессивных расстройств.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

НЕВРОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА (НР) – группа функциональных обратимых пограничных психических заболеваний, развивающихся в результате длительного воздействия психотравмирующих факторов, эмоционального или умственного перенапряжения, нередко возникающих на фоне других заболеваний. Невротические расстройства протекают с сохранением критического отношения к своему состоянию, без психотических явлений (бред, галлюцинации). Проявляются в основном психогенно обусловленными чувственными и соматовегетативными расстройствами.

Классификация невротических расстройств:

- фобические тревожные расстройства;
- панические расстройства (эпизодическая пароксизмальная тревожность);
- обсессивно-компульсивные;
- реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации;
- соматоформные.

Этиология. Наибольшее признание получила полифакторная этиология НР, основанная на комплексной оценке роли биологических (наследственность, конституция, течение беременности и родов), психологических (особенности личности, психические травмы детского возраста, психотравмирующие ситуации, их актуальность и длительность) и социальных (родители, семья, образование, профессия, условия воспитания, уровень притязаний и др.) факторов. Для возникновения НР необходимо сочетание нескольких факторов. Развитию патофизиологических изменений в нервной системе при формировании НР предшествует этап психогенеза – переработка личностью психотравмирующих переживаний. При стойкости отрицательного аффекта и слабости механизмов психологической защиты происходит психологический «срыв», ведущий к «срыву» высшей нервной деятельности.

Патогенез. При НР наблюдается многоуровневый характер патодинамической функциональной системы, в которой наряду с корковыми механизмами участвуют механизмы лимбико-ретикулярного комплекса и гипоталамуса. Физиологической основой симптомов НР являются нарушения силы, уравновешенности и подвижности нервных процессов. НР, характеризуются резким ослаблением либо процессов торможения, либо процессов возбуждения. Обычно встречаются такие варианты НР, указывающие на ослабление процесса торможения у больных со слабым типом нервной системы. По современным представлениям, развитие НР не является результатом дисфункции какой-либо одной нейромедиаторной системы, а отражает возникновение системного регуляторного дисбаланса различных нейромедиаторов на самых разных уровнях структурно-функциональной организации нервной системы. Ключевое место в формировании дисбаланса занимает ГАМКергическая система. Нарушение ГАМК-зависимых процессов в ЦНС опосредуют дисфункцию серотонин-, катехоламин- и

пептидергических систем, предопределяя в последующем развитие нарушения адаптации, истощение симпатико-адреналовой системы в процессе формирования НР.

Клиника невротических расстройств многообразна.

Фобические тревожные расстройства:

- агорафобия (*от греч. agore – рыночная площадь, phobos – страх*) – боязнь открытого пространства, открытых дверей, больших скоплений людей;
- клаустрофобия (*от лат. claustum – закрытое помещение*) – боязнь закрытых пространств (лифт, салон автобуса, автомобиля и т. п.);
- социальные фобии – упорная иррациональная боязнь исполнения каких-либо общественных действий (например, публичных выступлений) либо действий, сопровождаемых вниманием посторонних лиц, невозможность заниматься чем-либо при наблюдении со стороны, общаться с незнакомыми/малознакомыми людьми;
- специфические изолированные фобии – страх отдельных явлений и предметов (грозы, животных, острых предметов и т. д.), чаще возникают в детстве.

Панические расстройства (эпизодическая пароксизмальная тревожность):

- паническая атака – неожиданно возникающий и быстро нарастающий симптомокомплекс вегетативного криза (сердцебиение, ощущение удушья, нехватки воздуха, потливость, головокружение), сочетающийся с ощущением надвигающейся смерти, страхом потери контроля над собой, сумасшествия. Длится обычно 20–30 минут;
- генерализованное тревожное расстройство – беспричинное или неадекватное внешнему поводу продолжительное (до нескольких недель) беспокойство, внутреннее напряжение, суетливость, трудности сосредоточения внимания, вегетативные нарушения с ощущением дискомфорта в эпигастральной области, потливостью, тахикардией, учащением мочеиспускания, утомляемостью, нарушениями сна.

Обсессивно-компульсивное расстройство (от англ. *obsession* – «одержимость идеей», *compulsion* – «принуждение»). Мысли, идеи, представления, воспоминания, сомнения (обсессии), а также стремления к действиям и поступкам (компульсии – навязчивые ритуалы), которые возникают в сознании больного вопреки его воле и носят упорный характер. Классическим примером таких НР считается страх загрязнения, при котором у больного каждое соприкосновение с грязными, по его мнению, предметами вызывает дискомфорт и, как следствие, навязчивые мысли. Чтобы избавиться от этих мыслей, он начинает мыть руки. Несмотря на то что больной осознаёт бессмысленность этих действий, бороться с ними он не в состоянии.

Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации – реактивное состояние, возникающее непосредственно в ответ на тяжелую и чаще внезапную физическую и/или психическую травму. Характеризуется шоковой реакцией с переживанием страха, ужаса, сужением сознания, недифференцированными двигательными реакциями (бегство, ступор), нарушением сна с кошмарными сновидениями, вегетативными нарушениями. Продолжительность – от 1 до 3 суток. Нередко отмечается амнезия эпизода, хотя яркие навязчивые воспоминания о травме, нарушения сна, депрессия или тревога, раздражительность, отказ от общения могут сохраняться дольше. Если подобные проявления возникают спустя некоторое время после стрессового события, диагностируют посттравматическое стрессовое расстройство.

Соматоформные расстройства – группа НР, характеризующихся упорными жалобами больных на наличие у них патологических соматоневрологических ощущений или заболеваний при отсутствии объективных признаков адекватной по характеру и тяжести органической патологии. Жалобы на неотчетливые боли и нарушения, охватывающие, как правило, несколько органов или систем: желудочно-кишечную (тошнота, рвота, понос, спазмы пищевода и т. д.), нервную (головокружения, обмороки, психогенная икота и т. д.), сердечно-сосудистую (одышка без нагрузки, боли за грудной и т. д.), мочеполовую (дизурия, нарушения менструального цикла), органов дыхания (психогенные формы кашля и одышки). Больные с ипохондрическим расстройством (разновидность соматоформных НР) не столько страдают от имеющихся у них болезненных ощущений и нарушений, сколько озабочены самим фактом вероятного «нераспознавания» у них серьезного органического заболевания и вытекающими отсюда последствиями для их существования, сомневаются, как в самом факте заболевания, так и в степени его серьезности, что побуждает их к повторным обследованиям и к длительным дискуссиям с врачами.

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА (депрессии) (от лат. *depressio* – подавление) – наиболее распространенное в настоящее время психическое расстройство, характеризующееся снижением эмоционального фона, торможением интеллектуальной деятельности и двигательной активности. Выделяют тревожные и тоскливые (апатические) депрессивные расстройства.

Этиология и патогенез. По этиологическому принципу или по происхождению депрессивные расстройства делятся на три большие группы: психогенные, соматогенные и эндогенные. Формирование психогенных депрессий является ответом психики на различные психотравмирующие воздействия. Соматогенные депрессии (вторичные, симптоматические) возникают на фоне органического поражения головного мозга (черепно-мозговая травма, воспалительные процессы), постинтоксикационных состояний (алкогольная, нейротоксическая интоксикация), различных видов соматической патологии (артериальная гипертензия, атеросклероз, инфаркт миокарда и др.). Этиология эндогенных депрессий сложна и выяснена ещё не полностью. В их возникновении, безусловно, большое значение имеет генетический фактор. Наследственно передаются аномалии подкорковых систем регуляции вегетативно-эндокринных процессов организма, снижающие адаптивные возможности человека, предрасположенность функциональных систем мозга к повышенной восприимчивости эмоционального стресса.

Биологическим базисом депрессии является дефицит моноаминов, а также понижение чувствительности рецепторов, вызывающее компенсаторное ускорение кругооборота моноаминов и истощение их нейрональных депо. Депрессивные расстройства формируются вследствие дисбаланса (гипо-, гипер- или дисфункция) между норадренергической, серотонинергической, а также дофаминергической и пептидергической системами в условиях дистресса. Подверженность пациентов стрессу имеет двойное происхождение: биологическое – функционирование серотонинергических систем мозга на минимально допустимом уровне; и психологическое – наличие невротических особенностей личности. Эта двойная предрасположенность может рассматриваться как точка отсчета процесса, ведущего к аффективной патологии на фоне психической травмы. Большое значение имеет также десинхронизация – рассогласование биологических ритмов.

Клиника депрессивных расстройств. При наличии депрессии должны присутствовать два основных симптома и не менее двух дополнительных.

Основные симптомы:

- подавленное настроение, не зависящее от обстоятельств;
- ангедония – потеря интереса или удовольствия от ранее приятной деятельности;
- быстрая утомляемость, «упадок сил».

Дополнительные симптомы:

- пессимизм;
- чувство вины, бесполезности, тревоги и (или) страха;
- заниженная самооценка;
- неспособность концентрироваться и принимать решения;
- мысли о смерти и (или) самоубийстве;
- нестабильный аппетит, снижение или прибавление массы тела;
- нарушения сна – инсомния (бессонница), гиперсомния.

Лечение больных невротическими и депрессивными расстройствами должно быть комплексным, сочетающим психотерапевтические, физиотерапевтические и фармакотерапевтические воздействия. Основным методом является психотерапия, направленная на осознание больным психотравмирующей ситуации и путей выхода из неё.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОТИЧЕСКИХ И ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

I. Основные принципы фармакотерапии невротических расстройств.

1. Анксиолитики

1) седативные анксиолитики

- производные бензодиазепаина – *хлордиазепоксид, диазепам, феназепам** (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин), алпразолам;

2) дневные (анксиоселективные) анксиолитики

- производные бензодиазепаина – *медазепам*;
- модифицированный бензодиазепин – *тофизолам*;
- анксиолитики другого химического строения – *фабомотизол (афобазол*)*, *буспирон*.

2. Ноотропные средства (нейрометаболические стимуляторы)

1) с преобладанием седативного и анксиолитического действий – *никотиноил гамма-аминомасляная кислота, гопантеновая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат*;

2) с преобладанием психостимулирующего действия – *гамма-аминомасляная кислота, омберацетам, пиритинол, пирацетам, фонтурацетам*;

3) обладающие нейроноспецифической активностью – *церебролизин*.

3. Антипсихотические средства (при неэффективности анксиолитиков) – *алимемазин, сульпирид, тиаприд, тиоридазин, перициазин, хлорпротиксен*.

4. Седативные средства растительного происхождения (при легких формах повышенной нервной возбудимости) – валерианы лекарственной корневища с корнями, пустырника трава, шлемника байкальского корня. Комбинированные препараты –

мяты перечной масло + фенобарбитал + этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты (корвалол), мяты перечной листьев масло + фенобарбитал + хмеля соплодий масло + этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты (валокордин), боярышника плодов экстракт + бузины черной цветков экстракт + валерианы лекарственной корневищ с корнями экстракт + зверобоя продырявленного травы экстракт (ново-пассит), валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка + мелиссы лекарственной травы экстракт + мяты перечной листьев экстракт (персен).

II. Основные принципы фармакотерапии депрессивных расстройств.

1. Антидепрессанты:

- 1) с седативным действием – *амитриптилин, миртазапин, пипофезин, тразадон, флувоксамин;*
- 2) с психостимулирующим действием – *имипрамин, флуоксетин;*
- 3) сбалансированного действия – *мапротилин, пароксетин, сертралин, циталопрам, тианептин, венлафаксин, пирлиндол, эсциталопрам.*

2. Средства растительного происхождения со свойствами антидепрессантов – *зверобоя продырявленного трава.*

III. Основные принципы фармакотерапии инсомний при невротических и депрессивных расстройствах.

1. Снотворные бензодиазепиновой структуры – *нитразепам.*

2. Снотворные другой химической структуры:

- 1) производные циклопирролона – *зопиклон;*
- 2) производные имидазопиридина – *золпидем;*
- 3) производные пиразолопиримидина – *залеплон;*
- 4) производные этаноламина – *доксиламин.*

3. Лекарственные средства других групп:

- 1) антидепрессанты с седативным эффектом (при интрасомнической инсомнии и выраженном десинхронозе, вызванном депрессией) – список ЛС см. выше;
- 2) аналог мелатонина (при пре- и интрасомнической инсомнии и десинхронозе, связанном со сменой часовых поясов) – *мелатонин;*
- 3) седативные средства растительного происхождения (при легких формах пресомнической инсомнии) – список ЛС см. выше;
- 4) ЛС, улучшающие мозговое кровообращение (при интра- и постсомнической инсомнии в пожилом возрасте) – *винпоцетин, циннаризин.*

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Особенности формирования и лечения невротических расстройств у детей.
2. Влияние семьи на возникновение и развитие невротических расстройств. Особенности психотерапии.
3. Характеристика основных методов психотерапии невротических и депрессивных расстройств.
4. Средства рецептурного и безрецептурного отпуска в лечении невротических и депрессивных расстройств и нарушений сна.
5. Лекарственные препараты растительного происхождения в лечении невротических и депрессивных расстройств. Комбинированные лекарственные средства, сравнительная характеристика.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы.

Используя план занятия предложить, обосновав выбор лекарственных средств:

1. Лекарственное средство для купирования острого тревожного расстройства.
2. Лекарственное средство с выраженным анксиолитическим эффектом.
3. Лекарственное средство, обладающее анксиолитическим и активирующим эффектами при тревожном расстройстве.
4. Лекарственное средство при неуточненном тревожном расстройстве у детей.
5. Лекарственное средство при нервной анорексии.
6. Лекарственное средство при выраженном нарушении вегетативных функций на фоне тревожного расстройства.
7. Лекарственное средство при умственном переутомлении.
8. Ноотропное средство при дисциркуляторной энцефалопатии.
9. Лекарственное средство, усиливающее нейрометаболические процессы, для лечения последствий черепно-мозговых травм.
10. Ноотропное средство с активирующим влиянием при задержке психического развития у детей.
11. Лекарственное средство при тревожной депрессии.
12. Лекарственное средство при депрессии с явлениями астении.
13. Лекарственное средство для лечения булимии.
14. Лекарственное средство для лечения обсессивно-компульсивных расстройств.
15. Лекарственное средство при панической атаке.
16. Лекарственное средство с избирательным тимоаналептическим действием для лечения биполярного расстройства настроения.
17. Лекарственное средство для лечения инсомнии, не нарушающее физиологической структуры сна.
18. Лекарственное средство для лечения вторичных нарушений сна при психических расстройствах.

Задание 2. Согласно плану занятия, предложить фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: хлордиазепоксид, буспирон, гопантенная кислота, пиритинол, тиоридазин, пипофезин, имипрамин, мапротилин, золпидем, циннаризин, медазепам, пирацетам, сульпирид, тразадон, эсциталопрам, доксиламин, корвалол, пароксетин.

Задание 3. Список обязательных лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа рецепта.

1. Алимемазин (Alimemasini tartas) – таблетки по 5 и 10 мг. ТД: для достижения седативного и анксиолитического эффекта, лечения аллергических реакций 5–10 мг 1–2 раза в день.
2. Амитриптилин (Amitriptylinum) – таблетки по 10 и 25 мг. ТД: 10–50 мг 2–3 раза в день.
3. Диазепам (Diazepam) – таблетки по 5 мг, раствор в ампулах 5 мг/мл по 2 мл. ТД: внутрь 5 мг 1–3 раза в день; в мышцы 10 мг.
4. Зопиклон (Zopiclone) – таблетки по 7,5. ТД: внутрь 3,75–7,5 мг непосредственно перед сном.

5. Миртазапин (Mirtazapine) – таблетки, покрытые оболочкой по 15, 30, 45 мг. ТД: 15–45 мг 1 раз в день, перед сном.
6. Пирацетам (Piracetam) – таблетки, покрытые оболочкой, по 800, 1200 мг; раствор в ампулах 200 мг/мл по 5 мл. ТД: внутрь 800–1200 мг 3 раза в день в первой половине дня, в мышцы, в вену 1000–2000 мг в первой половине дня.
7. Пиритинол (Pyritinolum) – таблетки по 100 мг. ТД: взрослым по 200 мг 3 раза в день; детям по 100 мг 1–3 раза в день.
8. Сертралин (Sertraline) – таблетки по 50 и 100 мг. ТД: 25–100 мг 1 раз в день.
9. Сульпирид (Sulpiride) – таблетки по 50 и 200 мг, раствор в ампулах 100 мг/мл по 2 мл. ТД: внутрь 100 мг 2 раза в день, в мышцы 200 мг 2 раза в день.
10. Тофизопам (Tofizopam) – таблетки по 50 мг. ТД: 50–100 мг 1–3 раза в день.
11. Флуоксетин (Fluoxetim) – таблетки по 20 мг. ТД: 20–60 мг 1 раз в день.

Задание 4. Изучите ориентировочный тест Г. Айзенка на определение типов темперамента (рис. 1).

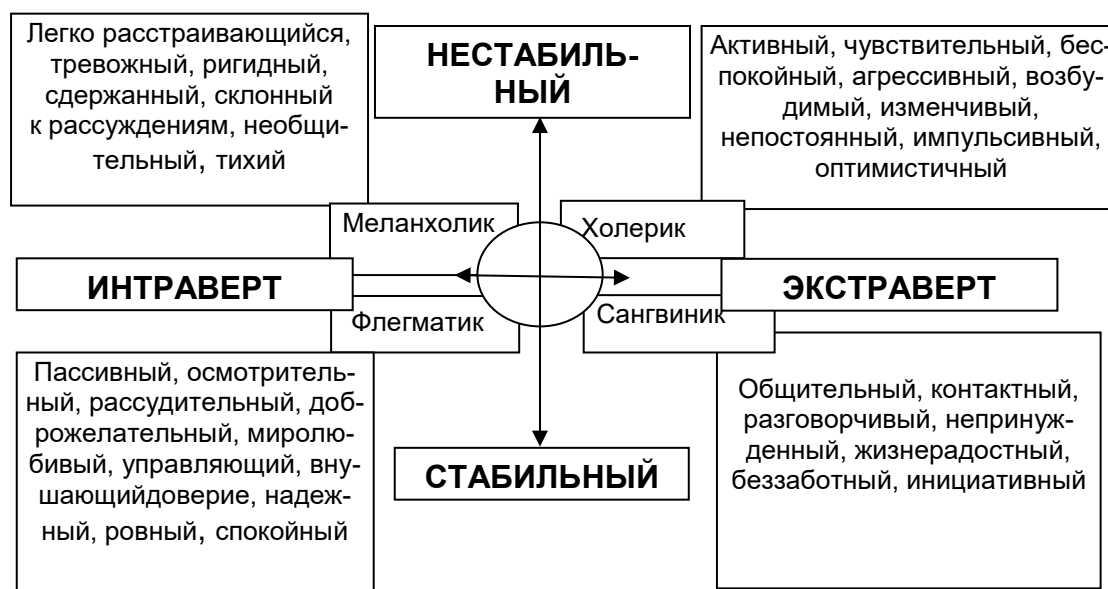


Рис. 1. Характеристика основных типов темперамента по Г. Айзенку

При самостоятельной работе над темой занятия дома или в компьютерном классе кафедры пройдите тестирование http://b-t.com.ua/test_ayzenk.php/. Обдумайте результаты. Как Вы считаете, объективно ли Вы отвечали на вопросы? Соответствует ли полученный результат Вашему темпераменту? Какие эмоциональные расстройства характерны для каждого из основных типов темперамента?

Задание 5. При самостоятельной работе над темой занятия дома или в компьютерном классе кафедры пройдите тестирование <http://www.psyline.ru/nevroz.php>. Обдумайте результаты. Как Вы считаете, объективно ли Вы отвечали на вопросы? Соответствует ли полученный результат Вашему состоянию? Какие нефармакологические методы терапии невротических и депрессивных расстройств Вы знаете? Какие способы улучшить настроение Вы используете в своей жизни, советуете друзьям (близким)?

Задание 6. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. Лекарственные средства для лечения тревожных расстройств: фабомотизол, гамма-аминомасляная кислота, диазепам, корвалол, медазепам, настойка валерианы, ново-пассит, пирацетам, пиритинол, тофизопам, феназепам, фонтурацетам, хлордиазепоксид, церебролизин.

Анксиолитики:	Нейрометаболические стимуляторы:	Седативные средства:
Эффективны при лечении алкогольного и наркотического абстинентных синдромов:	Обладают активирующим действием:	Содержат только растительные компоненты:
Улучшают сон:	Улучшает цветовое восприятие и остроту зрения:	Оказывает седативное и антидепрессивное действие:
Обеспечивает максимальный анксиолитический эффект:		

2. Лекарственные средства для лечения депрессивных расстройств: алимемазин, сульпирид, амитриптилин, диазепам, имипрамин, мirtазапин, тразодон, флувоксамин, флуоксетин, венлафаксин, перициазин.

Антидепрессанты:		Вегетативные регуляторы:
Эффективны при депрессии с явлениями астении:	Эффективны при депрессии с явлениями тревоги:	Блокируют рецепторы в ЦНС:
Ингибиторы нейронального захвата моноаминов:	Ингибиторы нейронального захвата моноаминов:	Средство терапии нервных расстройств невыясненной этиологии у детей:
Показан при нервной булимии:	Эффективен при обсессивно-компульсивных расстройствах:	

3. Лекарственные средства для лечения инсомнии: винпоцетин, зопиклон, корвалол, мелаксен, настойка валерианы, нитразепам, новопассит, персен, флувоксамин, циннаризин

Для лечения пресомнической инсомнии:	Для лечения интрасомнической инсомнии:	Для лечения постсомнической инсомнии:
Усиливают ГАМК-ергическое торможение в гипногенных структурах:	Нормализуют цикл «сон-бодрствование»:	Улучшают мозговое кровообращение:
Не вызывает привыкания к снотворному эффекту при длительном приеме:	Синтетический аналог гормона эпифиза:	Не изменяет артериальное давление:

Задание 7. Анализ комбинированного назначения двух лекарственных средств. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|--|-------------------------------|
| 1. алимемазин+парацетамол
(в высоких дозах) | 10. хлорпротиксен + супрастин |
| 2. диазепам + хлопротиксен | 11. алимемазин + эналаприл |
| 3. пирлиндол + флувоксамин | 12. труксал + флувоксамин |
| 4. имипрамин + пирлиндол | 13. винпоцетин + нитразепам |
| 5. труксал + леводопа | 14. доксиламин + атропин |
| 6. пирацетам + винпоцетин | 15. тиоридазин+ пирацетам |
| 7. амитриптилин + диклофенак | 16. имипрамин + тералиджен |
| 8. ноотропил + левотироксин | 17. медазепам +нитразепам |
| 9. ивадал + флумазенил | 18. кларитромицин + золпидем |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какова этиология невротических и депрессивных расстройств?
2. В чем опасность длительного приема анксиолитиков при тревожном расстройстве? Какими группами лекарственных средств можно заменить анксиолитики?
3. В чем разница между тревожной и астенической депрессией? Выделите общие симптомы.
4. Каковы основные принципы терапии депрессии?
5. С чем связана кардиотоксичность антидепрессантов и их способность вызывать обострение глаукомы и нарушения мочеиспускания?
6. В каких случаях в терапии неврозов и депрессий могут быть рекомендованы средства растительного происхождения?
7. Какие формы инсомнии выделяют, и какова тактика их лечения?
8. Каково место снотворных средств в терапии неврозов и депрессий? Всегда ли необходимо их назначение больному, у которого наблюдаются нарушения сна?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больной, 32 лет, рассказал, что около месяца назад в туннеле вагона метро испытал внезапный приступ страха, который сопровождался сердцебиением, одышкой, урчанием в животе. Не выдержал «эмоционального напряжения» стал метаться по вагону. Отмечает, что помнит каждую секунду, было стыдно перед пассажирами, но сдерживать себя не мог. Выбежал из метро, до дома добирался наземным транспортом. В течение месяца до работы добирался на автобусах. Повторный приступ произошел через 5 дней на остановке, где скопилось много людей. Появился страх возникновения нового приступа, «а бежать некуда». Нарастала тревога, сердцебиение, одышка. Растолкав людей, побежал в сторону дома. В настоящее время не работает, испытывает страх возникновения нового приступа, активно ищет помощь.

1. *Сделайте предположения относительно диагноза.*
2. *Определите возможность фармацевтической помощи данному пациенту.*

Задача № 2. Больной, 24 года, при поступлении в стационар предъявлял многочисленные жалобы на головную боль, тошноту, плохой сон, слабость, боли в сердце. Кроме того, заявлял, что ему «кажется» возможность развития у него инфаркта или

инсульта, как было у его бабушки в 72 года. При последующих многочисленных амбулаторных и стационарных обследованиях никакой соматической патологии выявлено не было. В процессе общения выяснилось, что больной с детства отличался застенчивостью, склонностью к тревожным опасениям, повышенной впечатлительностью, неуверенностью в себе, боязливостью. Рос и воспитывался единственным ребенком в семье педагогов. С детства был окружен вниманием и заботой. Никаких серьезных психотравмирующих событий в памяти не отложилось. Вспоминает, что долгое время боялся темноты, опасался незнакомых людей, новых впечатлений. С детства верил в различного рода приметы, например, чтобы избежать плохой отметки, в школу ходил только определенной дорогой, по лестнице поднимался, переступая через ступеньку, во время экзамена всегда брал билет левой рукой и т. п. Всегда был склонен к сомнениям в правильности своих суждений и поступков, в оценке людей, был нерешителен в выборе линии своего поведения. Закончив ВУЗ, поступил на работу. В новом коллективе под влиянием новых, далеко не всегда положительных, впечатлений стал чувствовать неуверенность в себе, вследствие чего появились перечисленные выше изменения в самочувствии. Чтобы исключить неприятные симптомы, уволился с работы.

1. *Сделайте предположения относительно диагноза.*
2. *Определите возможность фармацевтической помощи данному пациенту.*

Задача № 3. Больная З., 40 лет, родилась и выросла в деревне. Отец и мать строго контролировали каждый шаг детей, настаивая на беспрекословном выполнении своих требований, лишая их самостоятельности даже в малом, и расценивали это как проявление заботы о них. Под влиянием такого воспитания больная росла послушной, замкнутой и стеснительной. Испытывала страх при ответах на уроках из-за боязни совершить ошибку. После окончания школы осталась работать в деревне дояркой. Замуж вышла без любви, по настоянию родителей, однако к мужу относилась хорошо, испытывала к нему чувство благодарности за любовь к ней и ребенку. На 5-м году совместной жизни она встретила другого человека и полюбила его. Он потребовал, чтобы больная разошлась с мужем и вступила с ним в брак. Больная не могла принять решение, мучительно колебалась между желанием оставить мужа и жить с человеком, которого любила, и стремлением сохранить семью, за что считала себя «грязной». Однажды при трудном для нее разговоре с мужем она машинально стряхнула с платья крошку хлеба. Показалось, что крошка не упала, стряхнула еще раз. С тех пор возникло навязчивое желание стряхивать с себя «грязь», появился навязчивый страх «загрязнения». Больная целыми днями мыла руки, стирала, чистила комнату, была вынуждена оставить работу, а затем ограничить круг общения. Из-за страха загрязнения ей стало трудно общаться с мужем и ребенком. С этими жалобами была направлена в отделение неврозов. Больной был назначен флувоксамин.

1. *Оцените рациональность и объясните назначения врача.*

Задача № 4. Пациент М., 7 лет, поступил в детское отделение с жалобами на нарушение мочеиспускания. Начиная с 5-летнего возраста мальчик стал мочиться в постель во время сна, затем произвольное мочеиспускание стало появляться и дневное время. При поступлении в школу проблема приобрела еще большее значение, так как препятствовала социальной адаптации ребенка в коллективе. По мнению

родителей, нарушения проявились после инцидента, произошедшего между ребенком и его матерью. Читая на ночь сказку, мать «для придания достоверности» изобразила Бабу-Ягу, что вызвало сильный испуг у ребенка.

1. *Сделайте предположения относительно диагноза.*
2. *Определите возможность фармацевтической помощи данному пациенту.*

Задача № 5. Больная, 52 лет, поступила в токсикологическое отделение в бессознательном состоянии. При осмотре АД 60/40 мм рт. ст., кожные покровы бледные, ЧСС 90 уд. мин, запах алкоголя изо рта. Женщина госпитализирована с новогодней корпоративной вечеринки. Подруга, вызвавшая скорую помощь, сообщила, что от пациентки недавно ушел муж, и она принимала «какой-то антидепрессант». В сумочке найдена упаковка таблеток с надписью «Имован».

1. *Предположите причины отравления, объясните патогенез.*
2. *Укажите необходимые меры помощи.*

Задача № 6. В аптеку обратилась женщина 60 лет с просьбой порекомендовать ей что-нибудь для успокоения. Страх появился на фоне сообщений в СМИ, соцсетях и других источниках о распространении новой коронавирусной инфекции. Женщина испытывает чувство нехватки воздуха, нередко возникают эпизоды тахикардии, чувство напряжения в грудной клетке, потливость, особенно в ночное время. В итоге плохо спит и днем чувствует упадок сил. Живет одна, ни с кем не общается, меры предосторожности в общественных местах соблюдает, из страха даже сделала КТ легких, которая показала картину полного здоровья. К врачу не обращалась.

1. *Проконсультируйте посетительницу о препаратах, которые можно рекомендовать для уменьшения чувства тревоги и улучшения сна.*
2. *Сделайте выбор из препаратов для безрецептурного отпуска.*

Занятие 15

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ПОЖИЛЫХ, ДЕТЕЙ, БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы безопасного и эффективного применения лекарственных средств у беременных, лактирующих женщин, у детей и больных пожилого возраста.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И БЕРЕМЕННОСТЬ

ЛС могут оказать неблагоприятное влияние на плод на любом сроке беременности. Во внутриутробном развитии выделяют критические периоды, в которые наблюдается повышенная чувствительность к тератогенным воздействиям, включая ЛС.

- Начальный период внутриутробного развития (с момента оплодотворения до начала имплантации бластоцисты – конец 1-й – начало 2-й недели) беременности. В этом периоде риск эмбриотоксического действия ЛС максимален, проявляется чаще всего гибелью зародыша до установления беременности.
- Период эмбриогенеза (с 16-го дня после оплодотворения до конца 8-й недели внутриутробного развития). Тератогенное и эмбриотоксическое действие проявляется пороками развития, гибелью эмбриона, самопроизвольным выкидышем, преждевременными родами. В период органогенеза и плацентации наиболее чувствительная фаза развития – первые 3–6 недель после оплодотворения (период закладки органов эмбриона). Критические периоды поражения разных органов отличаются из-за временных различий в дифференцировке тканей.
- Период фетогенеза (с 9 недели внутриутробного развития до родов). ЛС могут замедлить рост плода. Не исключены специфические эффекты, поскольку развитие глаз, ушей, зубов, ЦНС занимает значительную часть фетального периода. Воздействие ЛС или других ксенобиотиков во время фетального периода может повлиять на поведенческие реакции и психическое развитие ребенка.

Проникновение через плацентарный барьер зависит от физико-химических свойств ЛС, их концентрации в крови, морфофункционального состояния плаценты в разные сроки беременности, плацентарного кровотока. Ни одно ЛС (даже при местном применении) не следует считать абсолютно безопасным для плода, плацентарный барьер преодолевает большинство ЛС с молекулярной массой менее 1 кДа, не проникают к плоду четвертичные азотистые соединения и высокомолекулярные вещества (кровезаменители, гепарин, инсулин).

В I триместре беременности ЛС могут вызвать пороки развития (тератогенное действие); период наибольшего риска – 3–11 недель беременности. Во II и III триместрах беременности ЛС могут влиять на рост и развитие плода или оказывать на него токсическое действие, при приеме в конце беременности либо во время родов – оказывать влияние на их течение или новорожденного. Некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод (у дочерей, матери которых принимали диэтилстильбэстрол во время беременности, аденокарцинома влагалища развивается через 15–22 года).

«Золотое правило» фармакотерапии беременных: назначать ЛС лишь в случае, если ожидаемая польза для матери превышает риск для плода. Необходимо по возможности избегать назначения препаратов в I триместре беременности. Предпочтительнее применение в минимальных эффективных дозах ЛС, безопасность которых для плода доказана и подтверждена опытом. Следует избегать назначения новых или изученных мало в этом аспекте ЛС.

Безопасность применения ЛС у беременных характеризуется классификацией, разделяющей ЛС по опасности для плода на категории А, В, С, D, Х (по классификации FDA, табл. 1).

Таблица 1

Категории риска для плода при применении лекарственных средств

Категория FDA	Безопасность для плода в эксперименте на животных	Безопасность для плода в клинических исследованиях (у человека)
А	Безопасно	Безопасно
В	Безопасно	Не проводились
С	Опасно	Не проводились
Д	Не важно	Опасно
Х	Опасно	Опасно

ЛС из категорий С и D возможно назначать, если ожидаемая польза от применения ЛС для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода. Препараты из категории Х абсолютно противопоказаны в период беременности: отрицательное воздействие их на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери (андрогены, стрептомицин, дисульфирам, эрготамин, эстрогены, фоллитропины альфа и бета, галотан, йод-131, метилтестостерон, прогестины, ретиноиды, цитостатические средства, хинолоны, фибраты, статины, рибавирин, мизопростол, метформин, инфликсимаб, гризеофульвин, ганцикловир).

Перед назначением любого ЛС женщине детородного возраста необходимо уточнить, к какой из указанных категорий оно относится. При назначении женщинам фертильного возраста ЛС из групп Х и D необходимо провести тест на беременность, в случае длительного применения необходимы эффективные меры контрацепции. При применении ЛС из категории Х необходимо периодически проводить тест на беременность. Важно помнить, что некоторые ЛС (гризеофульвин, рифампицин, тетрациклин, фенобарбитал, карбамазепин) снижают эффективность пероральных контрацептивов. Контрацепция требуется после окончания курса лечения некоторыми ЛС: рибавирином – в течение 4 месяцев, гризеофульвином, изотретиноином – более 1 месяца, инфликсимабом – более 6 месяцев, алемтузумабом, ацитретином – 2 и более лет. При применении некоторых ЛС (гризеофульвин, рибавирин, интерфероны, алемтузумаб) у мужчин также необходима эффективная контрацепция во время и после окончания лечения.

К сожалению, в ТКФС Государственного реестра ЛС информация о категориях А, В, С, D, Х, как правило, отсутствует. В ТКФС часто можно встретить формулировку: «при беременности применять с осторожностью», что следует трактовать как «применять по жизненным показаниям», поскольку данные ЛС, как правило, относятся к ка-

тегории С или D. Решая вопрос о назначении лекарственных препаратов, следует исходить не только из ТКСФ, содержащей обобщенную информацию по различным препаратам одного лекарственного вещества, но и ориентироваться на инструкции, так как ЛС в разных дозах может быть показано или противопоказано при беременности. Так, фолиевая кислота в дозе 5 мг противопоказана беременным, в дозе 400 мкг – показана для профилактики дефектов развития нервной трубки у плода в I триместре беременности.

Существует и другой аспект фармакотерапии при беременности – чрезмерный страх пациенток, а иногда и врачей перед применением ЛС. Необходимо выделить ряд состояний, при которых фармакотерапия у беременных должна проводиться обязательно (потенциальный вред для плода при отсутствии лечения превышает вред от применения ЛС):

- бронхиальная астма;
- эпилепсия;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- тяжелая пневмония и другие гнойно-воспалительные заболевания;
- ВИЧ-инфекция;
- токсоплазмоз;
- гестозы (осложнение беременности, при котором происходит расстройство функции жизненно важных органов, особенно сосудистой системы и кровотока; в зависимости от проявлений делят на отеки беременных, преэклампсию и эклампсию).

Особенности фармакокинетики ЛС при беременности.

Во время беременности снижены сократительная и секреторная функции желудка, ослаблена моторика кишечника. Индивидуальные различия в адсорбции ЛС у беременных зависят от срока беременности, состояния сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта и физико-химических свойств ЛС.

При беременности увеличивается объем внеклеточной жидкости, ОЦК, почечный кровоток, клубочковая фильтрация, ЛС поступает в организм плода и амниотическую жидкость.

Во время беременности и в ранний послеродовой период (с 15 недель беременности до 2 недель после родов) уменьшается связывание ЛС белками плазмы вследствие снижения количества альбуминов, конкуренцией за связывание с белками между ЛС и ненасыщенными жирными кислотами, уровень которых во время беременности значительно возрастает.

У беременных женщин изменяется активность многих ферментов печени, участвующих в метаболизме ЛС: прогестерон и прегнандиол ингибируют цитохром P450 и глюкуронилтрансферазу, снижена активность N-деметилазы. Интенсивность метаболизма ЛС изменяет увеличение соотношения величины сердечного выброса и печеночного кровотока. Во время беременности увеличиваются почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, возрастает реабсорбция в почечных канальцах, в поздние сроки беременности скорость почечной элиминации зависит от положения тела. Изменения фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности определяют

необходимость коррекции доз, путей введения, интервалов между приемами. Патологически протекающая беременность вносит дополнительные изменения в фармакокинетику ЛС.

Частные вопросы применения лекарственных средств у беременных

ЛС	Возможность применения при беременности
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА	
Пенициллины	Способность проникать к плоду находится в обратной зависимости от степени связывания с белками плазмы. Нет сведений о вредном воздействии, являются антибиотиками выбора при беременности. Бензилпенициллин на ранних стадиях может повышать сократительную активность матки и увеличивать риск спонтанного аборта. Амоксициллин/клавулановую кислоту можно назначать при наличии четких показаний
Цефалоспорины	Нет сведений о вредном воздействии, за исключением цефпирома (его рекомендуют исключить)
Карбапенемы (меропенем)	Применение лишь в случаях, когда потенциальная польза оправдывает риск
Азитромицин	Применять лишь при отсутствии альтернативных препаратов; имеется определенная доказательная база для использования при беременности
Кларитромицин Джозамицин	Рекомендуют избегать применения, кроме случаев, когда польза превышает потенциальный риск; джозамицин включен в Европейские и Российские рекомендации в качестве препарата выбора при хламидийной инфекции, уступает азитромицину по безопасности
Эритромицин	Нет сведений о вредном влиянии; проходит через плацентарный барьер
Рокситромицин	Противопоказан
Спирамицин	Рекомендован при микоплазменной инфекции урогенитального тракта, токсоплазмозе с целью профилактики инфицирования плода
Аминогликозиды	Поражение слухового или вестибулярного нерва, вероятность осложнения наиболее высока при применении стрептомицина, низка – гентамицина и тобрамицина, но и последние следует назначать по жизненным показаниям (под контролем концентрации в плазме)
Тетрациклины	До 16 недель беременности считаются антибиотиками резерва, с 16 недель противопоказаны (необратимое поражение эмали зубов, изменение их окраски, гипоплазия, замедление развития костного скелета, в больших дозах при парентеральном введении – гепатотоксическое действие)
Линкозамиды	Применение в случаях, когда потенциальная польза превышает риск; сведения о вредном влиянии клиндамицина при введении в вену отсутствуют, энтеральный путь противопоказан, интравагинальный – по строгим показаниям
Хлорамфеникол	Системное введение противопоказано (может вызвать угнетение костно-мозгового кроветворения у младенцев, «серый синдром»). При местном применении возможна абсорбция

Рифампицин	Противопоказан в I триместре, при назначении в III триместре риск кровотечения у новорожденных. Ребенок должен получать препараты витамина К
Фузидовая кислота	Противопоказана; высокая вероятность билирубиновой энцефалопатии
Сульфаниламиды	Противопоказаны в III триместре. Гемолиз и метгемоглобинемия у новорожденного, при угрозе преждевременных родов от применения следует воздержаться (опасность гипербилирубинемии); котримоксазол может нарушить обмен фолиевой кислоты у матери и ребенка
Метронидазол и др. производные нитроимидазола	Противопоказаны в I триместре, во II и III триместрах – с осторожностью. Рекомендуют избегать назначения в высоких дозах
Хинолоны	Исключить: вызывают тяжелые дефекты костной ткани у плода
Нитрофурантоин	Противопоказан в I и III триместрах. Может вызвать гемолиз у новорожденного при применении в конце беременности
Производные имидазола, триазола	Системно можно вводить флуконазол и итраконазол при состояниях, угрожающих жизни и по возможности не в I триместре (описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных); клотримазол, миконазол применяют местно при урогенитальном кандидозе
Противовирусные средства	Ацикловир, осельтамивир рекомендуют применять в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск; ацикловир умеренно всасывается при местном применении. Ганцикловир, валганцикловир, идоксуридин, рибавирин, римантадин исключить. Виферон (мазь, гель, свечи) разрешен к применению с 14-й недели
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА	
НПВС	<p>Рекомендуют в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск; при назначении в III триместре возможны преждевременное закрытие артериального протока и стойкая легочная гипертензия у новорожденного. Задержка родов и затяжные роды:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кеторолак противопоказан при беременности и в родах; • ацетилсалициловую кислоту исключить в I и III триместрах (расщепление твердого неба, кровотечения, ядерная желтуха у новорожденного), во II триместре – разовое применение по строгим показаниям; может наблюдаться снижение агрегации тромбоцитов, удлинение родовой деятельности с повышенной кровопотерей; • ибупрофен, диклофенак можно использовать в I и II триместрах, но с 30 недель исключить; • индометацин оказывает тератогенное действие на животных, обладает токолитическим действием, может вызвать гибель плода; • целекоксиб, мелоксикам рекомендуют исключить (тератогенность в опытах на животных); • влияние эторикоксиба на течение беременности изучено недостаточно, следует воздержаться от применения

Глюкокортикоиды	Польза от применения при бронхиальной астме, системных заболеваниях соединительной ткани превышает возможный риск; системно в высоких дозах (10 мг/сут преднизолона) могут вызвать расщепление неба, угнетение функций надпочечников у плода и новорожденного; беклометазон исключить в I триместре беременности
Хлорохин	Не назначают; потеря слуха у новорожденных
Иммунодепрессанты	Не назначают; эмбриотоксическое и тератогенное действия, внутриутробная задержка развития, инфицирование
Пеницилламин	Противопоказан, за исключением болезни Вильсона-Коновалова; поражение кожных покровов у новорожденных, редко – нарушения развития плода
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА	
Метилдопа	Средство выбора (при повышении диастолического давления выше 90 мм рт. ст.)
β-адреноблокаторы	Возможны задержка роста плода, гипогликемия и брадикардия у новорожденных; риск выше при тяжелой АГ
Диуретики	Не применяют для лечения АГ у беременных
Блокаторы кальциевых каналов	Следует соотносить риск от применения для плода и опасность неконтролируемой АГ у беременной. Могут угнетать родовую деятельность, верапамил вызывает гипоксию плода, дилтиазем и некоторые дигидропиридины тератогенны в экспериментах на животных
Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II	Исключить; могут неблагоприятно влиять на АД, функцию почек плода и новорожденного, возможны дефекты черепа и маловодие
Магния сульфат	При парентеральном введении перед родами вызывает заторможенность и снижение тонуса скелетных мышц у новорожденного
БРОНХОДИЛАТАТОРЫ	
Адреномиметики	Применяются ингаляционно с соблюдением обычных мер предосторожности, особенно в I триместре; формотерол в случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (ослабляет родовую деятельность); при парентеральном введении эфедрин возможно повышение ЧСС у плода
М-холино-блокаторы	Ипратропия бромид, тиотропий применять, если ожидаемая польза превышает возможный риск; противопоказаны в I триместре; атропин применять с осторожностью, вероятно тахикардия у плода при применении в III триместре
Препараты теofilлина	Возможно возбуждение новорожденного и апноэ
ЛС ДРУГИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП	
Блокаторы H ₁ -рецепторов гистамина	Не оказывают тератогенное действие клемастин, диметинден, дифенгидрамин, гидроксизин, мебгидролин, фенирамин. При длительном применении дифенгидрамина и гидроксизина вплоть до родов у новорожденных выявлены симптомы отмены (тремор, диарея). Рекомендуют избегать применения дезлоратадина, гидроксизина, лоратадина, мизоластина, цетиризина и средств I поколения
Антикоагулянты	Гепарин не проникает через плацентарный барьер; возможен остеопороз у женщин при длительном применении; в чрезмерных дозах

	не рекомендуют; нет сведений о нежелательном влиянии препаратов низкомолекулярного гепарина; антикоагулянты непрямого действия вызывают врожденные аномалии плода, геморрагии у плода и у новорожденного (эти ЛС необходимо исключить в I и III триместрах беременности)
Анальгетики	ЛС выбора в качестве анальгетика и антипиретика – парацетамол (сведений о нежелательном воздействии на плод нет); опиоидные анальгетики при назначении в III триместре могут вызвать угнетение дыхательного центра у новорожденного, синдром отмены у новорожденного при злоупотреблении опиоидами во время беременности; замедление эвакуации желудочного содержимого и риск аспирационной пневмонии у женщин во время родов
Диуретики	Рекомендуют избегать применения ацетазоламида и торасемида; гидрохлортиазид, спиронолактон исключить в I триместре; фуросемид возможно применять в течение короткого времени; тиазиды могут вызвать тромбоцитопению у новорожденных
Гипогликемические средства	Обычно назначают препараты инсулина; рекомендуют тщательный подбор дозы, препараты животного происхождения не применяют; производные сульфонилмочевины противопоказаны; метформин, акарбозу исключить
Стабилизаторы мембран тучных клеток	Нет данных о вредном влиянии кромоглициевой кислоты; кетотифен противопоказан
Противорвотные средства	Метоклопрамид считают средством первого выбора, рекомендуют применять лишь при необходимости
Противоэпилептические средства	Тератогенны; польза лечения превышает риск для плода; риск выше при назначении более одного ЛС; предпочтение отдают производным бензодиазепа; применение вальпроатов связано с наибольшим риском в сравнении с другими средствами
Анксиолитики	Избегать регулярного применения производных бензодиазепа, использовать только по абсолютным показаниям (в последние недели беременности или во время родов могут вызвать гипотермию, гипотензию, угнетение дыхательного центра у новорожденного); при длительном применении беременной возможен синдром отмены у новорожденного
Антипсихотические средства	Рекомендуют исключить применение; возможны эксрапиримидные расстройства у новорожденных; хлорпромазин исключить (тератогенного действия не выявлено, вероятны гепатотоксическое действие, ретинопатия)
Антидепрессанты	При необходимости следует стремиться к проведению монотерапии апробированными ЛС (имипрамин, кломипрамин, сертралин, циталопрам); возможно возникновение симптомов отмены у новорожденного
Йод и йодиды	При применении во II и III триместрах зоб и гипотиреоз у новорожденного
Фитопрепараты	Не рекомендовано применять препараты растений, содержащих алкалоиды пирролизидина (обладают тератогенным действием): барбариса, цимицифуги обыкновенной, дымянки аптечной, можжевельника обыкновенного, ламинарии морской, полыни обыкновенной, мяты болотной

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ

Основными параметрами, определяющими безопасность фармакотерапии при лактации, считаются концентрация ЛС в грудном молоке и потенциальная токсичность для младенца. ЛС может проникать в грудное молоко, но не оказывать негативного влияния на ребенка, и наоборот. ЛС, проникающие в грудное молоко даже в низких дозах, способны вызывать аллергические реакции у детей. Концентрация ЛС в грудном молоке зависит от физико-химических свойств и особенностей его фармакокинетики:

- молекулярной массы вещества;
- липофильности;
- степени ионизации;
- степени связывания с белками плазмы;
- уровня активной секреции ЛС в грудное молоко.

Описывается показателем М/П: отношение концентрации ЛС в грудном молоке к концентрации в плазме крови матери. Если показатель М/П > 1, ЛС активно проникает в секрет молочных желез. Если известна концентрация препарата в крови матери и показатель М/П, можно рассчитать дозу препарата, получаемого младенцем:

$$D_{\text{млад}} = C_{\text{мат}} \times \text{М/П} \times V_{\text{мол}}, \quad \text{где}$$

$D_{\text{млад}}$ – доза ЛС, получаемая младенцем;

$C_{\text{мат}}$ – концентрация препарата в крови матери;

$V_{\text{мол}}$ – объем молока, потребляемого младенцем в сутки.

Возможность применения ЛС в период грудного вскармливания характеризуется также показателем «скорректированная в соответствии с массой тела материнская доза»: получаемая ребенком часть материнской дозы (в %), скорректированная на массу ребенка. Если данный показатель менее 10 %, то применение относительно безопасных для младенца ЛС кормящей матерью возможно.

Особенности фармакокинетических параметров, позволяющие применять ЛС при кормлении грудью:

- низкая биодоступность при приеме внутрь;
- короткий период полувыведения;
- отсутствие активных метаболитов;
- высокий процент связывания ЛС с белками плазмы крови.

Концентрация некоторых ЛС (флувастатин, йодиды) в молоке может превышать концентрацию в крови матери, поэтому при приеме в терапевтических дозах эти ЛС могут оказать токсическое действие на младенца. Некоторые вещества (бромкриптин, каберголин, гестагены, диуретики тиазидные и тиазидоподобные, фуросемид, тамоксифен) угнетают лактацию. Ряд ЛС (фенобарбитал) вызывает угнетение сосательного рефлекса у ребенка. При необходимости применения опасных для младенца ЛС грудное вскармливание рекомендуют прервать. К таким препаратам относятся соли лития, эрготамин, цитостатики, радиоизотопы, антибактериальные средства (тетрациклины, фторхинолоны, гризеофульвин, итраконазол, тербинафин, нитрофурантоин, тинидазол, метронидазол, флуконазол, хлорамфеникол, цефиксим, эритромицин, пиперациллин), амиодарон, ретиноиды, кетотифен, клемастин, беклометазон системно, верапамил, кальцитриол для местного применения, ганцикловир,

гидрохлоротиазид, дифенгидрамин, монтелукаст, инфликсимаб, йодиды, кальцитонин, ИАПФ, ирбесартан, моксонидин, нифедипин, оксибутинин, пироксикам, кеторолак, прометазин, пропранолол, соталол.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ

В жизни ребенка выделяют несколько периодов детства:

- 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).

Один из основных постулатов педиатрии гласит: «Ребенок – это не маленький взрослый», младенец – «не маленький ребенок», новорожденный – не «маленький младенец». Особенности анатомии, нормальной и патологической физиологии ребенка диктуют необходимость выработки специальных подходов к фармакотерапии детей.

Физиологические параметры, изменяющие фармакокинетику ЛС у детей:

- желудочный сок имеет нейтральную реакцию (рН в желудке у детей месячного возраста 5,8, в возрасте 9 месяцев – 4,5) и приобретает такую же, как у взрослых, кислотность (1,5–2,5) только ко второму году жизни ребенка;
- эвакуаторная деятельность желудка снижена в течение первых 6 месяцев жизни;
- перистальтика кишечника у детей младших возрастных групп нерегулярна, может быть ослаблена;
- соотношение площади слизистой оболочки кишечника к массе тела больше (увеличивается абсорбция);
- в кишечнике снижена бактериальная обсемененность, повышена активность β-глюкуронидазы микроорганизмов;
- уменьшены синтез и выделение желчных кислот;
- связывание ЛС с белками плазмы происходит в меньшей степени (снижен синтез белков, изменена их структура, белки перегружены эндогенными продуктами метаболизма – свободными жирными кислотами, билирубином);
- у детей больше объем межклеточной жидкости, интенсивность ее суточного обмена, меньше масса мышц, изменено количество жира (12 % – у новорожденных, 30 % – у детей в возрасте 1 года, 18 % – у молодых здоровых людей);
- проницаемость гистогематических барьеров выше;
- активность ферментов биотрансформации у детей составляет 20–80 % активности взрослых, возможны качественные отличия реакций биотрансформации в зависимости от возраста ребенка;
- функции почек снижены (скорость клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции); у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, наблюдается отчетливая функциональная недостаточность почек, обусловленная незрелостью и поздним становлением функций почечных канальцев.

Особенности фармакодинамики ЛС у детей обусловлены медленным созреванием рецепторных систем в ранний период жизни (бронхолитики, активирующие

β_2 -адренорецепторы, не оказывают эффекта у новорожденных), недоразвитием нейрогуморальных и эндокринных механизмов регуляции функций организма, особенностями обмена веществ.

Основные проблемы при назначении ЛС детям.

1. Выбор наиболее эффективного и безопасного ЛС:

- клинические испытания ЛС проводятся на взрослой популяции, данные о безопасности ЛС в детской популяции получают в основном по ретроспективному анализу сообщений о нежелательных побочных реакциях. Решения врачей о применении ЛС у детей часто основываются на экстраполяции – прямом переносе принципов фармакотерапии болезней взрослых на лечение болезней детского возраста. Кроме того, в педиатрической практике используют «привычные», относительно безопасные, но не имеющие доказанной эффективности у детей ЛС. Не менее 70 % лекарств, применяемых в российской педиатрии, назначаются «*off label*» (при отсутствии разрешенных показаний к применению, опираясь на собственный опыт, рекомендации коллег, данные научных исследований). Для предоставления детям наилучшей медицинской помощи должны быть проведены клинические испытания ЛС у детей;
- некоторые ЛС имеют специфические побочные эффекты у детей (синдром Рея при применении ацетилсалициловой кислоты);
- методы контроля безопасности, используемые у взрослых, не всегда могут быть применены у детей. Показатель АЧТВ, используемый для контроля эффективности и безопасности при применении гепарина натрия, при использовании в педиатрии не всегда коррелирует с геморрагическими осложнениями, особенности механизма действия гепарина натрия у детей разного возраста и методы адекватного контроля остаются малоизученными.

2. Выбор адекватного режима дозирования и пути введения препарата:

- для многих ЛС особенности фармакокинетики у детей плохо изучены, поэтому из-за предосторожности, но во вред ребенку часто назначается низкая неэффективная доза;
- значительны индивидуальные различия фармакокинетики ЛС у детей; клиренс многих ЛС у детей 1–2 года выше, чем у взрослых;
- особенности применения различных путей введения ЛС (у детей повышена проницаемость кожного покрова по сравнению со взрослыми, увеличено соотношение площади поверхности и массы тела, это требует осторожности при трансдермальном введении препаратов, детям младше 3 лет твердые лекарственные формы противопоказаны из-за проблем с их проглатыванием, необходимы жидкие лекарственные формы, суппозитории).

Исходя из особенностей фармакокинетики ЛС в педиатрической практике, применяется несколько подходов к вычислению доз ЛС:

1. Дозирование, основанное на массе тела (используется для детей старше 2 лет). У детей с избыточной или недостаточной массой тела точность дозирования нарушается при использовании расчета на массу тела:

$$D_{\text{дет}} = D_{\text{взр}} \times m \text{ (кг)} : 68, (1), \text{ где}$$

$D_{\text{дет}}$ – доза для ребенка;

$D_{\text{взр}}$ – средняя доза для взрослого;

m (кг) – масса тела ребенка в кг.

2. Дозирование, основанное на площади поверхности тела (применяется для детей от 6 месяцев до 12 лет):

$$D_{\text{дет}} = D_{\text{взр}} \times S \text{ (м}^2\text{)} : 1,73, \text{ (2), где}$$

$D_{\text{дет}}$ – доза для ребенка;

$D_{\text{взр}}$ – средняя доза для взрослого;

S (м²) – площадь поверхности тела ребенка в квадратных метрах.

Площадь поверхности тела ребенка можно определить по специальным номограммам.

3. Дозирование, основанное на возрасте (имеет меньшее значение, поскольку у детей одного возраста могут быть различия в антропометрических характеристиках).

Для детей от 1 до 12 лет:

$$D_{\text{дет}} = \text{возраст (годы)}: [\text{возраст (годы)} + 12] \times D_{\text{взр}} \text{ (3)}$$

Для детей от 1 до 12 месяцев:

$$D_{\text{дет}} = \text{возраст (месяцы)} \times D_{\text{взр}} / 150 \text{ (4), где}$$

$D_{\text{дет}}$ – доза для ребенка;

$D_{\text{взр}}$ – средняя доза для взрослого.

Большинство ЛС, разрешенных к применению у детей, имеют рекомендуемые для применения в педиатрии дозы. Если производитель предусмотрел педиатрическую дозу, информация о ней размещена на вкладыше в упаковке.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Угасание физиологических функций в пожилом возрасте (старше 65 лет) изменяет фармакокинетику и фармакодинамику ЛС. У пожилых пациентов увеличивается частота полипрагмазии в связи с большим количеством сопутствующих заболеваний, в 2–3 раза чаще развиваются нежелательные побочные эффекты, повышается риск опасных взаимодействий ЛС. Развивается синдром старческой астении – гериатрический синдром, характеризующийся ассоциированным с возрастом снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводит к повышенной уязвимости с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Синдром старческой астении тесно связан с другими гериатрическими синдромами. Снижение мнестико-интеллектуальных возможностей, неблагоприятный социальный статус могут влиять на комплаентность.

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у пожилых людей. Изменение биологической доступности ЛС при приеме внутрь у пожилых людей трудно предсказать. Для пожилых людей характерны прогрессирующее снижение эвакуаторной функции, кровотока в желудке и кишечнике, снижение всасывающей поверхности слизистой оболочки тонкой кишки, ахлоргидрия.

В крови пожилых людей возрастает количество α_1 -гликопротеина, на 10–20 % снижается содержание альбуминов, изменяются их качественные характеристики. Скорость распределения большинства ЛС снижается вследствие ухудшения кровоснабжения (уменьшение сердечного выброса, атеросклеротическое поражение сосудов). На распределение ЛС влияют накопление жировой ткани, снижение мышечной массы, уменьшение объема общей и внутриклеточной жидкости.

В пожилом возрасте метаболическая трансформация ЛС (пропранолола, анксиолитиков, антидепрессантов) замедляется вследствие снижения на 18–25 % массы паренхимы печени, снижения числа гепатоцитов, изменения их ультраструктуры, ухудшения печеночного кровотока, уменьшения активности цитохрома Р450. Реакции глюкуронирования обычно не нарушаются, возможны качественные изменения реакций биотрансформации.

Функции почек с возрастом ухудшаются, нормальная концентрация креатинина в крови не всегда свидетельствует о сохранной выделительной функции почек (на уровень этого метаболита влияет мышечная масса). В пожилом возрасте развивается атеросклероз сосудов почек, уменьшается скорость клубочковой фильтрации, активность канальцевой секреции, снижается реабсорбция натрия. У пожилых людей адаптация к ограничению или увеличению поступления натрия, регуляция гомеостаза калия происходит хуже, они меньше чувствуют жажду, поэтому склонны к дегидратации. В пожилом возрасте замедляется выделение почками многих ЛС – ацетилсалициловой кислоты, фенилбутазона, дигоксина, прокаинамида, аминогликозидов, цефалоспоринов.

У пожилых пациентов возможны нетипичные, неадекватные количеству ЛС или парадоксальные реакции при введении сердечных гликозидов, глюкокортикоидов, нитратов, адреномиметиков, адреноблокаторов, антикоагулянтов, антигипертензивных средств, анальгетиков, анксиолитиков, антипсихотических, противопаркинсонических и противоэпилептических средств (изменяется плотность или чувствительность рецепторов, снижается содержание нейротрансмиттеров, нарушается водно-электролитный баланс, кровоснабжение тканей, возникает гиповитаминоз). Ослабляются эффекты β-адреномиметиков и β-адреноблокаторов, уменьшается тахикардия при введении вазодилататоров из-за изменений барорефлекторной регуляции. Системные (периферические и центральные) антихолинергические эффекты могут приводить к нежелательным клиническим последствиям у пожилых людей (снижение когнитивных функций, снижение зрения, повышение риска падений и т. д.). Клинически значимыми антихолинергические эффекты становятся при одновременном применении двух или более ЛС со свойствами м-холиноблокаторов (трициклические антидепрессанты, антипсихотические, антигистаминные средства первого поколения, спазмолитики мочевого пузыря). Для профилактики синдрома отмены дозу ЛС с антихолинергическими эффектами следует снижать постепенно. Следует учитывать гендерные особенности некоторых заболеваний и их коррекции. Так, у пожилых женщин при лечении артериальной гипертензии ниже эффективность немедикаментозных мер лечения, более выраженная реакция АД на ограничение соли, в 2 раза выше частота побочных эффектов при применении различных ЛС (кашель, индуцируемый ингибиторами АПФ, гипонатриемия, гипокалиемия, гиперхолестеринемия при приеме диуретиков).

Общие правила применения ЛС у пожилых людей:

1. Необходимо проводить коррекцию дозы с учетом клиренса креатинина для ЛС, большая доля которых выводится почками в неизменном виде или в виде активных метаболитов.
2. Лечение ЛС с высоким печеночным метаболизмом (выраженным эффектом первого прохождения через печень) необходимо начинать с минимальных доз.
3. Проводить мероприятия по повышению комплаентности, особенно эффективными из которых у пожилых считаются:

- сокращение кратности приема ЛС до 1–2 раз в сутки (назначение лекарственных форм с пролонгированным действием);
 - использование меньшего количества ЛС (применение комбинированных лекарственных форм);
 - использование специальных устройств удобного дозирования ЛС (небулайзеры, спейсеры при применении бронхолитиков);
 - при наличии проблем с глотанием твердых лекарственных форм выбирать жидкие лекарственные формы; следует помнить, что пожилые больные могут испытывать затруднения при дозировании жидких лекарственных форм (снижение остроты зрения, тремор рук);
 - составление памятки для пациента, упаковки ЛС должны быть четко подписаны, пациент должен знать о каждом принимаемом ЛС (необходимо уточнить информацию у врача, при необходимости – записать):
 - название;
 - по какому поводу пациент принимает ЛС;
 - как следует принимать препарат (доза, время, кратность и длительность приема, влияние приема пищи);
 - наиболее частые и серьезные побочные эффекты препарата;
 - что следует делать, если возникнут проблемы, связанные с приемом препарата;
 - что следует делать, если пропущен очередной прием.
4. Тщательный контроль безопасности ЛС (увеличение кратности проведения методов контроля безопасности: клинических, лабораторных, инструментальных), особенно при назначении ЛС с узким терапевтическим диапазоном (см. таблицу 3).
5. Режим дозирования должен быть строго индивидуальным, прием большинства ЛС начинают с доз приблизительно в 2 раза меньших, чем для больных среднего возраста. Для пожилых людей специальные рекомендации о дозировании в инструкции ЛС не указываются.

Таблица 3

Гериатрические синдромы и потенциальные негативные эффекты некоторых ЛС

Гериатрические синдромы/ нежелательные реакции	ЛС с потенциально негативным влиянием на течение гериатрических синдромов
Падения	Седативные, снотворные, антихолинергические, антигипертензивные, антидепрессанты, сахароснижающие, диуретики, ЛС, угнетающие AV –проводимость (β -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем), вазодилататоры (органические нитраты, α -адрено-блокаторы и др.)
Ухудшение когнитивной функции	Антихолинергические, анксиолитики (бензодиазепины), антигистаминные ЛС, трициклические антидепрессанты
Недержание мочи	α -адреноблокаторы, антидепрессанты, седативные средства, диуретики

Диарея	Антибиотики, ингибиторы протонной помпы, аллопуринол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антипсихотические средства
Запор	Антихолинергические ЛС, опиоидные анальгетики, трициклические антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, препараты кальция
Делирий	Антидепрессанты, психотропные, противозлепептические, антигистаминные средства, ципрофлоксацин
Желудочно-кишечное кровотечение	НПВС, антикоагулянты непрямого действия

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Влияние этанола на плод и младенца при однократном и регулярном употреблении в период беременности и при кормлении грудью.
2. Влияние никотина на плод и младенца при однократном и регулярном употреблении в период беременности и при кормлении грудью.
3. Клинико-фармакологическая характеристика топических деконгестантов, применяемых в педиатрической практике (нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин).

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Ответить на вопросы с обоснованием.

1. Какая особенность фармакокинетики ЛС требует длительной контрацепции после окончания курса лечения?
2. Рационально ли применение противогрибковых средств лечения онихомикоза в период беременности?
3. Какие особенности фармакокинетики спирамицина обусловили рекомендацию применять антибиотик для лечения токсоплазмоза у беременных с целью профилактики инфицирования плода?
4. Почему способность ЛС проникать в грудное молоко зависит от молекулярной массы, липофильности, степени ионизации и связывания с белками плазмы?
5. Почему рекомендуют кормить ребенка грудью перед приемом очередной дозы ЛС, применение которого возможно? Как желательно изменить интервалы между приемами ЛС?
6. Какое ЛС – эритромицин (основание) или ампициллин (кислота) будет накапливаться в грудном молоке (рН 6,5–7,0)? Какое это имеет клиническое значение?
7. Какие нежелательные эффекты могут возникнуть у младенца при назначении матери антибиотиков группы пенициллина, определяющихся в следовых количествах в грудном молоке?
8. Какие нежелательные эффекты может вызвать ко-тримоксазол при поступлении в организм ребенка с молоком матери даже в незначительных количествах?
9. Как изменяется биологическая доступность препаратов витамина D₃ у детей грудного возраста?
10. Как изменится концентрация в плазме у ребенка хорошо растворимого в воде амоксициллина при дегидратации?
11. Почему морфин противопоказан детям до 2 лет?

12. Почему в педиатрической практике мягкие лекарственные формы применяются реже, чем жидкие и твердые?
13. Почему аминогликозиды, распределяющиеся в водной фазе организма, детям назначают в большей дозе на 1 кг массы тела, чем взрослым?
14. У новорожденных и грудных детей во время сна рН мочи ниже, чем во время бодрствования. У детей первого года жизни лучше выводятся ЛС-основания или ЛС-кислоты?
15. Почему $T_{1/2}$ фуросемида при введении препарата новорожденному увеличен в 8 раз?
16. Какие изменения фармакокинетики бензилпенициллина позволяют вводить антибиотик в неонатальном периоде 2 раза в сутки?
17. Как изменится терапевтический эффект преднизолона у младенца, мать которого принимала в III триместре беременности фенобарбитал?
18. Почему с особой осторожностью следует назначать детям ЛС с ототоксическим, нейротоксическим действием?
19. Как изменится биологическая доступность неустойчивого в кислой среде желудка ЛС при назначении пожилому пациенту?
20. Как изменится у пожилого человека V_d гидрофильных ЛС? V_d липофильных ЛС?
21. Почему в большинстве случаев пожилого пациента нужно рассматривать как человека с почечной недостаточностью?
22. Почему назначение пожилым пациентам антибиотиков группы аминогликозидов резко ограничено?
23. Почему не рекомендуется назначать капли в нос, содержащие нафазолин, пожилым людям?
24. Почему пожилому пациенту не следует одновременно принимать оксибутинин и амитриптилин?

Задание 2. Заполнить таблицу 4.

Таблица 4

Фармакокинетические параметры лекарственных средств и беременность

Фармакокинетический параметр	Как изменяется во время беременности	Клиническое значение
Абсорбция		
Объем распределения		
Связь с белками плазмы		
Биотрансформация		
Выведение		
Период полуэлиминации		

Задание 3. Заполнить таблицу 5.

Таблица 5

Наиболее безопасные лекарственные средства у беременных

Состояние	Применяемые ЛС	ЛС, безопасные	
		в I триместре	во II и III триместрах
Пиелонефрит	Цефтриаксон, норфлоксацин, нитрофурантоин		
Артериальная гипертензия	Эналаприл, метопролол, атенолол, метилдопа, индапамид, амлодипин		
Перитонит	Метронидазол, амикацин, цефтриаксон, линкомицин		
Болевой синдром	Парацетамол, ибупрофен, кодеин, трамадол, морфин		
Бронхообструктивный синдром	Сальбутамол, теofilлин, флутиказон, салметерол, ипратропия бромид, метилпреднизолон		
Гиперкоагуляция	Варфарин, гепарин натрия, надропарин кальция		
Эпилептический синдром	Диазепам, фенобарбитал, фенитоин, вальпроевая кислота		

Задание 4. Проанализировать данные таблицы 6, выбрать наиболее безопасное средство кормящей женщине с диагнозом: синусовая тахикардия.

Таблица 6

Фармакокинетические параметры β -адреноблокаторов

ЛС	Биодоступность, %	Связь с белками, %	Активные метаболиты	(T _{1/2}), ч
Пропранолол	30	90–95	Нет	3–5
Атенолол	40	6–16	Не метаболизируется	6–9
Метопролол	50	10	Метаболиты с активностью 50 % от исходного	3,5–7
Бетаксоллол	80	50	Нет	14–22

Задание 5. Заполнить таблицу 7.

Таблица 7

Особенности фармакокинетики лекарственных средств у детей

Физиологический параметр	Изменение физиологического параметра	Клиническое значение
Кислотность желудочного сока		
Моторика ЖКТ		
Площадь поверхности ЖКТ		
Объем межклеточной жидкости		
Уровень белков плазмы крови		
Функционирование ГЭБ		
Активность изоферментов цитохрома P450		
Функции почек		

Задание 6. Проанализировать данные, представленные в таблице 8.

Таблица 8

Физико-химические свойства и особенности фармакокинетики местных анестетиков

Показатель	Артикаин	Мепивакаин
pKa	7,8	7,6
Растворимость в липидах	Низкая	Умеренная
Особенности метаболизма	90 % гидролизуется эстеразами крови, 10 % микросомальными ферментами печени	Окисляется микросомальными ферментами печени
Активные метаболиты	Не образуются	Не образуются
Связь с белками плазмы, %	94	78
T _{1/2} , мин	20	114

Выбрать и обосновать применение ЛС для проведения местной анестезии в стоматологической практике:

- в период беременности и лактации;
- у детей;
- у пациентов пожилого возраста.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. В каких клинических ситуациях необходимо применение ЛС во время беременности?
2. Сформулируйте «золотое правило» применения ЛС при беременности.
3. Как изменяются пиковые концентрации ЛС у женщин в III триместре беременности?
4. Как следует поступить, если женщине, кормящей грудью, необходимо назначить амиодарон?
5. Назовите наиболее удобные для применения в педиатрической практике лекарственные формы. Какие недостатки и преимущества ректального, трансдермального и перорального путей введения ЛС у детей следует учитывать?
6. Почему опасно применение в неонатальном периоде присыпок, содержащих борную кислоту?
7. Почему у детей с увеличением возраста доза хорошо растворимых в воде ЛС для поддержания равнозначных концентраций в плазме уменьшается?
8. Какие правила необходимо соблюдать при назначении ЛС пожилым пациентам?
9. Почему введение ЛС под кожу представляет для пожилых пациентов наибольшую опасность?
10. Почему до назначения ингибиторов АПФ, а также в первые недели после начала фармакотерапии у пожилых больных важно определить содержание креатинина, натрия и калия в крови?
11. Чем объясняется низкая приверженность пожилых пациентов к длительному применению ЛС для профилактики даже опасных для жизни заболеваний (инфаркта миокарда, инсульта)?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. К сосудистому хирургу обратилась женщина, 32 лет, с варикозной болезнью нижних конечностей, планирующая беременность в ближайшее время. В анамнезе больной тромбоз глубоких вен нижних конечностей, осложненный тромбозом мелких ветвей легочной артерии. С целью профилактики дальнейших тромбозов врач решает назначить длительную терапию варфарином.

1. К какой категории ЛС по опасности для плода относится варфарин?
2. Какие рекомендации должен дать врач женщине для предотвращения возможного тератогенного эффекта варфарина?

Задача № 2. Беременной женщине на 30-й неделе беременности для коррекции генерализованного тревожного расстройства был назначен диазепам в дозе 5 мг 2 раза в день. Применение ЛС вызвало у пациентки расстройство речи, нарушение походки, глубокий сон, значительное снижение артериального давления.

1. Назвать причины возникших осложнений.
2. Указать возможные действия врача в данной ситуации.

Задача № 3. Беременной женщине при обострении хронического пиелонефрита на 20-й неделе беременности были назначены цефотаксим, кетотифен, дипиридамо, рутозид, диклофенак, платифиллин.

1. Объяснить выбор ЛС.
2. Оценить рациональность применения ЛС в данной клинической ситуации.

Задача № 4. Беременной женщине (2 триместр) для лечения острого бронхита был назначен мукалтин. В связи с недостаточным эффектом при очередной покупке препарата пациентка обратилась за консультацией к сотруднику аптеки со следующими вопросами.

1. Почему был назначен мукалтин?
2. Можно ли заменить мукалтин пертуссином?
3. Допустимо ли принимать амброксол?
4. Можно ли принимать таблетки от кашля с травой термопсиса?
5. Что еще можно применить для лечения кашля при беременности?

Задача № 5. В аптеку обратилась женщина с просьбой о выборе ЛС с жаропонижающим действием ребенку 3 лет при острой респираторной инфекции, сопровождающейся повышением температуры до 38,5 °С и болью умеренной интенсивности в горле. В вашем распоряжении имеются парацетамол, ибупрофен, нимесулид в удобных для применения в детском возрасте лекарственных формах.

1. Предложить наиболее эффективное и безопасное ЛС для лечения ребенка.

Задача № 6. Ребенку 5 лет, ростом 115 см, весом 21 кг, имеющему площадь поверхности тела $S=0,85 \text{ м}^2$ для лечения внебольничной пневмонии средней степени тяжести необходимо назначить амоксилав. Согласно ТКФС «Амоксициллин + клавулановая кислота» раздел «Режим дозирования»: «...Детям до 12 лет – в виде суспензии, сиропа или капель для приема внутрь. Терапевтическая доза устанавливается в зависимости от возраста: дети до 3 месяцев – 30 мг/кг/сут в 2 приема; 3 месяца и старше – при инфекциях легкой степени тяжести – 25 мг/кг/сут в 2 приема или 20 мг/кг/сут в 3 приема, при тяжелых инфекциях – 45 мг/кг/сут в 2 приема или 40 мг/кг/сут в 3 приема. Взрослым и детям старше 12 лет или с массой тела 40 кг и более – 500 мг 2 раза в сутки или 250 мг 3 раза в сутки. При инфекциях тяжелой степени тяжести и инфекциях дыхательных путей – 875 мг 2 раза в сутки или 500 мг

3 раза в сутки. Максимальная суточная доза амоксициллина для взрослых и детей старше 12 лет – 6 г, для детей до 12 лет – 45 мг на 1 кг массы тела».

1. Рассчитать разными методами дозу амоксициллина + клавулановой кислоты для ребенка.
2. Рассчитать объем суспензии амоксициллина + клавулановой кислоты (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, содержащий амоксициллина 400 мг + клавулановой кислоты 57 мг в 5 мл суспензии) для применения в дозе, рассчитанной в предыдущей задаче.
3. Дать рекомендации родителям по приготовлению и применению суспензии.

Задача № 7. В домашней аптечке многодетной матери имеются амброксол и бутамират. В сезон весеннего обострения простудных заболеваний у детей она решила пополнить аптечку и обратилась за консультацией к сотруднику аптеки со следующими вопросами.

1. Какое из имеющихся средств следует применить для устранения частого, мучительного, болезненного кашля, нарушающего сон у ребенка?
2. Какое ЛС применить при бронхите у ребенка, сопровождающемся образованием густой, вязкой мокроты, отхождение которой затруднено?
3. Стоит ли дополнить терапию бутамиратом?
4. Какое ЛС следует приобрести для устранения у ребенка малопродуктивного кашля, сопровождающегося образованием невязкой мокроты?

Задача № 8. Пациенту 70 лет был назначен амлодипин, который он принимает в течение месяца. При очередной покупке препарата пациент пожаловался на дискомфорт в эпигастральной области и обратился за консультацией к сотруднику аптеки со следующими вопросами.

1. Может амлодипин вызвать увеличение случаев изжоги?
2. Имеются в арсенале врачей гипотензивные средства, не ухудшающие течение гастроэзофагеальной болезни?
3. Каким лекарственным средством возможно заменить амлодипин?

Занятие 16

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ (НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ) ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные клинические виды и механизмы развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) при использовании основных групп лекарственных средств и принципы их фармако-терапии.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

Фармакодинамические эффекты любого ЛС, примененного в лечебных дозах, складываются из главного (лечебного, положительного) и побочного (нежелательного, отрицательного) действий. НПР – это сумма функциональных и органических проявлений действия ЛС, не отвечающих задачам лечения.

По предложению ВОЗ для описания НПР была предложена унифицированная терминология:

1. *Побочные эффекты* – любой непреднамеренный эффект фармацевтического продукта (ЛС), развивающийся при использовании человеком в рекомендуемых дозах, обусловлен его фармакологическим действием. Различают побочные эффекты, характерные для большинства ЛС одной фармакологической группы (классспецифические) и для отдельных препаратов.

2. *Нежелательная лекарственная реакция (НЛР)* – любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникающая при использовании ЛС в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения, диагностики, а также изменения физиологической функции человека.

3. *Нежелательный случай* – любое неблагоприятное событие, возникающее на фоне лечения лекарственным препаратом, не обязательно имеет причинно-следственную связь с его применением. Может только совпадать по времени с приемом препарата. Если установлена причинно-следственная связь между вредом здоровью и применением ЛС, неблагоприятное событие становится НЛР.

НЛР следует отличать от токсического действия. Токсические эффекты развиваются при применении ЛС в дозах, превышающих максимальную терапевтическую дозу. Степень выраженности токсических эффектов зависит от дозы ЛС.

Классификация НПР по механизму развития:

1. Фармакодинамические.
2. Токсико-метаболические структурные.
3. Аллергические, псевдоаллергические.
4. Фармакогенетические.
5. Мутагенное, канцерогенное, тератогенное, эмбриотоксическое действие.
6. НПР при внезапном прекращении приема ЛС.
7. Лекарственная устойчивость.
8. Парамедикаментозные осложнения.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ определяются особенностями фармакодинамики ЛС. Фармакодинамические НПР сопутствуют главному действию ЛС. В механизме их развития имеет значение влияние ЛС

на однотипные рецепторы, расположенные в различных органах и тканях, состояние которых не требует фармакологической коррекции. Нередко фармакодинамические НПР проявляются только при комбинированном применении ЛС или при взаимодействии с компонентами пищи.

ТОКСИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СТРУКТУРНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ связаны с относительной или абсолютной передозировкой любых ЛС (в детской, гериатрической практике). Кроме того, некоторые ЛС имеют узкий диапазон терапевтического действия, поэтому вероятность осложнений при их применении очень высока. В возникновении токсико-метаболических структурных НПР имеет значение длительный контакт токсических метаболитов ЛС с тканями (образование эндоперексидей, плохо растворимых солей, накопление в организме недоокисленных продуктов при нарушении процессов их обезвреживания или недостаточной функции органов выделения), угнетение ферментов метаболизма. Более чувствительны к лекарственным повреждениям клеточные и тканевые структуры с более интенсивным обменом веществ и высокими показателями обновления клеток (система крови, слизистые оболочки, гепатоциты, клетки нефрона), что и обуславливает большую частоту лекарственных повреждений этих тканей и систем. Клинически структурно-метаболические НПР протекают в форме острой (развивается в течение первых 60 мин после приема ЛС), подострой (развивается через 1–24 ч после приема ЛС) или латентной (возникает через 2 суток и более после приема ЛС) недостаточности органа или системы. Причина фотодерматоза при применении фторхинолонов и тетрациклинов – образование в коже свободных радикалов ЛС под влиянием ультрафиолетовых лучей. Алкилирующий метаболит циклофосамида акролеин вызывает асептический геморрагический цистит. Реактивные метаболиты тиклопидина, сульфаниламидов оказывают прямое цитотоксическое действие на клетки – предшественницы миелопоэза с развитием агранулоцитоза. ЛС, подавляющие иммунитет (некоторые антибиотики, сульфаниламиды, β -адреноблокаторы, но особенно кортикостероиды и цитостатики), повышают чувствительность больных к бактериальным, грибковым и вирусным инфекциям. Клинические проявления инфекционных осложнений зависят от локализации процесса и особенностей возбудителя. Лекарственный легочный туберкулез возникает при длительном применении глюкокортикоидов и цитостатиков. Местное применение глюкокортикоидов в кожной клинике провоцирует развитие пиодермии и кандидоза кожи. Ингаляции глюкокортикоидов создают опасность кандидоза дыхательных путей.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ, ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ЛС возникают наиболее часто.

Истинные аллергические реакции вызываются любыми ЛС, способными связываться с белками крови или других тканей. В основе лежит иммунный ответ на повторное поступление в организм ЛС-аллергена.

Клинически протекают в форме:

- реакций аллергии замедленного типа (контактный дерматит, сыпь, ангионевротический отек, конъюнктивит, коллагенозы – периартериит, красная волчанка);
- реакций немедленного типа (анафилактический шок, бронхиальная астма, крапивница);

- аутоиммунных реакций (гемолитическая и апластическая анемии, тромбоцитопения, гранулоцитопения, гепатит, нефропатии, миокардит).

Чаще поражаются кожные покровы, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кровь и кровеносные сосуды.

Псевдоаллергические реакции (неиммунологическая гиперчувствительность) клинически не отличаются от истинных аллергических реакций, но в механизме их развития отсутствует иммунологическая стадия:

- некоторые ЛС высвобождают медиаторы аллергии из клеток–мишеней (тучных клеток, базофилов) независимо от IgE или других классов антител и их рецепторов. ЛС–либераторы гистамина: полимиксин, ванкомицин, морфин, атропин, периферические миорелаксанты (атракурия безилат, цисатракурия безилат), наркотические средства, рентгеноконтрастные вещества, кровезаменители на основе декстрана;
- НПВС, нарушая обмен арахидоновой кислоты, способствуют образованию лейкотриенов C₄, D₄, E₄, F₄ – медиаторов аллергического воспаления. Первый симптом – полипозный риносинусит, затем присоединяются приступы удушья (бронхоспазм, отек слизистой оболочки бронхов, избыточное выделение бронхиальной слизи), одышка;
- ИАПФ, ингибируя ангиотензинпревращающий фермент, вызывают накопление брадикинина, что проявляется крапивницей и ангионевротическим отеком.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ наиболее опасны для жизни больного. Иногда их называют идиосинক্রазиями (атипичная реакция на ЛС, применяемые в терапевтических дозах). Определяются, как правило, ферментопатиями. Примеры клинических проявлений:

- при недостаточной активности псевдохоллинэстеразы, обусловленной генетической аномалией, нарушается гидролиз суксаметония йодида (удлинение миопаралитического действия и паралич дыхательной мускулатуры), прокаина (резкое снижение АД), артикаина (усиление и удлинение эффекта);
- при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов повышается токсическое действие ЛС – прооксидантов или окислителей на мембрану эритроцитов (хлорохин, гидроксихлорохин, тетрациклины, НПВС, сульфаниламиды, нитрофураны, хлорамфеникол, некоторые местные анестетики, менадиона натрия бисульфит), вследствие чего развиваются гемолиз эритроцитов и гемолитическая анемия. Обычно гемолиз развивается в виде короткого приступа на 2–3-и сутки после начала лечения и купируется самостоятельно, так как лизису подвергаются только старые клетки, в которых содержится минимальное количество фермента. *Клинические симптомы:* резкие боли в пояснице, животе, слабость, сонливость, озноб, рвота, одышка, температура до 39 °С; в крови – анемия, деформация эритроцитов; моча цвета концентрированного раствора перманганата калия;
- злокачественная гипертермия при введении суксаметония йодида, галотана, изофлурана, севофлурана у людей с генетической аномалией скелетных мышц. *Клинические симптомы:* повышение температуры на 0,5 °С каждые 15 мин, ригидность скелетных мышц, рабдомиолиз, тахикардия, ацидоз, гиперкалиемия, сердечная, почечная недостаточность.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ВНЕЗАПНОМ ПРЕКРАЩЕНИИ ПРИЕМА ЛС

НПР, вызванные внезапной отменой ЛС, связаны с особенностями механизма действия и могут протекать по типу:

- синдрома абстиненции – для ЛС и токсикантов, вызывающих психическую или физическую зависимость (опиоидные анальгетики, алкоголь, никотин, барбитураты, анксиолитики, кокаин). Зависимость формируется при употреблении ЛС, вызывающих состояние эйфории (чувство удовлетворения, эмоциональная разрядка, галлюцинации, повышение работоспособности и жизненных сил или успокоение, приятное расслабление). Проявляется синдром абстиненции симптомами различного сочетания и различной степени тяжести, возникающими при абсолютном или относительном прекращении употребления психоактивного вещества, которое принималось многократно, обычно в течение длительного времени и/или в больших дозах. Возникновение и протекание состояния абстиненции ограничены во времени и связаны с типом вещества и последней дозой. Алкогольный синдром отмены характеризуется тремором, потливостью, тревогой, ажитацией, депрессией, тошнотой и недомоганием. Возникает через 6–48 часов после прекращения потребления алкоголя и затем, если не осложняется, проходит через 2–5 дней. Может осложняться большими судорожными припадками и прогрессировать до делирия (известного как белая горячка). При внезапном прекращении приема депрессантов центральной нервной системы синдром абстиненции имеет много общих симптомов с алкогольным синдромом, также могут возникать мышечные боли и судороги, искажения восприятия и нарушения схемы тела. Прекращение приема опиоидов сопровождается ринореей, слезотечением, мышечными болями, ознобом, гусиной кожей и (спустя 24–48 часов) мышечными судорогами и спазмами желудка. Поведение, направленное на поиск психоактивного средства, весьма выражено и продолжается после того, как физические симптомы исчезли. Абстиненция при отмене стимуляторов ("крэш") проявляется депрессией, недомоганием, инертностью, неустойчивостью настроения. Меры профилактики: умеренные дозы ЛС и короткие курсы применения;
- синдрома отмены, развивающегося после прекращения приема ЛС обычной патогенетической терапии: отмена гормональных ЛС (глюкокортикоидов) вызывает недостаточность функции надпочечников, внезапная отмена β -адреноблокаторов, нитроглицерина короткого действия – обострение стенокардии, повышение риска инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти. Синдром отмены характерен также для антидепрессантов, антикоагулянтов, некоторых антиаритмических средств. Меры профилактики: медленная отмена с постепенным уменьшением дозы ЛС.

МУТАГЕННОЕ, КАНЦЕРОГЕННОЕ, ТЕРАТОГЕННОЕ И ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЯ ЛС

Мутагенное действие ЛС – способность некоторых ЛС и химических соединений вызывать генные (изменение количества или порядка оснований в гене), хромосомные (изменение положения, вставка или потеря участка хромосомы) и геномные (изменение количества хромосом) перестройки в женских и мужских половых клетках на стадии их формирования и в клетках эмбриона (изменяется генотип потомства). Мутагенное действие оказывают цитостатики (винбластин, винкристин, тиофосфамид, циклофосфамид, противоопухолевые антибиотики), эстрогены, андрогены, диоксидин, нитраты и нитриты.

Канцерогенное действие – злокачественное перерождение клеток под влиянием ЛС. Доказана способность индуцировать развитие злокачественных новообразований у пластмасс (бакелит, поливинилхлорид), эстрогенов (рак эндометрия), андрогенов, иммунодепрессантов, цитостатиков (циклофосфамид, фенацетин – рак мочевого пузыря), гидроклоротиазида (немеланомный рак кожи и губы), хлорамфеникола.

ЛС, назначаемые женщинам во время беременности, могут оказывать нежелательное действие на эмбрион или плод.

Эмбриотоксическое действие развивается в первые 12 нед беременности. На ранних стадиях беременности (1–3 нед) является следствием действия ЛС на зиготу и бластоцист (до имплантации), а также в процессе имплантации зародыша в матку. Проявляется нарушением развития эмбриона, спонтанным абортom, преждевременными родами. Эмбриотоксическое действие оказывают антиметаболиты (меркаптопурин, фторурацил), антимитотические средства (колхицин).

Тератогенное действие развивается в период 4–8 нед беременности. На этой стадии беременности органы и ткани наиболее чувствительны к действию повреждающих факторов, ЛС могут вызвать аномалии развития скелета и внутренних органов. Тератогенное действие могут оказать противоопухолевые средства – антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат), этанол, антитиреоидные средства, барбитураты, варфарин, рифампицин, фторхинолоны, сульфаниламиды, ретинол в высоких дозах.

Наиболее опасно назначение ЛС в I триместре беременности (13–60-й день). В поздние сроки беременности ЛС уже не вызывают больших анатомических дефектов, однако их назначение неблагоприятно сказывается на функциональном состоянии органов и систем плода и может сопровождаться развитием патологических процессов (*фетотоксическое действие*). Так, назначение андрогенов, прогестогенов сопровождается маскулинизацией плода; препараты, содержащие йод, литий и антитиреоидные средства провоцируют развитие зоба; тетрациклины нарушают развитие зубов и костей, антикоагулянты провоцируют кровотечения у новорожденного (занятие 15 «Особенности применения лекарственных средств у пожилых, детей, беременных и кормящих женщин»).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ (толерантность, привыкание) считается истинной, если не преодолевается увеличением дозы, не вызывающей токсические эффекты. Условие возникновения – длительная терапия; причины – ускорение метаболизма ЛС, повышение активности гликопротеина Р, уменьшение количества и чувствительности рецепторов к ЛС, снижение возбудимости чувствительных нервных окончаний, включение компенсаторных механизмов регуляции функций, повышение устойчивости микроорганизмов – возбудителей инфекции. Формируется при применении противомикробных, противовирусных, противопротозойных, противоопухолевых средств, некоторых антигипертензивных и антиангинальных ЛС, бронхолитиков (β -адреномиметиков), опиоидных анальгетиков, отхаркивающих, слабительных средств.

ПАРАМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ не связаны с природой самого ЛС, обусловлены особенностями психики пациента (лабильность нервной системы, внушаемость) и отрицательным отношением к лекарственной терапии.

Таблица 1

Некоторые клинико-фармакологические особенности НПР при применении ЛС

Клинические виды НПР	Зависимость от дозы	Зависимость от длительности применения	Легко предсказуемые
Фармакодинамические	да	да	да
Аллергические	нет	да	нет
Фармакогенетические	нет	нет	нет
После внезапного прекращения приема лекарств	да	да	да
Лекарственная устойчивость	да	да	нет
Мутагенное, тератогенное, эмбриотоксическое действие	да/нет	да/нет	нет
Парамедикаментозные	нет	нет	нет

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- *Доза.* Чем ближе доза ЛС к высшей терапевтической, и чем продолжительнее курс лечения, тем вероятнее возникновение нежелательных побочных реакций. Увеличение дозы НПВС – ингибиторов ЦОГ-2 делает риск НПВП-гастропатий равным таковому при применении неселективных ингибиторов ЦОГ.
- *Способ введения.* При внутривенном способе введения повышается риск возникновения системных НПР, при приеме внутрь увеличивается частота поражения органов пищеварения. Быстрое вливание в вену даже индифферентных растворов сопровождается угнетением дыхания и кровообращения. При применении ЛС внутрь на проявление побочного эффекта оказывает влияние качество пищи. Жирная пища способствует проявлению побочного действия гризеофульвина. Ульцерогенные свойства НПВС повышает углеводистая пища, а нефротоксичность – белковая.
- *Возраст.* У лиц старческого возраста увеличивается частота побочных эффектов вследствие уменьшения объема распределения ЛС, снижения функции почечных канальцев, снижения кровотока в жизненно важных органах, уменьшения детоксицирующей функции печени, изменения чувствительности рецепторов. ЛС средства и их стартовые дозы должны особенно тщательно подбираться у пожилых пациентов. У пожилых пациентов даже легкие НПР могут быть причиной функциональных расстройств, изменения психического статуса, потери аппетита и депрессии.
- *Пол.* Сведений такого плана немного. Аритмогенное действие антиаритмических средств чаще возникает у женщин. Морфин у женщин чаще вызывает возбуждение, болеутоляющее действие оказывает в меньших дозах, чем у мужчин. Антидепрессанты более эффективны у мужчин. Алкоголь вызывает интоксикацию и зависимость у женщин в более низких дозах, чем у мужчин. Антипсихотические средства у женщин чаще вызывают побочные эффекты (выраженная гипотензия, депрессия, увеличение массы тела). Причины тому кроются, видимо, не только в том,

что андрогены являются индукторами микросомального окисления в печени, а эстрогены ингибиторами. Известно, что гормональный фон определяет чувствительность многих циторецепторов к эндогенным и экзогенным агонистам.

- *Особые функциональные состояния.* Беременность создает дополнительные условия для проявления аллергических, псевдоаллергических и структурно-метаболических побочных эффектов, так как прогестерон тормозит биотрансформацию ЛС и изменяет физиологический статус беременной женщины. При мышечной нагрузке угнетающее действие фенобарбитала и морфина на дыхательный центр усиливаются, а голод и жажда ослабляют их отрицательное действие.
- *Скрытая или явная патология* органов-мишеней, сопутствующие заболевания печени, почек (состояния, сопровождающиеся гипоальбуминемией) приводят к повышению свободной фракции ЛС и увеличивают продолжительность их нахождения в крови, что сопровождается побочными эффектами. Чаще всего побочные эффекты развиваются при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, сахарном диабете, печени и почек. При тиреотоксикозе тироксин повышает скорость ферментативной инактивации барбитуратов и анальгетиков, при гипотиреозе замедляется метаболизм ЛС. При гипотиреозе повышается чувствительность миокарда к дигоксину и, напротив, снижается действие варфарина. При сахарном диабете снижается скорость метаболизма ЛС с угнетающим действием на ЦНС. Ототоксическое действие аминогликозидов повышается при патологии почек. Риск кровотечения при применении НПВС возрастает в послеоперационном периоде, у больных гемофилией, геморрагическим диатезом, при гиповитаминозе К. Лидокаин интенсивно абсорбируется со слизистых оболочек при воспалении, особенно со слизистой оболочки полости рта, это приводит к системным токсическим эффектам. Его нельзя наносить на раневую поверхность, слизистые оболочки и на кожу больных atopическим дерматитом. Клинические симптомы: тошнота, рвота, нарушения сознания, снижение мышечного тонуса, судороги, нарушение дыхания до апноэ, аритмия, асистолия, артериальная гипотензия, двигательное возбуждение.
- *Факторы окружающей среды (климатические, погодные, экологические).* В жаркое время года введение атропина может вызвать гипертермический шок. Пониженная температура среды увеличивает продолжительность действия суксаметония йодида. Галотан может спровоцировать выкидыш у работающих в операционной беременных женщин. Пенициллин может стать причиной аллергических реакций у лиц, работающих в отделениях больницы или употребивших молоко коров, получавших пенициллин. Для многих ЛС существует суточная и сезонная хроночувствительность и хронорезистентность, которые определяются суточными и сезонными ритмами физиологических функций. В основе выбора времени суток для введения ЛС лежит закономерность в виде повышения их эффективности и уменьшения отрицательного влияния на органы-мишени в период максимального функционирования органа. Максимальное количество побочных эффектов строфантина наблюдается в вечернее и ночное время, а наименьшее – в дневную фазу, в первую половину дня. Для ацетилсалициловой кислоты утренние часы приема чаще сопровождаются поражением слизистой желудочно-кишечного тракта, чем вечерние.

По тяжести клинического течения различают НПР:

- *легкой степени* – устойчивые проявления НПР, однако отсутствует необходимость в отмене ЛС, побочные эффекты исчезают при снижении дозы ЛС;
- *средней степени тяжести* – необходимо изменить лечение, отменить ЛС и провести специфическое лечение в условиях стационара;
- *тяжелой степени (жизнеугрожающие состояния или продлевающие нахождение пациентов в стационаре)* – необходима отмена ЛС и интенсивная терапия);
- *смертельные*.

Возможны поражения кожи и её придатков; поражения соединительной и мышечной ткани; гематологические нарушения; желудочно-кишечные расстройства; поражения печени; нарушения функции почек, сердечно-сосудистой системы; поражения дыхательной системы; поражения нервной системы.

В зависимости от частоты развития осложнения фармакотерапии располагаются в следующем порядке: анафилактический шок, повышение температуры тела – 19,6 %; негативные реакции кожных покровов – 16,7 %; нарушения нервной системы – 14,6 %; пищеварительного тракта – 11,8 %; сердечно-сосудистой системы – 8,95 %; урогенитального тракта – 6,15 %; крови и лимфы – 5,9 %; органов дыхания – 4,5 %; органов чувств – 4,4 %; скелетно-мышечной системы – 1,9 %; эндокринной системы – 0,5 %.

Фармакотерапия НПР сводится к отмене ЛС, вызвавшего осложнения, к назначению обильного питья для ускоренного выведения ЛС и коррекции функциональной недостаточности пострадавшей физиологической системы средствами патогенетической и симптоматической терапии, предлагаемыми стандартом лечения при соответствующих нозологиях.

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Принципы организации фармнадзора за безопасным применением лекарственных средств.
2. Клинические проявления НПР НПВС и антибактериальных средств на плод в разные сроки беременности.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы.

Предложить, обосновав выбор, для коррекции неблагоприятных побочных реакций при использовании ЛС:

1. Лекарственное средство для лечения аллергического поражения кожи.
2. Лекарственное средство для лечения аллергического бронхоспазма.
3. Лекарственное средство для лечения анафилактического шока.
4. Лекарственное средство для лечения аллергического ринита.
5. Лекарственное средство для устранения асфиксии при отеке Квинке.
6. Лекарственное средство с пробуждающим антинаркотическим действием.
7. Лекарственное средство для восстановления дыхания при применении опиоидных анальгетиков.
8. Лекарственное средство для устранения спазмогенного действия опиоидных анальгетиков.

9. Лекарственное средство для профилактики и терапии лекарственного остеопороза.
10. Лекарственное средство для профилактики и терапии ulcerогенного действия лекарств.
11. Лекарственное средство для профилактики и терапии гепатотоксического действия.
12. Лекарственное средство при синдроме лекарственной волчанки.
13. Лекарственное средство для лечения ортостатической гипотензии.
14. Лекарственное средство для лечения лекарственного кандидомикоза.
15. Лекарственное средство для коррекции геморрагических побочных эффектов.
16. Лекарственное средство при лекарственно-индуцированном агранулоцитозе.
17. Лекарственное средство для лечения хронической гемолитической анемии.
18. Лекарственное средство, ускоряющее выведение лекарств.

Задание 2. Список обязательных лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа рецепта.

1. Адеметионин (Ademetionine) – таблетки, покрытые оболочкой по 500 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения во флаконах по 400 мг. ТД: внутрь 500–1500 мг в сутки в первой половине дня; в мышцы, в вену 400–800 мг 1 раз в день, растворив в 3 мл прилагаемого растворителя для введения в мышцу, в 250 мл физиологического раствора для введения в вену.
2. Ацикловир (Aciclovir) – таблетки по 200 мг; порошок во флаконах по 250 мг. ТД: внутрь 200 мг 4 раза в день; в вену 5–10 мг/кг массы тела в каждые 8 ч, растворив содержимое флакона в 40 мл изотонического раствора натрия хлорида.
3. Гепарин натрия (Heparinum natrium) – флаконы по 5 мл (1 мл – 5 000 ЕД). ТД: под кожу 5 000–10 000 ЕД 4–6 раз в день.
4. Гиосцина бутилбромид (Hyoscinebutylbromide) – раствор в ампулах 20 мг/мл по 1 мл, таблетки, покрытые оболочкой и суппозитории ректальные по 10 мг. ТД: в мышцы, внутрь, ректально 10–20 мг до 3-х раз в сутки.
5. Диазепам (Diazepam) – таблетки по 5 мг; раствор в ампулах 5мг/мл по 2 мл. ТД: внутрь 5 мг 1–3 раза в день; в мышцы 10 мг; в вену 10 мг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида.
6. Кофеин (Coffeinum) – раствор в ампулах 200 мг/мл по 1 и 2 мл. ТД: под кожу 100–200 мг.
7. Менадиона натрия бисульфит (Menadioni natrii bisulfis) – таблетки по 15 мг; раствор в ампулах 10мг/мл по 1 мл. ТД: внутрь 15 мг 1–2 раза в день; в мышцы 10–15 мг 1 раз в день.
8. Меропенем (Mероренет) – порошок во флаконах по 500 и 1000 мг. ТД: в вену капельно 500–1000 мг в 250 мл 5 % раствора глюкозы каждые 8 часов.
9. Омепразол (Omeprazole) – капсулы по 20 мг. ТД: 20 мг 2 раза в день (утром и вечером).
10. Преднизолон (Prednisolonum) – таблетки по 5 мг; раствор в ампулах 25 мг/мл по 1 мл; 0,5 % мазь в тубах по 10,0; ТД: внутрь 5–20 мг 1 раз в день утром во время еды; в мышцы 25–50 мг 3–4 раза в день; в вену капельно 50–150 мг в 500 мл 5% раствора глюкозы; тонким слоем на пораженные участки кожи 1–3 раза в сутки.

11. Флуконазол (Fluconazole) – капсулы по 150 мг; раствор во флаконах 2 мг/мл по 100 мл. ТД: внутрь при кандидомикозах 150 мг однократно, при дерматомикозах 150 мг 1 раз в неделю в течение 4–6 нед; в вену капельно 400 мг в первый день, 200 мг – в последующие дни.
12. Фуросемид (Furosemidum) –раствор в ампулах 10мг/мл по 2 мл. ТД: в мышцы 20–40 мг 1–2 раза в день; в вену 20-40 мг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида.
13. Хлоропирамин (Chloropiramine) – таблетки по 25 мг; раствор в ампулах 20 мг/мл по 1 мл. ТД: внутрь по 25 мг 2–3 раза в день, в мышцы 10–20 мг.

Задание 3. Совместить клинические виды нежелательных побочных реакций с механизмами их развития.

Клинические виды НПР: аллергические, лекарственная устойчивость, мутагенное, тератогенное, токсико-метаболические структурные, фармакогенетические, фармакодинамические.

Механизмы развития НПР: атипичные реакции на ЛС, применяемые в терапевтических дозах; действие на однотипные рецепторы; иммунный ответ на повторное поступление в организм ЛС; морфологические аномалии и пороки развития плода; образование токсических метаболитов, угнетение ферментов метаболизма; мутагенное; ускорение метаболизма ЛС, снижение чувствительности к нему рецепторов.

Клинические виды НПР	Механизмы развития НПР
Фармакодинамические	
Токсико-метаболические структурные	
	Иммунный ответ на повторное поступление в организм ЛС
	Атипичные реакции на ЛС, применяемые в терапевтических дозах
	Изменения в клетках репродуктивной системы
Тератогенное	
Лекарственная устойчивость	

Задание 4. Определить клинический вид НПР: аллергическая, лекарственная устойчивость, токсико-метаболическая структурная, фармакогенетические, фармакодинамическая, фетотоксическое действие.

Клинические проявления НПР	Клинический вид НПР
Гепатотоксическое действие парацетамола	
Анафилактический шок при введении бензилпенициллина	
Гемолиз эритроцитов при применении НПВС	
Уменьшение снотворного эффекта нитразепама	
Брадикардия при применении метопролола	
Кровотечение у новорожденного при применении матерью антикоагулянтов	

Задание 5. Заполнить таблицу 2.

Таблица 2

Классспецифические НПР при применении основных фармакологических групп ЛС

Фармакологическая группа	Нейротоксичность	Гепатотоксичность	Нефро-токсичность	Ульцероген. действие	Нарушение дыхания	Кардиотоксичность, изменение АД	Агранулоцитоз	Апластическая анемия
Снотворные								
Наркозные								
Антипсихотические средства								
Антидепрессанты								
Опиоидные анальгетики								
НПВС								
Местные анестетики								
иАПФ								
β-адреноблокаторы								
Блокаторы кальциевых каналов								
Агонисты имидазолиновых рецепторов								
Сердечные гликозиды								
Амиодарон								
Синтетические сахароснижающие								
Кортикостероиды								
Пенициллины								
Цефалоспорины								
Тетрациклины								
Хлорамфеникол								
Макролиды								
Аминогликозиды								
Фторхинолоны								

1. Отметить наличие эффекта – (+); отсутствие эффекта – (–).
2. Назвать механизмы возникновения НПР для каждой группы ЛС.
3. Перечислить клинические симптомы нежелательных эффектов.
4. Предложить способы коррекции НПР.
5. Обсудить возможность одновременного применения ЛС различных фармакологических групп.

Задание 6. На основании информационного материала и приведенных задач составить универсальную рекомендацию по принципам профилактики НПР при использовании ЛС (включить не менее 4 пунктов).

1. При назначении изониазида больным туберкулезом рекомендуют принимать пиридоксин; сердечных гликозидов – калия и магния аспарагинат; ЛС – либераторов гистамина – лоратадин или клемастин. Обоснуйте рациональность таких комбинаций ЛС.

2. Бронхоспазм и гиперреактивность дыхательных путей возникают при приеме пенициллинов, β -адреноблокаторов, НПВС, иАПФ, ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Объясните патогенез и предложите способы коррекции НЛР при применении различных групп ЛС.
3. Очень важным фактором риска поражения почек, борьбе с которым не уделяется должного внимания в России, является злоупотребление анальгетиками и НПВП. Почему? Предложите меры профилактики анальгетической нефропатии.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Выбрать для терапии хронической обструктивной болезни легких пациенту с сопутствующей закрытоугольной глаукомой и аденомой предстательной железы бронхолитик: тиотропия бромид или салметерол. Выбор обосновать.
2. Какой из антибиотиков – гентамицин или цефтазидим – следует назначить больному миастенией, у которого в инфицированной ране голени выявлена синегнойная палочка?
3. Можно ли больной, в анамнезе которой хронический гепатит, использовать дидрогестерон для зачатия и сохранения беременности во время лечения?
4. Можно ли пациенту, имеющему в семейном анамнезе рак кожи, рекомендовать применение гидрохлоротиазида?
5. Можно ли больному с язвенной болезнью желудка назначить диазолин для лечения аллергического ринита?
6. Можно ли беременной женщине назначить доксициклин для лечения острого иерсиниоза (энтероколит)?
7. Почему при лечении инфекционных заболеваний у больных СД:
 - применяют бактерицидные антибактериальные средства;
 - противопоказаны аминогликозиды?
8. С какой целью за 1 ч до введения цисплатина пациенту вводят в вену фосапрепитант?
9. Какой диуретик – фуросемид или гидрохлортиазид – можно рекомендовать больному ревматоидным артритом, принимающему длительное время преднизолон?
10. Почему при применении гиосцина бутилбромиды следует избегать перегрева при выполнении интенсивных физических нагрузок и в жаркую погоду, а также горячих ванн и сауны? Почему при длительном применении этого ЛС возрастает риск заболеваний зубной эмали, десен, грибковых инфекций полости рта?
11. Почему были пересмотрены клинические рекомендации по применению при гломерулонефрите диклофенака и других НПВП?
12. Почему для лечения НПВС-индуцированного респираторного заболевания применяют монтелукаст?
13. Лекарственно-индуцированная нейтропения относится к приобретенным состояниям с потенциально высоким риском для здоровья. Назовите:
 - основное отличие агранулоцитоза вследствие полихимиотерапии и агранулоцитоза, вызываемого применением других ЛС;
 - факторы риска развития этой НЛР;
 - меры профилактики агранулоцитоза, ассоциированного с химиотерапией.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. В аптеку обратился больной, получающий эрадикационную терапию при язвенной болезни с жалобами на тошноту, диарею, дискомфорт в абдоминальной области, головную боль, нарушение вкусового восприятия и выразил сомнения в необходимости продолжать применение ЛС. Провизор порекомендовал для коррекции побочных явлений энтерол.

1. Назвать ЛС, применяемые для эрадикационной терапии ЯБ.
2. Объяснить причину возникших осложнений.
3. Оценить рекомендацию провизора.

Задача № 2. В целях лечения фолликулярной ангины больная принимала антибиотик в таблетках, полоскала горло солевым раствором, обрабатывала гортань йодинолом. На 5-й день лечения состояние больной улучшилось, однако при очередном обращении в аптеку пациентка пожаловалась на появление на языке и верхнем небе белого налета, странного вкуса во рту, боль и жжение при приеме пищи и обратилась к сотруднику аптеки с вопросами:

1. Могут эти явления быть результатом применения ЛС?
2. Это симптомы аллергической реакции?
3. Можно использовать для коррекции возникших осложнений флуконазол?

Задача № 3. Пациент, 45 лет, страдающий коронарной болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией, длительное время по назначению врача принимал бисопролол. Состояние больного стабилизировалось, однако нередкими стали головные боли и бессонница. При очередной покупке препарата обратился за консультацией к сотруднику аптеки. Ответить на вопросы пациента:

1. Можно отменить препарат?
2. Что будет, если прекратить прием этого ЛС?
3. Каким лекарственным средством врач может заменить бисопролол?

Задача № 4. Больная для лечения ревматоидного артрита по назначению врача принимала лекарственное средство в таблетках. На 4-й день от начала его применения у больной вдруг появились боли в пояснице, животе, озноб, рвота, резкая одышка, повышение температуры тела до 39 °С. В крови – анемия, деформация эритроцитов, билирубинемия, метгемоглобинемия, моча темного цвета (черного пива). Поставлен диагноз: гемолитическая анемия.

1. Объяснить причины побочных явлений.
2. Назвать лекарственное средство, назначенное врачом больному.
3. Предложить меры коррекции данной НПР.

Задача № 5. Больная по совету провизора применила мазь под торговым названием левомеколь для лечения трофических язв голеней. Через 20 мин после нанесения мази больная отметила покраснение кожи лица, появление отека шеи, лица, области глазниц, затрудненное дыхание. Врач скорой помощи поставил диагноз: ангионевротический отек.

1. К какому типу относится НПР? Возможная причина возникновения НПР?
2. Можно было предсказать развитие такого осложнения фармакотерапии?
3. Какие средства интенсивной терапии применила бригада скорой помощи? Каков их принцип действия?

Занятие 17

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Цель занятия: в результате изучения темы студент должен усвоить основные виды взаимодействия лекарственных средств. На основе знаний фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств научиться определять рациональность их совместного применения.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

1. Виды взаимодействия лекарственных средств:
 - синергизм (суммированный, потенцированный);
 - антагонизм (физический, химический, физиологический);
 - виды физиологического антагонизма (непрямой, прямой конкурентный и неконкурентный, частичный);
 - синерго-антагонизм.
2. Фармацевтическая и фармакологическая несовместимость лекарственных средств.
3. Относительная и абсолютная несовместимость. Методы коррекции относительной несовместимости.
4. Фармакокинетическая несовместимость: взаимодействие лекарственных средств при всасывании, распределении, депонировании, в процессах биотрансформации и экскреции.
5. Фармакодинамическая несовместимость: взаимодействие лекарственных средств в результате синергизма, антагонизма и синерго-антагонизма.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

В клинической практике часто одному больному назначают одновременно несколько ЛС. При взаимодействии ЛС могут изменяться выраженность и характер основного эффекта, его продолжительность, а также отмечается усиление или ослабление нежелательных побочных реакций. Чаще всего причиной развития неблагоприятного взаимодействия ЛС является полипрагмазия, под которой понимается необоснованное применение больным большого количества назначенных доктором ЛС (как правило, больше пяти).

ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЭТИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Комбинируемые ЛС могут взаимодействовать между собой как синергисты, антагонисты и синерго-антагонисты.

Явление синергизма приводит к усилению действия одного ЛС другим. Различают синергизм суммированный (аддиция) и потенцированный (супераддиция).

Суммированный синергизм наблюдается, когда эффект комбинации ЛС равен сумме эффектов каждого из компонентов. Этот вид синергизма характерен для ЛС из одной фармакологической группы, имеющих сходный механизм действия (например, парацетамол и ибупрофен при лихорадке).

При потенцированном синергизме конечный эффект комбинации ЛС по силе действия больше суммы эффектов каждого компонента, при этом ЛС относятся к различным фармакологическим группам и имеют разный механизм действия (преднизолон и норэпинефрин при шоке).

Необходимо иметь в виду, что синергизм возможен не только по главному действию, но и по нежелательным побочным эффектам. Так, совместное применения антибиотиков – аминогликозидов (гентамицин) и сильнодействующих мочегонных препаратов (фуросемид) увеличивает риск ототоксических осложнений.

Антагонизм сопровождается ослаблением действия одного ЛС другим при их совместном применении. Это явление широко используется для оказания специфической помощи при отравлениях. Различают следующие виды антагонизма: химический, физический и физиологический.

1. *Химический антагонизм* обусловлен химическим взаимодействием между совместно назначенными ЛС, что приводит к образованию неактивных продуктов. Например, при отравлении сердечными гликозидами применяют химический антагонист димеркаптопропансульфонат натрия.

2. *Физический антагонизм* связан с физическим взаимодействием между двумя ЛС. Например, активированный уголь препятствует всасыванию многих принятых внутрь препаратов, так как является адсорбентом.

3. *Физиологический антагонизм* возникает между ЛС в процессе разнонаправленного действия на организм человека (циторецепторы, клетки, органы, физиологические системы). Физиологический антагонизм различают прямой и непрямой, прямой может быть конкурентным и неконкурентным.

- Если действие ЛС направлено на различные клетки организма, которые находятся в состоянии антагонизма, например, норэпинефрин вызывает повышение артериального давления суживая периферические сосуды, а клонидин снижает артериальное давление вследствие угнетения сосудодвигательного центра – это пример *непрямого физиологического антагонизма*.

- *Прямой физиологический антагонизм* является результатом действия ЛС на одни и те же клетки: конкурентный антагонизм возникает между агонистами и антагонистами одних циторецепторов (норэпинефрин и доксазозин), неконкурентный антагонизм развивается при связывании ЛС с различными циторецепторами (неостигмина метилсульфат и атропин).

- При *синерго-антагонизме* одни эффекты комбинируемых ЛС усиливаются, а другие ослабляются. Например, при лечении гипертонической болезни применяют совместно β -адреноблокаторы (бисопролол) и вазодилататоры – блокаторы кальциевых каналов гладких мышц сосудов (амлодипин). В данном случае усиливается антигипертензивный эффект и ослабляется нежелательное побочное действие ЛС.

**НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ЕЕ ВИДЫ:
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ.
ПОНЯТИЕ ОБ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ И АБСОЛЮТНОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТИ.
МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТИ**

Несовместимость ЛС проявляется ослаблением, полной утратой или изменением характера фармакотерапевтического эффекта либо усилением нежелательного побочного или токсического действия.

1. *Фармацевтическая несовместимость* возникает в процессе хранения и изготовления комбинированных ЛС (эвтектические смеси).

2. *Фармакологическая несовместимость* развивается, если одно ЛС изменяет фармакокинетику или (и) фармакодинамику другого совместно назначенного препарата. Различают также абсолютную и относительную несовместимость.

- *Фармакокинетическая несовместимость* может быть связана с изменением всасывания, распределения, метаболизма и выведения одного из ЛС.

- *Фармакодинамическая несовместимость* является результатом прямого или косвенного взаимодействия препаратов на уровне рецепторов, клеток, ферментов, органов или физиологических систем.

- *Абсолютная фармакологическая несовместимость* чаще связана с усилением нежелательного побочного или токсического действия (тиамазол и хлорамфеникол) или полной утратой фармакотерапевтического эффекта (менадиона натрия бисульфит и варфарин).

- *Относительная фармакологическая несовместимость* может быть устранена увеличением или снижением дозы ЛС, изменением пути введения одного из ЛС, разобщением приема препаратов, назначенных внутрь.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ
НЕСОВМЕСТИМОСТЬ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ ФОРМИРОВАНИЯ**

Взаимодействие ЛС может проявляться уже на этапе всасывания. Так, в пищеварительном тракте возможны связывание препаратов адсорбирующими средствами (активированный уголь), образование неактивных хелатных комплексов (антибиотики группы тетрациклинов с ионами железа, кальция, магния). Все эти варианты взаимодействия приводят к уменьшению фармакотерапевтических эффектов ЛС. Для всасывания некоторых ЛС из пищеварительного тракта существенное значение имеет рН среды. Изменяя реакцию среды в желудке (антациды или кислота аскорбиновая) можно повлиять на скорость и полноту всасывания ЛС слабых кислот (фенобарбитал) и слабых оснований (кодеин), так как при снижении степени ионизации ЛС повышается липофильность таких препаратов, что способствует их всасыванию. Изменение перистальтики ЖКТ также влияет на абсорбцию ЛС: усиление перистальтики кишечника домперидоном, метоклопрамидом снижает всасывание диазепама, дигоксина и др., а уменьшение перистальтики дротаверином, лоперамидом увеличивает их абсорбцию.

1. *Взаимодействие ЛС в процессе распределения* возникает, когда одно вещество может вытеснять другое из комплекса с белками плазмы крови. При этом ЛС должны более чем на 80 % связываться с альбуминами крови (амиодарон, амитриптилин, аценокумарол, глибенкламид, доксициклин, ко-тримоксазол, НПВС, фуросемид и

др.). Например, совместное применение диклофенака и глибенкломида может привести к развитию гипогликемической комы вследствие вытеснения из связи с альбуминами плазмы крови глибенкламида и повышением при этом его свободной фракции.

2. *Взаимодействие ЛС в процессе метаболизма* наблюдается, если препараты, имеющие преимущественно метаболический клиренс, назначают совместно с индукторами ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин, диазепам, карбамазепин) или с ингибиторами микросомальных и немикросомальных ферментов (метронидазол, кларитромицин, ранитидин, фенофибрат, хлорамфеникол, ципрофлоксацин). Индукция ферментов печени возникает только при длительном применении индукторов и сохраняется несколько дней после их отмены. Эффект ингибиторов ферментов может развиваться уже от первых доз ЛС.

3. *Взаимодействие ЛС в процессе выведения* может существенно изменить длительность действия комбинируемых препаратов. ЛС могут влиять на процессы фильтрации, реабсорбции и секреции в почках. Повышение диуреза фуросемидом увеличивает скорость выведения многих ЛС, что широко используется для оказания помощи при отравлениях. Реабсорбция в почечных канальцах препаратов слабых кислот и слабых оснований зависит от рН мочи. Изменяя ее реакцию, можно повысить или понизить степень ионизации ЛС. Чем меньше степень ионизации, тем выше липофильность вещества и тем интенсивнее протекает его реабсорбция, более ионизированные вещества плохо реабсорбируются и в большей степени выделяются с мочой. Подщелачивают мочу натрия гидрокарбонат, ацетазоламид, а подкисляют – кислота аскорбиновая, кальция хлорид. При комбинированном применении ЛС может изменяться их секреция в почечных канальцах. Например, фуросемид угнетает секрецию бензилпенициллина в проксимальных канальцах нефрона и пролонгирует антимикробный эффект последнего.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТИ ЛС

Фармакодинамическое взаимодействие ЛС основывается на синергизме, антагонизме и синерго-антагонизме. Если взаимодействие осуществляется на уровне рецепторов, то оно касается агонистов и антагонистов различных типов рецепторов. При этом одно ЛС может усилить или ослабить фармакотерапевтическое действие другого, также может наблюдаться усиление нежелательного побочного или токсического действия. В результате синерго-антагонизма одни эффекты комбинируемых ЛС усиливаются, а другие ослабляются (амлодипин и атенолол, изосорбида мононитрат и верапамил). Абсолютная фармакологическая фармакодинамическая несовместимость возникает в случае синергизма ЛС по нежелательным побочным эффектам, а так же если происходит полная утрата или изменение характера фармакотерапевтического эффекта. Этанол при резорбтивном применении усиливает эффекты ЛС угнетающих ЦНС.

Примеры фармакодинамической несовместимости ЛС

Комбинируемые ЛС		Результат взаимодействия ЛС	
I	II	Эффект	Механизм
Хлорпромазин	Эпинефрин	«Извращение» действия эпинефрина	α -адреноблокаторы антагонисты эпинефрина в отношении α -адрено-

		(возникает гипотензивный эффект)	рецепторов. При их блокаде – возбуждающее действие эпинефрина на β -адренорецепторы сосудов
Гентамицин	Фуросемид	Усиление ототоксичности	Синергисты по побочному влиянию на слуховой нерв
Галотан	Эпинефрин	Нарушение ритма сердечных сокращений	Галотан повышает чувствительность β -адренорецепторов сердца к катехоламинам
Амоксициллин	Доксициклин	Ослабление антимикробного действия	Бактериостатический антибиотик доксициклин ослабляет антимикробный эффект бактерицидного препарата
Амикацин	Гентамицин	Усиление ототоксичности и курареподобного действия	Суммированный синергизм антибиотиков одной группы по побочному действию
Эритромицин	Клиндамицин	Ослабление антимикробного действия	Конкурентный антагонизм, т. к. оба антибиотика нарушают синтез белка, блокируя 50S субъединицу рибосом
Сульфаниламиды	Прокаин	Ослабление противомикробного действия сульфаниламидного ЛС	При гидролизе прокаина образуется ПАБК, которая является конкурентным антагонистом сульфаниламидных препаратов

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Ответить на вопросы с обоснованием.

1. Что такое полипрагмазия, и какое значение она имеет в современной фармако-терапии?
2. Как изменяется всасывание дифенгидрамина и диклофенака (слабые основание и кислота соответственно) при их одновременном приеме с ЛС кислого характера (кислота аскорбиновая); с антацидами (маалокс)?
3. Биодоступность каких ЛС изменяется при их совместном применении с препаратами, усиливающими или угнетающими перистальтику кишечника? Назовите фармакологические группы ЛС, влияющие на перистальтику кишечника.
4. В каких случаях конкуренция двух ЛС за связь с белками крови может иметь клиническое значение? Приведите примеры.
5. Как изменится распределение кромоглициевой кислоты при одновременной ингаляции с сальбутамолом; каптоприла на фоне приема пентоксифиллина? Какое клиническое значение имеют эти взаимодействия?
6. Назовите ЛС, обладающие свойствами индукторов и ингибиторов биотрансформации. Какие официальные комбинированные препараты включают основное ЛС и ингибитор его инактивации?
7. Как изменяется экскреция ЛС – слабых кислот и оснований при увеличении или уменьшении рН мочи? Назовите лекарственные средства, ацидифицирующие и алкализующие мочу.
8. Оценить целесообразность совместного назначения антибиотиков с бактерицидным и бактериостатическим действием. Какие антибиотики, исходя из механизма действия, обладают бактерицидным, а какие – бактериостатическим действием?

9. Может ли антагонизм, возникающий при взаимодействии ЛС, быть желательным? Приведите примеры.
10. Какова роль синерго-антагонизма между совместно назначенными ЛС? Приведите примеры такого взаимодействия.

Задание 2. Завершить схему классификации видов взаимодействия ЛС: вписать в пустые прямоугольники виды взаимодействия ЛС в соответствии с характеристиками.



Задание 3. Привести примеры фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств на разных уровнях в соответствии с механизмами развития.

Уровень фармакокинетического взаимодействия	Механизм взаимодействия	Примеры
Всасывание	Образование комплексных или хелатных соединений	
	Изменение pH желудочного содержимого	
	Влияние на нормальную микрофлору	
	Влияние на моторику ЖКТ	
	Влияние на транспортеры, участвующие во всасывании	
Распределение	Вытеснение из связи с белками плазмы крови	
	Влияние на транспорт через гистогематические барьеры	
Метаболизм (биотрансформация)	Индукция изоферментов цитохрома P450	
	Ингибирование изоферментов цитохрома P450	
Выведение	Влияние на клубочковую фильтрацию в почках	
	Влияние на канальцевую реабсорбцию в почках	
	Влияние на канальцевую секрецию в мочу	

Задание 4. Оценить возможность фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств.

ЛС	Ацетазоламид	Кислота аскорбиновая	Фуросемид
Кодеин			
Пироксикам			
Ко-тримоксазол			

Примечание: в ячейке на пересечении двух ЛС указать уровень взаимодействия, механизм взаимодействия, возможные клинические последствия взаимодействия.

Задание 5. Назвать положительные результаты фармакодинамического взаимодействия ЛС. Указать спектр их клинического применения.

Комбинации ЛС	Терапевтические эффекты и их применение
<ol style="list-style-type: none"> 1. Морфин + атропин 2. Фентанил + дроперидол 3. Дигоксин + панангин 4. Гидрохлоротиазид + триамтерен 5. Изосорбида мононитрат + метопролол 6. Нифедипин + индапамид 7. Эналаприл + метопролол 8. Каптоприл + гидрохлоротиазид 9. Инсулин человеческий + глибенкламид 10. Пиперациллин + сульбактам 11. Гентамицин + амоксициллин 12. Доксциклин + эритромицин 	

Задание 6. Оценить результаты и клиническое значение фармакодинамического взаимодействия ЛС.

Комбинации ЛС	Нежелательные последствия взаимодействия
<ol style="list-style-type: none"> 1. Пропранолол + инсулин гларгин 2. Метопролол + ивабрадин 3. Дигоксин + гидрохлоротиазид 4. Фуросемид + напроксен 5. Нифедипин + кальция хлорид 6. Каптоприл + диклофенак 7. Аценокумарол + амоксициллин 8. Имипрамин + пирлиндол 9. Амитриптилин + атропин 10. Пирлиндол+ флувоксамин 11. Оксациллин + доксициклин 12. Хлорамфеникол + клиндамицин 	

Задание 7. Оценить возможность фармакодинамического взаимодействия антибиотиков.

ЛС	Линкомицин	Оксациллин	Гентамицин
Ампициллин			
Полимиксин			
Эритромицин			

Примечание: в ячейке на пересечении двух препаратов указать уровень взаимодействия, механизм взаимодействия, возможные клинические последствия взаимодействия.

Задание 8. Оценить правильность утверждений и их логическую связь. В каждом из положений (1–13) следует указать:

- правильно ли первое утверждение?
- правильно ли второе утверждение?
- есть ли логическая связь между первым и вторым утверждениями?

I		II
1. Метформин усиливает гипогликемический эффект инсулина лизпро,	потому что	метформин тормозит метаболизм инсулина лизпро
2. Сорбифер ослабляет антибактериальный эффект доксициклина,	потому что	сорбифер инактивирует доксициклин путем образования хелатных комплексов
3. Атенолол устраняет тахикардию, вызванную нитроглицерином,	потому что	атенолол блокирует β -адрено-рецепторы сердца
4. Триметоприм потенцирует антибактериальное действие сульфаметоксазола,	потому что	триметоприм вытесняет сульфаметоксазол из связи с альбуминами плазмы крови
5. Фталилсульфатиазол усиливают антибактериальный эффект тетрациклина,	потому что	фталилсульфатиазол замедляют экскрецию тетрациклина
6. Хлорамфеникол ослабляет антимикробный эффект бензилпенициллина,	потому что	хлорамфеникол ускоряет метаболизм бензилпенициллина
7. Кларитромицин ослабляет антимикробное действие линкомицина,	потому что	кларитромицин ускоряет выведение линкомицина
8. Тазобактам усиливает антибактериальный эффект пиперациллина,	потому что	тазобактам ингибирует β -лактамазу бактерий и вследствие этого предупреждает инактивацию пиперациллина
9. Метопролол усиливает бронхолитический эффект фенотерола,	потому что	метопролол блокирует β_1 -адрено-рецепторы
10. Бензокаин усиливает антимикробный эффект сульфаниламида при одновременном назначении препаратов в присыпке,	потому что	бензокаин замедляет метаболизм сульфаниламида

11. Фенотерол усиливает эффект недокромила натрия и уменьшает его нежелательное побочное действие,	потому что	фенотерол расширяет бронхи
12. Домперидон усиливает спазмолитический эффект платифиллина,	потому что	домперидон расслабляет гладкую мускулатуру кишечника
13 Доксиламин ослабляет тахикардию, вызванную атропином,	потому что	доксиламин блокирует м-холинорецепторы

Задание 9. Отметить ответы (а–ж), соответствующие вопросам (1–4). Объяснить механизм взаимодействия ЛС.

1. Средства, ослабляющие токсичность сердечных гликозидов.
2. Средства, усиливающее угнетающее действие сердечных гликозидов на проводимость миокарда.
3. Средство, ослабляющее отрицательный хронотропный эффект сердечных гликозидов.
4. Средства, усиливающие токсичность сердечных гликозидов.
 - а) калия магния аспарагинат
 - б) кальция хлорид
 - в) преднизолон
 - г) фуросемид
 - д) прокаинамид
 - е) атропин
 - ж) фенилэфрин

Задание 10. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие ЛС: diazepam + аценокумарол, кислота аскорбиновая + диклофенак (внутрь), оксациллин + ампициллин, неостигмина метилсульфат + атропин, диметилсульфоксид + хондроитина сульфат, амлодипин + атенолол, ципрофлоксацин + теofilлин, гидрохлоротиазид + триамтерен, дротаверин + маалокс, этанол + метронидазол, сульфаметоксазол + триметоприм, домперидон + дигоксин, зопиклон + флумазенил.

Фармакокинетическое взаимодействие:	Фармакодинамическое взаимодействие:
Взаимодействие при биотрансформации:	Взаимодействие, основанное на синерго-антагонизме:
Ингибирование одним средством ферментов метаболизма другого:	Применяются при заболеваниях сердечнососудистой системы:
Применяется для сенсibiliзирующей терапии:	Уменьшается опасность аритмии:

2. Относительная и абсолютная фармакологическая несовместимость: метформин + инсулин лизпро, кодеин + маалокс, метоклопрамид + сульпирид, амикацин + гентамицин, диклофенак + аценокумарол, пропранолол + инсулин гларгин, висмута трикалия дицитрат + алмагель, кларитромицин + хлорамфеникол, домперидон + платифиллин, кислота аскорбиновая + дротаверин, атенолол + верапамил, мебеверин + diazepam, эналаприл + панангин, ампициллин + варфарин, строфантин + добутамин, амоксициллин + доксициклин, пирлиндол + флувоксамин, дигоксин + прокаинамид

Относительная несовместимость:	Абсолютная несовместимость:
Взаимодействие при всасывании из ЖКТ:	Возникает синергизм:
Повышается биодоступность одного ЛС:	Взаимодействие сопровождается развитием атриовентрикулярной блокады:
Одно ЛС повышает липофильность другого:	Оба препарата угнетают сократимость миокарда:

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больная С., 58 лет, страдает СД II типа, получает глибенкламид в дозе 3,5 мг 2 раза в день. На фоне самолечения цистита ко-тримоксазолом пожаловалась сотруднику аптеки на слабость, головокружение, тремор рук, холодный пот. АД при измерении в аптеке 128/84 мм рт. ст. Больная бледная, с трудом разговаривает.

1. *Объяснить причину перечисленных симптомов.*
2. *Указать вид фармакологической несовместимости ЛС.*
3. *Предложить способ ее коррекции.*

Задача № 2. У больного, который принимал в связи с тревожно-депрессивной симптоматикой алимемазин, повысилось АД. Без рекомендации врача больной стал принимать эналаприл в дозе 10 мг в день. При этом почувствовал слабость, головокружение, АД понизилось до 90/65 мм рт. ст.

1. *Указать принадлежность ЛС к фармакологическим группам.*
2. *Объяснить причину перечисленных симптомов.*
3. *Указать вид фармакологической несовместимости и предложить способ ее коррекции.*

Задача № 3. Больному тромбозом, который длительно применял фенофибрат для профилактики атеросклероза, был назначен варфарин. У больного появились петехии, боль и припухлость в суставах. Лабораторный анализ мочи выявил гематурию.

1. *Объяснить механизм развития осложнений при комбинированной фармакотерапии.*
2. *Предложить способ коррекции данной несовместимости.*

Задача № 4. Больному эпилепсией, который применял карбамазепин, для лечения аритмии врач назначил верапамил в связи с возникшей предсердной тахикардией. У больного появились головокружение, головная боль, атаксия (нетвердость походки), дизартрия (нарушение четкости речи), диплопия (двоение в глазах).

1. *Объяснить причину перечисленных симптомов.*
2. *Указать вид фармакологической несовместимости.*
3. *Предложить способ ее коррекции.*

Задача № 5. У больного в процессе лечения острого бронхита антибиотиком развилась диарея как следствие псевдомембранозного колита. Больной без рекомендации врача стал принимать лоперамид, но диарея усилилась.

1. *Указать антибиотик и механизм развития осложнения.*
2. *Указать фармакологическую принадлежность лоперамида.*
3. *Объяснить механизм взаимодействия ЛС и вид несовместимости.*

Задача № 6. В аптеку обратился посетитель с просьбой проконсультировать его о том, как правильно принимать алмагель и фамотидин, которые ему назначил доктор.

1. Указать фармакологическую принадлежность препаратов.
2. Объяснить механизм взаимодействия ЛС и указать вид несовместимости.
3. Дать рекомендации по правильному приему ЛС.

Задания для контрольной работы. Определить рациональность совместного назначения двух лекарственных средств и оценить их практическое значение. Пояснить механизм взаимодействия, указать тип взаимодействия и вид несовместимости.

Амлодипин + доксазозин	Маалокс + дротаверин
Амоксициллин + кларитромицин	Маалокс + ибупрофен
Ампициллин + аценокумарол	Менадиона натрия бисульфит + варфарин
Амоксициллин + линкомицин	Морфин + атропин
Атенолол+ нитроглицерин	Метоклопромид + сульпирид
Атенолол + верапамил	Метопролол+ивабрадин
Бензилпенициллин + фуросемид	Нифедипин + верапамил
Бензилпенициллин +ко-тримоксазол	Нифедипин + доксазозин
Бензокаин + сульфаниламид (в присыпке)	Нифедипин + нитроглицерин
Верапамил + изосорбида мононитрат	Неостигмина метилсульфат + атропин
Висмута трикалия дицитрат + алмагель	Преднизолон + целекоксиб
Гентамицин + цефепим	Периндоприл+бетаксоллол
Гидрохлоротиазид + рамиприл	Преноксдиазин +амброксол
Гидрохлоротиазид + спиронолактон	Рифампицин + глибенкламид
Глибенкламид + инсулин лизпро	Строфантин + добутамин
Дапаглифлозин + фуросемид	Фенотерол + ипратропия бромид
Дигоксин + калия и магния аспарагинат	Флуоксетин + пирлиндол
Доксициклин + эритромицин	Фрамицетин + дексаметазон
Домперидон + диазепам	Хлорамфеникол + линкомицин
Дигоксин + фуросемид	Хлорамфеникол + доксициклин
Дигоксин + преднизолон	Хлорпротиксен + диазепам
Диклофенак + аценокумарол	Ципрофлоксацин + теofilлин
Дротаверин + доксициклин	Эксенатид + метформин
Кислота аскорбиновая + платифиллин	Эналаприл + моксонидин
Кислота аскорбиновая + диклофенак	Эналаприл + индапамид
Левифлоксацин+азитромицин	Эналаприл + ибупрофен
Лоперамид + линкомицин	Эналаприл + спиронолактон

Занятие 18

ЗАЧЕТНОЕ ЗАНЯТИЕ ПО КУРСУ ФАРМАКОТЕРАПИИ.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАЧЕТУ

1. Понятие о клинической фармакологии и фармакотерапии. Роль клинической фармакологии в регулировании рынка лекарственных средств. Стандарты клинических исследований лекарственных средств, этические аспекты клинической фармакологии.
2. Формулярная система применения лекарственных средств. Стандарты медицинской помощи, понятие о доказательной медицине. Виды и этапы фармакотерапии. Роль провизора в обеспечении эффективного и безопасного использования лекарственных средств.
3. Основные фармакокинетические параметры – фармакокинетическая кривая, период полувыведения, равновесная концентрация, биодоступность, общий клиренс, объем распределения, биоэквивалентность и её значение для экспертизы генерических лекарственных средств.
4. Изменение фармакокинетических параметров при заболеваниях печени, почек, сердечно-сосудистой системы.
5. Основные фармакокинетические процессы и их механизмы, факторы, влияющие на всасывание, распределение и выведение лекарственных средств (физико-химические свойства, лекарственная форма, компоненты пищи, возраст, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек, печени).
6. Распределение лекарственных средств по органам и тканям. Значение степени связывания с белками плазмы крови и проникновения лекарственных средств через биологические барьеры для рациональной фармакотерапии. Влияние процессов воспаления и заболеваний сердечно-сосудистой системы на распределение лекарств в организме.
7. Метаболизм лекарственных средств. Изменение метаболизма лекарственных средств в зависимости от возраста, пола, заболеваний печени и почек.
8. Индукция и ингибирование метаболизма лекарственных средств Генетический полиморфизм изоферментов цитохрома P-450, детерминированность метаболизма производных гидразида изоникотиновой кислоты и сульфаниламидов.
9. Выведение лекарственных средств и их метаболитов из организма в зависимости от физико-химических свойств, количества и pH мочи, заболеваний печени, почек, сердечнососудистой системы. Особенности выведения лекарственных средств и их метаболитов с грудным молоком. Терапевтический лекарственный мониторинг.
10. Варианты фармакологического ответа: ожидаемый фармакологический ответ, гиперреактивность, толерантность, тахифилаксия, идиосинкразия. Значение кумуляции лекарственных средств для рациональной фармакотерапии.
11. Методы оценки влияния лекарственных средств на качество жизни, сбор фармакологического анамнеза, факторы, влияющие на приверженность больного лечению, методы,повышающие приверженность больного лечению.

12. Взаимодействие лекарств и пищи. Особенности применения некоторых лекарственных средств в зависимости от характера диеты.
13. Хронофармакологические основы рациональной фармакотерапии. Основные понятия и общие закономерности зависимости действия лекарственных средств от суточного ритма физиологических функций.
14. Виды фармакологической несовместимости. Фармакокинетическая несовместимость и меры её предупреждения.
15. Фармакодинамическая несовместимость и меры её предупреждения. Понятие об относительной и абсолютной несовместимости.
16. Этиотропная фармакотерапия язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
17. Патогенетическая фармакотерапия язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
18. Фармакотерапия вирусного гепатита. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
19. Фармакотерапия токсического гепатита. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
20. Фармакотерапия острого и хронического холецистита. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
21. Фармакотерапия желчекаменной болезни. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
22. Фармакотерапия ротавирусной инфекции и псевдомембранозного энтероколита. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания к применению, особенности назначения, побочные эффекты средств этиотропной терапии.
23. Фармакотерапия бактериальной дизентерии. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты.
24. Фармакотерапия катарального и генерализованного сальмонеллеза. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты.
25. Фармакотерапия холеры. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания к применению, особенности назначения, побочные эффекты.
26. Фармакотерапия цистита. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

27. Фармакотерапия пиелонефрита. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
28. Фармакотерапия гломерулонефрита. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
29. Фармакотерапия мочекаменной болезни. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
30. Принципы фармакотерапии ОРВИ. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
31. Фармакотерапия острого бактериального отита. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
32. Фармакотерапия острого фарингита и тонзиллита. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
33. Фармакотерапия синусита. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
34. Фармакотерапия острой пневмонии. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
35. Фармакотерапия анафилактического шока. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
36. Фармакотерапия острой и хронической крапивницы. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
37. Фармакотерапия ангионевротического отека. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
38. Фармакотерапия аллергических ринитов. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
39. Фармакотерапия аллергических конъюнктивитов. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
40. Фармакотерапия аллергических поражений кожи. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

41. Фармакотерапия бронхиальной астмы. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
42. Фармакотерапия острой ревматической лихорадки. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
43. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Иммунодепрессанты: механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
44. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Глюкокортикоиды: механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
45. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Выбор лекарственных средств симптоматической терапии, вспомогательных лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
46. Фармакотерапия подагры. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
47. Фармакотерапия полиневропатий. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
48. Фармакотерапия артериальной гипертензии. Основные классы антигипертензивных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
49. Фармакотерапия артериальной гипертензии. Дополнительные классы антигипертензивных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
50. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии в сочетании с коронарной болезнью сердца. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
51. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии в сочетании с хронической сердечной недостаточностью. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
52. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии и сахарном диабете II типа. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
53. Осложнения артериальной гипертензии и их фармакотерапия. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

54. Фармакотерапия нарушений мозгового кровообращения. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
55. Современные принципы лечения ишемической болезни сердца. Рациональный выбор лекарственных средств и их комбинаций в соответствии с патогенетическими факторами и функциональным классом заболевания. Осложнения фармакотерапии и их предупреждение.
56. Фармакотерапия инфаркта миокарда. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
57. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Лекарственные средства, влияющие на функциональную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
58. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. лекарственных средств, понижающие тонус симпатoadреналовой системы и влияющие на водно-солевой обмен. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
59. Фармакотерапия сахарного диабета I типа. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
60. Фармакотерапия сахарного диабета II типа. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
61. Фармакотерапия осложнений сахарного диабета. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
62. Фармакотерапия заболеваний щитовидной железы. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
63. Фармакотерапия невротических расстройств. Выбор лекарственных средств в зависимости от типа невротического расстройства. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
64. Фармакотерапия депрессивных расстройств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.
65. Основные клинические виды и разновидности нежелательных побочных реакций лекарственных средств.
66. Клинические проявления нежелательных побочных реакций лекарственных средств: механизмы возникновения поражений кожи и её придатков, методы коррекции и предупреждения.
67. Клинические проявления нежелательных побочных реакций лекарственных средств: механизмы возникновения поражений соединительной ткани, методы коррекции и предупреждения.

68. Клинические проявления нежелательных побочных реакций лекарственных средств: механизмы возникновения гематологических нарушений, методы коррекции и предупреждения.
69. Клинические проявления нежелательных побочных реакций лекарственных средств: механизмы возникновения поражений желудочно-кишечного тракта, методы коррекции и предупреждения.
70. Клинические проявления нежелательных побочных реакций лекарственных средств: механизмы возникновения поражений печени, методы коррекции и предупреждения.
71. Клинические проявления нежелательных побочных реакций лекарственных средств: механизмы возникновения поражений почек, методы коррекции и предупреждения.
72. Клинические проявления нежелательных побочных реакций лекарственных средств: механизмы возникновения поражений нервной системы, методы коррекции и предупреждения.
73. Особенности применения лекарственных средств у беременных и кормящих женщин. Критерии безопасности лекарственных средств у этих категорий пациентов.
74. Особенности применения лекарственных средств у пожилых пациентов и в детской практике.

Предложить с обоснованием выбора лекарственных средств

1. Антибиотик для лечения язвенной болезни.
2. Блокатор протонного насоса для лечения язвенной болезни.
3. Лекарственное средство для лечения вирусного гепатита.
4. Антибиотик для лечения холецистита.
5. Антибиотик для лечения дизентерии.
6. Синтетическое средство этиотропной терапии холеры.
7. Дезинтоксикационное средство для комплексного лечения инфекционных заболеваний пищеварительного тракта.
8. Лекарственное средство для лечения пиелонефрита, вызванного синегнойной палочкой.
9. Лекарственное средство с противовоспалительным и иммунодепрессивным действиями при гломерулонефрите.
10. Адреноблокатор при приступе мочекаменной болезни.
11. Лекарственное средство для лечения тонзиллита, фарингита или пневмонии, вызванных стафилококком, вырабатывающим β -лактамазы.
12. Лекарственное средство местного действия при тонзиллите.
13. Лекарственное средство эмпирической терапии внебольничной пневмонии.
14. Лекарственное средство этиотропной терапии острой стрептококковой ангины.
15. Аrenomиметик для лечения сосудистого коллапса при анафилактическом шоке.
16. Лекарственное средство с преимущественным действием на β_2 -адрено-рецепторы для купирования приступов бронхиальной астмы.
17. Спазмолитик миотропного действия для курсового лечения бронхиальной астмы.

18. Антибиотик для профилактики рецидивов ревматизма.
19. Препарат витамина для лечения алиментарной полиневропатии.
20. Иммунодепрессант для терапии активного ревматоидного артрита.
21. Лекарственное средство для лечения гиперкинетической формы артериальной гипертензии.
22. Лекарственное средство для купирования гипертонического криза, снижающее периферическое сосудистое сопротивление.
23. Лекарственное средство для терапии артериальной гипертензии, уменьшающее объем циркулирующей крови.
24. Лекарственное средство, улучшающее микроциркуляцию в мозговых сосудах при артериальной гипертензии.
25. Лекарственное средство для терапии пациента, страдающего артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.
26. Лекарственное средство для лечения ишемической болезни сердца, вызванной коронаросклерозом.
27. Лекарственное средство для профилактики тромбоза при инфаркте миокарда.
28. Лекарственное средство для профилактики болевого шока при инфаркте миокарда.
29. Лекарственное средство для лечения хронической сердечной недостаточности, сопровождающейся фибрилляцией предсердий.
30. Лекарственное средство для лечения хронической сердечной недостаточности, вызывающее задержку ионов калия.
31. Лекарственное средство для лечения хронической сердечной недостаточности у больного с высоким симпатическим тонусом.
32. Мочегонное средство для длительной терапии хронической сердечной недостаточности.
33. Лекарственное средство для лечения сахарного диабета 1 типа.
34. Лекарственное средство для лечения сахарного диабета 2 типа.
35. Лекарственное средство заместительной терапии гипотиреоза.
36. Антитиреоидное средство для лечения гипертиреоза.
37. Лекарственное средство для купирования острого тревожного расстройства.
38. Ноотропное средство с активирующим влиянием при задержке психического развития у детей.
39. Лекарственное средство при тревожной депрессии.
40. Лекарственное средство для лечения инсомнии, не нарушающее физиологической структуры сна.

Предложить фармакотерапевтические аналоги лекарственных средств, обосновав замену: азатиоприн, азитромицин, азоксимера бромид, аторвастатин, атропин, беклометазон + формотерол, валсартан, варфарин, гентамицин, гопантеновая кислота, дапаглифлозин, доксиламин, золпидем, индакатерол, инсулин аспарт, инсулин гларгин, инфликсимаб, карведилол, кларитромицин, медазепам, меропенем, нарлапревир, орнитин, осельтамивир, пентоксифиллин, прегабалин, пропилтиоурацил, пруклоприд, ребамипид, ситаглиптин, сульпирид, тикагрелор, тиотропия бромид, фондапаринукс натрия, хлордиазепоксид, цефиксим, циннаризин, цитиколин, эволокумаб, эксенатид, эплеренон, эсциталопрам.

Список обязательных лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа рецепта: адеметионин, амлодипин, амоксициллин/клавулановая кислота, ацетилцистеин, бензатина бензилпенициллин, бетаметазон, будесонид, винпоцетин, гентамицин, глибенкламид, диазепам, дифенгидрамин, доксициклин, дротаверин, зопиклон, инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный], клопидогрел, кларитромицин, клонидин, лозартан, мельдоний, метоклопрамид, метопролол, метотрексат, мirtазапин, омализумаб, осельтамивир, платифиллина гидротартрат, преднизолон, пэгинтерферон альфа-2b, ривароксабан, рифаксимин, сульпирид, теofilлин, трамадол, урсодезоксихолевая кислота, флуоксетин, цефтриаксон, циклофосфамид, ципрофлоксацин, эторикокиб.

Определить рациональность совместного назначения лекарственных средств и оценить их практическое значение. Пояснить механизм взаимодействия, указать тип взаимодействия и вид несовместимости (табл. с. 208).

ОБРАЗЕЦ БИЛЕТА

1. Предложить с обоснованием выбора и групповой принадлежности ЛС:
 - б) лекарственное средство для лечения сахарного диабета 1 типа;
 - а) фармакотерапевтический аналог меропенема.
2. Проанализировать рецепт на грамотность оформления, в случае выявления ошибок провести коррекцию, указать принадлежность к фармакологической группе:

Rp: Sulpiride 10 mg – 2 ml
D.S. в вену 0,1
3. Определить рациональность совместного назначения ЛС, оценить его практическое значение. Пояснить механизм и тип взаимодействия:

морфин + атропин
4. Фармакотерапия депрессивных расстройств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

Приложение

Соответствие международных непатентованных названий (МНН) и торговых названий ЛС

<i>МНН</i> – торговое название	торговое название – <i>МНН</i>
абатацепт – оренсия	L-тироксин – левотироксин натрия
адалимумаб – хумира	авастин – бевацизумаб
Адеметионин – гептрал	Авелокс – моксифлоксацин
азеластин – аллергодил	аденурик – фебуксостат
азилсартана медоксамил – эдарби	адреналин – эпинефрин
азитромицин – сумамед	азафен – пипофезин
акарбоза – глюкобай	азурикс – фебуксостат
алимемазин – тералиджен	акридерм – бетаметазон
алклометазон – афлодерм	актемра – тоцилизумаб
аллопуринол – милурит	актилизе – алтеплаза
алоглиптин – випидия	алвента – венлафаксин
алпразолам – ксанакс	аллергодил – азеластин
алтеплаза – актилизе	альвеско – циклесонид
амброксол – лазолван	альгерон – пегинтерферон альфа-2b
аминофиллин – эуфиллин	альфа нормикс – рифаксимин
амиодарон – кордарон	амарил – глимепирид
амитриптилин – амизол	амибактам – ампициллин+сульбактам
амлодипин – норваск	амизол – амитриптилин
амоксициллин + клавулановая кислота – аугментин	аминалон – гамма-аминомасляная кислота
амоксициллин – флемоксин солютаб	анаприлин – пропранолол
ампициллин + сульбактам – амибактам	анданте – залеплон
атенолол – бетакард	антиокс – бивалирудин
аторвастатин – липримар	апидра – инсулин глулизин
ацетилсалициловая кислота – аспирин, аспирин кардио	апровель – ирбесартан
бевацизумаб – авастин	арава – лефлуномид
безвременника осеннего семян экстракт – колхикум-дисперт	аргосульфат – сульфатиазол серебра
беклометазон – насобек, беклазон эко	арикстра – фондапаринукс натрия
бензатина бензилпенициллин – бициллин-1	арифон – индапамид
бенрализумаб – фазенра	аркоксиа – эторикоксиб
бенфотиамин – бенфогама	арлакса – нарлапревир
бенфотиамин + пиридоксин + цианокобаламин – комбилипен	аспаркам – калия и магния аспарагинат
бетаксолол – локрен	аспирин – ацетилсалициловая кислота
бетаметазон – акридерм, бетаспан депо	аспирин кардио – ацетилсалициловая кислота
бивалирудин – антиокс	атаканд – кандесартан
биластин – никсар	атаракс – гидроксизин
бисопролол – конкор	атровент – ипратропия бромид
будесонид – тафен назаль, будостер, пульмикорт	аугментин – амоксициллин + клавулановая кислота

<i>МНН</i> – торговое название	торговое название – <i>МНН</i>
буспирон – спитомин	афлодерм – алклометазон
бутамират – панатус	афобазол – фабомотизол
валсартан – диован	баета – эксенатид
валсартан – диован	бактробан – мупироцин
вальсартан + сакубитрил – юперิโอ	бараклюд – энтекавир
варфарин – варфарекс	беклазон эко – беклометазон
венлафаксин – алвента, эфевелон, велаксин	бенфогамма – бенфотиамин
верапамил – изоптин ср	беротек – фенотерол
вилдаглиптин – галвус	бетакард – атенолол
винпоцетин – кавинтон	беталок – метопролол
висмута трикалия дицитрат – де-нол	бетаспан депо – бетаметазон
габапентин – тебантин, конвалис	бициллин-1 – бензатина бензилпенициллин
галантамин – нивалин	будостер – будесонид
гамма-аминомасляная кислота – аминалон	бускопан – гиосцина бутилбромид
гемиглиптин – земигло	вазилп – симвастатин
гидрокортизон – локоид, солу-кортеф	варфарекс – варфарин
гидроксизин – атаракс	велаксин – венлафаксин
гидрохлорохин – плаквенил	вентер – сукральфат
гидрохлоротиазид – гипотиазид	вентолин – сальбутамол
гидрохлоротиазид+триамтерен – триампур композитум	верошпирон – спиронолактон
гимекромон – одестон	вибрамицин – доксициклин
гиосцина бутилбромид – бускопан	вигантол – колекальциферол
глибенкламид – манинил	випидия – алоглиптин
гликвидон – юглин	вольтарен – диклофенак
гликлазид – диабетон	галазолин – ксилометазолин
гликозаминогликан-пептидный комплекс – румалон	галвус – вилдаглиптин
глимепирид – амарил	ганатон – итоприд
гозоглиптин – сатерекс	гастростат – ребамипид
голимумаб – симпони	гелариум гиперикум – зверобоя продырявленного
гопантеновая кислота – пантогам	гемангиол – пропранолол
далтепарин натрия – фрагмин	гепа-мерц – орнитин
дапаглифлозин – форсига	гептрал – адеметионин
дапсон – дапсон-фатол	гипотиазид – гидрохлоротиазид
дезлоратадин – эриус	гистафен – сехифенадин
дексаметазон – дексазон, офтан	глюкобай – акарбоза
диазепам – седуксен, реланиум	глюкофаж – метформин
диклофенак – вольтарен, ортофен	грандаксин – тофизопам
дилтиазем – кардил	гриппферон – интерферон альфа-2b
дипиридамол – курантил	далацин – клиндамицин
дифенгидрамин – димедрол	дапсон-фатол – дапсон
добутамин – добутамин гексал	дексазон – дексаметазон
доксазозин – кардура	

<i>МНН</i> – торговое название	торговое название – <i>МНН</i>
<i>доксиламин</i> – донормил	<i>делагил</i> – хлорохин
<i>доксциклин</i> – вибрамицин	<i>де-нол</i> – висмута трикалия дицитрат
<i>домперидон</i> – мотилиум	<i>дермовейт</i> – клобетазол
<i>допамин</i> – допмин	<i>джардинс</i> – эмпаглифлозин
<i>дулаглутид</i> – трулисити	<i>диабетон</i> – гликлазид
<i>дулоксетин</i> – симбалта	<i>дилатренд</i> – карведилол
<i>дупилумаб</i> – дупиксент	<i>димедрол</i> – дифенгидрамин
<i>залеплон</i> – анданте	<i>диован</i> – валсартан
<i>зверобояпродырявленного трава</i> – негрустин, гелариум гиперикум	<i>диован</i> – валсартан
<i>золпидем</i> – ивадал, санвал	<i>диротон</i> – лизиноприл
<i>зопиклон</i> – имован, торсон	<i>диувер</i> – торасемид
<i>зофеноприл</i> – зокардис	<i>дицетел</i> – пинаверия бромид
<i>ибупрофен</i> – нурофен	<i>добутамин гексал</i> – добутамин
<i>ивабрадин</i> – кораксан	<i>донормил</i> – доксиламин
<i>изосорбид мононитрат</i> – моночинкве, эфокс-лонг, моно мак	<i>допмин</i> – допамин
<i>изосорбида динитрат</i> – нитросорбид, изокет, кардикет	<i>дупиксент</i> – дупилумаб
<i>имипрамин</i> – мелипрамин	<i>дюспаталин</i> – мебеверин
<i>индакатерол</i> – онбрез бризхалер	<i>зантак</i> – ранитидин
<i>индапамид</i> – арифон, индап	<i>земигло</i> – гемиглиптин
<i>инозин</i> – рибоксин	<i>зеффикс</i> – ламивудин
<i>инсулин аспарт</i> – новорапид пенфилл	<i>зинацеф</i> – цефуроксим
<i>инсулин гларгин</i> – лантус	<i>зиртек</i> – цетиризин
<i>инсулин глулизин</i> – апидра	<i>зокардис</i> – зофеноприл
<i>инсулин деглудек</i> – тресиба флэкстач	<i>зокор</i> – симвастатин
<i>инсулин детемир</i> – левемир флэкспен	<i>золофт</i> – сертралин
<i>инсулин лизпро</i> – хумалог	<i>ивадал</i> – золпидем
<i>инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]</i> – хумулин регуляр	<i>иглинид</i> – репаглинид
<i>инсулин-изофан</i> – хумулин нпх	<i>изокет</i> – изосорбида динитрат
<i>интерферон альфа-2b</i> – гриппферон	<i>изоптин СР</i> – верапамил
<i>инфликсимаб</i> – ремикейд	<i>изофра</i> – фрамицетин
<i>ипидакрин</i> – нейромидин	<i>иларис</i> – канакинумаб
<i>ипраглифлозин</i> – суглат	<i>имован</i> – зопиклон
<i>ипратропия бромид</i> – атровент	<i>имодиум</i> – лоперамид
<i>ирбесартан</i> – апровель	<i>инвокана</i> – канаглифлозин
<i>исрадипин</i> – ломир	<i>индап</i> – индапамид
<i>итоприд</i> – ганатон	<i>инспра</i> – эплеренон
<i>калия и магния аспарагинат</i> – аспаркам	<i>интегрилин</i> – эптифибатид
<i>калия йодид</i> – йодомарин	<i>ирумед</i> – лизиноприл
<i>кальция карбонат + колекальциферол</i> – кальций-д3 никомед	<i>йодомарин</i> – калия йодид
<i>канаглифлозин</i> – инвокана	<i>кавинтон</i> – винпоцетин
<i>канакинумаб</i> – иларис	<i>каликста</i> – миртазапин
<i>кандесартан</i> – атаканд	<i>кальций-д3 никомед</i> – кальция карбонат + колекальциферол
<i>каптоприл</i> – капотен	<i>капотен</i> – каптоприл

<i>МНН</i> – торговое название	торговое название – <i>МНН</i>
<i>карбамазепин</i> – финлепсин	<i>кардикет</i> – изосорбида динитрат
<i>карведилол</i> – дилатренд	<i>кардил</i> – дилтиазем
<i>кетопрофен</i> – оки акт, кетонал	<i>кардосал</i> – олмесартана медоксомил
<i>кларитромицин</i> – клацид	<i>кардура</i> – доксазозин
<i>клемастин</i> – тавегил	<i>карсил</i> – силибинин
<i>клиндамицин</i> – далацин	<i>кватател</i> – фамотидин
<i>клобетазол</i> – дермовейт	<i>кеналог</i> – триамцинолон
<i>клонидин</i> – клофелин	<i>кестин</i> – эбастин
<i>клопидогрел</i> – плавикс	<i>кетонал</i> – кетопрофен
<i>колекальциферол</i> – вигантол	<i>кларитин</i> – лоратадин
<i>кромоглициевая кислота</i> – кромогексал, лекролин, кромоспир	<i>клафоран</i> – цефотаксим
<i>ксилометазолин</i> – галазолин, отривин	<i>клацид</i> – кларитромицин
<i>ламивудин</i> – зеффикс	<i>клексан</i> – эноксапарин натрия
<i>лансопразол</i> – ланзап	<i>клемастин</i> – тавегил
<i>лацидипин</i> – лаципин	<i>клион</i> – метронидазол
<i>левокабастин</i> – тизин алерджи	<i>клофелин</i> – клонидин
<i>левосимендан</i> – симдакс	<i>коаксил</i> – тианептин
<i>левотироксин натрия</i> – L-тироксин, эутирокс	<i>козаар</i> – лозартан
<i>левофлоксацин</i> – таваник	<i>колхикум-дисперт</i> – безвременника осен-него семян экстракт
<i>левоцетиризин</i> – ксизал	<i>комбилипен</i> – бенфотиамин + пиридоксин + цианокобаламин
<i>лефлуномид</i> – арава	<i>конвалис</i> – габапентин
<i>лизиноприл</i> – диротон	<i>конкор</i> – бисопролол
<i>лизиноприл</i> – ирумед	<i>кораксан</i> – ивабрадин
<i>ликсисенатид</i> – ликсумия	<i>корватон</i> – молсидомин
<i>линаглиптин</i> – тражента	<i>кордарон</i> – амиодарон
<i>лираглутид</i> – саксенда	<i>кордафлекс</i> – нифедипин
<i>ловастатин</i> – мевакор	<i>коринфар</i> – нифедипин
<i>лозартан</i> – козаар, лозап	<i>креон</i> – панкреатин
<i>лоперамид</i> – имодиум	<i>крестор</i> – розувастатин
<i>лоратадин</i> – кларитин	<i>кромогексал</i> – кромоглициевая кислота
<i>лорноксикам</i> – ксефокам	<i>кромоспир</i> – кромоглициевая кислота
<i>макрогол</i> – форлакс	<i>ксанакс</i> – алпразолам
<i>мапротилин</i> – людиомил	<i>ксефокам</i> – лорноксикам
<i>мебеверин</i> – дюспаталин	<i>ксизал</i> – левоцетиризин
<i>меглюмина акридонацетат</i> – циклоферон	<i>ксолар</i> – омализумаб
<i>медазепам</i> – мезапам	<i>купренил</i> – пеницилламин
<i>мелатонин</i> – мелаксен	<i>курантил</i> – дипиридамоп
<i>мелоксикам</i> – мовалис	<i>лавомакс</i> – тилорон
<i>мельдоний</i> – милдронат	<i>лазикс</i> – фуросемид
<i>меполизумаб</i> – нукала	<i>лазолван</i> – амброксол
<i>метилпреднизолон</i> – метипред	<i>ланзап</i> – лансопразол
<i>метоклопрамид</i> – церукал	<i>лантус</i> – инсулин гларгин
<i>метопролол</i> – беталок, эгилек	<i>лаципин</i> – лацидипин
<i>метотрексат</i> – методжек	

<i>МНН</i> – торговое название	торговое название – <i>МНН</i>
метронидазол – трихопол, флагил, клион	левемир флэкспен – инсулин детемир
метформин – сиофор, глюкофаж	лекролин – кромоглициевая кислота
мидекамицин – макропен	лескол – флувастатин
миртазапин – каликста	либексин – преноксдиазин
моксифлоксацин – авелокс	ливазо – питавастатин
молсидомин – корватон	ликсумия – ликсисенатид
мометазон – назонексалерджи, элоком	липостат – правастатин
монтелукаст – монтелар, сингуляр	липримар – аторвастатин
мупиरोцин – бактробан	лирика – прегабалин
нандролон – ретаболил	лозап – лозартан
нандропарин кальция – фраксипарин	локоид – гидрокортизон
напроксен – налгезин	локрен – бетаксолол
нарлапревир – арлакса	ломир – исрадипин
нафазолин – нафтизин	луцентис – ранибизумаб
нафталанская нефть – нафтадерм	людиомил – мапротилин
небивалол – небилет	мабтера – ритуксимаб
неостигмина метилсульфат – прозерин	макропен – мидекамицин
никобоксил + нонивамид – финалгон	максипим – цефепим
никотиноил гамма-аминомасляная кислота – пикамилон	манинил – глибенкламид
нимесулид – нимесил, найз	мевакор – ловастатин
нитразепам – радедорм 5	мезапам – медазепам
нитрендипин – энанорм	мезим форте – панкреатин
нитроглицерин – перлингганит	мексидол – этилметилгидроксипиридина сукцинат
нитрофурал – фурацилин	мелаксен – мелатонин
нифедипин – коринфар, кордафлекс	мелипрамин – имипрамин
норфлоксацин – нормакс	мерказолил – тиамазол
оксиметазолин – називин	метипред – метилпреднизолон
олмесартана медоксомил – кардосал	методжект – метотрексат
олодотерол – стриверди респимат	милдронат – мельдоний
олопатадин – опатанол	милурит – аллопуринол
омализумаб – ксолар	мовалис – мелоксикам
омберацетам – ноопепт	моно мак – изосорбид мононитрат
омега-3 триглицериды – омарон	моноприл – фозиноприл
орнитин – гепа-мерц	моночинкве – изосорбид мононитрат
осельтамивир – тамифлю	монтелар – монтелукаст
панкреатин – креон, мезим форте	мотилиум – домперидон
пароксетин – паксил	назарел – флутиказон
пегинтерферон альфа-2b – пегинтрон, альгерон	називин – оксиметазолин
пегинтерферон альфа-2a – пегасис	назонексалерджи – мометазон
пеницилламин – купренил	найз – нимесулид
пентоксифиллин – трентал	налгезин – напроксен
периндоприл – престариум	насобек – беклометазон
периндоприл – престариум	нафтадерм –нафталанская нефть
перициазин – неулептил	нафтизин – нафазолин
пимекролимус – элидел	

<i>МНН</i> – торговое название	торговое название – <i>МНН</i>
<i>пинаверия бромид</i> – дицетел	<i>небилет</i> – <i>небивалол</i>
<i>пиоглитазон</i> – пиоглар	<i>негрустин</i> – <i>зверобоя продырявленного трава</i>
<i>пипофезин</i> – азафен	<i>нейромидин</i> – <i>ипидакрин</i>
<i>пиритинол</i> – энцефабол	<i>нексиум</i> – <i>эзомепразол</i>
<i>пиритион цинк</i> – скин-кап	<i>неулептил</i> – <i>перициазин</i>
<i>пирлиндол</i> – пиразидол	<i>нивалин</i> – <i>галантамин</i>
<i>питавастатин</i> – ливазо	<i>никсар</i> – <i>биластин</i>
<i>правастатин</i> – липостат	<i>нимесил</i> – <i>нимесулид</i>
<i>прегабалин</i> – лирика	<i>нитросорбид</i> – <i>изосорбида динитрат</i>
<i>преноксдиазин</i> – либексин	<i>новорапид пенфилл</i> – <i>инсулин аспарт</i>
<i>пропилтиоурацил</i> – пропицил	<i>ноопепт</i> – <i>омберацетам</i>
<i>пропранолол</i> – анаприлин, гемангиол	<i>норваск</i> – <i>амлодипин</i>
<i>прукалоприд</i> – резолор	<i>нормакс</i> – <i>норфлоксацин</i>
<i>рамиприл</i> – тритаце	<i>нукала</i> – <i>меполизумаб</i>
<i>раналозин</i> – ранекса	<i>нурофен</i> – <i>ибупрофен</i>
<i>ранибизумаб</i> – луцентис	<i>одестон</i> – <i>гимекромон</i>
<i>ранитидин</i> – зантак	<i>оземпик</i> – <i>семаглутид</i>
<i>ребамипид</i> – гастростат	<i>оки акт</i> – <i>кетопрофен</i>
<i>репаглинид</i> – иглинид	<i>октолипен</i> – <i>тиоктовая кислота</i>
<i>реслизумаб</i> – синкейро	омарон – <i>омега-3 триглицериды</i>
<i>рибавирин</i> – ребетол	<i>онбрез бризхалер</i> – <i>индакатерол</i>
<i>ритуксимаб</i> – мабтера	<i>онглиза</i> – <i>саксаглиптин</i>
<i>рифаксимин</i> – альфа нормикс	<i>опатанол</i> – <i>олопатадин</i>
<i>розувастатин</i> – крестор	<i>оренсия</i> – <i>абатацепт</i>
<i>росиглитазон</i> – роглит	<i>ортофен</i> – <i>диклофенак</i>
<i>рупатадин</i> – рупафин	<i>ортофен</i> – <i>диклофенак</i>
<i>саксаглиптин</i> – онглиза	<i>отривин</i> – <i>ксилометазолин</i>
<i>сальбутамол</i> – вентолин	<i>офтан</i> – <i>дексаметазон</i>
<i>семаглутид</i> – оземпик	<i>паксил</i> – <i>пароксетин</i>
<i>сертралин</i> – золофт	<i>панатус</i> – <i>бутамират</i>
<i>сехифенадин</i> – гистафен	<i>пантогам</i> – <i>гопантеновая кислота</i>
<i>силибинин</i> – карсил	<i>пегасис</i> – <i>пегинтерферон альфа-2a</i>
<i>симвастатин</i> – вазилип, зокор	<i>пегинтрон</i> – <i>пегинтерферон альфа-2b</i>
<i>ситаглиптин</i> – янувия	<i>перлинганит</i> – <i>нитроглицерин</i>
<i>смектит диоктаэдрический</i> – смекта	<i>пикамилон</i> – <i>никотиноил гамма-амино-масляная кислота</i>
<i>спирамицин</i> – ровамицин	<i>пиоглар</i> – <i>пиоглитазон</i>
<i>спиронолактон</i> – верошпирон	<i>пиразидол</i> – <i>пирлиндол</i>
<i>сукральфат</i> – вентер	<i>плавикс</i> – <i>клопидогрел</i>
<i>сульпирид</i> – эглонил	<i>плаквенил</i> – <i>гидроксихлорохин</i>
<i>сульфатиазол серебра</i> – аргосульфат	<i>плендил</i> – <i>фелодипин</i>
<i>такролимус</i> – протопик	<i>пливасепт</i> – <i>хлоргексидин</i>
<i>телбивудин</i> – себиво	<i>предизин</i> – <i>триметазидин</i>
<i>теофиллин</i> – теопэк	<i>предуктал МВ</i> – <i>триметазидин</i>
<i>тиамазол</i> – мерказолил	<i>престариум</i> – <i>периндоприл</i>
<i>тианептин</i> – коаксил	<i>прозак</i> – <i>флуоксетин</i>
<i>тилорон</i> – лавомакс	<i>прозерин</i> – <i>неостигмина метилсульфат</i>
<i>тиоктовая кислота</i> – октолипен	<i>пропицил</i> – <i>пропилтиоурацил</i>

<i>МНН</i> – торговое название	торговое название – <i>МНН</i>
<i>Тиоридазин</i> – сонапакс	<i>протопик</i> – <i>такролимус</i>
<i>тиотропия бромид</i> – спирива	<i>пульмикорт</i> – <i>будесонид</i>
<i>торасемид</i> – диувер	<i>радедорм 5</i> – <i>нитразепам</i>
<i>тофацитиниб</i> – яквинус	<i>ракстан-сановель</i> – <i>флурбипрофен</i>
<i>тофизопам</i> – грандаксин	<i>раналозин</i> – ранекса
<i>тоцилизумаб</i> – актемра	<i>ребетол</i> – <i>рибавирин</i>
<i>тразодон</i> – триттико	<i>резолор</i> – <i>прукалоприд</i>
<i>трамадол</i> – трамал	<i>реланиум</i> – <i>диазепам</i>
<i>триамцинолон</i> – кеналог, фторокорт	<i>ремикейд</i> – <i>инфликсимаб</i>
<i>триметазидин</i> – предуктал мв, предизин	<i>ренитек</i> – <i>эналаприл</i>
<i>урсодезоксихолевая кислота</i> – ур-софалк	<i>респимат</i> – <i>олодатерол</i>
<i>Фабомотизол</i> – афобазол	<i>ретаболил</i> – <i>нандролон</i>
<i>фамотидин</i> – квамател	<i>рибоксин</i> – <i>инозин</i>
<i>фебуксостат</i> – азурикс, аденурик	<i>ровамицин</i> – <i>спирамицин</i>
<i>фексофенадин</i> – телфаст	<i>роглит</i> – <i>росиглитазон</i>
<i>фелодипин</i> – плендил	<i>роцефин</i> – <i>цефтриаксон</i>
<i>фелодипин</i> – плендил	<i>румалон</i> – <i>гликозаминогликан-пептид-ный комплекс</i>
<i>фенотерол</i> – беротек	<i>рупафин</i> – <i>рупатадин</i>
<i>флувастатин</i> – лескол	<i>Саксенда</i> – <i>лираглутид</i>
<i>флувоксамин</i> – феварин	<i>санвал</i> – <i>золпидем</i>
<i>флуоксетин</i> – прозак	<i>Сандиммуннеорал</i> – <i>циклоспорин</i>
<i>флурбипрофен</i> – ракстан-сановель	<i>сатерекс</i> – <i>гозоглиптин</i>
<i>флутиказон</i> – назарел, фенивейт	<i>себиво</i> – <i>телбивудин</i>
<i>фозиноприл</i> – моноприл	<i>Седуксен</i> – <i>диазепам</i>
<i>фондапаринукс натрия</i> – арикстра	<i>симбалта</i> – <i>дулоксетин</i>
<i>фонтурацетам</i> – фенотропил	<i>симдакс</i> – <i>левосимендан</i>
<i>формотерол</i> – форадил	<i>симзия</i> – <i>цертолизумаба пэгол</i>
<i>фосфолипиды</i> – эссенциале н	<i>симпони</i> – <i>голимумаб</i>
<i>фрамицетин</i> – изофра	<i>сингуляр</i> – <i>монтелукаст</i>
<i>фузидовая кислота</i> – фуцидин	<i>синкейро</i> – <i>реслизумаб</i>
<i>фуросемид</i> – лазикс	<i>сиофор</i> – <i>метформин</i>
<i>хифенадин</i> – фенкарол	<i>скин-кап</i> – <i>пиритион цинк</i>
<i>хлоргексидин</i> – пливасепт	<i>смекта</i> – <i>смектит диоктаэдрический</i>
<i>хлордиазепоксид</i> – элениум	<i>солу-кортеф</i> – <i>гидрокортизон</i>
<i>хлоропирамин</i> – супрастин	<i>сонапакс</i> – <i>тиоридазин</i>
<i>хлорохин</i> – делагил	<i>спирива</i> – <i>тиотропия бромид</i>
<i>хлорпротиксен</i> – труксал	<i>спитомин</i> – <i>буспирон</i>
<i>хондроитина сульфат</i> – структум	<i>стиглатра</i> – <i>эртуглифлозин</i>
<i>целекоксиб</i> – целебрекс	<i>стриверди</i> – <i>олодатерол</i>
<i>цертолизумаба пэгол</i> – симзия	<i>структум</i> – <i>хондроитина сульфат</i>
<i>цетиризин</i> – зиртек	<i>стугерон</i> – <i>циннаризин</i>
<i>цефепим</i> – максипим	<i>суглат</i> – <i>ипраглифлозин</i>
<i>цефоперазон</i> – цефобид	<i>сумамед</i> – <i>азитромицин</i>
<i>цефотаксим</i> – клафоран	<i>супрастин</i> – <i>хлоропирамин</i>
<i>цефтриаксон</i> – роцефин	<i>таваник</i> – <i>левофлоксацин</i>
<i>цефуроксим</i> – зинацеф	<i>тамифлю</i> – <i>осельтамивир</i>
<i>циклесонид</i> – альвеско	<i>тафен назаль</i> – <i>будесонид</i>

МНН – торговое название	торговое название – МНН
циклоспорин – сандиммун неорал	тебантин – <i>габапентин</i>
циклофосфамид – эндоксан	телфаст – <i>фексофенадин</i>
циннаризин – стугерон	теопэк – <i>теофиллин</i>
ципрофлоксацин – ципролет, ципробай	тералиджен – <i>алимемазин</i>
циталопрам – ципраamil	тизин алерджи – <i>левокабастин</i>
эбастин – кестин	торсон – <i>зопиклон</i>
эвоглиптин – эводин	тражента – <i>линаглиптин</i>
эзомепразол – нексиум	трамал – <i>трамадол</i>
эксенатид – баета	трентал – <i>пентоксифиллин</i>
эмпаглифлозин – джардинс	тресиба флэкстач – <i>инсулин деглудек</i>
эналаприл – ренитек, энап, эднит	триампур композитум – <i>гидрохлоротиа- зид + триамтерен</i>
эноксапарин натрия – клексан	триаце – <i>рамиприл</i>
энтекавир – бараклюд	триттико – <i>тразодон</i>
эпинефрин – адреналин	трихопол – <i>метронидазол</i>
эплеренон – инспра	труксал – <i>хлорпротиксен</i>
эптифибатид – интегрилин	трулисити – <i>дулаглутид</i>
эртуглифлозин – стиглатра	урсофалк – <i>урсодезоксихолевая кислота</i>
эсциталопрам – ципралекс	фазенра – <i>бенрализумаб</i>
этанерцепт – энбрел	феварин – <i>флувоксамин</i>
этилметилгидроксипиридина сукци- нат – мексидол	фенивейт – <i>флутиказон</i>
эторикокиб – аркоксиа	фенкарол – <i>хифенадин</i>
	фенотропил – <i>фонтурацетам</i>
	финалгон – <i>никобоксил + нонивамид</i>
	финлепсин – <i>карбамазепин</i>
	флагил – <i>метронидазол</i>
	флемоксин сольютаб – <i>амоксициллин</i>
	форадил – <i>формотерол</i>
	форлакс – <i>макрогол</i>
	форсига – <i>дапаглифлозин</i>
	фрагмин – <i>далтепарин натрия</i>
	фраксипарин – <i>нандропарин кальция</i>
	фторокорт – <i>триамцинолон</i>
	фурацилин – <i>нитрофурал</i>
	фуцидин – <i>фузидовая кислота</i>
	хумалог – <i>инсулин лизпро</i>
	хумира – <i>адалимумаб</i>
	хумулин нпх – <i>инсулин-изофан</i>
	хумулин регуляр – <i>инсулин раствори- мый [человеческий генно-инженерный]</i>
	целебрекс – <i>целекоксиб</i>
	церукал – <i>метоклопрамид</i>
	цефобид – <i>цефоперазон</i>
	циклоферон – <i>меглюмина акридонаце- тат</i>
	ципралекс – <i>эсциталопрам</i>
	ципрамил – <i>циталопрам</i>
	ципробай – <i>ципрофлоксацин</i>

МНН – торговое название	торговое название – МНН
	ципролет – <i>ципрофлоксацин</i>
	эводин – <i>эвоглиптин</i>
	эгилок – <i>метопролол</i>
	эглонил – <i>сульпирид</i>
	эдарби – <i>азилсартана медоксамил</i>
	эднит – <i>эналаприл</i>
	элениум – <i>хлордиазепоксид</i>
	элидел – <i>пимекролимус</i>
	элоком – <i>мометазон</i>
	энанорм – <i>нитрендипин</i>
	энап – <i>эналаприл</i>
	энбрел – <i>этанерцепт</i>
	эндоксан – <i>циклофосфамид</i>
	энцефабол – <i>пиритинол</i>
	эриус – <i>дезлоратадин</i>
	эссенциале Н – <i>фосфолипиды</i>
	эутирокс – <i>левотироксин натрия</i>
	эуфиллин – <i>аминофиллин</i>
	эфевелон – <i>венлафаксин</i>
	эфокс-лонг – <i>изосорбид мононитрат</i>
	юглин – <i>гликвидон</i>
	юперио – <i>вальсартан + сакубитрил</i>

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ

1. Венгеровский, А. И. Фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / А. И. Венгеровский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 848 с. – ISBN 978-5-9704-5294-3. – Текст : непосредственный.
2. Венгеровский, А. И. Фармакология : учебник для студентов медицинских вузов / А. И. Венгеровский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 848 с. – ISBN 978-5-9704-5294-3. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента: [сайт]. – URL: <http://ezproxy.ssmu.ru:2048/login?url=http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970452943.html> (дата обращения: 25.03.2020). – Режим доступа: по подписке.
3. Фармакология : учебник для студентов медицинских вузов / ред. Р.Н. Аляутдин. – 6-е изд. перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1104 с. – ISBN 978-5-9704-5606-4. – Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента: [сайт]. – URL: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN_978-5-9704-5606-4.html (дата обращения: 25.03.2020). – Режим доступа: по подписке.
4. Клиническая фармакология и фармакотерапия : учебник для студентов медицинских вузов / ред. В. Г. Кукес, А. К. Стародубцев, Е. В. Ших. – 4-е изд. перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 880 с. – ISBN 978-5-9704-5279-0. – Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента: [сайт]. – URL: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN_978-5-9704-5279-0.html (дата обращения: 25.03.2021). – Режим доступа: по подписке.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]: / Минздрав России. – М.; 2020 – 1202 с.: Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>
2. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств [Электронный ресурс]: Режим доступа:<http://rlsnet.ru>

ИНФОРМАЦИОННО-СПРАВОЧНЫЕ И ПОИСКОВЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ

1. ЭБС «Консультант студента» <http://www.studentlibrary.ru>
 2. ЭБС «Book-Up» <http://books-up.ru>
 3. ЭБС СибГМУ <http://irbis64.medlib.tomsk.ru>
- Научные ресурсы:**
4. Springer <http://link.springer.com>
 5. Science <http://www.sciencemag.org>.
 6. Научная электронная библиотека <http://eLIBRARY.RU>

Учебное издание

**Анна Викторовна Матвеевко, Евгения Леонидовна Головина,
Марина Владимировна Мелешко, Вячеслав Юрьевич Перфильев,
Валентина Александровна Серебрякова,
Татьяна Витальевна Якимова**

РУКОВОДСТВО К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

для студентов, обучающихся по специальности «Фармация»

учебное пособие

Редактор А.Ю. Коломицев
Технический редактор О.В. Коломийцева
Обложка И.Г. Забоенкова

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. +7 (3822) 901–101, доб. 1760
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 28.11.2023 г.
Формат 60×84_{1/8}. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Гарнитура «Arial». Печ.л. 28,6. Авт.л. 13,7
Тираж 100 экз. Заказ № 43

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru