

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

А. В. Матвеевко, Т. А. Замощина, О. Е. Ваизова,
М. И. Смагина, М. В. Мелешко, Т. В. Якимова

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

учебное пособие

Томск
Сибирский государственный медицинский университет
2013

615.03(075.8)
P281я73
К493

К 493 **Клиническая фармакология (фармакотерапия):** учебное пособие /
А. В. Матвеевко, Т. А. Замощина, О. Е. Ваизова, М. И. Смагина, М. В. Мелешко,
Т. В. Якимова. – Томск : СибГМУ, 2013. – 195 с.

Каждое занятие включает теоретический материал для самостоятельной подготовки, классификации современных лекарственных средств; задания по врачебной рецептуре; материалы для самоконтроля, задания для самостоятельной работы в виде ситуационных и алгоритмических задач, тестовых заданий. Названия лекарственных средств соответствуют Государственному реестру и являются международными непатентованными названиями (МНН). Пособие содержит перечень экзаменационных вопросов и заданий для аттестации практических навыков, основной и дополнительный списки рекомендуемой литературы, ссылки на электронные ресурсы.

Международные непатентованные названия лекарственных средств (МНН) указаны курсивом, торговые – обычным шрифтом. Лекарственные средства, включенные в федеральное руководство по использованию лекарственных средств 2012 г. (Формулярная система), подчеркнуты.

Учебное пособие по дисциплине «Клиническая фармакология (фармакотерапия)» написано сотрудниками кафедры фармакологии СибГМУ в соответствии с Федеральным государственным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по специальности «фармация» (060108_65).

Рецензент:

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

Утверждено и рекомендовано к печати Учебно-методической комиссией педиатрического факультета (протокол № 3 от 30.01.2013) и Центральным методическим советом ГБОУ ВПО СибГМУ Росздрава (протокол № 2 от 17.04.2013 г.)

© ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, 2013
© В. Матвеевко, Т. А. Замощина, О. Е. Ваизова,
М. И. Смагина, М. В. Мелешко, Т. В. Якимова, 2013

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
АУ	– атриовентрикулярный узел
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГИНК	– гидразиды изоникотиновой кислоты
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗСН	– застойная сердечная недостаточность
ИАР	– истинная аллергическая реакция
КБС	– 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
РААС	– 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.

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:

- ♦ официальные справочники и инструкции по медицинскому применению ЛС,
- ♦ коммерческие справочники и рекламные материалы фармацевтических компаний,
- ♦ 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 и наличие у него терапевтического действия. Исследования проводят на ограниченном числе больных (5-10 человек), в том числе изучают фармакокинетику ЛС на здоровых добровольцах.

Во II фазе необходимо доказать в контролируемых исследованиях эффективность и безопасность ЛС на определенном контингенте больных (100-200 чел.), установить оптимальные режимы дозирования.

III фаза – расширенные клинические испытания на больших группах пациентов, получение дополнительной информации об эффективности и безопасности новых ЛС в условиях,

максимально приближенных к реальной клинической практике. Завершается представлением ЛС на регистрацию.

Клинические испытания IV фазы проводятся с целью изучения возможностей для расширения показаний к применению, длительного наблюдения за пациентами.

Проводится анализ информации о побочном действии ЛС, сравнение с другими ЛС, фармакоэкономический анализ.

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 и симптоматической. 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 с учетом особенностей пациента;
- 4) изменение проводимой фармакотерапии при её неэффективности или наступлении ремиссии.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Клиническая фармакокинетика – раздел клинической фармакологии, изучающий пути поступления ЛС в организм человека, распределение, биотрансформацию и выведение. Отражением особенности фармакокинетики ЛС считается его концентрация в плазме крови, которая чаще всего напрямую связана с концентрацией ЛС в области молекул мишеней и определяет в большинстве случаев фармакологические эффекты. Следовательно, фармакокинетические параметры, описывающие концентрацию ЛС в плазме крови, могут быть использованы для индивидуализации выбора ЛС и их режимов дозирования 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 для перорального применения
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 (внутрь, ректально, сублингвально), ингаляционно, под кожу, в мышцу, в вену, в артерию, через лимфатические сосуды, местно (на кожу, в полости тела), 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 -кислого гликопротеина 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.

Таблица 2

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

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

Феномен взаимного вытеснения лекарственных веществ из связи с белком может привести к увеличению концентрации комбинируемых веществ в тканях и развитию побочных эффектов в случаях, если:

- ◆ комбинируемые лекарственные вещества 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.

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.

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, за счет чего снижается его биодоступность. С увеличением дозы ЛС ферментативные системы, участвующие в метаболизме первого прохождения, могут насыщаться и биодоступность препарата увеличивается.

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

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

Заболевания печени оказывают существенное влияние на фармакокинетику ЛС. Наиболее значительные изменения происходят при циррозе печени – нарушается не только функция гепатоцитов, но и кровообращение печени. 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 портокавальных 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 экстракции их гепатоцитами, а также увеличения объема распределения ЛС.

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 (например, 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. 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 процессы метаболизма в печени, что также влияет на их фармадинамику.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА

Клиническая фармакодинамика – раздел клинической фармакологии, изучающий механизм и локализацию действия, виды действия 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 типа рецепторов, три из которых входят в состав цитоплазматической мембраны (ассоциированные с G-белками, ионными каналами, тирозиновые протеинкиназы), четвертый тип представляет собой растворимые внут-

рикеточные рецепторы. Однако действие некоторых ЛС не связано с рецепторами, например, осмотических диуретиков, плазмозаменителей, водно-солевых растворов.

Различают следующие варианты фармакологического ответа: ожидаемый фармакологический ответ, гиперреактивность, толерантность, тахифилаксия, идиосинкразия. ЛС могут обладать различными видами действия – главным и побочным, местным, рефлекторным, резорбтивным, прямым и косвенным, обратимым и необратимым, избирательным и неизбирательным, что необходимо учитывать при назначении ЛС. Некоторые ЛС способны к функциональной (например, антидепрессанты) либо материальной (например, 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 с соответствием 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.

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, требую-

щие 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 тяжелообольного), снижение дозы токсического или обладающего нежелательными действиями препарата, а также нейтрализация нежелательного действия основного лекарственного средства. Усиление терапевтического эффекта, как и снижение дозы лекарства, достигается комбинацией синергистов потенцирующего или аддитивного действия средств, взаимно дополняющих спектр фармакологического действия, а также комбинацией основного лекарственного препарата со средством, повышающим его фармакологический эффект. 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 и препаратами калия.

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.

- ♦ *Метод незаметного воздействия.* Введение препарата в период батифазы (минифазы) 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 И 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, резерпин, антипсихотические ЛС фенотиазинового ряда, глюкокортикоиды, соли железа, калия, брома). Их принимают сразу же после еды. Особое внимание следует обратить на следующие ситуации, обусловленные взаимодействием лекарств и пищи:

- ♦ Образование нерастворимых, плохо всасывающихся комплексов алкалоидов и других ЛС, содержащих гетероциклы, с танином чая, кофе, ионов кальция с 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 резорбирующих 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 – гризефульвина, нитрофурантиона, фенитиона, пропранолола, препаратов лития, антикоагулянтов непрямого действия, солей брома, метронидазола, диазепам 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
Гидрохлортиазид	Ампициллин	Дигоксин	Метронидазол
Карбамазепин	Доксициклин	Изосорбида динитрат	Нитразепам
Метопролол	Изониазид	Парацетамол	Оксазепам
Рибофлавин	Каптоприл	Фенобарбитал	Преднизолон
Спиринолактон	Леводопа	Фуросемид	Амоксициллин
Хлорохин	Цефалексин	Эритромицин	

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

- ◆ Антидепрессанты-ингибиторы МАО и нитрофураны 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, психоза.

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

- ◆ Леводопу не комбинируют с продуктами, содержащими в избытке витамин В₆ (фасоль, орехи), в противном случае его концентрация в крови падает ниже терапевтического уровня. Напротив, лечение изониазидом требует обогащения диеты витамином В₆, так как гидразин в составе этих веществ препятствует активации пиридоксина с развитием симптомов авитаминоза в виде полиневрита.

- ◆ Антикоагулянты непрямого действия не сочетают с употреблением в пищу шпината, капусты, богатых витамином К₁.

- ◆ Ингибиторы АПФ нельзя совмещать с приемом пищи повышенной солёности, их антигипертензивное действие существенно снижается.

♦ Большинство блокаторов кальциевых каналов (верапамил, нифедипин и др. дигидропиридины) нельзя совмещать с приемом сока и плода грейпфрута, так как содержащийся в грейпфруте псорален угнетает метаболизм этих ЛС в печени.

♦ 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, кофеин, фенитион, препараты железа, аминофиллин, тетрациклины не рекомендуется одновременно сочетать с пищевыми продуктами, богатыми белком. В результате образуются медленно диссоциирующие комплексы белка с ЛС 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 их действие.

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 диазепама, теофиллина, верапамила, фуросемида, повышается биодоступность амлодипина, анаприлина?

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, сокращение вдвое периода полуэлиминации, увеличение в 3—4 раза почечного клиренса? Какие антибактериальные средства возможно использовать в этой ситуации?

11. Как изменяются всасывание, объём распределения, почечная экскреция лекарств при хронической сердечной недостаточности?

12. Почему наилучший фармакологический эффект в случае гиперплазии надпочечников достигается при введении глюкокортикоидов в организм около полуночи, а при ревматоидном артрите – при назначении в утренние часы?

13. В какое время суток оптимально назначать диуретики при артериальной гипертензии, антикоагулянты и антиагреганты больным ИБС?

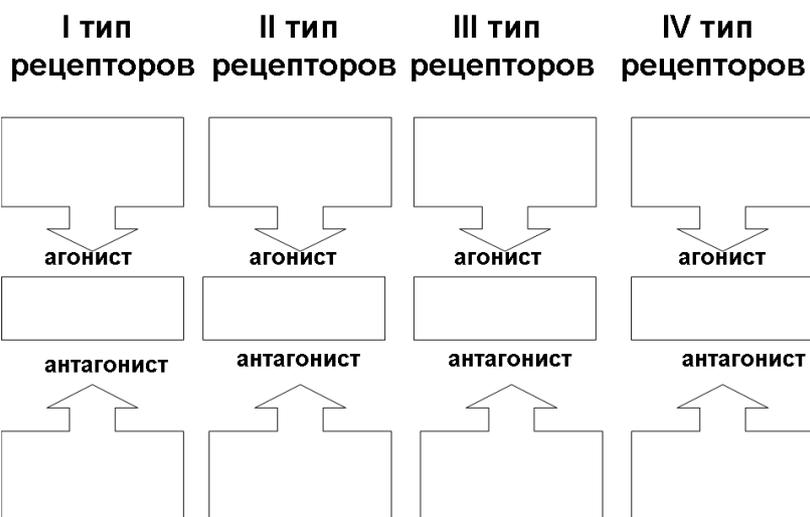
14. При астенических состояниях и пониженной умственной и физической работоспособности применяют ЛС группы психостимуляторов и адаптогенов. Какие функциональные изменения они вызывают?

15. 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	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 (B 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.: Tab. "Adelphanum" № 20
D. S. | 4. Rp.: Tincturae Absinthii 25ml
D. S. |
| 2. Rp.: Extracti Rhodiola fluidi 30 ml
D. S. | 5. Rp.: Susp. Maalox 250 ml
D. S. |
| 3. Rp.: Tab. Cerukal 0,01 N 100
D. S. | 6. Rp.: Dragee "Festalum" N 20
D. S. |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что такое комплаентность, и как может провизор способствовать её улучшению?
2. 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?
3. Какие кинетические параметры позволяет определить анализ фармакокинетической кривой?
4. 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?
5. Каковы фармакокинетические и фармакодинамические основы привыкания к ЛС? Методы профилактики привыкания?
6. От каких параметров (процессов) зависит фармакологический эффект ЛС? Какие понятия отражают взаимосвязь эффекта и концентрации ЛС в плазме крови?
7. Каковы фармакодинамические основы возникновения синдрома отмены β -адреноблокаторов, антидепрессантов, клонидина, глюкокортикоидов, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов?
8. Антикоагулянты непрямого действия являются эффективными средствами профилактики тромбоза. Какие разновидности доз используются при их назначении, с чем это связано? Какие другие ЛС требуют использования аналогичного принципа дозирования?
9. Какие основные методы хронофармакотерапии разработаны в настоящее время? Приведите примеры.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. БАЛАНС МЕЖДУ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ РЕАКЦИЯМИ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ПАРАМЕТРОМ

- 1) биоэквивалентностью
- 2) биодоступностью
- 3) терапевтическим диапазоном
- 4) равновесной концентрацией
- 5) максимальной концентрацией

2. СТЕПЕНЬ СВЯЗЫВАНИЯ ЛС С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ ИГРАЕТ ВАЖНУЮ РОЛЬ ПРИ

- 1) печеночной недостаточности
- 2) анемии
- 3) почечной недостаточности
- 4) аллергических заболеваниях
- 5) сердечной недостаточности

3. У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ЛС
 - 1) пролекарств
 - 2) с высоким желчным клиренсом
 - 3) имеющих высокую степень связывания с белками
 - 4) с большим эффектом «первого прохождения» через печень
4. ДЕСЕНСИТИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ СВЯЗАНА С
 - 1) уменьшением их количества
 - 2) продолжительным воздействием их агонистов
 - 3) продолжительным воздействием их антагонистов
 - 4) увеличением плотности рецепторов
5. ПЕРВИЧНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ЭТО
 - 1) главный эффект ЛС
 - 2) взаимодействие со специфическими рецепторами
 - 3) резорбтивное действие ЛС
 - 4) косвенное действие ЛС

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1. У больного П., 48 лет, определены параметры фармакокинетики 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.

Объяснить причины изменения кинетических параметров.

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

Рассчитать нагрузочную и поддерживающую дозу теофиллина.

Задача №5. Больному массой 70 кг назначен амоксициллин в разовой терапевтической дозе 0,5. Период полувыведения амоксициллина составляет 1 час, объем крови больного – 5 л, 93 % введенной перорально дозы лекарственного средства распределяется в ткани, а 7 % – остается в крови.

Рассчитать объем распределения и клиренс амоксициллина после его однократного применения.

Задача №6. 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 №7. 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.*

Занятие 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

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

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (ЯБ) ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ – *хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся обязательным наличием язвенного дефекта в гастродуоденальной области в период обострения, что сопровождается выраженными нарушениями секреторной и трофической функции гастродуоденума.* ЯБ – склонное к прогрессированию заболевание, с непременным 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, резерпина.

Патогенез. Иницирующим фактором служит внедрение *Helicobacter pylori* в эпителиоциты желудка или двенадцатиперстной 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 гастрина.

В париетальных клетках медиатор блуждающего нерва ацетилхолин возбуждает M_3 -холинорецепторы, гистамин – H_2 -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 двенадцатиперстной 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 двенадцатиперстной 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 рентгенологическо-

го (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.

Основные принципы фармакотерапии язвенной болезни. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Средства этиотропной терапии: противомикробные средства, подавляющие *Helicobacter pylori* – амоксициллин, кларитромицин, метронидазол, тетрациклин.

2. Средства патогенетической терапии:

1) средства, понижающие секреторную функцию желез желудка (базисные средства):

а) ингибиторы протонного насоса – омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол;

б) блокаторы H₂-рецепторов гистамина – ранитидин, фамотидин, низатидин, эбратидин;

2) гастропротекторы: – висмута трикалия дицитрат, сукральфат (гидроксид алюминия+октасульфат сахарозы);

3. Средства симптоматической терапии:

1) антацидные средства – маалокс (алгидрат+магния гидроксид), алмагель (алгидрат+магния гидроксид), алюминия фосфат, гевискон (натрия альгинат);

2) противорвотные средства и прокинетики (стимуляторы моторики) – домперидон, метоклопрамид, итоприд.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА – *хроническое функциональное расстройство моторной и секреторной функций кишечника, преимущественно толстого, без структурных изменений органов.*

Этиология. Алиментарные факторы: употребление большого количества пищи (фрукты, жиры), острых блюд, недоброкачественных продуктов, спиртных напитков, еда всухомятку, дефекты жевательного аппарата; дисбактериоз, гастрит, энтерит, панкреатит, длительный и бесконтрольный прием слабительных средств.

Патогенез. В недостаточно переваренной пище, поступающей в толстый кишечник, образуются токсические продукты гнилостного распада белков (индол, скатол, метан, сероводород) и продукты брожения углеводов. При дисбактериозе нормальная микрофлора (лактобациллы, бифидобактерии, кишечная палочка) замещается патогенными бактериями (шигеллы, сальмонеллы). Токсины пищи и бактерий вызывают катаральное воспаление слизистой оболочки толстой кишки. В патогенезе определенную роль играют нарушения нейрогуморальной регуляции моторики.

Клиника. Спастическая боль в животе, хронические запор или диарея, болезненные тенезмы, метеоризм, анорексия, тошнота, рвота.

Основные принципы фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Средства этиотропной терапии (при вздутии живота) – противомикробные средства – рифаксимин; пробиотики – энтерол.

2. Средства патогенетической и симптоматической терапии:

1) при спазме кишечника:

а) М-холиноблокаторы – гиосцина бутилбромид;

б) миотропные спазмолитики – пинаверия бромид, мебеверин.

2) при гипо- гиперкинетических состояниях кишечника – тримебутин;

3) при запоре – слабительные средства – макрогол, лактолоза, мукофальк;

4) при диарее – лоперамид, висмута трикалия дицитрат, смектит диоктаэдрический, энтерол;

5) при депрессивном синдроме – антидепрессанты – амитриптилин;

б) средства комплексного действия из растительного сырья – иберогаст (состав: жидкие экстракты иберийки, дягиля, ромашки, тмина, расторопши, Melissa, мяты, чистотела, солодки).

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ – *инфекционное заболевание печени вирусного генеза с воспалением и некрозом печеночной ткани, но с сохранением дольковой структуры печени.*

Этиология. Вирус А вызывает эпидемический (инфекционный) гепатит. Пути передачи инфекции – фекально-оральный и воздушно-капельный. Вирусы 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 общепаразитарных симптомов (преджелтушный период). Затем наступает печеночная (паренхиматозная) фаза, когда вирус вызывает воспаление с инфильтрацией печени лимфоцитами и макрофагами. Эти клетки выделяют интерлейкины и другие иммунные факторы, индуцирующие некроз гепатоцитов.

Клиника гепатита А. Инкубационный период – 2—4 недели. Преджелтушный период: болезнь начинается внезапно симптомами интоксикации (повышение температуры выше 38⁰С, 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. Выздоровление медленное, у 5—10 % больных развивается хронический гепатит.

Гепатит С отличается мягким течением, возможны его стертые и безжелтушные формы. Однако у 75 % пациентов возникает переход в хроническую форму.

Основные принципы фармакотерапии вирусного гепатита. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Средства этиотропной терапии – противовирусные средства при острых и хронических гепатитах В и С – нуклеозиды – *рибавирин, ламивудин, энтекавир, телбивудин.*

2. Средства этиотропной и патогенетической терапии – препараты *интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегинтерферон альфа-2а, пегинтерферон альфа-2b.*

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, лекарственных, аллергических факторов, прием алкоголя, заболевания желудочно-кишечного тракта и желчного пузыря.

Патогенез. 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. 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.

Основные принципы фармакотерапии токсического гепатита. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению,

особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств патогенетической терапии.

1. Средства детоксикации – лактоулоза.

2. Гепатозащитные средства – фосфолипиды, фосфоглив (фосфолипиды+натрия глицирризинат), расторопши пятнистой плодов экстракт, адеметионин, орнитин, тиоктовая кислота.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ – хроническое прогрессирующее заболевание с выраженным фиброзом и некрозом печеночной ткани, нарушением дольковой структуры органа, сопровождающееся печеночной недостаточностью и портальной гипертензией.

Этиология. Цирроз печени возникает как исход аутоиммунного гепатита, гепатита В и С, холестаза (билиарный цирроз), гемохроматоза (пигментный цирроз).

Патогенез. Морфологическое понятие цирроза включает дистрофию и некроз гепатоцитов, узловую регенерацию, диффузное разрастание соединительной ткани, перестройку паренхимы и сосудистой системы, что в совокупности ведет к нарушению дольковой структуры печени.

Клиника. Боль в правом подреберье, астеновегетативный синдром, диспепсия, желтуха, увеличение печени и селезенки. Осложнения: асцит (скопление жидкости в брюшной полости) вследствие портальной гипертензии, гипоальбуминемии и электролитных расстройств на фоне повышенной секреции альдостерона и его замедленной инактивации в гепатоцитах; пищеводно-желудочные кровотечения, анемия; энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит, трансформация в рак.

Основные принципы фармакотерапии хронического цирроза печени. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. При аутоиммунном циррозе (или гепатите) – средства патогенетической терапии – препараты глюкокортикоидных гормонов – преднизолон, метилпреднизолон, иммунодепрессанты – азатиоприн.

2. При циррозе вирусного генеза В и С – средства этиотропной терапии (см. гепатит).

3. При билиарном циррозе – средство патогенетической терапии – урсодезоксихолевая кислота.

ХОЛЕЦИСТИТ – острое или хроническое воспаление стенки желчного пузыря, чаще бактериального генеза, сопровождающееся нарушением моторики органа и оттока желчи, ведущими к образованию камней в билиарной системе (калькулезный холецистит).

Этиология и патогенез. Воспалительный процесс в желчном пузыре развивается в результате проникновения инфекции гематогенным, лимфогенным или восходящим (из кишечника) путями. Инфицирование желчного пузыря вызывают патогенные штаммы кишечной палочки, энтерококки, стрептококки, стафилококки, реже – синегнойная палочка и протей. 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. Длительность – от нескольких дней до 2 месяцев.

Клиника хронического холецистита. 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. Появляется опасность болевого шока.

Основные принципы фармакотерапии холецистита. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Средства этиотропной терапии: противомикробные средства – *цефоперазон, доксициклин, кларитромицин, ко-тримоксазол, ципрофлоксацин*.
2. Средства патогенетической терапии:
 - 1) прокинетики – *метоклопрамид, домперидон*;
 - 2) спазмолитики – *гиосцина бутилбромид, дротаверин, мебеверин*;
 - 3) желчегонные средства – аллохол, фламин, *гимекромон*; столбики с рыльцами кукурузы, холензим, холосас;
 - 4) полиферментные средства – *панкреатин*.

ЖЕЛЧЕКАМЕННАЯ 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.

Соответствие непатентованных международных названий (МНН) и торговых названий ЛС

<i>МНН</i>	Торговые названия	<i>МНН</i>	Торговые названия
<i>Адеметионин</i>	Гептрал	<i>Орнитин</i>	Гепта-мерц
<i>Азатиоприн</i>	Имуран	<i>Пантопразол</i>	Контролок
<i>Амоксициллин</i>	Флемоксин солютаб	<i>Пинаверия бромид</i>	Дицетел
<i>Будесонид</i>	Буденофальк	<i>Рабепразол</i>	Парият
<i>Висмута трикалия дицитрат</i>	Де-нол	<i>Ранитидин</i>	Зантак, ранисан
<i>Гиосцина бутилбромид</i>	Бускопан	<i>Рибавирин</i>	Рибамидил, ребетол
<i>Гимекромон</i>	Одестон	<i>Панкреатин</i>	Креон, мезим форте
<i>Доксициклин</i>	Юнидокс солютаб	<i>Рифаксимин</i>	Альфа нормикс
<i>Домперидон</i>	Мотилиум	<i>Силибинин</i>	Карсил
<i>Пегинтерферон альфа-2а</i>	Пегасис	<i>Смектит диоктаэдрический</i>	Смекта
<i>Пегинтерферон альфа-2b</i>	Пегинтрон	<i>Сукральфат</i>	Вентер
<i>Итоприд</i>	Ганатон	<i>Тиоктовая кислота</i>	Липоевая кислота, Тиогамма
<i>Интерферон альфа-2</i>	Роферон	<i>Телбивудин</i>	Себиво
<i>Интерферон альфа-2b</i>	Интрон а	<i>Тримебутин</i>	Тримедат
<i>Кларитромицин</i>	Клацид, фромилид	<i>Урсодезоксихолевая кислота</i>	Урсофалк
<i>Ламивудин</i>	Зеффикс	<i>Фамотидин</i>	Квамател
<i>Лансопразол</i>	Ланзап	<i>Фосфолипиды</i>	Эссенциале н
<i>Лоперамид</i>	Имодиум	<i>Цефотаксим</i>	Клафоран
Макрогол	Форлакс	<i>Цефтазидим</i>	Фортум
<i>Мебеверин</i>	Дюспаталин	<i>Цефоперазон</i>	Цефобид
<i>Метоклопрамид</i>	Реглан, церукал	<i>Цефуроксим</i>	Зинацеф, кетоцеф
<i>Метронидазол</i>	Трихопол, флагил	<i>Ципрофлоксацин</i>	Ципролет
<i>Низатидин</i>	Аксид	<i>Эзомепразол</i>	Нексиум

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 повышается 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.

Основные принципы фармакотерапии желчекаменной болезни. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Средства патогенетической терапии: холелитические средства (урсодезоксихолевая кислота).

2. Средства патогенетической и симптоматической терапии при желчной колике – М-холиноблокаторы – гиосцина бутилбромид, миотропные спазмолитики – мебеверин.

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Сравнительная характеристика слабительных средств для лечения синдрома раздраженного кишечника. В задании обосновать формулярный перечень ЛС этой группы.

2. Сравнительная характеристика полиферментных средств.

3. Список безрецептурного и рецептурного отпуска ЛС, предназначенных для терапии заболеваний ЖКТ.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Список обязательных лекарственных средств

1. **Висмута трикалия дицитрат** (Bismuthate tripotassium dicitrate) – таблетки по 0,12. ТД: 0,12 3 раза в день за полчаса до еды и 4-й раз спустя 2 часа после еды перед сном.

2. Гиосцина бутилбромид (Hyoscine butylbromide) – таблетки, покрытые оболочкой и суппозитории ректальные по 0,01. ТД: внутрь, ректально 0,01—0,02 3 раза в сутки.

3. **Кларитромицин** (Clarithromycin) – таблетки по 0,25. ТД: 0,5 каждые 12 часа до еды.

4. Маалокс (Maalox) – официальные таблетки, суспензия во флаконах по 250 мл. ТД: 1–2 таблетки или 1 столовая ложка суспензии через 60—90 минут после еды и на ночь.

5. Метоклопрамид (Metoclopramide) – таблетки по 0,01; 0,5 % раствор в ампулах по 2 мл. ТД: внутрь 0,01 3 раза в день до еды; в мышцы, в вену 0,01–0,02 1—3 раза в день.

6. Панкреатин (Pancreatinum) – официальные таблетки, покрытые оболочкой. ТД: 1—2 таблетки в начале приема пищи, не разжевывая.

7. **Омепразол** (Omeprazole) – капсулы по 0,02. ТД: 0,02 2 раза в день (утром и вечером).

8. Ранитидин (Ranitidine) – таблетки по 0,15. ТД: 0,15–0,3 2 раза в день (утром и на ночь).

9. Фламин (Flaminum) – таблетки по 0,05. ТД: внутрь 0,05 3 раза в день за 15 минут до еды.

10. Цефоперазон (Cefoperazone) – порошок во флаконах по 0,5. ТД: 0,5 каждые 8–12 часа в мышцы, вену, предварительно растворив содержимое флакона в прилагаемом растворителе.

11. **Эссенциале** (Essentiale) – официальный препарат в капсулах и в ампулах по 5 и 10 мл. ТД: внутрь 2 капсулы 3 раза в день до еды, в вену капельно 10–20 мл в 200 мл 5 % раствора глюкозы.

**Примечание: здесь и далее жирным шрифтом выделены ЛС для обязательного запоминания.*

Задание 2. Фармакотерапевтические вопросы.

Выписать в рецептах, используя список обязательных препаратов, обосновав выбор лекарственных средств:

1. Антибиотик для лечения язвенной болезни.
2. Противогистаминное средство для лечения язвенной болезни.
3. Блокатор протонного насоса для лечения язвенной болезни.
4. Средство, снижающее секрецию соляной кислоты, для лечения язвенной болезни.
5. Средство гастропротективного действия для лечения язвенной болезни.
6. Противорвотное средство для лечения язвенной болезни.
7. Прокинетики для лечения язвенной болезни.
8. Средство симптоматической терапии язвенной болезни.
9. Средство при язвенной болезни с выраженным болевым синдромом.
10. Средство, улучшающее метаболизм печени, для лечения хронического гепатита.
11. Антибиотик для лечения холецистита.
12. Желчегонное и гепатозащитное средство для лечения холецистита.
13. Средство, стимулирующее секрецию желчи, для лечения холецистита.
14. Средство для купирования желчной колики.
15. Полиферментное средство для лечения хронического холецистита.
16. Средство для улучшения оттока желчи при холецистите.
17. Средство при спазмах в кишечнике.
18. Средство для лечения токсического гепатита.

Задание 3. Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену:

аллохол, мебеверин, доксицилин, домперидон, энзистал, фосфоглив, низатидин, гимекромон, сукральфат, панзинорм, гевискон, амоксициллин, пинаверия бромид, итоприд, силибинин, париет, фамотидин, ципрофлоксацин.

Задание 4. Совместить МНН и торговое название ЛС, пользуясь списком.

Список ЛС: пегинтерферон альфа-2b, пинаверия бромид, лизалак, флемоксин солютаб, дюфалак, альфа нормикс, париет, имуран, итоприд, телбивудин, цефтазидим.

МНН	Торговое наименование
1. Амоксициллин	1.
2.	1. Ганатон
3. Лактулоза	1. 2.
4. Азатиоприн	1.
5.	1. Фортум
6.	1. Дицетел
7. Рабепразол	1.
8. Рифаксимин	1.
9.	1. Себиво
10.	1. Пегинтрон

Задание 5. Определить ЛС терапии язвенной болезни (1—7)

Фармакологическое действие препаратов 1—7	1	2	3	4	5	6	7
Подавление факторов агрессии:							
<i>Helicobacter pylori</i>	+++					++	
Соляной кислоты		++	++	+++	+		
Пепсина		+			+		
Потенцирование факторов защиты:							
Простагландинов		+		+	++	++	+++
Секреции бикарбоната		+				+	+
Блокада							

H ₂ -рецепторов гистамина		+				
Протонной помпы				+		

1. Проконсультировать коллег провизоров о рациональном выборе 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.

2. Предложить и обосновать рациональные комбинации средств терапии язвенной болезни.

Задание 6. 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 функцию медиаторов:						
ацетилхолина						++
серотонина			+			
дофамина			+	++		
опиоидов					++	

Используя таблицу, проконсультировать провизоров первого стола о рациональном выборе лекарственных средств для лечения:

- синдрома раздраженного кишечника, сопровождающегося спазмом гладкой мускулатуры;
- синдрома раздраженного кишечника, сопровождающегося диареей;
- синдрома раздраженного кишечника, сопровождающегося гипомоторикой;
- синдрома раздраженного кишечника, сопровождающегося дисбактериозом;
- синдрома раздраженного кишечника, сопровождающегося интоксикацией.

Задание 7. 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	+	++	++	++		
Аутоиммунное воспаление		+	+++	+++		
Нарушение синтеза белка		+		++		
Микстозная инфекция желчного пузыря					+++	
Застой желчи						+++

Используя таблицу, проконсультировать провизоров первого стола о рациональном выборе лекарственных средств для лечения:

- хронического вирусного гепатита;
- аутоиммунного цирроза печени;
- билиарного цирроза печени;
- некалькулезного холецистита (без желчекаменной болезни).

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

Задание 8. Составить таблицу и обосновать выбор препаратов.

Заболевания ЖКТ	Этиология	Патогенез	Средства терапии		
			этиотропной I ряда	патогенетической I ряда	симптоматической
Язвенная болезнь					
Вирусный гепатит					
Токсический гепатит					
Аутоиммунный цирроз					
Холецистит					
Желчекаменная болезнь					
Синдром раздраженного кишечника					

Задание 9. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

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

Средства для лечения язвенной болезни	Средства для лечения синдрома раздраженного кишечника
Средства базисной 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, цианокобаламин, пегасис, интрон А, аллохол, одестон, ципрофлоксацин, цефотаксим, цефоперазон, клацид, рибавирин

Средства для лечения гепатита	Средства для лечения холецистита
Средства первого ряда при вирусной природе гепатита:	Этиотропные средства для лечения холецистита, вызванного кишечной палочкой:
Препараты интерферона	Средства выбора при сопутствующей тахиаритмии:
Пролонгированного действия:	Не метаболизируется и на 70 % выводится с желчью:

Задание 10. Анализ комбинированного назначения лекарственных средств.

Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|---------------------------|------------------------------|
| 1. зантак + маалокс | 8. преднизолон + азатиоприн |
| 2. де-нол + флагил | 9. пегинтрон + рибавирин |
| 3. де-нол + фосфалюгель | 10. преднизолон + диклофенак |
| 4. реглан + сульпирид | 11. лактулоза + эссенциале |
| 5. но-шпа + промедол | 12. клацид + метронидазол |
| 6. мотилиум + платифиллин | 13. сайтотек + вентрисол |
| 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. Почему основная тактика лечения синдрома раздраженного кишечника является синдромологической?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ОСНОВНОЙ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ
 - 1) *Helicobacter pylori*
 - 2) хронический стресс
 - 3) повышение тонуса блуждающего нерва
 - 4) дефекты питания
 - 5) вредные привычки
2. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА
 - 1) аутоиммунное воспаление печени
 - 2) воспаление с сохранением дольковой структуры печени
 - 3) воспаление с потерей дольковой структуры печени
3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА
 - 1) мебеверин
 - 2) маалокс
 - 3) эссенциале
 - 4) мукофальк
 - 5) париет
4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ
 - 1) ренни
 - 2) лосек
 - 3) клацид
 - 4) метронидазол
 - 5) де-нол
5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛОГ АЛЛОХОЛА
 - 1) но-шпа
 - 2) маалокс
 - 3) ланзап
 - 4) фламин

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1. Пациенту с язвенной болезнью желудка были назначены омез и сайтотек. Через 10 дней терапии боль в желудке уменьшилась, однако при эндоскопическом обследовании обнаружена незарубцевавшаяся язва.

Внести необходимые коррективы в фармакотерапию для получения полной ремиссии.

Задача №2. В гастроэнтерологическое отделение поступил больной с острым калькулезным холециститом, в анамнезе которого – хронический гепатит. Больному показана холецистэктомия. Перед операцией необходимо провести антибиотикопрофилактику. В отделении имеются доксициклин, кларитромицин, клафоран, цефоперазон.

1. Провести рациональный выбор ЛС.
2. Предложить другие дополнительные средства фармакотерапии в предоперационном периоде.

Задача №3. У больного, страдающего хроническим холециститом, при рентгеноскопии были обнаружены известковые камни в желчном пузыре.

1. *Предложить тактику ведения этого пациента.*

2. *Оценить возможность назначения аллохола, урсодезоксихолевой кислоты.*

Задача №4. Больному острым вирусным гепатитом были назначены роферон А 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 роферона-А – пегинтрон, вместо рибавирина – энтекавир.

Примите участие в экспертизе проведенной фармакотерапии.

Занятие 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ 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. Основной механизм 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 ротавируса в организм в первые сутки он обнаруживается в эпителиоцитах двенадцатиперстной и в верхнем отделе тонкой кишки. Инфицирование ротавирусом зависит от состояния рН 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 рН 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°C, сильные схваткообразные боли в эпигастриальной 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 анорек-

сии 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.

Основные принципы фармакотерапии ротавирусной инфекции. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств этиотропной терапии – противовирусные ЛС – интерферон альфа-2, кипферон, тилорон, меглюмина акридонацетат.

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°C, 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-му 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-й 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 вибриононосителем (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 пуль-

са, 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.

Основные принципы фармакотерапии инфекционных заболеваний ЖКТ. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Средства этиотропной терапии брюшного тифа, бактериальной дизентерии и генерализованного сальмонеллеза – антибактериальные ЛС: ампициллин, амоксициллин, цефтриаксон, цефотаксим, цефиксим, хлорамфеникол, тетрациклин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин, ко-тримоксазол.

2. Дополнительно для этиотропной терапии:

1) дизентерии – азитромицин, норфлоксацин, полимиксин М, рифаксимин, фталилсульфатиазол, фуразолидон, нифурател;

2) брюшного тифа – цефепим, фуразолидон, нифурател.

3. Антибактериальные ЛС терапии холеры – доксциклин, ко-тримоксазол, ципрофлоксацин.

4. Средства патогенетической терапии инфекционных заболеваний ЖКТ:

1) дезинтоксикационные средства – повидон+декстроза (глюконеодез), калия хлорид+кальция хлорид+натрия гидрокарбонат+натрия хлорид+повидон 8 тыс. (неогемодез), декстран, повидон, полисорб, смектит диоктаэдрический;

2) корректоры водно-солевого равновесия – кальция хлорид+калия хлорид+натрия хлорид (раствор Рингера), натрия ацетат + натрия хлорид (дисоль), калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (трисоль), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (ацесоль), декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия ацетат (регидрон).

5. Средства симптоматической терапии инфекционных заболеваний ЖКТ:

1) жаропонижающие ЛС – ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, метамизол-натрия, парацетамол;

2) спазмолитические ЛС – метамизол-натрия + питофенон + фенпивериния бромид (брал), дротаверин, мебеверин, платифиллин.

6. Средства, нормализующие пищеварение:

1) полиферментные средства – панкреатин, гемицеллюлоза + желчи компоненты + панкреатин (фестал);

2) витаминные средства – аскорбиновая кислота, ретинол, рутозид, тиамин;

3) эубиотики, пребиотики и пробиотики – бифидумбактерии бифидум, кишечные палочки, лактобактерии ацидофильные, бифидумбактерии бифидум + кишечные палочки (бификол), лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (аципол), лактобактерии лонгум + энтерококкус фециум (бифиформ), бифидобактерии + лактобактерии (флорин форте), бифидумбактерии бифидум + лизоцим (бифилиз), бактисубтил.

Соответствие международных непатентованных названий (МНН) и торговых названий ЛС

МНН	Торговое название	МН	Торговое название
<i>Азитромицин</i>	Сумамед	<i>Норфлоксацин</i>	Нолицин
<i>Амоксициллин</i>	Флемоксин солютаб	<i>Панкреатин</i>	Панзинорм форте, панцитрат
<i>Ампициллин</i>	Зетсил	<i>Парацетамол</i>	Панадол, тайленол
<i>Бифидумбактерии бифидум</i>	Бифидумбактерин, пробифор	<i>Повидон</i>	Энтеродез
<i>Декстран</i>	Реополиглюкин	<i>Рутозид</i>	Венорутон, рутин
<i>Доксициклин</i>	Вибрамицин	<i>Смектит диоктаэдрический</i>	Смекта
<i>Дротаверин</i>	Но-шпа	<i>Спарфлоксацин</i>	Спарфло
<i>Ибупрофен</i>	Нурофен	<i>Тилорон</i>	Амиксин
<i>Интерферон альфа-2</i>	Виферон	<i>Фталилсульфатиазол</i>	Фталазол
<i>Кислота ацетилсалициловая</i>	Аспирин	<i>Хлорамфеникол</i>	Левомецетин
<i>Кишечные палочки</i>	Колибактерин сухой	<i>Цефепим</i>	Максипим
<i>Лактобактерии ацидофильные</i>	Лактобактерин, ацилакт	<i>Цефиксим</i>	Супракс
<i>Мебеверин</i>	Дюспаталин	<i>Цефотаксим</i>	Клафоран
<i>Меглюмина акридонацетат</i>	Циклоферон	<i>Цефтазидим</i>	Фортум
<i>Метамизол натрия</i>	Анальгин, баралгин	<i>Цефтриаксон</i>	Роцефин, офтрамакс
<i>Нифурател</i>	Макмирор	<i>Ципрофлоксацин</i>	Ципробай, ципролет

7. Значение бактериофагов (дизентерийный, брюшно-тифозный, сальмонеллезный, интести-бактериофаг) в терапии и профилактики кишечных инфекций.

8. Роль провизора в эффективной и безопасной терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Рецептурный и безрецептурный отпуск лекарств указанного профиля.

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Значение пребиотиков, пробиотиков и симбиотиков (колибактерин, бификол, лактобактерин, аципол, линекс, гастрофарм, бифидумбактерин, ацилакт, пробиформ, бифиформ, бифилиз) в терапии кишечных инфекций.

2. Значение бактериофагов (дизентерийный поливалентный, брюшно-тифозный, сальмонеллезный, интести-бактериофаг) для лечения и профилактики кишечных инфекций.
3. Рецептурный и безрецептурный отпуск ЛС, предназначенных для лечения инфекционных заболеваний ЖКТ.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Список обязательных лекарственных средств

1. **Ампициллин** (Ampicillin) – таблетки по 0,5. ТД: внутрь 0,75 каждые 6 часа до еды.
2. **Ацесоль** (Acesolum) – флаконы по 200 и 400 мл. ТД: внутривенно капельно 400 мл 1 раз в день.
3. **Доксициклин** (Doxycycline) – капсулы по 0,1; таблетки, покрытые оболочкой по 0,1; ампулы по 0,1. ТД: внутрь в первые сутки 0,1 каждые 12 часов, в последующие по 0,1 каждые 24 часа после еды; в вену капельно по 0,1–0,2 каждые 24 часа, растворив содержимое ампулы в 1000 мл физиологического раствора натрия хлорида.
4. **Дротаверин** (Drotaverine) – таблетки по 0,04; 2 % раствор в ампулах по 2 мл. ТД: внутрь 0,04–0,08 2–3 раза в день; в мышцы 0,04–0,08 1–3 раза в день; в вену медленно 0,04–0,08 в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день.
5. **Ибупрофен** (Ibuprofen) – таблетки по 0,2. ТД: внутрь 0,2 – 0,4 до 3 раза в день.
6. **Интерферон альфа-2** (Interferon alfa-2) – суппозитории ректальные 1 млн МЕ. ТД: ректально по 1 млн МЕ каждые 12 часа в течение 10 суток.
7. **Ко-тримоксазол** (Co-Trimoxazole) – официальные таблетки. ТД: внутрь по 2 таблетки каждые 12 часа после еды.
8. **Неогемодез** (Neohaemodesum) – флаконы по 200 и 400 мл. ТД: внутривенно капельно до 300–500 мл 1 раз в день.
9. **Нифурател** (Nifuratel) – таблетки по 0,2. ТД: внутрь 0,2–0,4 2–3 раза в сутки после еды.
10. **Панкреатин** (Pancreatinum) – таблетки в оболочке. ТД: внутрь по 1–2 таблетке 3 раза в день за 10 минут до еды или во время еды.
11. **Цефтриаксон** (Ceftriaxon) – флаконы по 1,0. ТД: в мышцу или вену 1,0 каждые 24 часа, растворив содержимое флакона в 3,5 мл прилагаемого растворителя.
12. **Ципрофлоксацин** (Ciprofloxacin) – таблетки, покрытые оболочкой по 0,25; 0,5 и 0,5 % раствор во флаконах по 100 мл. ТД: внутрь 0,5–0,75 каждые 12 часа вне зависимости от приема пищи; в вену медленно каждые 12 часов по 0,5.

Задание 2. Фармакотерапевтические вопросы.

Выписать в рецептах, используя список обязательных препаратов, обосновав выбор лекарственных средств

1. Антибиотик для лечения дизентерии.
2. Антибиотик для лечения брюшного тифа.
3. Антибиотик для лечения холеры.
4. Синтетическое 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. Полусинтетический антибиотик пенициллинового ряда для лечения дизентерии.
9. Производное фторхинолона для лечения инфекционных заболеваний ЖКТ.
10. Синтетическое 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. Средство этиотропной терапии для лечения ротавирусной инфекции.
14. Средство, регулирующее водно-солевое равновесие при инфекционных заболеваниях ЖКТ.
15. Антибиотик группы цефалоспоринов для лечения тяжелых кишечных инфекций.
16. Средство симптоматической терапии при инфекционных заболеваниях ЖКТ.
17. Спазмолитик миотропного действия при болях в кишечнике.
18. Средство патогенетической терапии при инфекционных заболеваниях ЖКТ.

Задание 3. Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: амоксициллин, глюконеодез, дисоль, кипферон, кислота ацетилсалициловая, мебеверин, парацетамол, платифиллин, полимиксин М, реополиглюкин, спарфлоксацин, тетрациклин, фестал, фталилсульфатазол, фуразолидон, хлорамфеникол, цефепим, цефотаксим.

Задание 4. Совместить МНН и торговое название ЛС, пользуясь списком. Список ЛС: ацилакт, вибрамицин, мебеверин, интерферон альфа-2, лактобактерин, офрмакс, панзинорм форте, панцитрат, роцефин, сифлокс, тилорон, цефтазидим, циклоферон, ципробай.

МНН	Торговое название ЛС
1. Доксциклин	1.
2.	1. Дюспаталин
3. Панкреатин	1. 2.
4. Ципрофлоксацин	1. 2.
5.	1. Амиксин
6. Цефтриаксон	1. 2.
7. Лактобактерии ацидофильные	1. 2.
8.	1. Виферон
9.	1. Фортум
10. Меглюмина акридоначетат	1.

Задание 5. Заполнить таблицу 1.

Таблица 1

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:

- а) какие сходные звенья патогенеза имеют указанные заболевания?
- б) какие симптомы заболевания позволят поставить дифференцированный диагноз?

Задание 6. При оформлении в аптеке уголка информации для врачей систематизируйте сведения о нежелательных побочных эффектах антибактериальных и противовирусных ЛС, заполнив таблицу 2.

Таблица 2

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

Группа ЛС	Аллергические реакции	Раздражающее действие	Нарушение функции		Гематоксичность	Нейротоксичность	Терапевтическое действие	Дисбактериоз	Фотосенсибилизация
			печени	почек					
Сульфаниламиды									
Аминопенициллины									
Цефалоспорины									
Нитрофураны									
Рифамицины									
Тетрациклины									
Хлорамфеникол									
Полимиксины									
Фторхинолоны									
Интерфероны									

Примечание к таблице 2: (+) – положительный эффект, (⊖) – отрицательный эффект.

Ответить на вопросы к таблице 2:

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 7. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. Средства фармакотерапии инфекционных заболеваний ЖКТ: панadol, бификол, лактасоль, ампициллин, хлорамфеникол, фестал, ципрофлоксацин, неогемодез, фортум, ацесоль, фуразолидон, бисептол.

Средства этиотропной терапии:	Средства патогенетической и симптоматической терапии:
Антибиотики:	Плазмозамещающие жидкости:
Препарат выбора для лечения генерализованного сальмонеллеза:	ЛС с выраженным дезинтоксикационным действием:

2. Средства этиотропной терапии инфекционных заболеваний ЖКТ: виферон, доксициклин, амиксин, циклоферон, ко-тримоксазол, ципрофлоксацин, кипферон.

ЛС для лечения ротавирусной инфекции:	Средства для лечения холеры:
Препараты интерферона:	Имеются парентеральные лекарственные формы:
Содержит иммуноглобулин: кипферон	Антибиотик:

Задание 8. Анализ комбинированного назначения ЛС. Указать возможные механизмы их взаимодействия и его клиническое значение:

1. доксициклин + фталазол;	8 амоксициллин + доксициклин;
2. левомецетин + бактрим;	9. хлорамфеникол + тетрациклин;
3. ампициллин + фуразолидон;	10. левомецетин + интестибактериофаг
4. тетрациклин+доксициклин;	11. тилорон + виферон

5. полимиксин + колибактерин сухой;	12. виферон + регидрон
6. цефтриаксон + ацесоль	13. кипферон + виферон
7. цефтазидим + амоксициллин	14. фестал + ацилакт

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что такое 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?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
 - 1) тахикардия
 - 2) гипотензия
 - 3) рвота
 - 4) диарея
 - 5) лихорадка
 - 6) отеки
2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
 - 1) фуразолидон
 - 2) панкреатин
 - 3) дротаверин
 - 4) мезим
 - 5) доксициклин
3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ХОЛЕРЫ
 - 1) фталлилсульфатиазол
 - 2) доксициклин
 - 3) ципрофлоксацин
 - 4) брал
4. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛОГ НЕОГЕМОДЕЗА
 - 1) рутозид
 - 2) повидон+декстроза
 - 3) бифилиз
 - 4) декстран
5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
 - 1) парацетамол

- 2) кипферон
- 3) нурофен
- 4) повидон

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1. В детскую инфекционную больницу поступил ребенок 3 лет. Наблюдаются слабость, повторная рвота, диарея, кал зеленого цвета с кислым запахом, живот вздут, температура тела 38°C , слабые катаральные проявления: гиперемия слизистой горла, кашель. Поставлен диагноз – ротавирусная инфекция.

1. На основе знания патогенеза объяснить симптомы заболевания.
2. Предложить адекватную терапию.
3. Указать виды фармакотерапии.

Задача №2. В клинику поступил больной, 20 лет, на 7-й день болезни с жалобами на головную боль, повышенную температуру ($39,6^{\circ}\text{C}$), общую слабость, отсутствие аппетита. Кожа бледная, сыпь, губы сухие, язык утолщен, обложен грязно-серым налетом, стул частый, жидкий в виде горохового супа. Живот умеренно вздут, печень и селезенка увеличены. Поставлен диагноз – брюшной тиф.

1. На основе знания патогенеза объяснить симптомы заболевания.
2. Предложить адекватную терапию.
3. Указать виды фармакотерапии.

Задача №3. Больной, 39 лет, поступил в стационар на 3-й день болезни с жалобами на сильные, схваткообразные боли внизу живота, тошноту, отсутствие аппетита, тенезмы и частый стул с примесью слизи и крови до 12 раз в сутки. Температура 38°C , кожные покровы сухие, язык обложен белым налетом, живот умеренно вздут, болезненный. Больному поставлен диагноз – дизентерия.

1. На основе знания патогенеза объяснить симптомы заболевания.
2. Предложить адекватную терапию и указать рациональные комбинации средств этиотропной терапии.

Задача №4. 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. На основе знания патогенеза объяснить симптомы заболевания.
2. Предложить адекватную терапию, указать ее возможные осложнения и способы их коррекции.

Задача №5. В инфекционное отделение доставлен больной в крайне тяжелом состоянии. Отмечались общая синюшность кожных покровов, резкая сухость слизистых, западение глазных яблок и заострившиеся черты лица, резкое снижение тургора кожи. Кожные покровы холодные, покрыты липким потом. Температура тела $35,4^{\circ}\text{C}$, одышка, частота сердечных сокращений 130 в минуту, живот вздут, безболезненный. Поставлен диагноз – холера.

1. На основе знаний патогенеза объяснить симптомы заболевания.
2. Предложить адекватную терапию.
3. Указать виды фармакотерапии
4. Отметить осложнения фармакотерапии и способы их коррекции.

Задача №6. Больной перенес дизентерию. В течение 10 дней он принимал ампициллин. Симптомы заболевания исчезли, лабораторный анализ подтвердил эффективность лечения. Однако больной жаловался на понижение аппетита, неприятный вкус во рту, запоры, метеоризм, снижение работоспособности.

1. Объяснить причину указанных симптомов.
2. Предложить адекватную терапию.

Занятие 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ 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

ЦИСТИТ – *инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевого пузыря*. 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, боль в области пузыря, возможны недомогание, слабость, субфебрильная температура, моча мутная (много лейкоцитов), 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 к оттоку мочи из почек и мочевого пузыря, сопутствующих заболеваний, утяжеляющих течение инфекции) и осложненный пиелонефрит (возникает у больных с различными обструктивными уропатиями – 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. 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, кариса, пневмонии, мастита).

Патогенез. 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 межуточной 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-му 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 как в корковом, так и мозговом веществе почки происходит разрастание грануляционной ткани, образуется рубец.

Клиника. Повышение температуры до 38–40°C, 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.

Использование трав в период активности процесса существенно не влияет на бактериурию, только улучшает уродинамику. В период стихания процесса фитотерапия оказывает противовоспалительное действие, может сочетаться с антибактериальными препаратами и отдельно в качестве поддерживающей многомесячной терапии. Для расширения спектра действия целесообразно применять сборы: в периоды стойкой ремиссии можно ограничиться сборами из 2–4 растений, при угрозе обострения применяют многокомпонентные сборы из 6–7 и более растений. В пищу следует включать в любом виде ягоды клюквы, брусники, черники, лесной земляники, черной смородины, морковь, свеклу, тыкву, петрушку, укроп, в сезон – арбузы и дыни.

Таблица 1

Антибактериальная терапия инфекций мочевых путей

Диагноз	Средства выбора	Альтернативные средства
Цистит	Фосфомицин, фуразидин Норфлоксацин, амоксициллин/клавулановая кислота Цефалоспорины III поколения	Фторхинолоны (кроме норфлоксацина) Нитрофурантоин
Неосложненный пиелонефрит	Цефалоспорины III поколения, Норфлоксацин	Фторхинолоны (кроме норфлоксацина), амоксициллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам
Осложненный Пиелонефрит	Цефалоспорин III поколения+ Аминогликозид Фторхинолоны Цефалоспорины IV поколения Карбапенемы Ампициллин+аминогликозид	Амоксициллин/клавулановая кислота Ампициллин/сульбактам Цефоперазон/сульбактам Тикарциллин/клавулановая кислота Пиперациллин/тазобактам
Цистит у Беременных	Фосфомицин однократно Цефиксим	Амоксициллин Нитрофурантоин
Пиелонефрит у беременных	Цефалоспорины Амоксициллин/клавулановая кислота	Азтреонам, гентамицин

Таблица 2

Лекарственные растения, применяемые при инфекциях мочевых путей

Название растения	Фармакологическое действие			
	мочегонное	антибактериальное	вяжущее	гемостатическое
Цветки алтея	-	++	-	-
Лист брусники	++	++	-	-
Цветки бузины черной	++	+	+	-
Девясил	++	+	-	+
Трава зверобоя	+	+++	++	+
Кукурузные рыльца	++	++	+	+
Листья крапивы	+	++	+	+++
Корень дягиля	++	-	-	-
Листья и почки березы	++	-	-	-

Побеги почечного чая	+++	-	-	-
Трава хвоща полевого	+++	+	+	++
Лист толокнянки	+++	++	+	-
Цветки василька	++	+	-	-
Ягоды клюквы	+	++	-	-
Лист земляники	+	-	+	++
Ягоды рябины	+	+	-	++

Фармакотерапия инфекций мочевых путей. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

1. Средства этиотропной терапии инфекций мочевых путей:

1) антибиотики – амоксициллин/клавулановая кислота, цефиксим, цефтибутен;

2) фторхинолоны – норфлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин;

3) дополнительно при цистите:

♦ лекарственные средства для внутривезикулярных инстилляций – стерильный 0,9 % раствор натрия хлорида, хлоргексидин, протаргол, амфотерицин В;

♦ средства системного действия – фосфомицин, фуразидин, нитрофурантоин, монурель превицист;

4) дополнительно при пиелонефрите – амикацин, гентамицин, нетилмицин, моксифлоксацин, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефепим, имипенем/циластатин, дорипенем, меропенем, эртапенем, ампицилин/сульбактам, азтреонам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавулановая кислота.

2. Средства патогенетической терапии инфекций мочевых путей. Выбор средств в зависимости от локализации и тяжести процесса:

1) иммуностропные средства – азоксимер, гепон, иммуномакс, солкоуровак, уро-ваксом;

2) препараты системной энзимотерапии – вобэнзим;

3) дополнительно при пиелонефрите:

♦ лекарственные средства, улучшающие микроциркуляцию – гепарин натрия, дипиридамол, пентоксифиллин, рутозид;

♦ мочегонные средства – фуросемид.

3. Средства симптоматической терапии:

1) нестероидные противовоспалительные средства – диклофенак, ибупрофен;

2) спазмолитики – дротаверин, папаверин, платифиллин, троспия хлорид.

4. Растительные лекарственные средства при инфекциях мочевых путей, фармакологические эффекты, значение в комплексной терапии, особенности применения.

5. Лекарственные средства для изменения pH мочи:

1) для подщелачивания мочи – натрия гидрокарбонат, лимонная кислота+калия гидрокарбонат+натрия цитрат (блемарен);

2) для подкисления мочи – препараты марены красильной, монурель превицист, метионин, аскорбиновая кислота.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ (синдром боли в области мочевого пузыря) – *тяжелое хроническое заболевание стенки мочевого пузыря с отчетливым функциональным снижением его емкости.*

Этиология и патогенез. Причина интерстициального цистита неизвестна, заболевание неинфекционной природы, возникает преимущественно у женщин, возможно, с генетической предрасположенностью, диагноз труден. Изменения стенки пузыря включают нарушение поверхности уротелия и увеличение его проницаемости (возникает дефект в защитном гликозаминогликановом слое, появляется антипролиферативный фактор, нарушающий рост клеток, выстилающих внутреннюю стенку); увеличение миграции ионов калия через уротелий вызывает деполяризацию нейронов и изменение афферентной иннервации стенки. В крови определяются антитела к антигенам мочевого пузыря, в стенке его развивается воспаление,

имеющее сходство с аутоиммунным процессом, характерно наличие множества тучных клеток в процессе дегрануляции, в моче увеличивается уровень гистамина и его метаболитов. Выявлено участие эстрадиола в патогенезе заболевания. Интерстициальный цистит может привести к атрофии мочевого пузыря с резким снижением емкости органа.

Клиника. Болевые ощущения в области мочевого пузыря, учащенное, неотложное, болезненное мочеиспускание (до 100 раз в сутки) в дневное и ночное время при наличии стерильного посева мочи. Значительное снижение качества жизни.

Фармакотерапия интерстициального цистита. Средства симптоматической терапии, формулярный список средств:

- 1) лекарственные средства системного действия
 - 2) опиоидные анальгетики – бупренорфин, кодеин;
 - 3) нестероидные противовоспалительные средства – ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, мелоксикам, целекоксиб;
 - 4) трициклические антидепрессанты – амитриптилин, имипрамин;
 - 5) анксиолитики – алпразолам;
 - 6) ноотропные средства – пикамилон;
 - 7) антагонисты H₁ рецепторов гистамина – ципрогептадин, гидроксизин, кетотифен, хлоропирамин, лоратадин;
 - 8) антагонисты м-холинорецепторов – оксибутинин, толтеродин;
- Лекарственные средства для внутрипузырных инстилляций:

- 1) местные анестетики – лидокаин;
- 2) глюкокортикостероиды – гидрокортизон;
- 3) лекарственные средства, вызывающие деструкцию дефектного уротелия и быстрое восстановление нормального – диметилсульфоксид.

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. 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.

Патогенез. Гломерулонефрит – иммунокомпетентное заболевание. Под воздействием этиологических факторов возникает иммунный ответ с формированием и отложением антигенов и иммунных комплексов в клубочках почек, иммунные комплексы 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.

Фармакотерапия гломерулонефрита. Формулярный список средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

1. Средства этиотропной терапии острого гломерулонефрита – феноксиметилпенициллин, эритромицин, азитромицин.
2. Средства патогенетической терапии:
 - 1) глюкокортикостероиды – преднизолон, метилпреднизолон;

- 2) цитостатические средства – *азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, хлорамбуцил*;
- 3) антиагреганты, антикоагулянты – ацетилсалициловая кислота, *гепарин натрия, варфарин*;
- 4) лекарственные средства, улучшающие микроциркуляцию – *дипиридамол*;
- 5) средства системной энзимотерапии – *вобэнзим*.

3. Средства симптоматической терапии:

1) антигипертензивные средства

♦ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – *каптоприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл, эналаприл*;

♦ блокаторы кальциевых каналов – *верапамил, дилтиазем, нифедипин*;

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

3) нестероидные противовоспалительные средства – *диклофенак, ибупрофен*.

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (уролитиаз) – *хроническое заболевание, болезнь обмена веществ, вызванная различными эндогенными и/или экзогенными причинами, характеризуется образованием камней в мочевыводящих путях.*

Этиология и патогенез. Ведущее значение имеют нарушения обмена веществ, часто они связаны с нейроэндокринными расстройствами (гиперпаратиреодизм), а также травмы почек и нарушения оттока мочи. Выпадение солей в осадок обусловлено избыточным выделением веществ, образующих конкременты, изменением кислотно-основного состояния мочи. Важную роль играет уменьшение выделения веществ различной природы, влияющих на коллоидную стабильность мочи и поддерживающих соли в растворенном состоянии (мочевина, креатинин, гиппуровая кислота, ксантин, цитраты, магний, цинк, марганец, кислые мукополисахариды). Камни почек у человека состоят в основном из оксалата кальция, фосфата кальция, мочевой кислоты. Уратные камни образуются в кислой среде, их возникновению способствуют избыток пуриновых оснований и некоторые заболевания крови. Оксалаты также осаждаются в кислой среде. Фосфаты выпадают в осадок исключительно в щелочной среде, что наблюдается при диете, богатой овощами и фруктами.

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.

Лекарственные растения, оказывающие литолитическое действие при мочекаменной болезни

Химический состав камня	Эффект	Название и часть растения
Оксалатные	Увеличение растворимости оксалатов	Бузина черная (цветки), береза (листья, почки), брусника (листья, плоды), горец почечуйный (трава), имбирь лекарственный (корневище), мелисса лекарственная (трава), мята перечная (трава), почечный чай (трава), петрушка (трава), толокнянка (листья), шалфей (трава)
	Замедление всасывания оксалатов в кишечнике	Алоэ (сок, листья), кровохлебка (корень, корневище), каланхоэ (сок), земляника (плоды), укроп огородный (плоды), хмель (соплодия), чистотел большой (трава)
	Уменьшение синтеза щавелевой кислоты	Растения с антигипоксическим действием: крапива (листья), липа (листья), ноготки (цветы), сушеница (трава)
Уратные	Увеличение растворимости солей мочевой кислоты	Брусника (листья, плоды), земляника (листья, плоды), золотарник канадский (трава), костяника каменистая (листья), крапива двудомная и жгучая (корень), первоцвет весенний

		(листья, корень), почечный чай (трава), сныть обыкновенная (трава), толокнянка (листья), череда (трава)
	Горможение реабсорбции мочевой кислоты в почках	Береза (листья, сок), бузина травянистая (трава), черника (цветы), толокнянка (листья), любые растения с мочегонным действием, содержащие соединения кремния
	Ингибирование синтеза мочевой кислоты	Кукурузные рыльца, лимонник китайский (плоды)
Фосфатные	Снижение всасывания фосфатов в кишечнике	Лен (семена), подорожник (семена), стальник (корень)
	Повышение растворимости фосфатов	Девясил (корень), живокость сетчатоплодная (трава, корень), лопух большой (корень), марена красильная (корень и корневище), можжевельник (плоды)

Минеральные воды, применяемые при заболеваниях почек и мочевых путей

Питьевые минеральные воды подразделяются на несколько групп:

- ◆ лечебные питьевые – с минерализацией более 10 г/л или меньшей минерализации, но содержащие повышенное количество бора, мышьяка, железа, брома и других биологически активных микроэлементов (Ессентуки № 17, Нафтуса № 2);
- ◆ лечебно-столовые – с минерализацией 1–10 г/л (Ессентуки № 4, Нарзан, Боржоми);
- ◆ столовые – с содержанием соли до 1 г/л.

По химическому составу различают гидрокарбонатные, сульфатные, хлоридные минеральные воды, сложного состава, содержащие биологически активные органические вещества. Присутствие в водах различных катионов делит их дополнительно на магниевые, натриевые, кальциевые и железистые. Кроме того, минеральные воды имеют разделение по наличию в них газов (углекислых, азотных и сульфидных) и микроэлементов (бромистых, йодистых и кремнистых). В зависимости от концентрации солей минеральные воды делят на слабоминерализованные – 1–2 г/л (Ессентуки № 20), малой минерализации – 2–5 г/л (Арзни, Нарзан, Славяновская, Смирновская), средней минерализации – 5–15 г/л (Боржоми, Ессентуки № 4 и № 17). Важное значение для лечебного действия воды имеет кислотность. Кислые воды имеют рН 3,5–6,8, нейтральные – 6,8–7,2, щелочные – 7,2–8,5 и выше. Минеральные воды изменяют кислотно-основное состояние, электролитный состав мочи, обмен веществ, оказывают противовоспалительное действие, улучшают почечный кровоток, клубочковую фильтрацию. Минеральная вода Нафтуса уменьшает спазм гладкой мускулатуры мочеточников и почечной лоханки.

При заболеваниях почек и мочевых путей питье минеральных вод назначают для усиления диуреза, уменьшения болевого синдрома, облегчения отхождения камней из мочеточников. Питьевое лечение больным мочекаменной болезнью проводят при наличии небольших, способных к спонтанному отхождению, не нарушающих отток мочи и не требующих удаления хирургическим путем камней (не более 7 мм в диаметре). Чем меньше минерализация воды, тем сильнее мочегонный эффект. Перед употреблением любых минеральных вод людям, страдающим каким либо заболеванием, необходимо получить консультацию у врача.

Выбор воды для питьевого лечения мочекаменной болезни зависит от химического состава камней:

- ◆ при уратных камнях необходимы гидрокарбонатные минеральные воды: гидрокарбонатный ион уменьшает образование уратов, повышает растворимость конкрементов вследствие ошелачивания мочи;
- ◆ при оксалатных камнях показаны слабоминерализованные щелочные, сульфатные воды (сульфаты связывают кальций пищи в просвете пищеварительного тракта с образованием нерастворимых солей), при кальций-оксалатном уролитиазе возможно применение слабокислой, маломинерализованной воды Нафтуса (содержит кремниевые и нафтенные кислоты);
- ◆ при кальциево-фосфатных камнях рекомендуют прием маломинерализованных вод, способствующих окислению мочи; увеличивать диурез не следует (повышение мочеобразо-

вания сопровождается ощелачиванием мочи, что вызывает образование фосфатных и карбонатных камней).

Основные принципы профилактики и лечения мочекаменной болезни. Формулярный список средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

1. Средства этиотропной и патогенетической терапии:

1) лекарственные средства, применяемые при оксалатном типе камнеобразования – пиридоксин, этидроновая кислота в сочетании с α-токоферолом, магния оксид, магния карбонат, калия и магния аспарагинат, минеральная вода (Эссендуки № 20, Нафтуса, Саирме);

2) лекарственные средства, применяемые при фосфатном типе камнеобразования – экстракт марены красильной, этидроновая кислота, метионин, глутаминовая кислота, аскорбиновая кислота, гидрохлортиазид в сочетании с калия и магния аспарагинатом, лигнин гидролизный, минеральная вода (Арзни, Нарзан, Нафтуса);

3) лекарственные средства, применяемые при мочекишлом уролитиазе – аллопуринол, блемарен, минеральная вода (Эссендуки № 4 и 17, Смирновская, Славяновская, Боржоми);

4) лекарственные средства, применяемые при всех формах уролитиаза:

♦ средства, улучшающие микроциркуляцию – дипиридамол, пентоксифиллин;

♦ нестероидные противовоспалительные средства – диклофенак, кетопрофен.

2. Средства симптоматической терапии:

1) спазмолитики – атропин, дротаверин, папаверин, платифиллин, метамизол натрия+пифофенон+фенпивериния бромид (максиган, спазмалгон);

2) опиоидные анальгетики – трамадол, тримеперидин, морфин.

3. Комбинированные фитопрепараты с антисептическим, противовоспалительным, спазмолитическим и диуретическим эффектами. Выбор для применения в составе комбинированной фармакотерапии заболеваний почек и мочевых путей.

1. Средства, применяемые при цистите – ависан, канефрон Н, уролесан, фитолизин, цистон.

2. Средства, применяемые при пиелонефрите – канефрон Н, цистон.

3. Средства, применяемые при гломерулонефрите – канефрон Н.

4. Средства, применяемые при мочекаменной болезни – ависан, канефрон Н, олиметин, уролесан, фитолизин, цистон.

Соответствие международных непатентованных названий (МНН)

и торговых названий ЛС

<i>МНН</i>	Торговое название	<i>МНН</i>	Торговое название
<i>Азатиоприн</i>	Имуран	Пиперациллин/ Газобактам	Тазоцин
<i>Азоксимер</i>	Полиоксидоний	<i>Рамиприл</i>	Тритаце
<i>Азтреонам</i>	Азактам	<i>Ранитидин</i>	Зантак
<i>Алпразолам</i>	Ксанакс	<i>Рутозид</i>	Венорутон, рутин
Амоксициллин/ Клавулановая Кислота	Амоксиклав Аугментин	Тикарциллин/ Клавулановая Кислота	Тиментин
Ампициллин/сульбактам	Уназин	<i>Тримеперидин</i>	Промедол
<i>Верапамил</i>	Изоптин	<i>Толтеродин</i>	Детрузитол
<i>Гентамицин</i>	Гарамидин	<i>Тростия хлорид</i>	Спазмекс
<i>Гидроксизин</i>	Атаракс	<i>Фозиноприл</i>	Моноприл
<i>Диклофенак</i>	Вольтарен	<i>Фосфомицин</i>	Монурал
<i>Дипиридамол</i>	Курантил	Фуразидин	Фурагин, фурамаг
<i>Дротаверин</i>	Но-шпа	<i>Фуросемид</i>	Лазикс
Имипенем/циластатин	Тиенам	<i>Хлорамбуцил</i>	Хлорбутин
Калия и магния	Аспаркам,	<i>Хлоропирамин</i>	Супрастин

Аспарагинат	Панангин		
Левифлоксацин	Таваник	Хлорталидон	Оксодолин
Лигнин гидролизный	Полифепан	Целекоксиб	Целебрекс
Лизиноприл	Диротон	Цефетим	Максипим
Лоратадин	Кларитин	Цефиксим	Супракс
Меропенем	Меронем	Цефоперазон	Цефобид
Метилпреднизолон	Медрол	Цефотаксим	Клафоран
Моксифлоксацин	Авелокс	Цефтазидим	Фортум
Нитрофурантоин	Фурадонин	Цефтибутен	Цедекс
Нифедипин	Адалат	Цефтриаксон	Роцефин
Норфлоксацин	Нолицин	Циклоспорин	Сандиммун
Оксибутинин	Новитропан	Ципрогептадин	Перитол
Офлоксацин	Гаривид	Эналаприл	Ренитек
Пентоксифиллин	Агапурин Трентал	Эртапенем	Инванз
Периндоприл	Престариум	Этидроновая кислота	Ксидифон

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Клинико-фармакологическая характеристика комбинированных фитопрепаратов (фитолизин, уролесан, канефрон Н, леспенефрил, ависан и олиметин).
2. Клинико-фармакологическая характеристика средства системной энзимотерапии – вобэнзим.
3. Рецептурный и безрецептурный отпуск ЛС, предназначенных для лечения заболеваний почек и мочевых путей.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Список обязательных лекарственных средств.

1. **Аллопуринол** (Allopurinol) – таблетки по 0,1. ТД: внутрь 0,1 4 раза в день после еды.
2. **Амоксициллин/клавулановая кислота** (Amoxicillin/acidum clavulanicum) – таблетки по 0,375 (0,25 амоксициллина и 0,125 клавулановой кислоты), 1,0 (0,875 амоксициллина и 0,125 клавулановой кислоты); порошок во флаконах по 1,2 (1,0 амоксициллина и 0,2 клавулановой кислоты). ТД: внутрь 0,375–1,0; в вену капельно 1,2 в 500 мл физиологического раствора натрия хлорида 3 раза в сутки.
3. **Гентамицин** (Gentamycin) – 4 % раствор в ампулах по 2 мл. ТД: в вену капельно 0,24 в 240 мл физиологического раствора натрия хлорида 1 раз в сутки.
4. **Диклофенак** (Diclofenac) – таблетки по 0,025; 2,5 % раствор в ампулах по 3 мл; суппозитории ректальные по 0,1. ТД: внутрь 0,025 3–4 раза в день после еды; в мышцы 0,075 1–2 раза в день; ректально 0,1 1 раз в день.
5. **Норфлоксацин** (Norfloxacin) – таблетки, покрытые оболочкой по 0,4. ТД: по 0,4 2 раза в день.
6. **Платифиллина гидротартрат** (Platyphyllini hydrotartras) – таблетки по 0,005; 0,2 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: внутрь 0,005; под кожу 0,002 1–2 раза в день.
7. **Преднизолон** (Prednisolone) – таблетки 0,005. ТД: 1–2 мг/кг 1 раз в сутки утром после еды.
8. **Тримеперидин** (Trimeperidine) – таблетки по 0,025; 1 и 2 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: внутрь, под кожу 0,01—0,02, при почечной колике в комбинации со спазмолитиком.
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. Для профилактики рецидивов 3,0 каждые 10 суток в течение 3 месяцев.

10. Фуразидин (Furasidinum) – таблетки по 0,05. ТД: 0,1–0,2 3–4 раза в день после еды. Для профилактики рецидивов 0,05 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 12 часов.

12. Циклофосфамид (Cyclophosphamide) – таблетки по 0,05. ТД: 2–4 мг/кг 1 раз в сутки.

Задание 2. Фармакотерапевтические вопросы.

Выписать в рецептах, используя список обязательных препаратов, 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 гормонорезистентном гломерулонефрите.
14. Лекарственное средство для уменьшения протеинурии при гломерулонефрите.
15. Лекарственное средство при мочекишлом уролитиазе.
16. Спазмолитическое средство при приступе мочекаменной болезни.
17. Болеутоляющее средство при почечной колике.
18. Лекарственное средство для снижения внутрилоханочного давления при почечной колике.

Задание 3. Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену: атропин, азатиоприн, амикацин, амоксициллин, ампицилин/сульбактам, дротаверин, ибупрофен, кодеин, метилпреднизолон, трамадол, пиперациллин/тазобактам, метамизол натрия, метамизол натрия+питофенон+фенпивериния бромид, нитрофурантоин, хлорамбуцил, цефиксим, цефтибутен, ципрофлоксацин.

Задание 4. Совместить МНН и торговое название ЛС, пользуясь списком.

Список ЛС: агапурин, атаракс, дротаверин, курантил, монурал, нолицин, трентал, толтеродин, фурагин, фурамаг, цефотаксим, циклоспорин.

МНН	Торговое название
Фосфомицин	1.
	1. Детрузитол
Пентоксифиллин	1.
	2.
	1. Клафоран
Гидроксизин	1.
	1. Сандиммун
Фуразидин	1.

	2.
	1. Норфлоксацин
Дипиридамола	1.
	1. Но-шпа

Задание 5. Заполнить таблицу 3.

Таблица 3

Рациональный выбор антибактериальных препаратов
при инфекциях мочевых путей

Препарат	Возбудители					
	Стафи- лококк	Стреп- тококк	Палочка		Протей	Хламидии
			кишечная	синегнойная		
Азтреонам						
Амоксициллин/кла- вулановая кислота						
Гентамицин						
Цефотаксим						
Цефепим						
Норфлоксацин						
Фосфомицин						
Фуразидин						

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

Ответить на вопросы:

- Какие особенности фармакокинетики имеют антибактериальные средства, применяемые при цистите и пиелонефрите?
- Какие средства оказывают нефротоксическое действие?
- Какие средства противопоказаны при беременности?

Препарат	Фармакологическое действие			
	Подще- лачива- ние мо- чи	Подкис- ление мочи	Снижение всасы- вания компонен- тов мочевых конкре- ментов в кишечни- ке	Ингибирование синтеза компонен- тов мочевых кон- крементов
Аллопуринол				
Аскорбиновая кислота				
Глутаминовая кислота				
Гидрохлортиазид				
Лигнин гидролизный				
Блемарен				
Магния оксид и магния кар- бонат				
Метионин				
Пиридоксин				
Экстракт марены Красильной				
Этидроновая кислота				

- Какие средства можно рекомендовать при лактации и для применения в педиатрии?
- Какие средства нельзя рекомендовать пациентам с сопутствующей патологией печени, нарушением слуха, аллергическими заболеваниями?
- Какие антибактериальные средства могут вызвать дисбактериоз и суперинфекцию?

Задание 6. Заполнить таблицу 4.

Таблица 4

Лекарственные средства, применяемые для растворения
и выведения мочевых камней

Ответить на вопросы:

- а) В каких пределах следует поддерживать рН мочи при различных по химическому составу камнях? Для чего?
- б) Какую диету необходимо рекомендовать больному в каждом конкретном случае?
- в) Можно ли комбинировать указанные препараты? Укажите рациональные комбинации.

Задание 7. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. Лекарственные средства для лечения цистита: амитриптилин, амоксицилин, гепарин натрия, гидрокортизон, кетотифен, лидокаин, монурель превицист, оксипутирин, фосфомицин, фуразидин, цефиксим.

Применяются при инфекционном цистите:	Применяются при интерстициальном цистите:
Антибиотики:	Блокируют м-холинорецепторы:
Средство, к которому не возникает перекрестная с другими классами антибиотиков резистентность:	Оказывает прямое миотропное спазмолитическое действие:

2. Лекарственные средства, применяемые при уролитолизе: аллопуринол, диклофенак, магния оксид, метионин, пиридоксин, но-шпа, платифиллин, тримеперидин, этидроновая кислота.

Средства патогенетической терапии:	Средства для купирования почечной колики:
Средства, препятствующие росту и агрегации кристаллов оксалата кальция:	Анальгетики:
Уменьшает синтез и ускоряет метаболизм щавелевой кислоты:	Снижает клубочковую фильтрацию и внутрилоханочное давление:

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

- | | |
|--|--|
| 1. ренитек + аллопуринол | 8. диметилсульфоксид + амитриптилин |
| 2. моноприл + гидрохлортиазид | 9. вобэнзим + норфлоксацин |
| 3. гепарин натрия + новитропан | 10. трентал + уро-ваксом |
| 4. гентамицин + фуросемид | 11. гепарин натрия + дипиридамол |
| 5. преднизолон + периндоприл | 12. монурель превицист + блемарен |
| 6. метионин + аллопуринол | 13. дротаверин + вольтарен |
| 7. экстракт марены красильной + пиридоксин | 14. этидроновая кислота + аскорбиновая кислота |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

- Чем объясняется высокая эффективность препарата монурель превицист при рецидивирующих инфекциях мочевых путей?
- Почему при хроническом пиелонефрите рекомендуют в течение 2—3 дней подкисляющую диету, затем в течение 2—3 дней – подщелачивающую?
- Почему при интерстициальном цистите антибиотики применяются редко? С какой целью?
- В чем суть функциональной пассивной гимнастики почек? Какое средство используют? Какие нежелательные реакции могут возникать при бесконтрольном применении этого врачебного пособия?

5. Какие средства необходимо назначить пациенту для профилактики острого пост-стрептококкового гломерулонефрита?

6. Прием минеральных вод с лечебно-профилактической целью при мочекаменной болезни возможен не более 0,5 л/сут. Почему чрезмерное их употребление может ухудшить течение заболевания?

7. Почему сульфатные минеральные воды категорически противопоказаны детям и подросткам?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ФАКТОРЫ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К РАЗВИТИЮ ОСЛОЖНЕННОЙ ФОРМЫ ПИЕЛОНЕФРИТА

- 1) женский пол
- 2) охлаждение
- 3) сахарный диабет
- 4) наличие постоянных катетеров в мочевых путях
- 5) повышение температуры

2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

- 1) фосфомицин
- 2) амикацин
- 3) пентоксифиллин
- 4) солкоуровак
- 5) дротаверин

3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

- 1) циклофосфамид
- 2) лизиноприл
- 3) фуросемид
- 4) преднизолон
- 5) феноксиметилпенициллин

4. ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПОДЩЕЛАЧИВАНИЯ МОЧИ

- 1) монурель превицист
- 2) аскорбиновая кислота
- 3) лимонная кислота+калия гидрокарбонат+натрия цитрат

5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛОГ ДРОТАВЕРИНА

- 1) трамадол
- 2) платифиллин
- 3) диклофенак
- 4) дипиридамол

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1. Вы – клинический провизор многопрофильной больницы. Владеете информацией об увеличении эффекта при инфекциях мочевых путей отваров листьев толокнянки, брусники, аминокгликозидов при щелочной реакции мочи, антибиотиков-пенициллинов – при кислой реакции мочи.

1. Предложите рациональные комбинации указанных препаратов с веществами, изменяющими кислотно-основное равновесие мочи для длительной противорецидивной терапии хронического пиелонефрита.

2. Указать антибактериальные средства, применяемые при осложненном пиелонефрите, и средства для повышения эффективности их применения.

Задача №2. Через 2 недели после перенесенной лакунарной ангины больной обратился к терапевту с жалобами на недомогание, озноб, головную боль, периодическое повышение температуры до 39–40° С, боли в поясничной области, отеки. При анализе мочи выявлены бактериурия (микробиологический анализ выявил кишечную палочку), протеинурия, лейкоциты (более 30 в поле зрения), кровь. СОЭ повышена до 40. Поставив диагноз – острый пиелонефрит, врач назначил норфлоксацин и фуросемид.

1. Объяснить выбор ЛС.

2. Рекомендовать ЛС для дополнительной терапии пиелонефрита. Указать принцип их действия.

Задача №3. После перенесенного фарингита 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 нижних конечностей, АД 150/90 мм рт. ст. В моче – эритроциты, белок. С диагнозом гломерулонефрит больной был госпитализирован в урологическое отделение. Ему назначены азатиоприн, вольтарен, преднизолон, курантил и эналаприл.

1. Объяснить принцип действия при гломерулонефрите назначенных пациенту ЛС.

2. Назвать виды фармакотерапии.

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. По данным рентгенограммы был поставлен диагноз – мочекаменная болезнь с частичной обструкцией мочеточников. Отмечено уменьшение суточного диуреза.

1. Предложить средства для устранения симптомов заболевания, обосновать их применение.

2. Указать средства этиотропной и патогенетической терапии, необходимые для дальнейшего лечения больного.

3. Рекомендовать пациенту диету, при которой снижается образование мочевых конкрементов.

Задача №5. Больному с диагнозом мочекаменная болезнь в качестве средства, препятствующего образованию мочевых камней, был назначен канефрон Н. В аптеке препарата не оказалось.

Предложить замену, обосновать ее.

Занятие 5

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ 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

ОСТРАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ОРВИ) – группа острозаразных вирусных заболеваний верхних дыхательных путей, передающихся воздушно-капельным путём и характеризующихся симптомами инфекционного токсикоза. ОРВИ – самая распространённая в мире группа заболеваний, объединяющая грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальную инфекцию, риновирусную и аденовирусную инфекции и другие катаральные воспаления верхних дыхательных путей.

ГРИПП – вирусное заболевание, характеризующееся острым началом, непродолжительным течением с явлениями общей интоксикации, поражением слизистых оболочек дыхательных путей.

Этиология. Различают три типа вируса гриппа А, В и С. Тип А наиболее изменчив; формирование нового подтипа вируса А вызывает пандемию.

Патогенез. 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, полнокровия его. 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 1—2 суток. Заболевание начинается остро с повышения температуры до 38—39° С и выше. Возможны озноб, рвота. Больные 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 (кровотечение из носа, геморрагии на коже и слизистых оболочках). В тяжелых случаях может быть коллапс. Катаральные явления характеризуются заложенностью носа, затем незначительными слизистыми выделениями.

АДЕНОВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ – 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. Заболевание вызывают аденовирусы (выделены впервые из аденоидной ткани), обладающие тропизмом к эпителиальным клеткам дыхательных путей, слизистой оболочки конъюнктивы и к лимфоидной ткани. В патологический процесс, помимо дыхательных путей, вовлекаются лимфатические узлы, паренхиматозные органы (печень, селезенка, кишечник), что клинически проявляется в виде гепатита, энтерита.

Клиника. Инкубационный период – от 4—5 дней до 2 недель. 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 БОЛЕЗНЬ (*заразный насморк*) – острое заболевание верхних дыхательных путей, вызываемое большой группой риновирусов и протекающее с симптомами поражения слизистых оболочек носа и носоглотки.

Этиология. Риновирусные заболевания вызываются группой респираторных вирусов – риновирусами.

Патогенез. 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.

Основные принципы фармакотерапии ОРВИ. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Средства этиотропной терапии: противовирусные средства – римантадин, оксолин, арбидол, йодофеназон, осельтамивир, тилорон, меглюмина акридонацетат, интерферон альфа-2, интерферон альфа, оксодигидроакридинилацетат натрия, рибонуклеат натрия.

2. Средства патогенетической терапии:

1) иммуностропные средства – эхинацеи пурпурной травы сок, лизаты бактерий, дезоксисирибонуклеат натрия, азоксимера бромид;

2) противогистаминные средства – клемастин, лоратадин, мебгидролин, хлоропирамин;

3) отхаркивающие и муколитические средства – алтея лекарственного корней экстракт, первоцвета корней экстракт+тимьяна обыкновенного травы экстракт (бронхикум ТП, гербион сироп первоцвета), плюща листьев экстракт (геделикс), подорожника большого листа, ацетицистеин, бромгексин, амброксол.

3. Средства симптоматической терапии:

1) жаропонижающие – ибупрофен, метамизол натрия, парацетамол;

2) адrenomиметики (деконгестанты) – ксилومتазолин, нафазолин, тетризолин, оксиметазолин;

3) противокашлевые – кодеин, глауцин, бутамират, преноксдиазин, комбинированные средства: кодеин+натрия гидрокарбонат+терпингидрат (терпинкод), кодеин+терпингидрат (терпинкод Н), кодеин+натрия гидрокарбонат+солодки корень+термопсиса ланцетовидного трава (коделак).

4. Средства патогенетической и симптоматической терапии – комбинированные средства: парацетамол + хлорфенамин + аскорбиновая кислота (антигриппин), кофеин + парацетамол + фенилэфрин + хлорфенамин (ринза), парацетамол + фенирамин + аскорбиновая кислота (фервекс), ацетилсалициловая + аскорбиновая кислота (аспирин С), парацетамол + псевдоэфедрин + хлорфенамин (терафлю), декстрометорфан + парацетамол + псевдоэфедрин (гриппекс), ибупрофен + псевдоэфедрин (нурофен стопколд), фенилпропаноламин + хлорфенирамин (колдакт).

5. Оценка целесообразности назначения антибиотиков и сульфаниламидных препаратов при респираторных вирусных инфекциях.

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

Этиология. Наружный отит имеет бактериальное происхождение и чаще всего связан с золотистым стафилококком (фурункулы наружного слухового прохода) или кишечной па-

лочкой, протеем, синегнойной палочкой, грибами (диффузный наружный отит). Средний отит чаще всего вызывается пневмококком, гемофильной палочкой, гораздо реже – стафилококком, клебсиеллой, кишечной палочкой, хламидиями.

Патогенез. 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 гноеотечением.

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 гноеотечение, боль стихает, общее состояние улучшается, температура нормализуется. Третий период: прекращение гноеотечения, закрытие перфорации, возможно понижение слуха.

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

ОСТРЫЙ ФАРИНГИТ – *острое воспаление слизистой глотки.*

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

Патогенез. 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 (ангина) – *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 – *острое воспаление придаточных пазух носа.*

Этиология. 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 сообщающиеся 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).

Патогенез. Пусковым моментом в развитии острого синусита обычно бывает ОРВИ. Вызванное вирусом воспаление вызывает отек слизистой оболочки, трансудацию плазмы и гиперсекрецию желез. Синусит практически всегда вызывается застоем секрета и нарушением воздухообмена в околоносовых пазухах, когда страдает механизм мукоцилиарного клиренса и продляется время контакта патогенных бактерий с клетками слизистой оболочки. Еще одним патогенетическим фактором острого РС 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 (блок). Выделения из носа вначале жидкие, серозные, затем мутные, вязкие, гнойные. Нередко наблюдается нарушение обоняния и повышается температура тела.

Основные принципы фармакотерапии острых бактериальных инфекций уха, горла и носа (отит, ринит, фарингит, тонзиллит, синусит). Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Средства этиотропной терапии:

1) антибактериальные средства для системного применения – феноксиметилпенициллин, ампициллин, амоксциллин, амоксциллин+клавулановая кислота, оксациллин, цефалексин, цефаклор, цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим, спирамицин, klarитромицин, азитромицин, рокситромицин, пемфлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин;

2) дополнительно при отите (системного действия) – линкомицин, сульфаметоксазол + триметапим (ко-тримоксазол);

3) противомикробные средства для местного применения:

а) при отите – бактериофаг стафилококковый, рифамицин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, бетаметазон + гентамицин (гаразон), лидокаин + полимиксин + неомицин (анауран), грамицидин С + дексаметазон + фрамицетин (софрадекс); дексаметазон + неомицин + полимиксин В (полидекса), лидокаин + клотримазол + хлорамфеникол + беклометазона дипропионат (кандибиотик);

б) при рините, синусите – пероксид водорода, фузафунгин, нитрофурал, гидроксиметилхиноксалиндиоксид, дексаметазон + неомицин + полимиксин В + фенилэфрин (полидекса с фенилэфрином), мупиноцин, фрамицетин;

в) при фарингите, тонзиллите – амбазон, гексэтидин, аллантоин + повидон (йокс), бензалкония хлорид + мяты перечной листьев масло + тимол + эвкалипта прутовидного листьев масло + левоментол (септолете), пероксид водорода, нитрофурал, фузафунгин, ромашки аптечной цветков экстракт (ромазулан), мирамистин.

2. Средства патогенетической терапии:

1) при отите – холина салицилат (отинум), дексаметазон, феназон+лидокаин (отипакс), фенстирид;

2) при рините, синусите, фарингите, тонзиллите – ацетилцистеин, карбоцистеин, горечавки корень+первоцвета цветки+щавеля трава+бузины цветки+вербены трава (синупрет), морская вода, азоксимера бромид, дезоксирибонуклеат натрия, рибомунил, лизаты бактерий, эхинацеи пурпурной травы сок.

3. Средства симптоматической терапии:

1) жаропонижающие и болеутоляющие – парацетамол, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота;

2) адrenomиметики (топические деконгестанты) – ксилометазолин, нафазолин, тетризолин, оксиметазолин.

4. Средства симптоматической и патогенетической терапии – ацетилцистеин+туаминогептан (ринофлуимуцил), фенилэфрин + диментиден (виброцил) назальные капли, азулен + витамин E + мяты перечной листьев масло + пихты масло + тимол + эвкалипта прутовидного листьев масло (эвкасепт).

БРОНХИТ – воспаление бронхов.

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 инфекции. 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-гнойная мокрота. Отмечаются общее недомогание, слабость, потливость. Температура нередко остается нормальной.

ОСТРАЯ ПНЕВМОНИЯ (ОП) – инфекционно-воспалительное заболевание, преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких, внутриальвеолярной экссудацией, выраженной интоксикацией и лихорадкой.

Различают внебольничные, госпитальные (нозокомиальные), аспирационные и на фоне иммунодефицита пневмонии.

Этиология. В этиологии внебольничных пневмоний ведущая роль отводится пневмококкам (от 54 до 74 %), гемофильной палочке, микоплазме и хламидиям. В развитии госпитальных пневмоний основное значение имеет грамотрицательная микрофлора – клебсиеллы, синегнойная палочка и различные виды стафилококков.

Патогенез. Чаще всего микрофлора попадает в респираторные отделы легких через бронхи: ингаляционно (вместе с вдыхаемым воздухом) и аспирационно (из носо- или ротоглотки). Бронхогенный путь заражения является ведущим при первичных пневмониях. Развитию пневмонии способствуют неблагоприятные факторы, приводящие к снижению общей неспецифической резистентности организма.

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

Основные принципы фармакотерапии бактериальных инфекций нижних дыхательных путей – острой пневмонии и хронического бронхита. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Средства этиотропной терапии:

1) антимикробные средства для приема внутрь – амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, азитромицин, кларитромицин, спирамицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин;

2) антимикробные средства для парентерального применения – бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, тикарциллин + клавулановая кислота, цефуроксим, цефотаксим, цефтазидим, цефепим, цефтриаксон, имипенем + циластатин, меропенем, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, спирамицин, левофлоксацин, моксифлоксацин.

2. Средства патогенетической терапии:

1) отхаркивающие и муколитические средства – алтея лекарственного корней экстракт, плюща листьев экстракт (геделикс), подорожника большого листа, ацетилицистеин, бромгексин, амброксол; комплексные препараты – первоцвета корней экстракт + тимьяна обыкновенного травы экстракт (бронхikum ТП, гербион сироп первоцвета) тимьяна ползучего травы экстракт + калия бромид (пертуссин), амброксол + натрия глицирризинат + термopsis экстракт + натрия гидрокарбонат (коделак бронхо), амброксол + натрия глицирризинат + тимьяна ползучего травы экстракт (коделак бронхо с чабрецом), бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол (аскорил);

2) противовоспалительные средства – фенспирид;

3) иммуностропные средства – меглюмина акридонацетат, лизаты бактерий, рибомунил, эхинацеи пурпурной травы сок. Роль указанных средств в комплексном лечении заболеваний органов дыхания.

2. Симптоматические средства:

1) противокашлевые средства – кодеин, глауцин, бутамират, преноксдиазин, комбинированные средства – кодеин + натрия гидрокарбонат + терпингидрат (кодтерпин), глауцин + эфедрин (бронхолитин) бутамират + гвайфенезин (стоптуссин). Сравнительная характеристика препаратов по эффективности и возможности развития осложнений.

2) жаропонижающие средства – ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, парацетамол.

Соответствие международных непатентованных названий (МНН)

и торговых названий ЛС

МНН	Торговое название	МНН	Торговое название
<i>Азитромицин</i>	Сумамед	<i>Преноксдиазин</i>	Либексин
<i>Азоксимера бромид</i>	Полиоксидоний	<i>Рибонуклеат натрия</i>	Ридостин
<i>Амброксол</i>	Лазолван	<i>Римантадин</i>	Ремантадин
<i>Амоксициллин + клавулановая кислота</i>	Аугментин	<i>Рифамицин</i>	Отофа
<i>Ампициллин + сульбактам</i>	Уназин	<i>Рокситромицин</i>	Рулид
<i>Бутамират</i>	Синекод, коделак нео	<i>Спарфлоксацин</i>	Спарфло

<i>Ибупрофен</i>	Нурофен	<i>Спирамицин</i>	Ровамицин
<i>Интерферон альфа</i>	Интерферон человеческого лейкоцитарный	<i>Тетризолин</i>	Тизин
<i>Интерферон альфа-2b</i>	Гриппферон	<i>Тилорон</i>	Амиксин, лавомакс
<i>Кларитромицин</i>	Клацид	<i>Фенспирид</i>	Эреспал
<i>Ксилометазолин</i>	Отривин	<i>Фрамицетин</i>	Изофра
<i>Левифлоксацин</i>	Таваник	<i>Фузафунгин</i>	Биопарокс
<i>Лоратадин</i>	Кларитин	<i>Холина салицилат</i>	Отинум
<i>Меглюмина акридоначетат</i>	Циклоферон	<i>Цефаклор</i>	Цеклор
<i>Моксифлоксацин</i>	Авелокс	<i>Цефепим</i>	Максипим
<i>Нафазолин</i>	Нафтизин, санорин	<i>Цефотаксим</i>	Клафоран
<i>Нитрофурал</i>	Фурацилин	<i>Цефтриаксон</i>	Роцефин
<i>Норфлоксацин</i>	Нормакс	<i>Цефуроксим</i>	Зинацеф
<i>Оксиметазолин</i>	Називин	<i>Ципрофлоксацин</i>	Ципробай, ципролет
<i>Оксодигидроакридинилацетат натрия</i>	Неовир	<i>Эхинацеи пурпурной травы сок</i>	Иммунал
<i>Осельтамивир</i>	Тамифлю		

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Сравнительная характеристика комплексных средств для лечения вирусных инфекций верхних дыхательных путей (антигриппин, ринза, фервекс, терафлю, гриппекс, нурофен стопколд, колдакт).
2. Рецептурный и безрецептурный отпуск лекарств, предназначенных для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний уха, горла, носа и нижних дыхательных путей.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Список обязательных лекарственных средств.

1. **Амоксициллин / клавулановая кислота** (Amoxicillin / acidum clavulanicum) – официальные таблетки по 0,375 (0,25 амоксициллина и 0,125 клавулановая кислота), 1,0 (0,875 амоксициллина и 0,125 клавулановой кислоты); порошок во флаконах 1,2 (1,0 амоксициллина и 0,2 клавулановой кислоты). ТД: внутрь по 0,375–1,0; в вену капельно 1,2 – 2,4 в 500 мл физиологического раствора натрия хлорида 2–3 раза в день.
2. **Амброксол** (Ambroxol) – таблетки по 0,03, сироп во флаконах по 100 мл (1мл содержит 0,003). ТД: внутрь 0,015–0,03 3 раза в течение первых 2–3 дней, затем дозу уменьшить до 0,03 2 раза в день.
3. **Бронхолитин** (Broncholytin) – флаконы по 125 мл. ТД: внутрь 1 столовая ложка 3–4 раза в день до еды.
4. **Ципрофлоксацин** (Ciprofloxacin) – 0,3 % раствор во флаконах по 5 мл (ушные капли). ТД: по 5 капель в больное ухо 3 раза в день.
5. **Левифлоксацин** (Levofloxacin) – таблетки по 0,25. ТД: 0,5 1 раз в сутки.
6. **Преноксидиазин** (Prenoxdiazine) – таблетки по 0,1. ТД: внутрь 0,1 3–4 раза в день.
7. **Нитрофурал** (Nitrofurantoin) – таблетки по 0,02 для приготовления 0,02 % водного раствора, спиртовой раствор (1:1500) во флаконах темного стекла.
8. **Цефтазидим** (Ceftazidime) – флаконы с сухим веществом по 1,0. ТД: в вену, в мышцу 1,0 каждые 8 часа, предварительно растворяя содержимое флакона в 20–40 мл изотонического раствора хлористого натрия (в вену) или 5 мл воды для инъекций (в мышцу).

9. Осельтамивир (Oseltamivir) – капсулы по 0,075. ТД для лечения: 0,075 2 раза в сутки в течение 8 дней. ТД для профилактики: внутрь по 0,075 1 раз в день в течение 10 дней.

10. Кларитромицин (Clarithromycin) – таблетки, покрытые оболочкой по 0,5, порошок во флаконах по 0,5. ТД: внутрь по 0,5 1 раз в день, в вену капельно (в течение 60 минут и более) по 0,5 2 раза в день, предварительно растворив содержимое флакона в 10 мл воды для инъекций и перед введением развести в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида

11. Фрамицетин (Framycetin) – 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 2. Фармакотерапевтические вопросы.

Выписать в рецептах, используя список обязательных препаратов, обосновав выбор лекарственных средств

1. Антибиотик для лечения острого среднего отита при аллергии на антибиотики группы ↶-лактамов

2. Лекарственное средство для лечения гриппа.

3. Лекарственное средство для лечения тонзиллита, фарингита или пневмонии, вызванных стафилококком, вырабатывающим ↶-лактамазы.

4. Лекарственное средство для лечения фарингита.

5. Лекарственное средство для местного лечения острого среднего отита.

6. Лекарственное средство для полоскания горла при тонзиллите.

7. Лекарственное средство для предупреждения приступа кашля при бронхите и пневмонии.

8. Лекарственное средство для профилактики гриппа.

9. Лекарственное средство местного действия для лечения синусита.

10. Лекарственное средство с отхаркивающим эффектом для лечения бронхита и пневмонии.

11. Лекарственное средство со спазмолитическим и противокашлевым действием для лечения бронхита и пневмонии.

12. Лекарственное средство эмпирической терапии внебольничной пневмонии.

13. Лекарственное средство этиотропной терапии острой стрептококковой ангины.

14. Препарат выбора эмпирической этиотропной терапии тяжелых нозокомиальных инфекций нижних дыхательных путей.

15. Противомикробное средство для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов или нижних дыхательных путей псевдомонадной этиологии.

16. Противомикробное средство для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, вызванных гемофильной палочкой.

17. Противомикробное средство для лечения пневмонии, вызванной микоплазмой.

18. Противомикробное средство для лечения хронического бронхита.

Задание 3. Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих ЛС, обосновав замену: азитромицин, амбазон, амоксициллин, ампициллин, арбидол, бензилпенициллин, бромгексин, бутамират, гентамицин, оксациллин, офлоксацин (ушные капли), раствор борной кислоты, римантадин, рокситромицин, полидекса с фенилэфрином, терпинкод, тикарциллин+клавулановая кислота, цефазолин.

Задание 4. Совместить МНН и торговое название ЛС, пользуясь списком.

Список ЛС: синекод, интерферон-альфа2b, лазолван, амиксин, рифамицин, ксилометазолин, кларитин, изофра, ибупрофен, кларитромицин.

МНН	Торговое название
1. Амброксол	1.
2.	1. Гриппферон
3. Бутамират	1. 2.
4. Тилорон	1.
5.	1. Отофа

6.	1. Називин
7. Лоратадин	1.
8.	1. Нурофен
9.	1. Кладид
10. Фрамицетин	1.

Задание 5. Заполнить таблицу 1.

Таблица 1

Противомикробный спектр лекарственных средств, применяемых для лечения инфекционных заболеваний уха, горла и носа

Лекарственное средство	Спектр				
	S. pneumoniae	S. aureus	H. influenzae	E. coli	P. aeruginosa
Азитромицин					
Амоксициллин					
Амоксициллин + клавулановая кислота					
Неомицин					
Нитрофурал					
Норфлоксацин					
Полимиксин В					
Рифамицин					
Фузафюджин					
Цефтриаксон					

Ответить на вопросы:

- ♦ Какие общие особенности фармакокинетики должны иметь средства для лечения отита, фарингита, синусита, тонзиллита?
- ♦ Почему возможна перекрестная аллергия на цефалоспорины и пенициллины?
- ♦ Почему азитромицин используется на протяжении 3 суток, а остальные средства 7—10 дней при лечении среднего отита?
- ♦ Каков механизм развития диареи при лечении макролидами?
- ♦ Какова роль макролидов в лечении инфекций ЛОР-органов?
- ♦ В каких случаях предпочтительно назначать фторхинолоны при заболеваниях ЛОР-органов?
- ♦ Какие возможны последствия назначения антимикробных средств? Рассмотрите потенциальную пользу и потенциальный вред.

Задание 6. Проанализировать таблицу 2

Таблица 2

Фармакологические свойства отхаркивающих средств

Лекарственное средство	Главные эффекты				Побочные эффекты		
	муколитический	секретоторный	противокашлевый	антиоксидантный	спазмолитический	раздражение слизистой ЖКТ	аллергические реакции
Бромгексин	++		+			+	+/-
Терпингидрат		++				++	
Ацетилцистеин	+++			+			+/-
Амброксол	+++						
Термопсис		++				+	
Экстракт корня алтея		++					
Сироп корня солодки		++			+		
Настой листа мать-и-		++			+		

мачехи							
Тимьяна ползучего травы экстракт		++					

Сделать выводы о возможности терапии указанными ЛС у больных:

- острым бронхитом (пневмонией);
- хроническим бронхитом (пневмонией) при наличии вязкой трудноотделяемой мокроты и бронхиальной обструкции;
- хроническим бронхитом и склонностью к аллергическим заболеваниям;
- острым бронхитом (пневмонией) и язвенной болезнью желудка;
- детей раннего возраста.

Задание 7. Проанализировать состав иммуностимулирующих лекарственных средств, указанных в таблице 3.

Таблица 3

Состав иммуностимулирующих средств, применяемых при заболеваниях ЛОР-органов и органов дыхания

Торговое название	Состав	Форма Выпуска
ИРС 19	Лизаты бактерий: <i>Streptococcus pneumoniae</i> type I, II, III, V, VIII, XII, <i>Staphylococcus aureus</i> ss <i>aureus</i> , <i>Neisseria subflava</i> , <i>Neisseria perflava</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ss <i>pneumonia</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> type B, <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> group A, <i>Streptococcus dysgalactiae</i> group C, <i>Streptococcus</i> group G	Спрей Назальный
Бронхо-мунал	Лизаты бактерий <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaena</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	Капсулы
Бронхо-ваксом	Лизаты бактерий <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaena</i> и <i>pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus viridans</i> и <i>pyogenes</i> , <i>Neisseria catarrhalis</i>	Капсулы
Имудон	Лизаты бактерий <i>Streptococcus pyogenes</i> group A, <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>lactis</i>	Таблетки для рассасывания
Рибомунил	Рибосомы бактериальные <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> . Протеогликаны мембранной части <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Таблетки, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь

Ответить на вопросы:

- как вы объясните состав указанных лекарственных средств?
- что можно назначить ребенку для восстановления иммунитета после перенесенной вирусной инфекции?
- какие лекарственные средства из перечисленных в таблице 3 могут быть рекомендованы врачом для профилактики хронического тонзиллита часто болеющим пациентам?

г) какие иммуностропные средства могут быть назначены при обострении хронического бронхита?

Задание 8. Распределить лекарственные вещества согласно предложенным алгоритмам.

1. Средства фармакотерапии ОРВИ: осельтамивир, тилорон, интерферон альфа, оксолин, ремантадин, лоратадин, парацетамол, ксилометазолин, амброксол, ринза, фервекс, аспирин-С

Средства этиотропной терапии:	Средства патогенетической и симптоматической терапии:
Противовирусные средства, нарушающие проникновение в клетку и депротенизацию вирусного генома:	Комплексные средства:
Применяется для лечения высокопатогенного гриппа, вызванного вирусом гриппа H1N1:	Средство, рекомендуемое больному, страдающему хроническим алкоголизмом:

2. Средства фармакотерапии бактериальных инфекций ЛОР-органов и нижних дыхательных путей: амоксициллин, азитромицин, анауран, септолете, полидекса, рифамицин, левофлоксацин, цефтазидим, тикарциллин+клавулановая кислота

Средства этиотропной терапии инфекций ЛОР-органов:	Средства этиотропной терапии инфекций нижних дыхательных путей:
Противомикробные средства для местного применения:	Антибактериальные средства, эффективные в отношении синегнойной палочки:
Может быть использован при перфорации барабанной перепонки:	Средство, используемое для ступенчатой терапии пневмонии у госпитализированных пациентов:

Задание 9. Проконсультировать врача по вопросам совместного назначения химиотерапевтических средств. Указать принадлежность препаратов к фармакологическим группам, назвать показания к применению рациональной комбинации или причину несовместимости сочетания:

- | | |
|------------------------------|----------------------------------|
| 1. ремантадин + антигриппин | 8. ринза + парацетамол |
| 2. арбидол + амбазон | 9. фенспирид + хлоропирамин |
| 3. парацетамол + лоратадин | 10. дексаметазон + фрамицетин |
| 4. ампициллин + оксациллин | 11. софрадекс + ксилометазолин |
| 5. амброксол + преноксдиазин | 12. амоксициллин + кларитромицин |
| 6. фенилэфрин + диментиден | 13. амоксиклав + рокситромицин |
| 7. анауран + цефотаксим | 14. линкомицин + ампициллин |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что такое ступенчатая антибиотикотерапия?
2. Какие антибактериальные средства используют для ступенчатой терапии внебольничной пневмонии?
3. Какие средства может выписать врач для лечения пневмонии, вызванной гемофильной палочкой, ребенку 5 лет с аллергией на пенициллины в анамнезе? Ребенку 5 лет, страдающему хроническим пиелонефритом?
4. Какие деконгестанты можно предложить при заложенности носа больному с артериальной гипертензией в анамнезе? Какие рекомендации по применению необходимо дать больному?
5. Какие противомикробные средства (амоксициллин + клавулановая кислота, левофлоксацин, азитромицин) могут быть рекомендованы при обострении хронического бронхита больному, имеющему сопутствующее заболевание – цирроз печени?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ОСЛОЖНЕНИЯМИ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА ЯВЛЯЮТСЯ
 - 1) ревматическая лихорадка
 - 2) перфорация барабанной перепонки
 - 3) снижение слуха
 - 4) бактериальный эндокардит
 - 5) постстрептококковый гломерулонефрит
2. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ ЯВЛЯЮТСЯ
 - 1) пневмококки
 - 2) клебсиелы
 - 3) синегнойная палочка
 - 4) гемофильная палочка
3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ СРЕДНЕГО ОТИТА
 - 1) холина салицилат
 - 2) ибупрофен
 - 3) рифампицин
 - 4) амоксициллин
 - 5) фенспирид
4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ
 - 1) амброксол
 - 2) фенспирид
 - 3) азитромицин
 - 4) парацетамол
5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛОГ РИМАНТАДИНА
 - 1) арбидол
 - 2) амоксициллин
 - 3) ацетилсалициловая кислота
 - 4) амброксол

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

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

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

Задача №2. В аптеку поздним вечером обратилась мама девочки 5 лет с просьбой порекомендовать 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.

Предложить лекарственные средства безрецептурного отпуска для лечения данного ребенка.

Задача №3. Больной обратился к врачу с жалобами на слабость, головную боль, потливость, упорный кашель, который сначала был сухим, а затем с большим трудом стала отделяться слизисто-гнойная мокрота, температура $37,3^{\circ}\text{C}$. Из анамнеза: неделю назад в легкой

форме перенес острое респираторное заболевание. К врачу не обращался. При осмотре отмечаются гиперемия щек, цианоз губ, кончика носа. Дыхание до 25—30 в минуту. Пульс до 100 ударов в минуту. Обследование показало наличие жесткого и ослабленного дыхания справа, а также влажных хрипов. В крови лейкоцитоз и увеличение СОЭ. При рентгенологическом исследовании обнаружены участки затемнения в нижнем отделе правого легкого. Посев мокроты выявил гемофильную палочку. Больному поставлен диагноз – острая пневмония.

Обосновать выбор средств этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии для лечения пневмонии.

Задача №4. Девушка, имеющая склонность к гипотонии, по поводу острого бронхита часто принимала противокашлевое средство в таблетках. На третий день лечения при попытке встать с постели потеряла сознание.

1. Объяснить причину возникшего коллапса.

2. Предложить меры экстренной помощи.

3. Объяснить роль провизора в предупреждении подобных осложнений.

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.
6. Особенности фармакокинетики ЛС при различных путях введения, их достоинства и недостатки.
7. Принципы выбора пути введения ЛС в зависимости от физико-химических свойств препарата и состояния организма.
8. 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.
9. 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.
10. Метаболизм ЛС. Изменение метаболизма ЛС в зависимости от возраста, пола, заболеваний печени.
11. Индукция и ингибирование метаболизма ЛС. Генетический полиморфизм изоферментов цитохрома P450, детерминированность метаболизма производных ГИНК и сульфаниламидов.
12. 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.
13. Виды действия ЛС – главное и побочное, местное, рефлекторное, резорбтивное, прямое и косвенное, обратимое и необратимое, избирательное и неизбирательное.
14. Варианты фармакологического ответа: ожидаемый фармакологический ответ, гиперреактивность, толерантность, тахифилаксия, идиосинкразия. Значение кумуляции ЛС для рациональной фармакотерапии.
15. Методы оценки влияния ЛС на качество жизни; сбор фармакологического анамнеза; факторы, влияющие на приверженность больного лечению; методы, повышающие приверженность больного лечению.
16. Принципы составления комбинаций ЛС, использование явлений синергизма и антагонизма для эффективной и рациональной фармакотерапии

17. Взаимодействие лекарств и пищи. Особенности применения некоторых лекарственных средств в зависимости от характера диеты.

18. Хронофармакологические основы рациональной фармакотерапии. Основные понятия и общие закономерности зависимости действия лекарств от суточного ритма физиологических функций.

19. Фармакотерапия язвенной болезни. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

20. Фармакотерапия гепатита. Принципы лечения вирусного и токсического гепатита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

21. Фармакотерапия хронического цирроза печени. 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 ротавирусной инфекции. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания к применению, особенности назначения, побочные эффекты средств этиотропной терапии.

24. Фармакотерапия бактериальной дизентерии. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты.

25. Фармакотерапия брюшного тифа. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты.

26. Фармакотерапия катарального (в виде энтероколита) и генерализованного сальмонеллеза. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты.

27. Фармакотерапия холеры. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания к применению, особенности назначения, побочные эффекты.

28. Фармакотерапия цистита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

29. Фармакотерапия пиелонефрита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

30. Фармакотерапия гломерулонефрита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

31. Фармакотерапия мочекаменной болезни. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

32. Принципы фармакотерапии ОРВИ. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

33. Фармакотерапия острого бактериального отита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

34. Фармакотерапия острого фарингита и тонзиллита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

35. Фармакотерапия синусита. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

36. Фармакотерапия острой пневмонии. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

СПИСОК ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Аллопуринол, амброксол, амоксициллин / клавулановая кислота, ампициллин, ацесоль, висмута трикалия дицитрат, доксициклин, дротаверин, интерферон альфа-2, кларитромицин, метоклопрамид, неогемодез, нитрофурал, норфлоксацин, омепразол, осельтамивир, панкреатин, платифиллина гидротартрат, преднизолон, преноксидиазин, ранитидин, тримеперидин, фестал, фосфомицин, цефотаксим, цефтазидим, циклофосфамид, ципрофлоксацин, эссенциале

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы. Используя список обязательных препаратов, выписать в рецептах, обосновав выбор:

1. Антибиотик для лечения язвенной болезни желудка.
2. Лекарственное средство патогенетической терапии для лечения язвенной болезни желудка.
3. Средство для лечения токсического гепатита.
4. Антибиотик для лечения бактериальной дизентерии.
5. Антибиотик для лечения брюшного тифа.
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. 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 пузыря.
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.

Согласно списку обязательных препаратов, выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену:

трамадол, гиосцина бугилбромид, бромгексин, метамизол, домперидон, аллохол, арбидол, натрия+питофенон+фенпивериния бромид, дисоль, пиперациллин/тазобактам, кипферон, азатиоприн, хлорамфеникол, фталилсульфатиазол, офлоксацин, сукральфат, силибинин, цефепим, тетрациклин.

Образец индивидуального задания.

1. Выписать с обоснованием выбора и указанием принадлежности к фармакологической группе:

- а) лекарственное средство этиотропной терапии отита;
- б) фармакотерапевтический аналог силибинина.

2. Проанализировать рецепт на грамотность оформления, в случае выявления ошибок провести коррекцию, указать принадлежность к фармакологической группе:

Rp.: Metoclopramide 0,5 %-2ml
D. t. D. N 30
S. В вену 10 мг 1 раз в день.

3. Чем объясняется высокая эффективность препарата монурель превицист при рецидивирующих инфекциях мочевых путей?

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ 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) – иммунная реакция организма на какие-либо вещества антигенной или гаптенной природы (аллергены), сопровождающаяся повреждением структуры и функции клеток, тканей и органов.

Этиология. Причиной аллергии является попадание аллергена в организм и образование специфических антител.

Классификация аллергенов:

- 1) бытовые – домашняя пыль, шерсть и перхоть домашних животных, пух домашних птиц, постельный клещ, моющие средства, корм для рыб, яды перепончатокрылых;
- 2) грибковые аллергены – кандиды, трихофиты, эпидермофиты, актиномицеты; микробные (микобактерии, токсоплазмы, бруцеллы, трепонемы), вирусы кори, гриппа, герпеса;
- 3) пищевые аллергены – коровье молоко, белки куриных яиц, мясо, рыба, ракообразные, кофе, мед, цитрусовые фрукты;
- 4) лекарственные – вакцины, сыворотки, инсулин, витамины и другие (см. таблицы 1 и 2);
- 5) физические агенты – ультрафиолетовые лучи, холод, тепло.

Патогенез. По механизмам 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 участия аллергических антител и сенсibilизированных лимфоцитов, имеют только две стадии – патохимическую и патофизиологическую. Клинически трудно отличить ПАР от ИАР без данных иммунологического исследования.

1. **Иммунологическая стадия.** Характеризуется синтезом и накоплением антител. Начинается с сенсibilизации организма – иммунологически опосредованного повышения чувствительности организма к аллергенам экзогенного или эндогенного происхождения. Эта стадия охватывает все изменения в иммунной системе, возникающие с момента поступления аллергена в организм – образование антител и/или сенсibilизированных лимфоцитов, соединение их с повторно поступившим или персистирующим в организме аллергеном. При этом происходит образование комплекса «антиген (аллерген) – антитело» (АГ+АТ), что и обуславливает возможность развития следующей стадии аллергической реакции.

2. **Патохимическая стадия** характеризуется дегрануляцией тучных клеток с выделением биологически активных веществ (БАВ), медиаторов аллергии: гистамина, серотонина, брадикинина, ацетилхолина, гепарина, лейкотриенов. Процесс происходит в результате аллергической альтерации комплексом АГ-АТ тканей, богатых тучными клетками (сосудов кожи, серозных оболочек, рыхлой соединительной ткани и др.). Вместе с тем происходит угнетение механизмов их инактивации, снижаются гистамино- и серотонинопектические свойства крови, уменьшается активность гистаминазы, холинэстеразы и др.

3. **Патофизиологическая стадия** (стадия клинических проявлений). Характеризуется патогенным действием медиаторов аллергии на клетки, органы и ткани организма, расстройством кровообразования, спазмом гладкой мускулатуры, изменением состава крови, нарушением ее свертываемости, цитолизом клеток и др.

Воздействие гистамина на H₁-рецепторы приводит к резкому сокращению гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки. Возникают спазмы мелких сосудов (артериол и венул). Это обуславливает стаз в капиллярном русле, выход плазмы через тонкую капиллярную стенку в ткани, местный либо генерализованный отек мягких тканей, стимуляцию секреции желез слизистых оболочек, раздражение чувствительных окончаний с появлением зуда. Зуд, как подпороговое чувство боли, возникает и в результате прямого воздействия медиаторов аллергии на болевые рецепторы. Вследствие сгущения крови в капиллярах образуются микротромбы, что приводит к повреждению тканей. Брاديкинин и лейкотриены вызывают медленное и длительное сокращение гладкой мускулатуры, не прекращающееся после введения антигистаминных препаратов и атропина. 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.

Атопия – аллергические реакции, в развитии которых участвует в основном IgE. Например, в случае атопической бронхиальной астмы реализуются I и IV типы аллергических реакций.

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, аллергические лекарственные агранулоцитоз, тромбоцитопения, миастения
	III	Иммунокомплексный	Образование иммунных комплексов АГ+АТ (IgM, IgG)	Сывороточная болезнь, гломерулонефрит, аллергический альвеолит, васкулиты, феномен Артюса, синдром Лайелла
Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)	IV	Клеточно-опосредованный	Сенсибилизированные лимфоциты (Т-эффекторы)	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.

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК – вид аллергической реакции немедленного типа, сопровождающийся резко повышенной чувствительности организма, при повторном введении аллергена. Самое тяжелое клиническое проявление аллергической реакции (иногда со смертельным исходом). Характеризуется стремительным развитием, бурным проявлением, тяжестью течения и последствий. Клинические симптомы преимущественно общего характера: потеря сознания, снижение АД, температуры тела, повышение свертываемости крови; проницаемости сосудов, бронхоспазм, отек гортани, иногда судороги (за счет ишемии мозга и возбуждения гистамином H₁-рецепторов ЦНС). Возможны поздние осложнения в виде миокардита, гепатита, гломерулонефрита, поражения нервной системы. 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 – *острое аллергическое заболевание с появлением волдырей на коже, реже – на слизистых оболочках*. Крапивница может быть вызвана пищевыми, лекарственными, инфекционными аллергенами, воздействием физических факторов (холодовая, тепловая, ультрафиолетовое облучение), развиваться на фоне дисгормональных и невротических расстройств, носить идиопатический характер. Общим патогенетическим звеном всех вариантов крапивницы является повышение сосудистой проницаемости и развитие острого отека в окружающей области, при надавливании ямка не остается.

По клиническому течению крапивница бывает острой (от нескольких часов до недели) и хронической (длится около месяца). 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) – *острый ограниченный отек кожи, 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.

Основные принципы фармакотерапии анафилактического шока, острой крапивницы, ангионевротического отека. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Средства этиотропной и патогенетической терапии:

1) средства, ограничивающие поступление аллергена в организм – эпинефрин, пенициллиназа;

2) ингибиторы дегрануляции тучных клеток – глюкокортикоиды – гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон

3) средства, снижающие активность гистамина – блокаторы H₁-рецепторов гистамина – дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, клемастин;

4) средства, понижающие проницаемость сосудистой стенки – кальция хлорид, кальция глюконат.

2. Средства симптоматической терапии:

1) при коллапсе – норэпинефрин, фенилэфрин, допамин, никетамид;

2) при сердечной недостаточности – эпинефрин, глюкогон, допамин;

3) при бронхоспазме – метоциния йодид, сальбутамол, фенотерол;

4) при судорогах – диазепам;

5) средства, восстанавливающие объем циркулирующей крови – изотонический раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы, декстран.

Основные принципы фармакотерапии хронической крапивницы. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Средства патогенетической терапии хронической крапивницы:

1) средства, ускоряющие инактивацию аллергена – гепатопротекторы – эссенциале и др. (см. занятие 3);

2) ингибиторы дегрануляции тучных клеток – кетотифен, недокромил-натрий, кромоглициевая кислота;

3) средства, снижающие активность гистамина

♦ повышающие скорость инактивации эндогенного гистамина – гистамин+иммуноглобулин человеческий нормальный (гистаглобулин);

♦ блокаторы H₁-рецепторов гистамина – хлоропирамин, хифенадин, мебгидролин, акривастин, клемастин, диметиден, дифенгидрамин, цетиризин, эбастин, лоратадин, дезлоратадин, фексафенадин, левоцетиризин;

4) средства, снижающие проницаемость сосудистой стенки – кальция хлорид, кальция глюконат, аскорбиновая кислота+рутозид (аскорутин).

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ И КОНЬЮНКТИВИТ. В настоящее время это самые распространенные аллергические заболевания. Клинические проявления объясняются резко выраженным аллергическим воспалением слизистых оболочек носа и его придаточных полостей, а также конъюнктивальных оболочек глаз. Появляются зуд в полости носа, приступы чихания с обильным водянистым носовым отделяемым. Характерен вид слизистой: блестящая, отечная, синюшная. Обоняние значительно снижено. Конъюнктивит сопровождается слезотечением и зудом. Различают две формы заболевания: периодическую (поллиноз, сенная лихорадка) и постоянную. Периодичность заболевания обычно связана с появлением сезонных аллергенов (цветение березы, орешника, тополя, злаковых трав, сложноцветных растений). Обычно у больных поллинозом наблюдаются потливость, вялость, сонливость, раздражительность, ослабевают обоняние, через 2—3 года возможно развитие крапивницы, бронхиальной астмы, вторичной инфекции носа и придаточных пазух. Круглогодичная форма связана с бытовыми и профессиональными факторами. В основе лечения должны лежать выявление аллергена и устранение контакта с ним.

Основные принципы профилактики и фармакотерапии аллергических ринитов и конъюнктивитов. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

1. Средства патогенетической терапии:

1) блокаторы H₁-рецепторов гистамина – мебгидролин, хифенадин, хлоропирамин, клемастин, акривастин, олопатадин, цетиризин, левокабастин,azelастин, ципрогептадин, эбастин, лоратадин, диметиден, дезлоратадин, фексафенадин, левоцетиризин

2) препараты глюкокортикоидных гормонов для местного применения – гидрокортизон, дексаметазон, десонид, дексаметазон + фрамицетин (софрадекс), будесонид, флутиказон, беклометазон, флунизолид, мометазон.

2. Средства симптоматической терапии – адреномиметики местного действия для устранения отеков слизистой – нафтизин, ксилометазолин, тетризолин, оксиметазолин.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ – *заболевание кожи, характеризующееся её гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям, поражающее обычно лиц, склонных к atopическим IgE обусловленным болезням.* Детскую форму atopического дерматита чаще называют детской экземой, для обозначения заболевания у взрослых чаще используют термин «нейродермит». 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, ушные раковины, сгибательные поверхности конечностей, иногда и другие части тела. Основной жалобой является почти постоянный зуд, в связи с этим возникают бессонница, невротические расстройства, возможно присоединение инфекции. Заболевание часто сопро-

воздается повышением проницаемости слизистой оболочки пищеварительного тракта, что может привести к всасыванию в кровь белков пищи и повторной аллергизации организма.

СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА – *тяжелое поражение кожи с образованием обширных пузырей с последующим отторжением эпидермиса на больших участках. Потеря жидкости и присоединение инфекции представляют опасность для жизни.*

Основные принципы фармакотерапии аллергических поражений кожи. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты средств патогенетической и симптоматической терапии:

1. Для устранения экссудации и зуда:

- 1) блокаторы H₁-рецепторов гистамина (см. выше);
- 2) вяжущие – кора дуба, трава череды, цветки ромашки, танин, жидкость Бурова;
- 3) средства, снижающие проницаемость сосудистой стенки (см. выше).

2. Препараты глюкокортикоидных гормонов для местного применения – гидрокортизон, преднизолон, триамцинолон, флуоцинолон, бетаметазон, метилпреднизолон, мометазон.

3. Ингибиторы кальциневрина – пимекролимус.

4. Гистаглобулин в период ремиссии.

5. При проявлении пищевых аллергий – гепатопротекторы (см. занятие 2), энтеросорбенты (см. занятие 3), средства лечения дисбактериозов (см. занятия 2, 3).

6. Средства, понижающие возбудимость ЦНС – гидроксизин, диазепам, препараты валерианы, пустырника, пассифлоры – настойки валерианы, пустырника, персен, новопассит.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ – истинная или псевдоаллергическая реакция на ЛС, сопровождающаяся общими или местными клиническими проявлениями. Клинические синдромы лекарственной аллергии очень разнообразны. Они могут быть системными, преимущественно кожными (крапивница, контактный дерматит, кожный зуд), с избирательным поражением органов (легкие, печень, почки и др.), гематологическими, проявляться лекарственной лихорадкой, фотосенсибилизацией, анафилактическим шоком, аллергическим васкулитом. 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 вызываются определенными лекарствами (см. таблицу 1). В 40—50 % случаев причиной аллергических реакций являются антибиотики, сульфаниламиды, в 17 % – НПВС. Как профессиональное заболевание лекарственная аллергия возникает у практически здоровых лиц вследствие длительного контакта с лекарствами и медикаментами (врачи, медицинские сестры, работники фармацевтических предприятий). Большое значение имеет наследственная предрасположенность и данные анамнеза.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ – это патологические симптомы и состояния, вызываемые приемом пищевых продуктов и/или напитков, при которых доказана связь с приемом пищи провокационными тестами, улучшением состояния на фоне исключения некоторых продуктов с последующим ухудшением при их повторном введении в рацион.

Виды непереносимости пищевых продуктов:

1. Истинная пищевая аллергия.
2. Псевдоаллергическая непереносимость пищи.
3. Непереносимость компонентов пищи на фоне ферментопатий.
4. Психогенная непереносимость пищи.

Этиопатогенез пищевой аллергии неоднороден, однако во всех случаях процесс сопровождается повышением проницаемости стенки кишечника, что приводит к чрезмерному проникновению пищевых антигенов в системный кровоток. В механизме развития пищевой аллергии всегда участвуют медиаторы, высвобождающиеся из тучных клеток желудочно-кишечного тракта. Указанные процессы приводят к развитию патологических симптомов либо со стороны желудочно-кишечного тракта, либо со стороны вторичных органов-мишеней (кожа, слизистые респираторного тракта, реже – других органов и систем). Следует

отличать пищевую аллергию от сходных клинических проявлений, развивающихся на основе наследственных заболеваний (целиакия, непереносимость глютена) либо энзимопатии. Так, например, при дефиците лактазы в кишечном соке развивается непереносимость молока, связанная с нарушением расщепления лактозы, которая сбраживается с образованием молочной, уксусной и других кислот, что сдвигает рН кишечного содержимого в кислую сторону, приводит к скоплению воды, раздражению слизистой кишечника, усилению перистальтики и диарее.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА (БА) – хроническое, генерализованное воспаление бронхов инфекционно-аллергической природы, приводящее к их гиперреактивности и обструкции (нарушение проходимости), проявляется повторными приступами экспираторной одышки и удушья.

Этиологические факторы.

1. Генетическая предрасположенность, обусловленная биологическими дефектами иммунной, эндокринной систем, вегетативной и нервной систем.

2. Воздействие внешних факторов:

1) инфекционные аллергены (вирусы, бактерии, грибы);

2) неинфекционные аллергены (пыльца растений, бытовая и производственная пыль, пищевые и лекарственные аллергены);

3) метеорологические и физико-химические факторы (изменение температуры и влажности воздуха, колебания барометрического давления, магнитного поля Земли);

4) нервно-психические воздействия.

3. Физическая нагрузка.

4. Воздействие нестероидных противовоспалительных средств (аспириновая астма).

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 слизистой, что в сочетании приводит к генерализованной бронхообструкции (нарушение проходимости). В результате хронического воспаления развивается гипертрофия мышечной ткани, суживается просвет бронхов, утрачиваются основные функции слизистой (см. таблицу 2).

Клиника. Наиболее характерный признак БА – наличие приступов удушья. Приступ начинается с мучительного кашля без выделения мокроты, затем разворачивается 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 весь 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. Причинами его являются: бесконтрольный прием симпатомиметических средств и кортикостероидов; резкое прерывание проводимой длительно кортикостероидной терапии, обострение хронического или возникновение острого воспалительного процесса в бронхолегочной системе, неудачно проведенная первичная гипосенсибилизация, злоупотребление снотворными и седативными средствами.

Стадии астматического статуса:

I стадия – затянувшийся приступ удушья, резистентность к симпатомиметикам;

II стадия – нарастание дыхательной недостаточности по обструктивному типу;

III стадия – гипоксемическая кома (гипоксия, связанная с удушьем).

Основные принципы профилактики и лечения бронхиальной астмы. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

Средства патогенетической терапии:

1. Противовоспалительные средства (базисные):

1) препараты кортикостероидных гормонов – *преднизолон, дексаметазон, триамцинолон, беклометазон, будесонид, флунизолит, флутиказон*

- 2) антагонисты лейкотриеновых рецепторов – зафирлукаст, монтелукаст;
 - 3) препарат моноклональных антител к IgE – омализумаб;
 - 4) ингибиторы дегрануляции тучных клеток – кетотифен, недокромил натрия, кромоглициевая кислота;
 - 5) другие противовоспалительные средства – фенспирид;
 - 6) комбинированные средства: – салметерол+флутиказон (серетид), будесонид + фомо-терол (симбикорт), будесонид+сальбутамол (биастен), беклометазон+формотерол (форстер);
2. Бронхолитические средства:
- 1) адреномиметики – эпинефрин, тербуталин, сальбутамол, кленбутерол, фенотерол, сальметерол, формотерол, эфедрин.
 - 2) холиноблокаторы – ипратропия бромид, тиотропия бромид, тровентол;
 - 3) миотропные спазмолитики – аминофиллин, теофиллин, теопэк, теобиолонг;
 - 4) комбинированные средства – ипратропия бромид + фенотерол (беродуал), сальбутамол + теофиллин (комбипэк), белладонны листьев экстракт + кофеин+ парацетамол + теофиллин + фенобарбитал (нео-теофедрин).
3. Отхаркивающие средства, их терапевтическая ценность для лечения бронхиальной астмы (см. занятие 5).

Таблица 1

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 и другие сложные эфиры 2. Парааминосалициловая кислота 3. Сульфаниламиды
3. Бензол-сульфон-амид-ная группа	1. Сульфаниламиды 2. Производные сульфанилмочевины 3. Фуросемид 4. Ингибиторы карбоангидразы
4. Фенотиа-зиновая группа	1. Антипсихотические средства (фенотиазины) 2. Блокаторы Н ₁ -рецепторов гистамина (дипразин) 3. Метиленовый синий 4. Противоаритмические средства (этмозин)
5. Йод	1. Йод и неорганические йодиды 2. Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства (ультравист, урографин)
6. Пиразолон	Неопиоидные анальгетики и НПВС

Таблица 2

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 ↵-адренорецепторов	Повышение чувствительности ↵-адренорецепторов 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 названий (МНН)
и торговых названий ЛС

<i>МНН</i>	Торговое название	<i>МНН</i>	Торговое название
<i>Азеластин</i>	Аллергодил	<i>Недокромил натрия</i>	Тайлед
<i>Акривастин</i>	Семпрекс	<i>Оксиметазолин</i>	Називин
<i>Аминофиллин</i>	Эуфиллин	<i>Олопатадин</i>	Опатанол
<i>Беклометазон</i>	Бекотид, беконазе	<i>Омазалимумаб</i>	Ксолар
<i>Бетаметазон</i>	Бетазон, целестодерм	<i>Пимекролимус</i>	Элидел
<i>Будесонид</i>	Бенакорт, пульмикорт, апулеин	<i>Прометазин</i>	Дипразин, пипольфен
<i>Гидрохазин</i>	Атаракс	<i>Сальбутамол</i>	Вентолин, волмакс
<i>Дезлоратадин</i>	Эриус	<i>Сальметерол</i>	Серевент
<i>Дексаметазон</i>	Фортекортин-моно, максидекс	<i>Тербуталин</i>	Бриканил
<i>Десонид</i>	Пренацид	<i>Тетризолин</i>	Тизин
<i>Диазепам</i>	Сибазон	<i>Тиотпропия бромид</i>	Спирива
<i>Дифенгидрамин</i>	Димедрол	<i>Триамцинолон</i>	Фторокорт полькортолон
<i>Добутамин</i>	Добутрекс	<i>Фексофенадин</i>	Телфаст
<i>Зафирлукаст</i>	Аколат	<i>Фенилэфрин</i>	Мезатон
<i>Ипратропия бромид</i>	Атровент	<i>Фенотерол</i>	Беротек
<i>Кетотифен</i>	Задитен	<i>Фенспирид</i>	Эреспал
<i>Клемастин</i>	Тавегил	<i>Флунизолид</i>	Ингакорт, синтарис
<i>Кленбутерол</i>	Спиропент	<i>Флуоцинолон</i>	Синалар
<i>Кромоглициевая кислота</i>	Интал, лекролин	<i>Флутиказона</i>	Фликсотид, фликсоназе
<i>Левакабастин</i>	Гистимет	<i>Формотерол</i>	Форадил
<i>Левоцетиризин</i>	Ксизал	<i>Хефенадин</i>	Фенкарол
<i>Лоратадин</i>	Кларитин	<i>Хлордиазепоксид</i>	Элениум
<i>Мebгидролин</i>	Диазолин	<i>Хлоропирамин</i>	Супрастин
<i>Метилпреднизолон</i>	Адвантан, метипред	<i>Цетиризин</i>	Зиртек
<i>Мометазон</i>	Назонекс, элоком	<i>Ципрогептадин</i>	Перитол
<i>Монтелукаст</i>	Сингуляр	<i>Эбастин</i>	Кестин

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Сравнительная характеристика способов доставки ингаляционных ЛС для лечения бронхиальной астмы.
2. Рецептурный и безрецептурный отпуск ЛС, предназначенных для терапии аллергических заболеваний.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Список обязательных лекарственных средств.

1. **Аминофиллин** (Aminophylline) – таблетки по 0,15; 2,4 % р-р в ампулах по 10 мл. ТД: внутрь по 0,15 2—3 раза в день; в вену 0,12—0,24 в 10 мл физиологического раствора.
2. Будесонид (Budesonide) – аэрозоль в баллонах с содержанием 100 доз по 100 мкг на 1 ингаляцию. ТД: 100—200 мкг ингаляционно 2 раза в день.
3. Гидроксизин (Hydroxyzine) – таблетки, покрытые оболочкой по 0,025. ТД: по 0,025—0,05 3—4 раза в день.
4. Гистаглобулин (Histaglobulinum) – в ампулах по 3 мл (состав для сведения: изотонический раствор содержит в 1 мл 0,1 мкг гистамина гидрохлорида и 0,006 γ-глобулина из человеческой крови). ТД: под кожу 1—2 мл 1 раз в 4 дня.
5. **Кальция хлорид** (Calcii chloridum) – 5—10 % р-р во флаконах по 200 мл для приема внутрь; 10 % р-р в ампулах по 5, 10 мл. ТД: 0,5—1,0 внутрь 1—3 раза в день или в вену 1 раз в день.
6. Кромоглицевоая кислота (Cromolitic acid) – капсулы по 0,02. ТД: для ингаляций 0,02 4 раза в день.
7. Ксилометазолин (Xsilomethazoline) – 0,1 % р-р во флаконах по 10 мл. ТД: по 2—3 капли в нос 3 раза в день.
8. Лоратадин (Loratadine) – таблетки по 0,01. ТД: по 0,01—0,02 1 раз в сутки.
9. **Норэпинефрин** (Norepinephrine) – 0,2 % р-р в ампулах по 1 мл. ТД: в вену капельно 0,004—0,008 в 1000 мл 5 % глюкозы.
10. Пимекролимус (Pimecrolimus) – 1 % мазь в тубах по 15,0. Наносить на пораженную поверхность 2 раза в день.
11. Преднизолон (Prednisolone) – 0,3 % р-р во флаконах по 5 мл (глазные капли), 0,5 % мазь в тубах по 15,0; 2,5 % р-р в ампулах по 1 мл. ТД: по 1 капле в оба глаза 2 раза в день, мазь наносить на пораженную поверхность 2 раза в день, в мышцы 0,025—0,1, в вену капельно 0,025—0,3 в 250 мл 5 % р-ра глюкозы.
12. **Сальбутамол** (Salbutamol) – аэрозоль в баллонах по 10 мл. ТД: для ингаляций 1—2 вдоха для купирования приступа до 4—6 раз в сутки.
13. Хлоропирамин (Chloropiramine) – таблетки по 0,025; 2 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: внутрь по 0,025 2—3 раза в день, в мышцу 0,01—0,02.
14. Эпинефрин (Epinephrine) – 0,1 % р-р в ампулах по 1 мл. ТД: под кожу, в вену (в разведении 10 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида) 0,0003—0,00075.

Задание 2. Фармакотерапевтические вопросы.

Выписать в рецептах, используя список обязательных препаратов, обосновав выбор лекарственных средств

1. Средство для лечения аллергических реакций на фоне невротических расстройств.
2. 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. Средство с десенсибилизирующим действием для лечения аллергии немедленного типа.
6. Средство, блокирующее всасывание аллергена из места инъекции.
7. Кардиостимулирующее средство при анафилактическом шоке.
8. α-Адреномиметик для лечения сосудистого коллапса при анафилактическом шоке.
9. Синтетический аналог глюкокортикоидов для оказания экстренной помощи при анафилактическом шоке и астматическом статусе.
10. Средство, тормозящее дегрануляцию тучных клеток, для профилактики и лечения бронхиальной астмы.
11. Средство базисной терапии бронхиальной астмы.

12. Средство с преимущественным действием на ζ_2 -адрено-рецепторы для купирования приступов бронхиальной астмы.
13. Спазмолитик миотропного действия для курсового лечения бронхиальной астмы.
14. Средство местного действия для лечения аллергических поражений кожи.
15. Глюкокортикоидный препарат для лечения атопического дерматита.
16. Средство лечения конъюнктивитов аллергической природы.
17. Средство лечения аллергических ринитов.
18. Средство, уменьшающее активность гистамина, для профилактики сезонных аллергических реакций.

Задание 3. Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену:

фенилэфрин, допамин, тетризолин, беклометазон, зафирлукаст, серетид, гидрокортизон, недокромил-натрий, кетотифен, беродуал, дифенгидрамин, цетиризин, кальция глюконат, аскорутин, теобилонг, фенотерол, ипратропия бромид, диазепам.

Задание 4. Совместить МНН и торговое название ЛС, пользуясь списком. Список ЛС: тиотропия бромид, ингакорт, интал, ксолар, кестин, лекролин, максидекс, назонекс, синтарис, фортекортин-моно, пимекролимус, цетиризин, элоком, фенспирид.

МНН	Торговое название
1. Омализумаб	1.
2.	1. Элидел
3. Мометазон	1. 2.
4.	1. Эrespал
5. Дексаметазон	1. 2.
6. Кромоглициевая кислота	1. 2.
7.	1. Спирива
8. Эбастин	1.
9.	1. Зиртек
10. Флунизолид	1. 2.

Задание 5. Заполнить таблицу 3.

Таблица 3

Сравнительная оценка действия противоаллергических средств на различные стадии аллергической реакции

Препарат	Иммунологическая стадия		Стадия патохимических изменений		Стадия патофизиологических изменений		
	Поступление аллергена	К-во плазматических клеток	Освобождение гистамина и др. медиаторов	Концентрация гистамина и др. медиаторов в крови	Контакт гистамина и др. медиаторов с рецептором	Коллапс	Бронхоспазм
Аскорутин							
Гистаглобулин							
Зафирлукаст							
Ипратропия бромид							
Кальция хлорид							
Кромоглициевая кислота							
Лигнин гидролизный							
Омализумаб							
Пимекролимус							
Преднизолон							
Фенилэфрин							

Лоратадин							
Эпинефрин							

Ответить на вопросы:

- какие средства эффективны как при истинных, так и при псевдоаллергических реакциях?
- какие средства наиболее эффективны при I типе аллергических реакций?
- какие средства и почему наиболее эффективны для профилактики, а какие для лечения аллергии?

Задание 6. Заполнить таблицу 4

Таблица 4

Сравнительная характеристика блокаторов H₁-рецепторов

Лекарственное средство	Фармакологическое действие					Форма выпуска, ограничения по возрасту
	Противоаллергическое	Седативное	M-холиноблокирующее	⇒-адреноблокирующее	Серотониноблокирующее	
I поколение:						
Дифенгидрамин						
Перитол						
Прометазин						
Хлоропирамин						
II поколение:						
Азеластин						
Лоратадин						
Диметиден						
Хифенадин						
Цетиризин						
III поколение:						
Фексафенадин						
Дезлоратадин						
Левосетиризин						

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

Ответить на вопросы:

- Какие ЛС следует назначить для лечения аллергии на фоне астенических состояний?
- 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 7. Определить бронхолитические средства.

Показатель	А	Б	В	Г
Купирование приступа БА	+		+	+
Длительное лечение БА	+	+		+
Тахикардия	+			+
Повышение 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.

б) каков принцип действия лекарственных средств А-Г?

Задание 8. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. Средства для лечения аллергических состояний: супрастин, кетотифен, преднизолон, адвантан, эпинефрин, жидкость Бурова, декстран, допамин, никетамид, пимекролимус, элоком

Средства терапии анафилактического шока:	Средства терапии аллергических поражений кожи:
Устраняют гемодинамические нарушения:	Снижают иммунологическую реактивность:
Кардиостимуляторы:	Препятствуют активации Т-лимфоцитов:
Средство с бронхолитическим эффектом:	Ингибитор кальциневрина:

2. Средства фармакотерапии бронхиальной астмы: беклометазон, эфедрин, аколлат, интал, серевент, тровентол, аминофиллин, фортекортин-моно, флунизолид, омализамумаб, комбипэк

Средства базисной противовоспалительной терапии:	Средства с бронхолитическим эффектом:
Уменьшают активность Ig E:	Увеличивают концентрацию цАМФ:
Ингибируют фосфолипазы:	Антагонисты пуриновых рецепторов:
Средство для лечения астматического статуса:	Средство для лечения приступа бронхиальной астмы:

Задание 9. Анализ комбинированного назначения лекарственных средств. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| 1. азеластин + зиртек | 8. кромогликат натрия + кларитин |
| 2. аллергодил + оксиметазолин | 9. ранитидин + олопатадин |
| 3. беротек + атровент | 10. сибазон + хлоропирамин |
| 4. вентолин + эфедрин | 11. зафирлукаст + сальметерол |
| 5. легалон + цетиризин | 12. фенотерол + динатрия кромогликат |
| 6. апулеин + бифидумбактерин | 13. сальметерол + эуфиллин |
| 7. кальция хлорид + фенистил | 14. адвантан + элидел |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

- Какие антигены могут быть обозначены как «аллергены»?
- Что такое специфическая и неспецифическая гипосенсибилизация при аллергических заболеваниях?
- Каковы принципиальные отличия в лечении истинных и псевдоаллергических реакций?
- В чем причина возникновения привыкания к β_2 -агонистам, каковы меры по её предупреждению и коррекции?
- Какова тактика и особенности назначения глюкокортикоидов при atopическом рините, дерматите, анафилактическом шоке, бронхиальной астме? Какие препараты и формы их выпуска используются при этих состояниях?
- Что такое «ступенчатый подход» в терапии бронхиальной астмы?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ПРОЦЕСС, КОТОРЫЙ ВОЗНИКАЕТ ПРИ ВЫСВОБОЖДЕНИИ МЕДИАТОРОВ ТУЧНЫХ КЛЕТОК
 - 1) увеличение концентрации цАМФ
 - 2) бронхоспазм
 - 3) спазм артериол и отек тканей
 - 4) бронхоспазм и отек тканей
 - 5) увеличение концентрации цАМФ, бронхоспазм и отек тканей
2. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА
 - 1) гемолитическая анемия
 - 2) миастения
 - 3) контактный дерматит
 - 4) грибковые заболевания
3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА
 - 1) преднизолон
 - 2) фенилэфрин
 - 3) диазепам
 - 4) гистаглобулин
 - 5) цетиризин
4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
 - 1) ипратропия бромид
 - 2) сальбутамол
 - 3) будесонид
 - 4) фенспирид
 - 5) аминофиллин
5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛОГ НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ
 - 1) мебгидролин
 - 2) пимекролимус
 - 3) кетотифен
 - 4) мометазон

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1. Больному, 54 лет, страдающему ранее грибковым заболеванием, для лечения пневмонии была назначена натриевая соль бензилпенициллина. 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. *Указать антибактериальные средства для дальнейшего лечения пневмонии.*

Задача №2. В аптеку обратилась больная, 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, возможно ли применение противогистаминных или сосудосуживающих средств.*

2. *Рекомендовать лекарственные средства для лечения атопического ринита у данной пациентки.*

Задача №3. Больному хронической сердечной недостаточностью с эпизодами крапивницы в анамнезе были назначены каптоприл, гидрохлортиазид и мексидол. На второй день терапии внезапно развился отек Квинке с бронхоспазмом.

1. *Указать лекарственное средство, спровоцировавшее это осложнение.*
2. *Предложить и обосновать меры экстренной терапии отека Квинке.*
3. *Обосновать тактику дальнейшего применения ЛС для лечения ЗСН у этого больного.*

Задача №4. Больной бронхиальной астмой, длительное время успешно пользовавшийся препаратом в виде аэрозоля для ингаляций, обратился к врачу с жалобами на болезненность и дискомфорт в полости рта. При осмотре обнаружены серые, местами кровоточащие бляшки. Поставлен диагноз – кандидомикоз ротовой полости.

1. *Объяснить причину возникшего кандидомикоза.*
2. *Предложить меры коррекции кандидомикоза и рекомендации по рациональному применению ингаляционных средств для лечения бронхиальной астмы.*

Задача №5. Вы – клинический провизор многопрофильной больницы. К Вам обратились врачи отделения гастроэнтерологии с просьбой пояснить обострение явлений атопического дерматита у больных язвенной болезнью желудка, получающих ранитидин либо фамотидин.

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

Занятие 8

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

Цель занятия: В результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармакотерапии ревматических заболеваний, 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. Чаще всего при ревматических болезнях поражаются суставы, мышцы, связки и кости. Традиционно к ревматическим заболеваниям относят также острую ревматическую лихорадку и хроническую ревматическую болезнь сердца, объединяемые в отечественной номенклатуре заболеваний термином «ревматизм».

РЕВМАТИЗМ – системное воспалительное заболевание соединительной ткани аутоиммунного характера с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе.

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА (ОРЛ) – постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных α -гемолитическим стрептококком группы А, в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани, развивающееся главным образом у детей и подростков 7–14 лет.

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

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

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.

Клиника. Картина ревматизма очень разнообразна. В типичных случаях ОРЛ развивается внезапно, через 1–2 недели после перенесенной ангины. В первый день болезни отмечаются повышенная температура, боли в сердце, одышка, 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 поражение крупных суставов (отек, повышение температуры, боль), нарушения со стороны ЦНС (мышечная гипотония, гиперкинезы, нарушения координации движений), кожные высыпания (ревматические узелки). Рецидивы ревматизма часто возникают после охлаждения, оперативных вмешательств, физических перегрузок. Ре-

цидивы чаще всего протекают в форме полиартрита или миокардита. Частым исходом при кардиосклерозе и пороках клапанов сердца является застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН, занятие 11).

Фармакотерапия ОРЛ. Формулярный список средств при ОРЛ. Этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия. Основные, дополнительные и вспомогательные средства в лечении ОРЛ и ревматической болезни сердца.

А. Средства этиотропной терапии

1. Лекарственные средства для лечения острой ревматической атаки – бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, амоксициллин; при непереносимости β -лактамовых антибиотиков – ацитромицин, кларитромицин, линкомицин, клиндамицин.

2. Лекарственные средства для профилактики рецидивов ревматизма – бензатина бензилпенициллин, бензатина бензилпенициллин / бензилпенициллин прокаиин (бициллин-5).

Б. Средства патогенетической терапии:

1. Нестероидные противовоспалительные средства – неизбирательные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (ацетилсалициловая кислота, диклофенак); избирательные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб).

2. Глюкокортикостероиды (при панкардите – одновременном поражении миокарда, эндокарда и перикарда) при умеренной и выраженной интенсивности процесса (СОЭ>30) – преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон.

В. Средства симптоматической терапии:

1. Средства, стимулирующие белковый и минеральный обмен в миокарде – калия и магния аспарагинат, инозин, нандролон;

2. Средства терапии сердечной недостаточности у больных ОРЛ и РБС: сердечные гликозиды – дигоксин, мочегонные средства – спиронолактон; гидрохлоротиазид, индапамид, фуросемид, β -адрено-блокаторы – метопролол, блокаторы кальциевых каналов из группы дигидропиридинов длительного действия – амлодипин.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ (РА) – *полиэтиологическое системное воспалительное заболевание соединительной ткани аутоиммунного характера, сопровождающееся хроническим прогрессирующим симметричным эрозивно-деструктивным полиартритом и системным воспалительным поражением внутренних органов.*

Этиология. РА – мультифакториальное аутоиммунное заболевание. Провоцирующие факторы: инфекционные заболевания (ОРЗ), охлаждение, перенапряжение, психическая травма, беременность. Возможное этиологическое значение имеют: инфекционные агенты (стрептококки группы В, микоплазмы, микобактерии, вирус Эпштейна-Барра), наследственная предрасположенность (коллаген II типа, носители определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR1, HLA-DR4), аллергены, травмы суставов. Носители антигенов HLA-DR1, HLA-DR4 имеют особенности презентации антигена Т-лимфоцитам, поэтому у больных РА активация Т-лимфоцитов может быть индуцирована широким спектром антигенов. На фоне генетической предрасположенности прямое повреждение синовиальных оболочек приводит к срыву иммунологической толерантности и выработке активированными иммунокомпетентными клетками аутоантител и провоспалительных цитокинов.

Патогенез. Повреждение синовиальных оболочек приводит к появлению измененных белков (аутоантигенов), которые активируют Т-лимфоциты и В-лимфоциты (поляризация иммунного ответа по Th-1 типу). Активированные В-лимфоциты вызывают образование аутоантител в сочетании с потерей толерантности. Развивается иммунологическая реакция с вовлечением в патологический процесс макрофагов, системы комплемента и образованием порочных кругов. Активированные макрофаги вырабатывают большие количества провоспалительных цитокинов – фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) интерлейкин-6 (ИЛ-6). Провоспалительные цитокины поддерживают воспаление, способствуют хронизации воспалительного процесса в тканях сустава. В суставе возникает разрастание синовиальной оболочки, наползающей на поверхность суставного хряща. При этом в нем появляются эрозии, трещины, щели. В суставных полостях обнаруживается увеличенное количество вязкой, мутной синови-

альной жидкости, суставная капсула утолщается и склерозируется. Пролiferация 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.

Клиника. Постепенное, медленное развитие болезни. Основные симптомы (ранние) – ощущение скованности (утренняя скованность), припухлость и болезненность суставов. 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.

Фармакотерапия РА. Формулярный список средств при РА. Симптоматическая и патогенетическая терапия. Базисная противовоспалительная терапия. Вспомогательные лекарственные средства.

1. 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*); избирательные ингибиторы ЦОГ-2 (*мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб*);

2) глюкокортикоиды – *преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, бетаметазон.*

2. 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

♦ антиметаболиты – *метотрексат, лефлуноמיד* (при неэффективности или непереносимость метотрексата);

♦ генно-инженерные иммунобиологические лекарственные средства, блокирующие эффекты ФНО- α – *инфликсимаб, адалимумаб, абатацепт, этанерцепт, цертолизумаб пэгол*; блокирующее эффекты ИЛ-6 – *тоцилизумаб*; блокатор аутореактивных В-лимфоцитов – *ритуксимаб*.

3) средства терапии активного РА, сочетающегося с ревматоидным васкулитом (назначаются дополнительно к средствам терапии активного РА) – алкилирующие средства (*циклофосфамид*), антиметаболит (*азатиоприн*).

3. Вспомогательные лекарственные средства (средства для восстановления нормальной структуры хрящей, костей, суставных поверхностей) – хондропротекторы – румалон, пиа-скледин, алфлутоп, *хондроитин сульфат, глюкозамин*.

ПОДАГРА (подагрический артрит) – заболевание, обусловленное нарушением пуринового обмена, приводящим к повышению уровня мочевой кислоты в крови и отложению уратов в тканях.

Этиология. Нарушения пуринового обмена – повышенное содержание в крови мочевой кислоты и отложение ее солей в тканях опорно-двигательного аппарата обуславливают мелкокристаллический артрит.

Патогенез. Нейтрофилы фагоцитируют кристаллические ураты, высвобождаются лизосомальные ферменты, провоспалительные цитокины, активизируется синтез простагландинов, возникают другие проявления воспалительной реакции.

Клиника. Характерны сильные приступообразные боли 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. Провоцирующие факторы: травма, длительная ходьба, переохлаждение, злоупотребление алкоголем или обильной мясной, жирной, острой пищей.

Фармакотерапия подагры. Патогенетическая терапия. Формулярный список лекарственных средств:

- 1) нестероидные противовоспалительные средства – диклофенак, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, нимесулид;
- 2) глюкокортикоиды – преднизолон, триамцинолон, метилпреднизолон;
- 3) средства, способные стабилизировать нейтрофилы и препятствовать фагоцитированию ими кристаллических уратов – безвременника великолепного алкалоид;
- 4) лекарственные средства, тормозящие синтез мочевой кислоты – аллопуринол.

ПОЛИНЕВРОПАТИЯ – синдром, характеризующийся поражением периферических нервных волокон. Периферическая нервная система состоит из аксонов и тел нейронов, расположенных в двигательных и чувствительных ядрах черепных 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↔	17—120	Двигательные волокна, глубокая чувствительность
	A↵	40—70	Глубокая чувствительность
	A→	15—40	Двигательные волокна, глубокая чувствительность
Тонкие волокна	A↵ (слабomieлинизированные)	3—30	Тактильная, болевая, температурная (холод) чувствительность
	B (слабomieлинизированные)	3—14	Преганглионарные вегетативные волокна
	C (немиелинизированные)	0,2—3	Болевая, температурная чувствительность, постганглионарные вегетативные волокна

Этиология полиневропатий (ПНП) может быть различной. Если ПНП не имеет явной внешней причины, ее считают первичной. Вторичные ПНП развиваются как одно из звеньев патогенеза другого заболевания (табл. 2).

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, уремиическая, 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). При избирательном поражении того или иного типа волокон могут возникать изолированные проявления (множественная мононевропатия). 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 вариабельным комплексом двигательных, чувствительных (сенсорных) и вегетативных нарушений (табл. 3). По характеру течения ПНП может быть острая и хроническая. Лечение ПНП направлено на ликвидацию этиотропного 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)
Сенсомоторные	Арефлексия	Синдром беспокойных ног
Вегетативные	Нарушение мочеиспускания, импотенция, запоры, фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия	Гипергидроз (потливость), «раздраженный» мочевой пузырь (диссинергия мышц дна мочевого пузыря и сфинктера)

Фармакотерапия полиневропатий. Специфическая терапия. Формулярный список лекарственных средств:

1. Средства неспецифической терапии:
 - 1) средства с антиоксидантным действием – *тиоктовая кислота*;
 - 2) витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂) – *тиамина бромид, пиридоксин, цианокобаламин, мильгамма, нейромультивит, комбилипен*;
 - 3) ингибиторы ацетилхолинэстеразы – *галантамин, ипидакрин*.
2. Средства специфической терапии:
 - 1) этиотропная терапия
 - ♦ при вирусных инфекциях – противовирусные средства (*ацикловир, валацикловир, фамцикловир*), *интерферон альфа*;
 - ♦ при клещевом боррелиозе – *доксциклин, амоксициллин, бензилпенициллин, цефтриаксон, эритромицин, азитромицин*;
 - ♦ детоксицирующие средства – *димеркаптопропансульфонат натрия, натрия тиосульфат*, другие специфические антитоды при их наличии,
 - 2) глюкокортикостероиды – *преднизолон, метилпреднизолон*;
 - 3) иммунодепрессанты (после отмены глюкокортикоидов в случаях, когда ремиссия не достигнута) – *азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин*;
3. Лекарственные средства купирования нейропатического болевого синдрома:

- 1) противосудорожные средства с анальгетическим эффектом – габапентин, прегабалин, карбамазепин;
- 2) антидепрессанты со свойствами анальгетиков – флувоксамин, циталопрам, венлафаксин, милнаципран, амитриптилин;
- 3) местные анестетики – лидокаин (в форме TTS);
- 4) раздражающие средства – капсаицин, нонивамид.

Соответствие непатентованных названий международных (МНН)
и торговых названий ЛС

<i>МНН</i>	Торговое название	<i>МНН</i>	Торговое название
<i>Адалimumаб</i>	Хумира	<i>Лефлуноmid</i>	Арава
<i>Азитромицин</i>	Сумамед	<i>Метилпреднизолон</i>	Метипред
<i>Аллопуринол</i>	Пуринол	<i>Мелоксикам</i>	Мовалис
<i>Бетаметазон</i>	Дипроспан	<i>Милнаципран</i>	Иксел
<i>Бензатина бензилпенициллин</i>	Ретарпен, бициллин-1	<i>Нимесулид</i>	Нимесил, найз
<i>Безвременника великоленого алкалоид</i>	Колхикум-дисперт	<i>Преднизолон</i>	Депо-медрол, лемод
<i>Венлафаксин</i>	Дапфикс	<i>Прегабалин</i>	Лирика
<i>Габапентин</i>	Нейронтин	<i>Ритуксимаб</i>	Мабтера
<i>Галантамин</i>	Нивалин	<i>Триамцинолон</i>	Кеналог
<i>Гидроксихлорохин</i>	Плаквенил	<i>Тоцилизумаб</i>	Актемра
<i>Глюкозамин</i>	Дона	<i>Флувоксамин</i>	Феварин
<i>Глюкозамин/ хондроитин сульфат</i>	Структум, терафлекс	<i>Феноксиметилпенициллин</i>	Оспен
<i>Дексаметазон</i>	Дексазон	<i>Хлорохин</i>	Делагин
<i>Диклофенак</i>	Вольтарен, ортофен	<i>Хондроитин сульфат</i>	Структум, хондроксид
<i>Инфликсимаб</i>	Ремикейд	<i>Целекоксиб</i>	Целебрекс
<i>Ипидакрин</i>	Нейромидин	<i>Циклофосфамид</i>	Эдосан
<i>Кларитромицин</i>	Клацид, фромилид	<i>Циталопрам</i>	Прам, опра
<i>Клиндамицин</i>	Далацин	<i>Этанерсепт</i>	Энбрел

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Лекарственные средства рецептурного и безрецептурного отпуска в лечении заболеваний суставов.
2. Хондропротекторы.
3. Лекарственные средства в форме трансдермальных терапевтических систем для лечения заболеваний суставов.
4. Иммунодепрессанты с таргетным механизмом действия. Показания и побочные эффекты.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Список обязательных лекарственных средств.

1. Азитромицин (Azithromycin) ☞ таблетки по 0,5; капсулы по 0,25. ТД: внутрь 0,25—0,5 1 раз в сутки за 1 час до еды.
2. Аллопуринол (Allopurinol) – таблетки по 0,1. ТД: 0,1—0,2 1 раз в день после еды.

3. Амитриптилин (Amitriptyline) – таблетки по 0,025; 1 % раствор в ампулах по 2 мл. ТД: внутрь 0,05—0,075 3 раза в день после еды; в мышцы 0,02—0,04; в вену 0,02 в 20 мл 5 % раствора глюкозы.

4. Бензатин бензилпенициллин (Benzilhtnicillinum benzatin) – флаконы с сухим веществом по 1 200 000 и 2 400 000 МЕ. ТД: взрослые – в мышцы 2 400 000 ЕД в 5 мл воды для инъекций 1 раз в 3 недели, детям – 600 000 МЕ (до 25 кг) – 1 200 000 МЕ (больше 25 кг) в 3 мл воды для инъекций 1 раз в 3 недели.

5. Бензилпенициллина натриевая соль (Benzylpenicillinum- natrium) ⚭ порошок во флаконах по 500 000 и 1 000 000 ЕД. ТД: в мышцы 500 000 – 1 000 000 ЕД в 2 мл воды для инъекций или 0,5 % раствора лидокаина каждые 4 часа.

6. Бетаметазон (Betametasone) – 0,7 % суспензия в ампулах по 1 и 2 мл. ТД: – в мышцы 0,007—0,014, в полость сустава 0,0035—0,014.

7. Габапентин (Gabapentin) – таблетки, покрытые оболочкой, по 0,3. ТД: 0,3—0,6 3 раза в день.

8. Гидроксихлорохин (Hydroxichloroquine) – таблетки по 0,2. ТД: внутрь 0,2—0,6 после еды за 2—3 часа до сна.

9. Диклофенак (Diclofenac) – 2,5 % раствор в ампулах по 3 мл; таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, по 0,1; таблетки по 0,025; 1 % гель в тубах по 20,0. ТД: в мышцы – 0,075 1—2 раза в день; внутрь 0,025—0,1 во время или непосредственно после еды 3 раза в день; местно на область больного сустава 2—3 раза в день.

10. Ипидакрин (Ipidacrine) – таблетки по 0,02; 1,5 % раствор в ампулах по 1 мл. Внутрь 0,01—0,02 3 раза в день, в мышцы 0,015 1—2 раза в день.

11. Мелоксикам (Meloxicam) – 1 % раствор для инъекций в ампулах по 1,5 мл; таблетки по 0,0075. ТД: в мышцы 0,015 1 раз в день; внутрь 0,0075 1 раз в сутки.

12. Метотрексат (Methotrexate) – 2,5 % раствор для инъекций в ампулах по 2 мл, таблетки, покрытые оболочкой по 0,0025. ТД: в вену, в мышцу, внутрь 0,0075 1 раз в неделю.

13. Преднизолон (Prednizolonum) – таблетки по 0,005, 2,5 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: внутрь 0,005—0,01 утром после еды, в вену или в мышцы 0,025—0,1. Для внутривенного капельного введения разводят в 250—500 мл изотонического раствора хлористого натрия.

14. Тиоктовая кислота (Acidum thiocticum) – 1,2 % раствор для инфузий во флаконах по 50 мл; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,3 и 0,6. ТД: внутрь, в вену медленно 0,3—0,6 1 раз в день.

15. Хондроитин сульфат (Chondroitin sulfate) – таблетки по 0,25; 5 % гель в тубах по 20,0. ТД: внутрь по 0,5 два раза в день; местно на область больного сустава 2—3 раза в день.

16. Цианокобаламин (Cyanocobalaminum) ⚭ 0,01 % растворы в ампулах по 1 мл. ТД: под кожу, в мышцы 0,0001—0,0002 1 раз в 2 дня.

Задание 2. Фармакотерапевтические вопросы.

Выписать в рецептах, используя список обязательных препаратов, 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 полиневропатии.
5. Противосудорожное средство для терапии невропатической боли, усиливающее процессы торможения в ЦНС.
6. Средство для терапии невропатической боли со свойствами антидепрессанта.
7. Средство с антиоксидантным действием для терапии диабетической полиневропатии.
8. Средство, восстанавливающее тонус скелетных мышц при полиневропатии.
9. Гормональное средство для терапии ревматического панкардита.
10. НПВС для местного применения при заболеваниях суставов.
11. Средство, тормозящее синтез мочевой кислоты, для лечения подагры.

12. Глюкокортикоид для системной терапии активного ревматоидного артрита.
13. Противовоспалительное средство для лечения ревматоидного артрита с минимальным ulcerогенным действием.
14. Гормональное средство для введения в сустав при ревматоидном артрите.
15. Средство базисной терапии ревматоидного артрита в период обострения.
16. Средство базисной терапии ревматоидного артрита при минимальной активности воспаления.
17. Хондропротектор для лечения ревматоидного артрита.
18. ЛС для местного применения, улучшающее состояние хрящевой ткани суставов.

Задание 3. Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену:

феноксиметилпенициллин, ацетилсалициловая кислота, амоксициллин, бензатина бензилпенициллин / пенициллин прокаин, ибупрофен, индометацин, нимесулид, метилпреднизолон, кларитромицин, триамцинолон (в полость сустава), прегабалин, глюкозамин, хлорохин, карбамазепин, пиаскледин, румалон, лефлуномид, галантамин.

Задание 4. Совместить МНН и торговое название ЛС, пользуясь списком. Список ЛС: ритуксимаб, тебантин, нейронтин, структум, хондроксид, инфликсимаб, дипроспан, мовалис, амелотекс, гидроксихлорохин, тиоктацид, тиогамма, прегабалин, триамцинолон.

МНН	Торговое название
1.	1. Мабтера
2. Габапентин	1. 2.
3. Хондроитин сульфат	1. 2.
4.	1. Ремикейд
5. Бетаметазон	1.
6. Мелоксикам	1. 2.
7. Тиоктовая кислота	1. 2.
8.	1. Плаквенил
9.	1. Лирика
10.	1. Кеналог

Задание 5. Заполнить таблицу 4.

Таблица 4

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

Таблица 5

Сравнительная характеристика противовоспалительных средств

Действие	НПВС	Глюкокортикоиды	Производные хинолина	Антиметаболиты	Иммунобиологические ЛС	Хондрокид
Аналгезирующее						
Противовоспалительное с уменьшением экссудации						
Противовоспалительное с уменьшением пролиферации						
Иммунодепрессивное						
Восстановление структуры хрящей						
Нарушение структуры хрящей						
Ульцерогенное						
Угнетение кроветворения						
Нефротоксичность						
Гепатотоксичность						
Тератогенное и мутагенное						

Задание 7. Используя таблицу 6 «Побочное действие глюкокортикоидных препаратов»:

- Объяснить механизм возникновения указанных побочных эффектов.
- Провести обоснованный выбор глюкокортикоидных средств с указанием лекарственных форм для лечения ревматоидного артрита в сочетании с:
 - гипертонической болезнью;
 - сердечной недостаточностью;
 - язвенной болезнью;
 - сахарным диабетом.
- Объяснить, почему длительно действующие глюкокортикостероиды оказывают более выраженные побочные эффекты? В каких случаях и в каких лекарственных формах они могут использоваться?
- Можно ли комбинировать кортикостероидные средства и в каких случаях?

Таблица 6

Побочное действие глюкокортикоидных препаратов

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 8. . Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. Средства для лечения ревматоидного артрита: метотрексат, плаквенил, мовалис, преднизолон, дексаметозон, индометацин, ортофен, нимесулид, целекоксиб, циклоспорин, ремикейд, тоцилизумаб, лефлуноמיד, цертолизумаб пэгол, адалимумаб, дипроспан

Биотехнологические средства	Глюкокортикоиды:	Антиметаболиты:
Блокируют эффекты ФНО-альфа:	Можно вводить в полость сустава:	Назначают больным без признаков аутоиммунного поражения других органов и систем:
Гуманизированное антитело:	Обладает большей эффективностью при воспалении:	Ингибирует дигидрооротат дегидрогеназу и снижает экспрессию рецепторов ИЛ-2:

2. Средства для лечения ревматоидного артрита: бетаметазон, метотрексат, плаквенил, мовалис, преднизолон, дексаметозон, индометацин, ортофен, нимесулид, целекоксиб, циклоспорин, ремикейд, тоцилизумаб, лефлуноמיד, цертолизумаб пэгол, адалимумаб

Средства базисной терапии:	Средства симптоматической терапии:
Средства терапии в период обострения:	Блокируют циклооксигеназу:
Антиметаболиты:	Обладают минимальной гастротоксичностью:
Ингибирует дигидрофолатредуктазу и тимидаилатсинтазу:	Имеет инъекционную лекарственную форму:

3. Средства для лечения полиневропатии: тиоктовая кислота, тиамин бромид, цианкобаламин, ипидакрин, преднизолон, метилпреднизолон, циклоспорин, азатиоприн, габапентин, прегабалин, карбамазепин, амитриптилин

Средства неспецифической терапии полиневропатий:	Средства специфической терапии полиневропатий:	Средства для купирования болевого синдрома при полиневропатиях:
Содержат витамины и витаминоподобные вещества:	Назначают при неэффективности или противопоказаниях к глюкокортикоидной терапии:	Обладают противосудорожными свойствами:
Улучшают окисление кетокислот в митохондриях:	Нарушает образование пуриновых оснований:	Усиливает процессы ГАМК-ергического торможения в ЦНС:
Обладает антирадикальной активностью:		

Задание 9. Анализ комбинированного назначения двух лекарственных средств. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| 1. метотрексат + ремикейд | 9. нимесил + вольтарен |
| 2. преднизолон + тиоктацид | 10. найз + дона |
| 3. ретарпен + вольтарен | 11. пуринол + диклофенак |
| 4. плаквенил + арава | 12. целекоксиб + дипроспан |
| 5. оспен + клиндамицин | 13. нейромидин + тиоктацид |
| 6. лефлуноמיד + преднизолон | 14. колхикум-дисперт + аллопуринол |
| 7. преднизолон + дигоксин | 15. тиогамма + мильгамма |
| 8. колхикум-дисперт + ортофен | 16. метилпреднизолон + диклофенак |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. 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.

2. На чем основана классификация лекарственных средств при ревматоидном артрите? Чем отличаются базисные, симптоматические и вспомогательные лекарственные средства?
3. С чем связан патогенез подагры? Какие лекарственные средства эффективны при подагре? Какие лекарственные средства могут ухудшать течение подагры?
4. Какие известны формы полиневропатий? В чём различия между ними?
5. Каковы этиологические факторы полиневропатий?
6. Какие витамины применяют при лечении полиневропатий и почему?
7. В чем заключается механизм действия тиоктовой кислоты? Почему она является средством неспецифического действия? При каких видах невропатий ее можно рекомендовать?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ У БОЛЬНОГО МОЖЕТ РАЗВИТЬСЯ
 - 1) подагра
 - 2) ревматическая болезнь сердца
2. ДЛЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИНЕВРОПАТИИ ПРИМЕНЯЮТ
 - 1) ингибиторы ацетилхолинэстеразы
 - 2) глюкокортикостероиды
 - 3) препараты витаминов группы В
 - 4) противовирусные средства
3. ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ТИОКТОВУЮ КИСЛОТУ
 - 1) тиоктацид
 - 2) хондроксид
 - 3) тиогамма
 - 4) ретарпен
 - 5) мильгамма
4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА БАЗИСНОЙ (ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ) ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
 - 1) ацетилсалициловая кислота
 - 2) диклофенак
 - 3) лефлуномид
 - 4) инфликсимаб
 - 5) гидроксихлорохин
5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛОГ ХЛОРОХИНА
 - 1) гидроксихлорохин
 - 2) азатиоприн
 - 3) диклофенак
 - 4) мелоксикам
 - 5) бетаметазон

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1. Больному, 65 лет, с жалобами на боль и тугоподвижность суставов, был назначен диклофенак. Через 14 дней терапии у больного появились жалобы на боли в подложечной области, стул приобрел черный цвет. При обследовании: кожные покровы бледные, холодные, АД снижено, в общем анализе крови – снижение гематокрита и гемоглобина. Врач отменил диклофенак, назначил мелоксикам и омепразол.

1. Указать возможные причины возникших симптомов.
2. Предложить методы их коррекции или изменения тактики лечения.

3. Объяснить назначения врача.

Задача №2. У больного, 55 лет (в анамнезе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертоническая болезнь II-III), после перенесенного ОРЗ появились сильные боли в мелких суставах пальцев кисти, суставы симметрично опухшие, покрасневшие. Больной отмечает, что с утра не может выполнять никакие движения, «не может поднять чашку кофе». После осмотра и беседы с пациентом врач назначил диклофенак (местно в виде геля), целекоксиб, омега-3, ацетилсалициловую кислоту в дозе 0,1 г 1 раз в сутки и повысил дозу антигипертензивного средства, которое принимал больной.

Оцените рациональность и объясните назначения врача.

Задача №3. Беременной женщине при выраженном обострении ревматоидного артрита необходимо назначить глюкокортикостероидные противовоспалительные средства.

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

Задача №4. Участковый врач-педиатр, недавно принявший данный участок, был вызван к ребенку 8 лет, находящемуся на лечении по поводу хронической ревматической болезни сердца. Мальчик жалуется 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 можно назначать 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 грибы *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 подобных осложнений.*

Занятие 9

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕЁ ОСЛОЖНЕНИЙ

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

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (АГ) или гипертоническая болезнь (ГБ) – самостоятельное заболевание, при котором стойкое повышение артериального давления (АД) является ведущим, а иногда единственным симптомом болезни.

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.** 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. АД определяется тремя параметрами: МОК (минутный объем крови), ПСС (периферическое сосудистое сопротивление), ОЦК (объем циркулирующей крови). У здоровых людей эти параметры согласованы: при возрастании одного из них происходит компенсаторное снижение остальных. У больных ГБ происходит рассогласование этих процессов. Нормальным артериальным давлением считается давление ниже 120/80 мм рт. ст. Верхняя граница нормы – 130—139/85—89 мм рт. ст. Артериальная гипертония диагностируется со значений АД выше 140/90 мм рт. ст.

Выделяют центральный и периферический компоненты патогенеза:

1) центральный – связан с нестабильной работой СДЦ. Деятельность СДЦ зависит от корковых процессов возбуждения. Эмоциональные реакции человека обычно гасятся механизмами коркового торможения. Но вегетативные компоненты таких реакций «ускользают» из под контроля коры и резко усиливаются, так как весь заряд возбуждения не находит выхода

и «обрушивается» на вегетативные центры гипоталамуса и продолговатого мозга, в том числе и на СДЦ. Следствием этого процесса являются усиление сосудистого тонуса и повышение АД.

Важную роль в формировании повышенного сосудистого тонуса играет активация САС и РААС. Катехоламины и ангиотензин-II приводят к длительному спазму сосудов и формированию АГ. Повышенный сосудистый тонус способствует более сильному внедрению холестерина в стенку сосуда и ее атеросклеротическому повреждению, и АГ переходит в стадию органических повреждений. Для этой стадии характерны декомпенсация миокарда, формирование застойной сердечной недостаточности, нарушение функции почек.

Большое значение в развитии АГ играет увеличение сердечного выброса вследствие активации САС. Повышенный сердечный выброс приводит к росту систолического АД. Возникает так называемая гиперкинетическая форма АГ, и наблюдается она, как правило, на ранних стадиях заболевания.

2) периферический компонент патогенеза – клеточные механизмы повреждения мембран гладкомышечных клеток артериол, которые сопровождаются:

- ◆ повышением проницаемости мембран для ионов натрия;
- ◆ повышением трансмембранного тока ионов кальция.

Увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция приводит к стойкой активации актомиозинового комплекса и развитию тонического сокращения гладкомышечных клеток артериол. В адренергических синапсах ионы кальция способствуют большему выделению норадреналина и стойкому возбуждению адренорецепторов. К этим механизмам можно добавить слабость депрессорных (сосудорасширяющих) систем – брадикининовой, антирениновой, простагландиновой и других.

Клиника. Различают злокачественный и доброкачественный варианты течения АГ.

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.

Классификация артериальной гипертензии

Параметр	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.
Оптимальное	< 120	< 80
Верхняя граница нормы	130–139	85–89
I степень АГ (легкая)	140–159	90–99
II степень АГ (умеренная)	160–179	100–109
III степень АГ (среднетяжелая)	180–209	110–119
IV степень АГ (тяжелая)	>210	>120
Изолированная систолическая	> 140	< 90

Основные принципы патогенетической фармакотерапии артериальной гипертензии. Основные и дополнительные классы антигипертензивных средств согласно формулярной системе. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты.

I. Основные классы антигипертензивных средств (средства первого ряда).

1. Мочегонные средства:

а) тиазиды и тиазидоподобные диуретики – *гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидон;*

б) сильнодействующие диуретики – фуросемид, торасемид.

2. \Leftarrow -адреноблокаторы: метопролол, атенолол, бисопролол, бетаксолол, пропранолол.

3. Средства, понижающие активность РААС:

а) ингибиторы АПФ (иАПФ) – каптоприл, лизиноприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, квиноприл, фозиноприл, моэксиприл;

б) блокаторы рецепторов ангиотензина II – лозартан, ирбесартан, валсартан.

4. Блокаторы кальциевых каналов:

а) блокаторы кальциевых каналов гладких мышц артерий – нифедипин, амлодипин, феллодипин;

б) блокаторы кальциевых каналов проводящей системы и сократительного миокарда – верапамил;

в) блокатор кальциевых каналов обеих локализаций – дилтиазем.

II. Дополнительные классы антигипертензивных средств:

1. \Rightarrow -адреноблокаторы – празозин, доксазозин, альфузозин;

2. смешанные \Rightarrow - и \Leftarrow -адреноблокаторы – карведилол;

3. средства, понижающие возбудимость сосудодвигательного центра и симпатический тонус – центральные \Rightarrow_2 -адреномиметики и агонисты имидазолиновых рецепторов – гуанфацин, моксонидин, рилменидин;

III. Принципы комбинированной терапии АГ.

IV. 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, диуретики, дигидропиридины II поколения.

3. При АГ в сочетании с КБС – \Leftarrow -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, иАПФ.

4. При АГ в сочетании с ХСН – иАПФ, блокаторы рецепторов АТII, \Leftarrow -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.

7. При АГ и сахарном диабете II типа: первого ряда – иАПФ или блокаторы рецепторов АТII, второго ряда – \Leftarrow -адреноблокаторы или тиазидоподобные диуретики.

8. При АГ с атеросклерозом – гиполипидемические в комплексной терапии с основными антигипертензивными средствами:

а) статины – ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин;

б) фибраты – фенофибрат, ципрофибрат;

в) подавляющие абсорбцию холестерина в кишечнике – эзетимиб.

V. Хронофармакологические подходы для оптимизации лечения АГ.

ОСЛОЖНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Гипертонический криз (ГК) – главное осложнение АГ. 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. Различают ишемические (вследствие тромбоза мозгового сосуда) и геморрагические (вследствие разрыва сосуда мозга) инсульты. Основная при-

чина их возникновения – атеросклеротические и атеросклеротически-эмболические процессы в мозговых и сонных артериях. Клинически это проявляется в виде нарушений функций ЦНС: головокружение, неустойчивость походки, спутанность сознания, психотические или депрессивные реакции.

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

Почечные нарушения проявляются в виде нефроангиосклероза и хронической почечной недостаточности.

Основные принципы патогенетической фармакотерапии осложнений гипертонической болезни. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Патогенетическая фармакотерапия гипертонического криза (ГК):

- 1) Выбор лекарственных средств в зависимости от типа криза (гиперкинетический, гипокINETический) – метопролол в вену, верапамил в вену, нифедипин короткого действия под язык, каптоприл под язык, клонидин под язык, фуросемид в вену, нитроглицерин или натрия нитропруссид в вену.
- 2) Роль анксиолитиков (тофизопам, афобазол, диазепам) 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:

- а) блокаторы кальциевых каналов – нимодипин, циннаризин;
- б) блокаторы фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы – винпоцетин, аминофиллин, пентоксифиллин и комбинированные средства – инстенон;
- в) ноотропы – пирацетам, пиритинол, фенибут, фенотропил, танакан;
- г) препараты никотиновой кислоты и её производные – компламин, пикамилон, ницерголин.

2) средства, улучшающие реологические свойства крови:

- а) антиагреганты – ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, тиклопидин, клопидогрел, пентоксифиллин;
- б) антикоагулянты прямого или непрямого действия – гепарин и его фракционированные препараты – эноксапарин-натрий, надропарин-кальций; этил бискумацетат, аценокумарол, фениндион, варфарин;
- в) тромболитики – стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза.

3) Средства, повышающие устойчивость клеток мозга к гипоксии:

- а) антигипоксанты и антиоксиданты – мексидол, карнитин;
- б) средства, улучшающие энергетический и другие виды метаболизма нервной ткани – цитиколин, церебролизин, актовегин, глицин, холина альфасцерат, производные ГАМК, кортексин, семакс.

Соответствие международных непатентованных названий (МНН) и торговых названий ЛС

МНН	Торговое название	МНН	Торговое название
<u>Альфузозин</u>	Дальфаз	<u>Нимодипин</u>	Нимотоп
<u>Алтеплаза</u>	Актилизе	<u>Нифедипин</u>	Адалат, коринфар
<u>Амлодипин</u>	Норваск	<u>Ницерголин</u>	Сермион
<u>Аминофиллин</u>	Эуфиллин	<u>Пентоксифиллин</u>	Трентал
<u>Аторвастатин</u>	Липримар	<u>Периндоприл</u>	Престариум
<u>Бисопролол</u>	Конкор	<u>Пирацетам</u>	Ноотропил
<u>Бетаксолол</u>	Локрен	<u>Пиритинол</u>	Пиридитол, Энцефабол

<i>Верапамил</i>	Изоптин	<i>Правастатин</i>	Липостат
<i>Валсартан</i>	Диован	<i>Празозин</i>	Адверзутен, Минипресс
<i>Винпоцетин</i>	Кавинтон	<i>Рамиприл</i>	Тритаце
<i>Гидрохлортиазид</i>	Гипотиазид	<i>Рилменидин</i>	Альбарел
<i>Гуанфацин</i>	Эстулик	<i>Розувастатин</i>	Крестор
<i>Диазепам</i>	Седуксен, реланиум	<i>Симвастатин</i>	Зокор
<i>Дилтиазем</i>	Дилзем	<i>Спирарил</i>	Квадроприл
<i>Дипиридамом</i>	Курантил	<i>Аценокумарол</i>	Синкумар
<i>Доксазозин</i>	Кардура	<i>Тиклопидин</i>	Тиклид
<i>Индапамид</i>	Арифон, индап	<i>Тофизопам</i>	Грандаксин
<i>Ирбесартан</i>	Апровель	<i>Фелодипин</i>	Плендил
<i>Каптоприл</i>	Капотен	<i>Фениндион</i>	Фенилин
<i>Карведилол</i>	Дилатренд	<i>Фенофибрат</i>	Трайкор
<i>Квинаприл</i>	Аккупро	<i>Флувастатин</i>	Лескол
<i>Клопамид</i>	Бринальдикс	<i>Фозиноприл</i>	Моноприл
<i>Клонидин</i>	Клофелин	<i>Фурасемид</i>	Лазикс
<i>Лизиноприл</i>	Диротон	<i>Холина альфасцерат</i>	Глиатилин
<i>Ловастатин</i>	Мевакор	<i>Циннаризин</i>	Стугерон
<i>Лозартан</i>	Козаар	<i>Ципрофибрат</i>	Липанор
<i>Метопролол</i>	Эгилок, беталок	<i>Цитиколин</i>	Цераксон
<i>Моксонидин</i>	Физиотенз, цинт	<i>Эналаприл</i>	Ренитек, энап
<i>Моэксиприл</i>	Моэкс	<i>Эноксапарин-натрий</i>	Клексан
<i>Метилдопа</i>	Допегит	<i>Этил бискумацетат</i>	Неодикумарин
<i>Надропарин-кальций</i>	Фраксипарин		

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. Список обязательных лекарственных средств.

1. Амлодипин (Amlodipine) – таблетки по 0,005. ТД: 0,005 – 0,01 1 раз в сутки.
2. Ацетилсалициловая кислота (Acidum acetylsalicylicum) – таблетки по 0,1. ТД: 0,05–0,1 1 раз в сутки после еды вечером.
3. Верапамил (Verapamile) – таблетки по 0,04; 0,25 % раствор в ампулах по 2 мл. ТД: внутрь 0,04 – 0,08 3—4 раза в сутки; в вену медленно 0,005–0,01, растворив в 20 мл физиологического раствора.
4. **Винпоцетин** (Vinprocetine) – таблетки по 0,005; 0,5 % р-р в ампулах по 2 мл. ТД: внутрь 0,005 3 раза в сутки; в вену капельно 0,005–0,01 в 500 мл физиологического раствора.
5. Гидрохлортиазид (Hydrochlorthiazide) – таблетки по 0,025. ТД: 0,0125–0,025 1 раз в сутки утром в течение 5 дней, 2 дня – перерыв или 2—3 раза в неделю.
6. Дипиридамом (Dipyridamole) – таблетки и драже по 0,025. ТД: 0,025–0,075 3 раза в сутки.
7. **Индапамид** (Indapamide) – таблетки по 0,0025. ТД: 0,0025 1 раз в сутки утром.
8. Инстенон (Instenon) – официальный препарат в ампулах по 1 мл; официальные драже. ТД: в вену капельно 1 мл в 200 мл физиологического раствора 1 раз в сутки, курс лечения 3–5 суток, внутрь 1–2 драже 2–3 раза в сутки в течение 3–4 недель.

9. **Каптоприл** (Captopril) – таблетки по 0,025. ТД: внутрь 0,025–0,05 3 раза в сутки; под язык 0,025 при ГК.

10. **Клонидин** (Clonidine) – таблетки по 0,000075 и 0,00015. ТД: 0,000075–0,00015 под язык при ГК.

11. **Ловастатин** (Lovastatine) – таблетки по 0,02. ТД: 0,02–0,04 1 раз в сутки вечером.

12. **Метопролол** (Metoprolol) – таблетки по 0,05; 0,1 % р-р в ампулах по 5 мл. ТД: внутрь 0,025—0,1 2 раза в сутки; в вену медленно 0,005—0,01 в 10 мл физиологического раствора.

13. **Нифедипин-ретард** (Nifedipin-R) – таблетки по 0,02. ТД: внутрь 0,02 – 0,04 1 раз в сутки.

14. **Эналаприл** (Enalapril) – таблетки по 0,005. ТД: 0,005–0,01 1–2 раза в сутки.

Задание 2. Фармакотерапевтические вопросы.

Выписать в рецептах, используя список обязательных препаратов, обосновав выбор лекарственных средств:

1. Средство для лечения гиперкинетической формы гипертонической болезни.

2. Средство для лечения гипертонической болезни, сопровождающейся высоким сосудистым тонусом.

3. Средство для лечения гипертонической болезни, обусловленной высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы.

4. Средство для терапии гипертонической болезни, обусловленной высоким симпатическим тонусом.

5. Средство для купирования гипертонического криза, понижающее сердечный выброс.

6. Средство для купирования гипертонического криза, снижающее периферическое сосудистое сопротивление.

7. Средство для купирования гипертонического криза, угнетающее активность ренин-ангиотензиновой системы.

8. Средство для купирования гипертонического криза, понижающее центральный и периферический симпатический тонус.

9. Средство для терапии гипертонической болезни, уменьшающее объем циркулирующей крови.

10. Средство длительного действия для терапии гипертонической болезни.

11. Средство для комплексной терапии гипертонической болезни, сопровождающейся гиперхолестеринемией.

12. Средство для комплексной терапии цереброваскулярных расстройств, снижающее агрегацию тромбоцитов.

13. Средство для лечения острых ишемических нарушений мозгового кровообращения при ГБ.

14. Средство, улучшающее микроциркуляцию в мозговых сосудах при ГБ.

15. Комплексный препарат для лечения транзиторных нарушений мозгового кровообращения при ГБ.

16. Средство для профилактики тромбоза при нарушениях периферического кровообращения при ГБ.

17. Средство для терапии пациента, страдающего гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца.

18. Средство для терапии гипертонической болезни, вызывающее регрессию гипертрофии миокарда.

Задание 3. Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену:

бисопролол, фенофибрат, дилтиазем, клопамид, лозартан, аторвастатин, фелодипин, периндоприл, пиридитол, рамиприл, тиклопидин, фуросемид, циннаризин, эуфиллин, пентоксифиллин, компламин, варфарин, нимодипин.

Задание 4. Найти соответствие непатентованных (МНН) и торговых наименований ЛС, пользуясь предложенным списком:

цинт, реланиум, арифон, гуанфацин, физиотенз, индап, бисопролол, седуксен, клопамид, кардура, квинаприл, корвитол, фуросемид, эгилок

МНН		Торговое наименование	
1.	Индапамид	1.	
		2.	
2.		1.	Конкор
3.	Моксонидин	1.	
		2.	
4.	Доксазозин	1.	
5.		1.	Аккупро
6.	Диазепам	1.	
		2.	
7.		1.	Лазикс
8.	Метопролол	1.	
		2.	
9.		1.	Эстулик
10.		1.	Бринальдикс

Задание 5. 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	Фарм. группа	Влияние на				Применение	
		ПСС	МОС	ОЦК	Кровоток в почках	Лечение АГ/ХСН	Купирование ГК/ОСН
Клонидин							
Моксонидин							
Верапамил							
Нифедипин							
Амлодипин							
Метопролол							
Каптоприл							
Эналаприл							
Лозартан							
Альфузозин							
Фуросемид							
Гидрохлортиазид							
Индапамид							

Примечания: ПСС – периферическое сосудистое сопротивление; МОС – минутный объем сердца; ОЦК – объем циркулирующей крови; АГ – артериальная гипертензия; ГК – гипертонический криз; ХСН – застойная сердечная недостаточность; ОСН – острая сердечная недостаточность.

Используя таблицу ответить на следующие вопросы:

1. Каким образом указанные в таблице ЛС влияют на основные звенья патогенеза АГ?
2. Выбрать препараты, используемые для терапии основных осложнений АГ (гипертонический криз, СН).
3. Указать механизм действия, обосновать необходимость применения.

Задание 6. Для терапевтического отделения больницы подготовить таблицу по побочным эффектам антигипертензивных средств.

Таблица 2

Побочные (неблагоприятные) эффекты
антигипертензивных средств

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

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 7. Выбрать из предлагаемого списка лекарственные средства для купирования различных видов гипертонических кризов: гиперкинетический; гипокинетический; эукинетический.

Лекарственные средства: таблетки нифедипина, каптоприла, клонидина; раствор в ампулах метопролола, верапамила, натрия нитропруссид, фуросемида, нитроглицерина, диазепам.

Задание 8. Распределить лекарственные средства согласно предлагаемым алгоритмам.

1. Средства для лечения АГ и гипертонического криза: верапамил в вену, верапамил внутрь, индапамид, каптоприл, клонидин, фуросемид в вену, нитроглицерин, метопролол в вену, метопролол внутрь, нифедипин, гидрохлортиазид, эналаприл, амлодипин

Средства для лечения АГ	Средства для купирования гипертонического криза:
Препараты выбора для лечения АГ с сопутствующим сахарным диабетом:	Не вызывают тахикардии:
Средства для лечения АГ с высоким тонусом периферических сосудов:	Можно использовать в амбулаторной практике:
Нежелательно использовать при гепатите в анамнезе:	Показан при сопутствующей брадикардии в покое:

Использование при гепатите может вызвать резкое понижение АД:	
---	--

2. Средства для лечения транзиторного и острого нарушения мозгового кровообращения: гепарин, клексан, пирацетам, эуфиллин, трентал, инстенон, аспирин, танакан, нимодипин, пиридитол, кавинтон, мексидол, актовегин

При транзиторном нарушении мозгового кровообращения:	При ишемическом инсульте:
Средства метаболической терапии:	Улучшают кровоснабжение мозга:
Ноотропы:	Препараты выбора при нарушениях периферического кровообращения:
С антидепрессивной активностью:	Препараты ксантина:
Стандартизированный препарат Гинкго билоба:	С аналептическими свойствами:

Задание 9. Анализ комбинированного назначения лекарственных средств. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|----------------------------|---------------------------|
| 1. каптоприл + гипотиазид | 8. нифедипин + курантил |
| 2. нифедипин + арифон | 9. дипиридамола + аспирин |
| 3. ренитек + спиронолактон | 10. пирацетам + инстенон |
| 4. норваск + метопролол | 11. нимотоп + пирацетам |
| 5. лозартан + каптоприл | 12. винпоцетин + рамиприл |
| 6. эналаприл + индапамид | 13. эгилок + бринальдикс |
| 7. периндоприл + ателолол | 14. каптоприл + седуксен |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

- Какие требования предъявляются к современным антигипертензивным средствам?
- Почему при гипертонической болезни мочегонные средства являются средствами терапии первого ряда?
- Какие антигипертензивные средства и их лекарственные формы наиболее подходят для длительной терапии АГ, а какие для купирования ГК и почему?
- Какие лекарственные средства необходимо назначать при ишемическом инсульте и почему?
- Укажите самые распространенные и наиболее эффективные комбинации антигипертензивных средств, пригодные для длительной терапии АГ.
- Какие хронофармакотерапевтические методы существуют для оптимизации терапии АГ?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- повышенный симпатический тонус
- хронический стресс
- повышение тонуса блуждающего нерва
- повышенная проницаемость мембран гладкомышечных клеток сосудов к ионам натрия и кальция
- вредные привычки

2. ОСЛОЖНЕНИЯМИ АГ ЯВЛЯЮТСЯ

- аутоиммунное воспаление сосудов
- хроническая сердечная недостаточность

- 3) коронарная болезнь сердца
 - 4) ишемические нарушения мозгового кровообращения
 - 5) гипертонический криз
3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ
- 1) празозин
 - 2) крестор
 - 3) периндоприл
 - 4) индапамид
 - 5) клонидин
4. РЕЗЕРВНЫЕ ГРУППЫ ЛС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ
- 1) α -адреноблокаторы
 - 2) иАПФ
 - 3) диуретики
 - 4) агонисты имидазолиновых рецепторов
 - 5) дигидропиридины
5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛОГ МЕТОПРОЛОЛА
- 1) амлодипин
 - 2) конкор
 - 3) арифон
 - 4) клонидин
 - 5) верапамил

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больному АГ, 40 лет, назначен капотен по 0,025 4 раза в день. Терапевтический эффект оценен как хороший. Однако такой частый прием препарата доставлял больному неудобство.

Заменить капотен на ЛС, аналогичное по механизму действия и терапевтическому эффекту, но более удобное по применению, особенно для работающих пациентов.

Задача № 2. Больному АГ с тяжелым кризовым течением и подъемом АД до 220/120 мм рт. ст. был назначен эналаприл в дозе 0,005 1 раз в сутки утром. Однако в течение 3 недель регулярного приема препарата нормализации АД не произошло.

1. *Указать возможные причины неэффективности такой терапии.*
2. *Предложить изменения в тактике лечения этого пациента.*
3. *Предложить варианты комбинированной терапии, обосновать их рациональность.*

Задача № 3. Больному АГ был назначен коринфар. После его приема АД снизилось, но возникли тахикардия, экстрасистолия, покраснение лица, плохое самочувствие.

1. *Указать причину перечисленных симптомов.*
2. *Предложить тактику врача в данной ситуации.*

Задача № 4. У больного АГ, принимающего препарат из группы иАПФ, после 2-недельного улучшения состояния и нормализации АД произошло «ускользание» терапевтического эффекта препарата. Врач для восстановления действия препарата назначил пациенту спиронолактон по 1 таблетке 2 раза в сутки.

1. *Оценить правильность врачебной тактики.*
2. *Назначить дополнительные лабораторные исследования больному для большей безопасности такого лечения.*

Задача № 5. Больному с острыми нарушениями мозгового кровообращения были назначены: кавинтон в вену капельно, ацетилсалициловая кислота в дозе 0,1 1 раз в сутки, гепарин под кожу.

1. *Оценить роль каждого препарата в терапии этого пациента.*
2. *Предложить ЛС для длительной терапии в постинсультный период.*

Занятие 10

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ИНФАРКТА МИОКАРДА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

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

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

КРОНАРНАЯ (ишемическая) БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (КБС) – *острое или хроническое поражение сердечной мышцы, обусловленное уменьшением или прекращением доставки крови в миокард в результате патологических процессов в системе коронарных артерий. КБС клинически проявляется в виде стенокардии и инфаркта миокарда*

Этиология и патогенез. Основные факторы, способствующие развитию 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 коронаростаз 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 простациклина. Тромбоксан вырабатывается тромбоцитами; простациклин и простагландин E₂ (вызывают расширение коронарных артерий) – интимой сосудов. При нарушении равновесия между тромбоксаном и простациклином 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 КБС 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 гемоди-

Основные принципы патогенетической фармакотерапии коронарной болезни сердца. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты.

Средства патогенетической терапии КБС:

1. Антиагреганты – ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин, тикагрелор.
2. Антикоагулянты прямого действия – гепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин, фондапаринукс натрия, бивалирудин.
3. Антиангинальные средства, понижающие потребность миокарда в кислороде – неизбирательные и избирательные β -адреноблокаторы – метопролол, атенолол, бисопролол, бетаксолол, пиндолол, небивалол и блокатор J_f -каналов синусного узла – ивабрадин.
4. Антиангинальные средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие его доставку:
 - 1) блокаторы кальциевых каналов – верапамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин, лацидипин, исрадипин, нитрендипин, фелодипин.
 - 2) органические нитраты – нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат;
 - 3) нитратоподобные вазодилататоры (молсидомин).
5. Средства, понижающие активность системы РААС – ингибиторы АПФ – лизиноприл, периндоприл, эналаприл, рамиприл, зофеноприл, трандолаприл и блокаторы рецепторов AT_2 – лозартан, валсартан, ирбесартан.
6. Гиполипидемические средства – ловастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин.

7. Кардиопротекторные средства – триметазидин, мельдоний, карнитин.

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.

Основные принципы патогенетической фармакотерапии инфаркта миокарда. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты.

1. Обезболивающие средства – опиоидные анальгетики – морфин, фентанил в сочетании с атропином, метоклопрамидом.
2. Фибринолитики – урокиназа, альтеплаза, стрептокиназа.
3. Антикоагулянты – гепарин натрия и низкомолекулярные гепарины – надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин, фондапаринукс натрия, бивалирудин.
4. Антиагреганты – ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин, эптифиба-тид.
5. Антиангинальные средства: α -адреноблокаторы – пропранолол, метопролол и органические нитраты – нитроглицерин.

6. Средства, понижающие активность системы РААС – ингибиторы АПФ – лизиноприл, периндоприл, эналаприл, рамиприл, зофеноприл, трандолаприл и блокаторы рецепторов АТ₂ – валсартан.

7. Антагонисты альдостерона – спиронолактон.

8. Блокаторы кальциевых каналов – верапамил, дилтиазем.

9. Гиполипидемические средства – статины (см. выше).

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

КАРДИОГЕННЫЙ ШОК – *острая недостаточность насосной функции сердца (крайний вариант острой сердечной недостаточности), приводящая к невозможности обеспечения метаболизма в организме больного.*

Этиология и патогенез. 1. Резкое нарушение сократимости миокарда у больных острым инфарктом миокарда вследствие гемодинамически значимых аритмий, у больных с дилатационной кардиомиопатией. 2. Морфологические изменения сердца при острой клапанной недостаточности, разрыве межжелудочковой перегородки, критическом аортальном стенозе (сужение аорты), гипертрофической кардиомиопатии.

В большинстве случаев кардиогенный шок развивается у больных острым инфарктом миокарда при поражении более 40 % массы миокарда.

Клиника. Больной испытывает выраженный болевой синдром. Он бледен, покрыт холодным потом, часто цвет кожных покровов пепельно-серый с цианотичным оттенком и мраморным рисунком (периферический вазоспазм). Нарушается кожная чувствительность, холодеют конечности, понижается температура тела, пульс слабого наполнения и напряжения (нитевидный), больной заторможен. АД менее 90—80/60 мм рт. ст.

Основные принципы патогенетической фармакотерапии осложнений инфаркта миокарда. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты.

1. Лекарственные средства при застое в малом круге кровообращения и отеке легких:

1) опиоидные анальгетики: морфин;

2) мочегонные средства: фуросемид;

3) ингибиторы АПФ: каптоприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл;

4) органические нитраты: нитроглицерин в вену;

5) кардиостимулирующие средства: допамин, добутамин, левосимендан, строфантин.

2. Лекарственные средства при выраженной артериальной гипотензии и кардиогенном шоке:

1) опиоидные анальгетики: морфин;

2) кардиостимулирующие средства: допамин, добутамин;

3) гипертензивные средства: норэпинефрин;

4) для восстановления периферического кровотока, в том числе в сердце – в вену 200 мл 0,9 % раствора натрия хлора.

3. Лекарственные средства при нарушениях ритма сердца и проводимости: амиодарон, лидокаин, β-блокаторы, верапамил, дилтиазем, магния сульфат, атропин.

Соответствие международных непатентованных названий (МНН)
и торговых названий ЛС

МНН	Торговое название	МНН	Торговое название
<i>Алтеплаза</i>	Актилизе	<i>Метоклопрамид</i>	Реглан
<i>Амиодарон</i>	Кордарон	<i>Метопролол</i>	Эгиллок, корвитол
<i>Амлодипин</i>	Норваск, нормодипин	<i>Мельдоний</i>	Милдронат
<i>Атенолол</i>	Тенормин, унилок	<i>Молсидомин</i>	Корватон
<i>Аторвастатин</i>	Липримар	<i>Нандропарин кальция</i>	Фраксипарин
<i>Ацетилсалициловая кислота</i>	Аспирин, аспирин кардио	<i>Небивалол</i>	Небилет

<i>Бивалирудин</i>	Антиокс	<i>Нитрендипин</i>	Байпресс
<i>Бисопролол</i>	Конкор	<i>Нитроглицерин для инфузий</i>	Перлинганит
<i>Бетаксолол</i>	Локрен	<i>Нифедипин</i>	Коринфар-ретард, адатлат, кордафлекс
<i>Валсартан</i>	Диован	<i>Норэпинефрин</i>	Норадреналин
<i>Верапамил</i>	Изоптин	<i>Периндоприл</i>	Престариум
<i>Гепарин натрия</i>	Гепарин	Пиндолол	Вискен
<i>Далтепарин натрия</i>	Фрагмин	<i>Пропранолол</i>	Анаприлин, обзидан
<i>Дилтиазем</i>	Кардил	<i>Рамиприл</i>	Гритаце
<i>Зофеноприл</i>	Зокардис	<i>Розувастатин</i>	Крестор
<i>Ивабрадин</i>	Корапейс	<i>Спиринолактон</i>	Верошпирон
<i>Изосорбида динитрат</i>	Нитросорбид, изокет, кардикет	<i>Стрептокиназа</i>	Громбофлюкс
<i>Изосорбид мононитрат</i>	Моночинкве, эфокс-лонг	<i>Тиклопидин</i>	Тиклид
<i>Ирбесартан</i>	Апровель	<i>Трандолаприл</i>	Гоптен
<i>Исрадипин</i>	Ломир	<i>Триметазидин</i>	Предуктал
<i>Каптоприл</i>	Капотен	<i>Фелодипин</i>	Плендил
<i>Клопидогрел</i>	Плавикс	<i>Флувастатин</i>	Лескол
<i>Лацидипин</i>	Лаципин	<i>Фондапаринукс натрия</i>	Арикстра
<i>Левосимендан</i>	Симдакс	<i>Фуросемид</i>	Лазикс
<i>Лизиноприл</i>	Диротон	<i>Эналаприл</i>	Энап, ренитек
<i>Ловастатин</i>	Мевакор	<i>Эноксапарин натрия</i>	Клексан
<i>Лозартан</i>	Козаар	<i>Энтифибатид</i>	Интегрилин

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

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

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Список обязательных лекарственных средств.

1. Амиодарон (Amiodarone) – таблетки по 0,2. ТД: внутрь 0,2 1 раз в сутки, через каждые 5 дней перерыв 2 дня.
2. **Ацетилсалициловая кислота** (Acidum acetylsalicylicum) – таблетки по 0,1. ТД: 0,05–0,1 1 раз в сутки после еды вечером.
3. Валидол (Validolum) – таблетки по 0,06; капсулы по 0,05. ТД: сублингвально 0,05–0,1. Суточная доза 0,2.
4. **Верапамил** (Verapamile) – таблетки по 0,04; 0,25 % раствор в ампулах по 2 мл. ТД: внутрь 0,04–0,08 3–4 раза в сутки; в вену медленно 0,005–0,01, растворив в 20 мл физиологического раствора.
5. Гепарин натрий (Heparin sodium) – флаконы по 5 мл (1 мл – 10 000 ЕД). ТД: в вену 10 000–30 000 ЕД капельно в 500 мл физиологического раствора, под кожу 7500 ЕД 3–5 раз в сутки.
6. Изосорбида мононитрат (Isosorbide mononitrate) – таблетки по 0,04; капсулы пролонгированного действия по 0,05. ТД: в таблетках – внутрь 0,02 2 раза в сутки в первой половине дня с интервалом в 7 часов, в капсулах – внутрь 0,05 1 раз в сутки утром.

7. Лидокаин (Lidocaine) – 2 % р-р в ампулах по 10 мл. ТД: в вену струйно 0,05—0,1 в 10 мл физиологического раствора.
8. **Ловастатин** (Lovastatine) – таблетки по 0,02. ТД: 0,02–0,04 1 раз в сутки вечером.
9. Метопролол (Metoprolole) – таблетки по 0,05; 0,1 % р-р в ампулах по 5 мл. ТД: внутрь 0,025—0,1 2 раза в сутки; в вену медленно 0,005—0,01 в 10 мл физиологического раствора.
10. **Морфин** (Morphine) – 1 % р-р в ампулах по 1 мл. ТД: под кожу 0,01.
11. Нитроглицерин (Nitroglycerine) – таблетки по 0,0005; 0,01 % р-р в ампулах по 5 мл. ТД: сублингвально 0,0005–0,001, в вену капельно 0,001 в 500 мл физиологического раствора.
12. Нифедипин-ретард (Nifedipin-R) – таблетки по 0,02. ТД: внутрь 0,02–0,04 1 раз в сутки.
13. Пропранолол (Propranolole) – таблетки по 0,01 и 0,04; 0,25 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: внутрь 0,01–0,04 4 раза в сутки; в вену 0,001–0,01 в 10—20 мл 5 % раствора глюкозы, медленно.
14. Альтеплаза (Alteplase) – сухое вещество во флаконах по 0,05 и 0,1. ТД: в вену медленно, растворив 0,1 в 100 мл воды для инъекций.
15. Строфантин (Strophanthine) – 0,025 % р-р в ампулах по 1 мл. ТД: в вену медленно 0,00025 в 10—20 мл р-ра 5 % глюкозы.

Задание 2. Фармакотерапевтические вопросы.

Выписать в рецептах, используя список обязательных препаратов, обосновав выбор лекарственных средств:

1. ЛС для купирования приступа стенокардии.
2. ЛС, понижающее преднагрузку, для внутривенного введения при ИМ.
3. ЛС пролонгированного действия для терапии КБС.
4. ЛС для купирования коронароспазма.
5. ЛС для лечения КБС, осложненной предсердной аритмией.
6. ЛС для лечения КБС, вызванной коронаросклерозом.
7. ЛС для лечения КБС в сочетании с бронхообструктивным синдромом.
8. ЛС рефлекторного действия для купирования приступа стенокардии.
9. ЛС для лечения атеросклероза.
10. ЛС для лечения КБС с сопутствующей артериальной гипертензией.
11. ЛС для профилактики тромбоза при КБС и ИМ.
12. ЛС для купирования желудочковых аритмий при ИМ.
13. Средство длительного действия для терапии КБС в сочетании с тахиаритмией.
14. ЛС для купирования острой сердечной недостаточности при ИМ.
15. ЛС для профилактики болевого шока при ИМ.
16. Тромболитическое средство при ИМ.
17. ЛС для профилактики тромбоза при ИМ.
18. α -адреноблокатор для длительной терапии больных, перенесших ИМ.

Задание 3. Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену:

атенолол, бисопролол, дилтиазем, изосорбида динитрат, клексан, добутамин, молсидомин, лацидипин, тиклопидин, нитроглицерин, урокиназа, фентанил, флувастатин, левосимендан, эпitifибатид, розувастатин, фондапаринукс, валидол.

Задание 4. Совместить МНН и торговое название ЛС, пользуясь списком.

Список ЛС: арикстра, бивалерудин, крестор, корвитол, левосимендан, мертенил, нифедипин, ренитек, тенормин, триметазидин, трандолаприл, унилок, энап, эгилек.

	МНН	Торговое наименование
1.	Атенолол	1. 2.
2.		2. Гоптен
3.	Розувастатин	1. 2.

4.	Фондапаринукс	1.
5.		3. Кордафлекс
6.	Эналаприл	1.
		2.
7.		2. Предуктал
8.	Метопролол	1.
		2.
9.		2. Антиокс
10.		2. Симдакс

Задание 5. 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 ко- ронарных артерий	Агре- гация	Метаболизм миокарда (первично)
Нитраты							
Анаприлин							
Метопролол							
Верапамил							
Дилтиазем							
Нифедипин							
Амиодарон							
Валидол							
Триметазидин							
Аспирин							
Тиклопидин							
Эналаприл							

Примечание к таблице: в случае вторичных эффектов поставить пометку*

Ответить на вопросы.

1. Какие средства можно рекомендовать для лечения КБС в соответствии с патогенетическими факторами:

- выраженный коронаросклероз;
- функциональный коронарораспизм;
- рефлекторный коронарораспизм;
- повышенная склонность к тромбообразованию;
- КБС в сочетании с артериальной гипертензией;
- КБС в сочетании с артериальной гипотензией;
- КБС в сочетании с суправентрикулярной тахикардией;
- КБС в сочетании с вентрикулярной тахикардией;
- длительно текущая КБС и после перенесенного ИМ;
- КБС в сочетании с СН.

2. Какие ЛС, из представленных в таблице 1, рационально комбинировать для лечения КБС?

3. Какие ЛС нельзя комбинировать и почему?

Задание 6. Изучить таблицу 2 сравнительной характеристики ↔-адреноблокаторов по их фармакологическим и фармакокинетическим свойствам.

Сравнительная характеристика α -адреноблокаторов

Препарат	Кардиоселек- тивность	Внутренняя адрено- миметическая актив- ность	Период полуэ- лиминации $T_{1/2}$ (ч)	Клиренс, % пе- ченью/ почками
Пропранолол			2 – 5	100/0
Метопролол			3 – 7	60/40
Атенолол			6 – 9	10/90
Бисопролол			10 – 12	50/50
Пиндолол			3 – 4	40/60
Небивалол			10 – 50	60/40

1. Сделать рациональный выбор ЛС для лечения стенокардии, осложненной:

- а) бронхиальной астмой;
- б) сердечной недостаточностью;
- в) брадиаритмией.

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

3. Выбрать средство для длительной терапии пациентам:

- а) КБС в сочетании с нефропатией;
- б) КБС в сочетании с хроническим вирусным гепатитом;

4. Какое ЛС не рекомендуется назначать при нарушении функции печени или почек?

5. Почему у небивалола период полуэлиминации имеет столь широкие границы?

Задание 7. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. Средства для лечения КБС и инфаркта миокарда: периндоприл, перлинганит, моночинкве, метопролол, морфин, гепарин, лескол, мевакор, клексан, альтеплаза, триметазидин, розувастатин, милдронат, аспирин

Средства патогенетической терапии КБС:	Средства для лечения инфаркта миокарда:
Средства метаболической терапии:	Улучшают реологию крови, уменьшают тромбообразование:
Препараты выбора при КБС с выраженным коронаросклерозом:	Антикоагулянты:
Пролекарство:	Назначается 1—2 раза в сутки:

2. Средства для лечения КБС: небивалол, метопролол, атенолол, верапамил, дилтиазем, нифедипин, норваск, исрадипин, кардикет, молсидомин

Средства для лечения КБС с сопутствующей тахикардией:	Средства для лечения КБС с сопутствующей брадикардией:
Понижают потребность сердца в кислороде и увеличивают его доставку:	Средства выбора при высоком тоне периферических артерий:
Препараты выбора при сопутствующем артериите:	С пролонгированным действием:
Со спазмолитическим действием нитратного типа:	Имеет разнообразные лекарственные формы:

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

1. анаприлин + верапамил
2. метопролол + моночинкве
3. тенормин + дигоксин
8. предуктал + изосорбид-5-мононитрат
9. морфин + атропин
10. стрептокиназа + аспирин

- | | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| 4. верапамил + изосорбида динитрат | 11. коринфар + лескол |
| 5. дилтиазем + корватон | 12. вискен + энап |
| 6. атенолол + аспирин | 13. добутамин + престариум |
| 7. нифедипин + унилок | 14. стрептокиназа + перлингганит |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Каковы патогенетические факторы КБС?
2. Почему антитромботические средства являются препаратами первого ряда для лечения любых форм КБС?
3. Какими свойствами должны обладать основные антиангинальные средства и почему?
4. Какие средства могут быть назначены больному:
 - а) стабильной стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью?
 - б) нестабильной стенокардией на фоне выраженного атеросклероза в сочетании с гипертонической болезнью?
 - в) стабильной стенокардией вазоспастического типа в сочетании с брадиаритмией?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. **ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА**
 - 1) стеноз коронарных сосудов
 - 2) хронический стресс
 - 3) повышение тонуса блуждающего нерва
 - 4) коронароспазм
 - 5) курение
 - 6) тромбоз коронарных сосудов
2. **АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**
 - 1) нитроглицерин
 - 2) метопролол
 - 3) аспирин
 - 4) лескол
 - 5) триметазидин
3. **СРЕДСТВА СКОРОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПРИСТУПЕ СТЕНОКАРДИИ**
 - 1) но-шпа
 - 2) валидол
 - 3) нифедипин
 - 4) нитроглицерин
 - 5) каптоприл
4. **СРЕДСТВА ТЕРАПИИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ**
 - 1) антиагреганты
 - 2) гиполипидемические
 - 3) сахаропонижающие
 - 4) антигипертензивные
 - 5) тромболитики
5. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛОГ МЕТОПРОЛОЛА**
 - 1) анаприлин
 - 2) бисопролол
 - 3) пиндолол

- 4) амлодипин
- 5) сиднофарм

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 6. Больному, перенесшему 6 месяцев назад ИМ, был назначен нитросорбид, который он применял 3 раза в сутки. Но пациент продолжает жаловаться на приступы стенокардии, возникающие как в покое, так и при выполнении физической нагрузки.

1. Предложить замену нитросорбида на более эффективный препарат из группы органических нитратов.
2. Объяснить причины неэффективности нитросорбида.

Задача № 2. У больного диагностировали нестабильную стенокардию, возникающую в ответ на физическую нагрузку. Наблюдаются признаки выраженного кардиосклероза, желудочковые экстрасистолы. Индивидуальная фармакотерапия включает следующие препараты: атенолол перед выполнением физической нагрузки, кардикет, амиодарон, предуктал, мевакор.

1. Определить роль каждого препарата в лечении стенокардии.
2. Указать основные и вспомогательные ЛС, а также средства, которые можно исключить из терапии.

Задача № 3. Пациенту был поставлен диагноз вазоспастической стенокардии. Указать и обосновать выбор ЛС для ее успешного лечения: анаприлин, нитроглицерин, корвитол, коринфар, дилтиазем.

Задача № 4. Больному с нестабильной стенокардией и мерцательной аритмией был назначен нифедипин. Боли в сердце усилились и участились приступы аритмии.

1. Объяснить с чем связано ухудшение состояния больного.
2. Обсудить дальнейшую тактику назначений ЛС.

Задача № 5. Пациенту с инфарктом миокарда был назначен морфин. Однако у больного возникли тошнота и рвота, стала развиваться угрожающая брадикардия.

1. Объяснить возникновение указанных симптомов.
2. Предложить средства для коррекции неблагоприятных эффектов.

Задача № 6. У больного с ИМ развился кардиогенный шок. Врач назначил ему морфин, атропин, нитроглицерин для инфузий.

1. Указать принцип действия каждого препарата.
2. Обосновать рациональность применения ЛС, дополнить терапию.

Занятие 11

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ И ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

Недостаточность кровообращения – неспособность аппарата кровообращения доставлять органам и тканям кровь в количестве, достаточном для их нормального функционирования при нагрузке (компенсированная недостаточность) и в покое (декомпенсированная недостаточность).

Сердечная недостаточность (СН), наряду с сосудистой недостаточностью, является основной формой недостаточности кровообращения и проявляется в неспособности миокарда выполнять насосную функцию, в результате чего возникают нарушения кровообращения в организме. В зависимости от скорости развития СН подразделяется на хроническую и острую.

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, гипертония 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 приво-

дит 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. 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 – 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, 4).

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. Деадаптивное ремоделирование сердца и сосудов
III	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней

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.

*Патогенетическая фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН).
Формулярный список средств при ХСН. Основные, дополнительные и вспомогательные средства в лечении ХСН.*

А. Основные средства лечения хронической сердечной недостаточности.

1. ЛС, влияющие на функциональную активность ренин-ангиотензиновой системы:

1) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – *каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, хинаприл, фозиноприл*. Роль ингибиторов АПФ в терапии сердечной недостаточности, механизм их действия, принципы назначения и дозирования при ХСН;

2) блокаторы рецепторов АТ₁ ангиотензина II – *валсартан, ирбесартан, лозартан, кандесартан*. Особенности применения при ХСН.

2. Лекарственные средства, понижающие тонус симпатoadреналовой системы:

1) блокаторы α -адренорецепторов – *бисопролол, метопролол, небиволол*;

2) блокаторы β , α -адренорецепторов – *карведилол*.

3. ЛС, влияющие на водно-солевой обмен. Диуретики, принцип терапевтического действия, выбор препаратов, дозирование, режим назначения, особенности клинического применения, побочные эффекты и методы их коррекции – *ацетазолamid, гидрохлоротиазид, индапамид, фуросемид, торасемид, этакриновая кислота, спиронолактон, эплеренон, триамтерен*. Комбинированные препараты, содержащие диуретики: *клопамид+тиндолол* (вискалдикс), *гидрохлоротиазид+триамтерен* (апо-триазид, триамтел, триампур композитум).

4. Сердечные гликозиды, как средства, повышающие сократимость миокарда – *дигоксин*. Принципы назначения, фармакокинетика и фармакодинамика; факторы, способствующие интоксикации сердечными гликозидами; симптомы передозировки и меры помощи при отравлении сердечными гликозидами.

Б. Дополнительные средства лечения сердечной недостаточности.

1. Средства, предупреждающие развитие венозного тромбоза. Антикоагулянты прямого действия – препараты низкомолекулярного гепарина – *эноксапарин, далтепарин*.

2. Антикоагулянты непрямого действия – *аценокумарол, варфарин*.

3. Гиполипидемические средства из группы статинов – *ловастатин, розувастатин*.

В. Вспомогательные средства лечения сердечной недостаточности.

1. Средства, уменьшающие нагрузку на миокард:

1) средства, снижающие преимущественно преднагрузку, венозные вазодилататоры – *изосорбида динитрат, изосорбида-5 – мононитрат, молсидомин*. Принципы их назначения, влияние на системную гемодинамику.

2) средства, снижающие преимущественно постнагрузку – артериолодилататоры – блокаторы кальциевых каналов гладких мышц артерий:

- а) дигидропиридины II генерации – нифедипин пролонгированного действия; фелодипин, исрадипин
- б) дигидропиридины III генерации – амлодипин.
- 3) артериолярные и венозные вазодилататоры – натрия нитропруссид.
2. Нестероидные кардиотонические средства, механизм действия, принципы назначения и выбор при обострении ХСН:
- 1) α -адреномиметики – добутамин;
- 2) дофаминергические средства – допамин;
- 3) ингибиторы фосфодиэстеразы III – левосимендан.
3. Средства купирования аритмии на фоне ХСН (антиаритмические средства III класса) – амиодарон.
4. Средства профилактики ОИМ при ХСН (антиагреганты) – ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.

Таблица 3

Классификация ЛС, применяемых в терапии хронической сердечной недостаточности в зависимости от степени доказанности эффекта

Группа	Доказанность эффекта	Группа ЛС	Особенности применения
Группа 1. Основные ЛС	Эффективность доказана в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Рекомендованы именно для лечения ХСН	Ингибиторы АПФ	Показаны всем больным с ХСН, вне зависимости от этиологии и ФК
		Блокаторы α -адренорецепторов	Применяются в минимально эффективных дозах в сочетании с ингибиторами АПФ
		Диуретики	Показаны всем больным с клиническими признаками ХСН, обусловленными избыточной задержкой натрия и воды в организме
		Сердечные гликозиды	При синусовом ритме используют в малых дозах, с осторожностью. При фибрилляции предсердий остаются препаратами выбора
		Антагонисты альдостерона	Применяются в сочетании с ИАПФ у больных с выраженной ХСН
		Блокаторы рецепторов АТII	Могут применяться при непереносимости ингибиторов АПФ
Группа 2. Дополнительные ЛС	Эффективность и безопасность показаны в отдельных крупных исследованиях, но требуют уточнения	Антикоагулянты прямого действия (низкомолекулярные гепарины)	Предупреждают возникновение венозного тромбоза, тромбэмболии
		Антикоагулянты непрямого действия	Назначают по общим принципам при наличии фибрилляции предсердий, образовании тромба в полостях сердца, артериальной тромбоэмболии
		Статины	Назначают по общим принципам, снижают частоту госпитализаций больных из-за сердечно-сосудистых заболеваний
Группа 3. Вспомогательные ЛС	Не влияют на прогноз ХСН или даже ухудшают его	Нитраты	Назначают редко, только при выраженной стенокардии
		Блокаторы кальциевых каналов	Назначают только при сочетании ХСН с артериальной гипертензией, стойкой стенокардией, при высокой легочной гипертензии
		Антиаритмические средства	Назначают при возникновении опасных для жизни желудочковых аритмий, препарат выбора

		амиодарон, так как другие антиаритмические средства ухудшают прогноз
	Антиагреганты	Назначают в качестве средства вторичной профилактики инфаркта миокарда
	Негликозидные кардиотонические средства	Назначают только при декомпенсации ХСН

Таблица 4

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

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОТЕК ЛЕГКИХ, КАРДИОГЕННЫЙ ШОК).

Острая сердечная недостаточность (ОСН) возникает, как правило, внезапно (остро) в результате повреждения миокарда при:

1. Ишемическом повреждении миокарда при инфаркте миокарда.
2. Токсическом действии на миокард продуктов жизнедеятельности микробов, вирусов, кишечных токсикантов, кардиотропных ядов (сулема, мышьяк, ФОС, сердечные гликозиды в больших дозах).
3. Остром миокардите.
4. Тяжелых нарушениях ритма сердца (пароксизмальная тахикардия, фибрилляция желудочков, резкая брадикардия, полная атриовентрикулярная блокада).
5. Резкого повышения АД с повышением постнагрузки (гипертонический криз).
6. Задержки жидкости в организме в результате острой почечной недостаточности, при этом возникает значительная перегрузка сердца объемом.

Клиника. ОСН проявляется кардиогенным шоком, отеком легких и/или сердечной астмой (при острой левожелудочковой недостаточности), а также застоем в большом круге кровообращения (при острой правожелудочковой недостаточности).

Кардиогенный шок – тяжелое состояние, причиной которого является критическое падение минутного объема кровообращения (сердечного выброса) из-за снижения сократительной функции левого желудочка (ударный объем). Клинические признаки кардиогенного шока – артериальная гипотония (систолическое АД < 90 мм рт. ст), рефлекторная тахикардия, бледность («мраморность») и похолодание кожных покровов в сочетании с повышенным потоотделением, анурия, вялость, заторможенность. При кардиогенном шоке возникает опасность развития острой почечной недостаточности, ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности.

Отек легких – острый застой в малом круге кровообращения в результате снижения насосной функции левого желудочка, приводящий к экссудации жидкости в альвеолы (альвеолярный отек). При сердечной астме жидкость накапливается не в альвеолах, а в межклеточном

веществе. Сердечная астма является начальной стадией отека легких. Проявления отека легких: приступообразная одышка, мучительное удушье, пенистая мокрота (иногда окрашенная в розовый цвет), возбуждение, бледность кожных покровов, липкий холодный пот.

Острая правожелудочковая недостаточность возникает при перегрузке объемом правого желудочка при врожденных пороках сердца (стеноз легочной артерии), тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей, тяжелом приступе бронхиальной астмы. Симптомами являются удушье, загрудинная боль, набухание вен шеи, тахикардия, пульс слабого наполнения, холодный пот, резкая слабость.

Таблица 5

Типы острой сердечной недостаточности

Кардиогенный шок (синдром малого сердечного выброса)	Застойная сердечная недостаточность	
	Левожелудочковая	
	Сердечная астма	Отек легких
	Правожелудочковая	

1. Фармакотерапия кардиогенного отека легких. Формулярный список средств при кардиогенном отеке легких:

1) средства, уменьшающие тахипноэ, психомоторное возбуждение, болевой синдром – наркотические анальгетики – *тримеперидин*, *морфин*;

2) дегидратирующие средства и средства, гемодинамически разгружающие сердце – сильнодействующие диуретики (*фуросемид*) и венозные вазодилататоры (*нитроглицерин* в вену или под язык), принципы действия указанных препаратов;

3) кардиотонические и кардиостимулирующие средства – *добутамин*, *допамин*, *левосимендан*, *дигоксин*, *строфантин К*. Принципы действия указанных препаратов;

4) вазопрессорные средства (при гипотонии на фоне кардиогенного шока) – *норэпинефрин*.

2. Фармакотерапия кардиогенного шока (см. тему «Фармакотерапия КБС и ОИМ»).

Роль провизора в эффективной и безопасной терапии хронической сердечной недостаточности.

Соответствие международных непатентованных названий (МНН) и торговых названий ЛС

МНН	Торговое название	МНН	Торговое название
<i>Амиодарон</i>	Кордарон	<i>Метопролол</i>	Беталок, корвитол
<i>Амлодипин</i>	Норваск, Нормодипин	<i>Молсидомин</i>	Корватон
<i>Атенолол</i>	Тенонормин, Бетакард	<i>Небиволол</i>	Небилет
<i>Бисопролол</i>	Конкор, бисогамма	<i>Нитроглицерин</i>	Перлинганит
<i>Вальсартан</i>	Диован	<i>Нифедипин</i>	Коринфар уно, адалат, кордипин
<i>Гидрохлоротиазид</i>	Гипотиазид	<i>Периндоприл</i>	Престариум
<i>Добутамин</i>	Добутамин гексал	<i>Рамиприл</i>	Тритаце
<i>Допамин</i>	Допмин	<i>Розувастатин</i>	Крестор
<i>Изосорбида динитрат</i>	Нитросорбид, изокет, кардикет	<i>Симвастатин</i>	Вазилип, зокор
<i>Изосорбида-5-мононитрат</i>	Моночинкве, моно мак	<i>Спиринолактон</i>	Верошпирон, альдактон
<i>Индапамид</i>	Арифон, индап	<i>Торасемид</i>	Диувер
<i>Ирбесартан</i>	Апровель	<i>Фелодипин</i>	Плендил
<i>Каптоприл</i>	Капотен	<i>Фуросемид</i>	Лазикс
<i>Кандесартан</i>	Атаканд	<i>Эналаприл</i>	Ренитек, энап, эднит
<i>Левосимендан</i>	Симдакс	<i>Эноксапарин</i>	Клексан

Лизиноприл	Диротон	Этакриновая кислота	Урегит
Лозартан	Козаар, лозап	Эплеренон	Инспра

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Применение кардиотонических средств в детской практике.
2. Принципы применения диуретиков при ОСН и ХСН.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Список обязательных лекарственных средств.

1. Амлодипин (Amlodipine) – таблетки по 0,005 и 0,01. ТД: внутрь 0,005–0,01 1 раз в день.
2. **Бисопролол** (Bisoprolol) – таблетки по 0,005 и 0,01. ТД: внутрь 0,00125–0,01 1 раз в день.
3. Гидрохлоротиазид (Hydrochlorothiazide) – таблетки по 0,025. ТД: внутрь 0,025–0,05 1–2 раза в день в течение 3–7 дней, затем 3–4 дня перерыв.
4. **Дигоксин** (Digoxinum) – таблетки по 0,00025; 0,025 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: внутрь 0,00025 1–2 раза в сутки; в вену 0,00025–0,0005 в 10 мл 5 % раствора глюкозы, медленно.
5. Добутамин (Dobutaminum) – 0,5 % раствор в ампулах по 50 мл. ТД: в вену капельно 1–15 мкг/кг/мин в 500 мл 5 % раствора глюкозы.
6. Изосорбида мононитрат (Isosorbide mononitrate) – таблетки по 0,02 и 0,04; капсулы пролонгированного действия по 0,05. ТД: внутрь 0,02–0,04 2 раза в день в первой половине дня (таблетки); 0,05 1 раз в день утром (капсулы).
7. Ловастатин (Lovastatine) – таблетки по 0,02. ТД: 0,02–0,04 1 раз в день во время ужина.
8. Лозартан (Losartane) – таблетки по 0,0125 и 0,05. ТД: внутрь 0,0125–0,05 1 раз в день
9. Морфин (Morphini hydrochloridum) – 1 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: под кожу 0,01.
10. **Спиронолактон** (Spironolactonum) – таблетки по 0,025. ТД: внутрь 0,025 1 раз в сутки утром.
11. Фуросемид (Furosemide) – 1 % раствор в ампулах по 2 мл. ТД: в вену или мышцу 0,02–0,04; в вену предварительно развести в 10 мл 5 % раствора глюкозы.
12. **Эналаприл** (Enalapril) – таблетки по 0,0025, 0,005, 0,01 и 0,02. ТД: внутрь 0,0025–0,02 1–2 раза в день.

Задание 2. Фармакотерапевтические вопросы.

Выписать в рецептах, используя список обязательных препаратов, обосновав выбор лекарственных средств

1. Средство для лечения ХСН, сопровождающейся мерцательной аритмией.
2. Средство для лечения ишемической болезни сердца на фоне ХСН, понижающее преднагрузку на миокард.
3. Средство для лечения ХСН, понижающее постнагрузку на миокард.
4. Средство для лечения ХСН, понижающее пред- и постнагрузку на миокард.
5. Средство для лечения ХСН, сопровождающейся выраженными отеками.
6. Средство для лечения ХСН, вызывающее задержку ионов калия.
7. Средство для лечения легких форм ХСН.
8. Средство, применяемое для лечения ХСН в сочетании с высоким артериальным давлением.
9. Кардиотоническое средство с умеренными кумулятивными свойствами для лечения ХСН.
10. Средство для лечения ХСН у больного с высоким симпатическим тонусом.

11. Средство для терапии ХСН при непереносимости ингибиторов АПФ, уменьшающее гипертрофию миокарда.
12. Диуретик для длительной терапии ХСН.
13. Гиполипидемическое средство для терапии ХСН на фоне выраженного атеросклероза.
14. Кардиотоническое средство для лечения ОСН.
15. Кардиотоническое средство, используемое для экстренной терапии ОСН и кардиогенного шока.
16. Средство для лечения отека легких, быстро уменьшающее ОЦК.
17. Противошоковое средство для терапии ОСН.
18. Негликозидное кардиотоническое средство для терапии ОСН.

Задание 3. Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену:

атенолол, валсартан, дофамин, изосорбида динитрат, каптоприл, клопамид, коргликон, метопролол, молсидомин, нитроглицерин, нифедипин, просидол, рамиприл, симвастатин, тримеперидин, фелодипин, этакриновая кислота, эплеренон.

Задание 4. Совместить МНН и торговое название ЛС, пользуясь списком.

Список ЛС: апровель, арифон, беталок, валсартан, диован, ирбесартан, изокет, изосорбида динитрат, индап, индапамид, инспра, кардикет, крестор, корвитол, левосимендан, метопролол, периндоприл, престариум, рамиприл, розувастатин, симдакс, тритаце, эгилок, эплеренон.

МНН	Торговое название
1. Вальсартан	1.
2. Изосорбида динитрат	1. 2.
3. Индапамид	1. 2.
4.	1. Апровель
5. Левосимендан	1.
6. Метопролол	1. 2. 3.
7. Периндоприл	1.
8.	1. Тритаце
9.	1. Крестор
10.	1. Инспра

Задание 5. Заполнить таблицу 6.

Таблица 6

Сравнительная характеристика гликозидных и негликозидных кардиотонических средств

Показатель	Ди- гоксин	Строфантин К	Добута- мин	Допамин	Левосимендан
Ударный объем					
Минутный объем					
ЧСС					
АД					
Содержание АТФ в кардиомиоцитах					
Показания к применению					

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; показания к применению: ОСН или ХСН; ↓ – снижение; ↑ – увеличение; 0 – отсутствие эффекта.

Указать особенности действия и показания к применению кардиотонических средств гликозидного и негликозидного происхождения.

Ответить на вопросы:

а) какие препараты из вышеперечисленных применяются для лечения СН, сопровождающейся брадиаритмией, какие – при тахиаритмиях?

б) какие препараты нельзя назначать при СН, сопровождающейся значительным снижением уровня макроэргических фосфатов в миокарде?

в) на какие свойства препарата ориентируется врач при выборе лекарства для терапии пациентов с ОСН или ХСН?

Задание 6. Заполнить таблицу 7.

Таблица 7

Особенности фармакокинетики лекарственных средств, влияющих на функции ренин-ангиотензиновой системы

Препарат	Пролекарство/лекарство	Длительность действия (ч)	Число приемов в сутки	Путь выведения (печень, почки)	Связь с белками
Каптоприл					
Эналаприл					
Рамиприл					
Периндоприл					
Лизиноприл					
Лозартан					
Ирбесартан					

Ответить на вопросы:

1. Какие препараты из группы ИАПФ 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)?

2. В каких случаях пациентам с ХСН не рекомендуются ИАПФ, относящиеся к классу пролекарств?

Задание 7. У пациента развился отек легких в результате ОСН. Какие из нижеперечисленных препаратов необходимо назначить для экстренной терапии этого состояния? Какие препараты можно исключить из лечения и почему?

Строфантин, добутамин, допамин, фуросемид, спиронолактон, перлинганит, преднизолон, морфин, изосорбида-5-динитрат, рамиприл, вальсартан, молсидомин.

Задание 8. Распределить ЛС согласно предложенным алгоритмам.

1. Средства для лечения застойной сердечной недостаточности: атенолол, дигоксин, индапамид, козаар, лизиноприл, метопролол, норваск, рамиприл, фелодипин.

Средства выбора при ХСН с тахикардией и гипертензией:	Средства выбора при ХСН с высоким тоном периферических сосудов и гипертензией:
Обладают кардиопротекторным действием:	Расширяют артерии и вены:
При нарушении функции печени дозы должны быть уменьшены:	Показан при неэффективности терапии ингибиторами АПФ:

2. Средства для лечения отека легких и кардиогенного шока: добутамин, допамин, морфин, левосимендан, перлинганит, преднизолон, строфантин, фуросемид.

Средства при отеке легких:	Средства при кардиогенном шоке:
Уменьшают преднагрузку на миокард и понижают легочное давление:	Кардиотонические средства:
Средство для дегидратации:	Средства нестероидной структуры:
	Применяется однократно:

Задание 9. Анализ комбинированного назначения двух лекарственных средств. Указать возможные механизмы взаимодействия и его клиническое значение:

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| 1. тритаце + урегит | 10. адалат + эналаприл |
| 2. дигоксин + эналаприл | 11. амлодипин + диувер |
| 3. строфантин К + лазикс | 12. индапамид + престариум |
| 4. каптоприл + гидрохлоротиазид | 13. добутамин + строфантин |
| 5. ренитек + альдактон | 14. допмин + симдакс |
| 6. периндоприл + крестор | 15. перлингганит + морфин |
| 7. гидрохлортиазид + триамтерен | 16. норваск + корвитол |
| 8. беталок + инспра | 17. вазотенз + эналаприл |
| 9. метопролол + левосимендан | 18. атаканд + диротон |

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие известны формы сердечной недостаточности?
2. Назовите основные этиологические факторы развития острой сердечной недостаточности (хронической сердечной недостаточности).
3. Как соотносятся между собой острая и хроническая сердечная недостаточность?
4. На основании чего выделяют основные, дополнительные и вспомогательные лекарственные средства терапии хронической недостаточности?
5. Какие основные группы лекарственных средств применяют при острой сердечной недостаточности (хронической сердечной недостаточности)? Какова цель применения каждой из этих групп лекарственных средств?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. В ТЕЧЕНИЕ НЕСКОЛЬКИХ СУТОК ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНОГО МОЖЕТ РАЗВИТЬСЯ
 - 1) острая сердечная недостаточность
 - 2) хроническая сердечная недостаточность
2. ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
 - 1) уменьшают ОЦК за счет нарушения реабсорбции Na^+ в почечных канальцах
 - 2) оказывают кардиотоническое действие и повышают сердечный выброс
 - 3) снижают общее периферическое сосудистое сопротивление за счет уменьшения образования ангиотензина II
3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
 - 1) беталок
 - 2) капотен
 - 3) престариум
 - 4) козаар
 - 5) симдакс
4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ОСНОВНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
 - 1) ацетилсалициловая кислота
 - 2) эналаприл
 - 3) индапамид
 - 4) метопролол
 - 5) строфантин К

5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛОГ ИНДАПАМИДА

- 1) периндоприл
- 2) фуросемид
- 3) гидрохлоротиазид
- 4) эноксапарин
- 5) левосимендан

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больному с тяжелой формой течения ХСН и сопутствующим гломеруло-нефритом, выраженными отеками в большом и малом кругах кровообращения был назначен дигоксин в поддерживающей дозе 0,00025 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. Больному с ХСН и выраженной гипертонией в комбинированной терапии были назначены: эналаприл в дозе 0,02 в сутки, гидрохлоротиазид по обычной схеме, нифедипин 0,01 в сутки. Через 2 недели эффективной терапии у пациента появился сухой кашель, который причинял ему дискомфорт.

1. Указать возможную причину возникновения кашля.
2. Предложить способы коррекции фармакотерапии ХСН.

Задача № 3. У больного с ХСН и выраженным отечным синдромом на фоне приема дигоксина и гидрохлоротиазида возникла гипокалиемия.

1. Объяснить причину возникновения гипокалиемии.
2. Предложить методы коррекции нарушений электролитного обмена.

Задача № 4. Больному с ХСН на фоне предсердной аритмии были назначены аспаркам, каптоприл, гипотиазид, верошпирон. Через 2 недели регулярного приема в результате планового анализа крови была обнаружена гиперкалиемия.

1. Указать причину увеличения концентрации ионов калия в крови.
2. Предложить способы нормализации уровня калия.

Задача № 5. 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.

Обсудить возможности фармакологической коррекции обострения ХСН у данного пациента.

Задача № 6. 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 ОСН.
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 крапивницы. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
3. Фармакотерапия ангионевротического отека. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
4. Фармакотерапия хронической крапивницы. 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 стабильной стенокардии. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
10. Фармакотерапия нестабильной стенокардии. Выбор ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
11. Фармакотерапия инфаркта миокарда. Выбор ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
12. Фармакотерапия кардиогенного шока. Выбор ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
13. 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.
14. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. ЛС, понижающие тонус симпатoadреналовой системы и влияющие на водно-солевой обмен. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.
15. Роль сердечных гликозидов в терапии хронической сердечной недостаточности. Выбор сердечных гликозидов при хронической сердечной недостаточности. Факторы, способ-

ствующие интоксикации сердечными гликозидами, симптомы передозировки и меры помощи при отравлении сердечными гликозидами.

16. 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.

17. Фармакотерапия кардиогенного отека легких. Выбор ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

18. Фармакотерапия острой ревматической лихорадки. Выбор ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

19. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Иммунодепрессанты: механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

20. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Глюкокортикоиды: механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

21. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Выбор лекарственных средств симптоматической терапии, вспомогательных лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

22. Фармакотерапия подагры. Выбор ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

23. Фармакотерапия полиневропатий. Выбор ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

24. Фармакотерапия артериальной гипертензии. Основные классы антигипертензивных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

25. Фармакотерапия артериальной гипертензии. Дополнительные классы антигипертензивных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

26. Принципы комбинированной терапии артериальной гипертензии.

27. Выбор антигипертензивных средств в пожилом возрасте и при изолированной систолической артериальной гипертензии. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

28. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии в сочетании с цереброваскулярной болезнью. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

29. 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.

30. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии в сочетании с коронарной болезнью сердца. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

31. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии в сочетании с хронической сердечной недостаточностью. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

32. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии с беременностью. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

33. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии и сахарном диабете II типа. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

34. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии с атеросклерозом. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

35. Фармакотерапия гипертонического криза. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

36. Фармакотерапия нарушений мозгового кровообращения. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

СПИСОК ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Азитромицин, **аминофиллин**, **ацетилсалициловая кислота**, амиодарон, **амлодипин**, **бензатин бензилпенициллин**, бетаметазон, **бисопролол**, будесонид, **верапамил**, **винпроцетин**, габапентин, гепарин натрий, гидроксизин, гидроксихлорохин, гидрохлортиазид, **дигоксин**, **диклофенак**, дипиридамол, изосорбида моонитрат, **индапамид**, **каптоприл**, клонидин, ксилометазолин, кромоглициевая кислота, лозартан, лоратадин, мелоксикам, **метопролол**, метотрексат, нитроглицерин, нифедипин-ретард, **преднизолон**, хлоропирамин, **сальбутамол**, альтеплаза, строфантин, хондроитин сульфат, **эналаприл**.

Задание 1. Фармакотерапевтические вопросы. Используя список обязательных препаратов, выписать в рецептах, обосновав выбор:

1. Средство для устранения зуда при аллергических реакциях.
2. Средство для оказания экстренной помощи при анафилактическом шоке и астматическом статусе.
3. Средство базисной терапии бронхиальной астмы.
4. Средство для купирования приступа стенокардии.
5. Средство для курсового лечения коронарной болезни сердца.
6. Средство для лечения коронарной болезни сердца, осложненной предсердной аритмией.
7. Средство для лечения коронарной болезни сердца с сопутствующей артериальной гипертензией.
8. Средство для лечения артериальной гипертензии.
9. Средство для купирования гипертонического криза.
10. Средство для лечения острых ишемических нарушений мозгового кровообращения при артериальной гипертензии.
11. Антибиотик для лечения острой ревматической лихорадки при непереносимости бета-лактамовых антибиотиков.
12. Антибиотик для профилактики рецидивов ревматизма.
13. Противовоспалительное средство для лечения ревматоидного артрита.
14. Средство базисной терапии ревматоидного артрита в период обострения.
15. Средство для лечения хронической сердечной недостаточности, сопровождающейся мерцательной аритмией.
16. Средство для лечения хронической сердечной недостаточности, сопровождающейся выраженными отеками.
17. Средство для терапии хронической сердечной недостаточности при непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.
18. Средство для терапии острой сердечной недостаточности.

Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену:

клопидогрел, клемастин, торасемид, надропарин натрия, индометацин, фозиноприл, тетризолин, диазепам, циннаризин, метилпреднизолон, прегабалин, глюкозамин, кларитромицин, хлорохин, нитросорбид, атенолол, недокромил-натрий, стрептокиназа.

Образец билета

1. Выписать с обоснованием выбора и указанием принадлежности к фармакологической группе:

а) средство для лечения артериальной гипертензии;

б) фармакотерапевтический аналог диазепама.

2. Проанализировать рецепт на грамотность оформления, в случае выявления ошибок провести коррекцию, указать принадлежность к фармакологической группе:

Rp.: Alteplase 0,01

D. t. d. N 10 in pulv.

S. В мышцы 10 мг

3. Каковы принципиальные отличия в лечении истинных и псевдоаллергических реакций? (вопрос из раздела «Вопросы для самоконтроля» занятий 7—11).

4. Фармакотерапия острой ревматической лихорадки. Выбор лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

5. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии и сахарном диабете II типа. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты препаратов.

Занятие 13

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Цель: В результате изучения темы студент должен усвоить основные принципы фармако-терапии заболеваний эндокринной системы: сахарного диабета и его осложнений, гипотиреоза, гипертиреоза

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – 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 тканей 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 – инсулинзависимый (ИЗСД) – СД I типа и инсулиннезависимый (ИНЗСД) – СД II типа. По тяжести течения заболевания различают СД, протекающий в легкой форме, диабет средней тяжести и в тяжелой форме. СД I типа развивается у молодых людей в возрасте до 30 лет. Обычно люди, болеющие этой формой диабета, худые. ИЗСД, как правило, начинается остро, иногда с возникновения диабетической комы, с быстрым прогрессированием симптомов заболевания. СД II типа обнаруживается у людей старше 40 лет. На его долю приходится 85—90 % случаев заболевания сахарным диабетом. Чаще всего ИНЗСД связан с невозможностью инсулина проводить глюкозу в клетки организма, вследствие снижения чувствительности тканевых рецепторов к инсулину (снижена толерантность к глюкозе). Проявления СД II типа нарастают медленно и постепенно, а осложнения проявляются по сравнению с ИЗСД позже.

Критерии компенсации углеводного обмена при СД I и II типов

Показатель (ммоль/л)	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Hb 1с, %	≤7,0	7,1–7,5	≥ 7,5
Гликемия натощак	5,0–6,0	6,1–6,5	≥ 6,5
Постпрандиальная гликемия (2 часа после еды)	7,5–8,0	8,1–9,0	≥ 9,0
Гликемия перед сном	6,0–7,0	7,1–7,5	≥ 7,5

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.

Основные принципы фармакотерапии сахарного диабета. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Средства заместительной терапии СД I типа:

1) аналоги инсулина ультракороткого действия – инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин глуглизин;

2) препараты инсулина короткого действия – инсулин человеческий, инсулин нейтральный для инъекций;

3) препараты инсулина средней продолжительности действия – инсулин-изофан, инсулина-цинк комбинированного суспензия;

4) аналоги инсулина длительного действия – инсулин гларгин, инсулин детемир;

5) препараты инсулина комбинированного: инсулин двухфазный, инсулин аспарт двухфазный, инсулин лизпро двухфазный.

2. Синтетические сахароснижающие средства фармакотерапии СД II типа:

1) ЛС, увеличивающие продукцию эндогенного инсулина:

а) производные сульфаниламочевин – глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимеперид;

б) меглитиниды – натеглинид, репаглинид,

в) инкретиномиметики – эксенатид, ситаглиптин;

2) ЛС, повышающие усвоение глюкозы периферическими тканями:

а) бигуаниды – метформин;

б) тиазолидиндионы – росиглитазон, пиоглитазон.

3) ЛС, уменьшающие всасывание глюкозы в кишечнике, ингибиторы α-глюкозидазы – акарбоза.

4) Комбинированные лекарственные средства – глибенкламид + метформин (глибомет), метформин + росиглитазон (авандамет). Рациональные комбинации сахаропонижающих препаратов.

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

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 мягких тканей стопы, развитию гнойно-некротического процесса и в запущенных случаях ведущий к ампутации. У больных СД II типа развивается в 10 раз чаще, чем при СД I типа.

Фармакотерапия осложнений СД. Формулярный список лекарственных средств. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты ЛС патогенетической и симптоматической терапии.

1. Гипогликемическая кома – раствор глюкозы, глюкагон, эпинефрин.
2. Диабетическая кома – инсулин человеческий, инсулин свиной монокомпонентный.
3. Ангиопатии (ретинопатия, нефропатия), нейропатии, диабетическая стопа:
 - 1) ангиопротекторы – диосмин + гесперидин (детралекс), рутозид, троксерутин;
 - 2) антиоксиданты – тиоктовая кислота, аскорбиновая кислота, дигидрохверцетин, эмоксипин, мексидол;
 - 3) антиагреганты: ацетилсалициловая кислота, пентоксифиллин;
 - 4) гиполипидемические ЛС – аторвастатин, ловастатин, розувастатин, флувастатин, правастатин, симвастатин, кислота никотиновая, безофибрат, фенофибрат, гемфиброзил;
 - 5) витамины – бенфотиамин + пиридоксин (мильгамма), тиамин + пиридоксин + цианкобаламин (нейромультивит, бенфолипен, мильгамма);
4. Дополнительно при диабетической стопе:
 - 1) антисептики – перекись водорода, нитрофурал, калия перманганат, диоксидин, мирамистин, хлоргексидин;
 - 2) химиотерапевтические средства – метронидазол, ципрофлоксацин, клиндамицин, цефамандол, доксциклин.

ГИПОТИРЕОЗ – заболевание, обусловленное недостаточным обеспечением органов и тканей гормонами щитовидной железы.

Этиология. При первичном гипотиреозе – непосредственное повреждение щитовидной железы; врожденные аномалии, воспаления аутоиммунной природы, повреждения щитовидной железы после введения радиоактивного йода, операции на щитовидной железе, недостатка йода в окружающей среде. При вторичном гипотиреозе – инфекционные, опухолевые или травматические 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 ДИФФУЗНЫЙ 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.

Фармакотерапия заболеваний щитовидной железы. Формулярный список ЛС. Механизм действия, показания к применению, особенности назначения, побочные эффекты средств заместительной терапии гипотиреоза и антитиреоидных препаратов:

1. Заместительная терапия гипотиреоза – калия иодид, левотироксин, лиотиронин, левотироксин+калия иодид (иодтирокс), левотироксин + лиотиронин (тиреотом), левотироксин + лиотиронин + калия иодид (тиреокомб);

2. Патогенетическая терапия гипертиреоза – антитиреоидные средства – тиамазол, пропилтиоурацил, дийодтирозин, радиоактивный йод, калия йодид.

3. Роль провизора в эффективной и безопасной терапии заболеваний эндокринной системы. Рецептурный отпуск лекарств указанного профиля.

Соответствие международных непатентованных названий (МНН) и торговых названий ЛС

<i>МНН</i>	Торговое название	<i>МНН</i>	Торговое название
<i>Акарбоза</i>	Глюкобай	Кислота тиоктовая	Октолипен, тиоктацид
<i>Аскорбиновая кислота</i>	Витамин С	<i>Клиндамицин</i>	Далацин, клиндацин
<i>Аторвастатин</i>	Липримар	<i>Левотироксин натрия</i>	Л-тироксин, эутирокс
<i>Ацетилсалициловая кислота</i>	Аспирин, аспирин кардио	<i>Лиотиронин</i>	Трийодтиронин
<i>Безафибрат</i>	Холестенорм	<i>Ловастатин</i>	Мевакор
<i>Гликлазид</i>	Диабетон	<i>Метронидазол</i>	Флагил, клион
<i>Гликовидон</i>	Глюренорм	Метформин	Сиофор, глюкофаж
<i>Глибенкламид</i>	Глибамид, манинил	<i>Натеглинид</i>	Старликс
<i>Глимеперид</i>	Амарил	<i>Нитрофурал</i>	Фурацилин
<i>Дигидрокверцетин</i>	Диквертин	<i>Пентоксифиллин</i>	Трентал
<i>Доксициклин</i>	Вибрамицин	<i>Пиоглитазон</i>	Актос

<i>Инсулин аспарт</i>	Новорапид пенфил	<i>Пропилтиоурацил</i>	Пропицил
<i>Инсулин аспарт двух-фазный</i>	Новомикс 30 пенфил	<i>Ренаглинид</i>	Новонорм
<i>Инсулин гларгин</i>	Лантус	<i>Розувастатин</i>	Крестор
<i>Инсулин глулизин</i>	Апидра	<i>Росиглитазон</i>	Авандия
<i>Инсулин двухфазный</i>	Хумулин М3, генсулин М, микстард 30 нм	<i>Рутозид</i>	Венорутон
<i>Инсулин детемир</i>	Левемир пенфил	<i>Симвастатин</i>	Зокор
<i>Инсулин-изофан</i>	Хумулин нпх	<i>Тиамазол</i>	Мерказолил, тирозол
<i>Инсулин лизпро</i>	Хумалог	<i>Троксерутин</i>	Троксевазин
<i>Инсулин лизпро двух-фазный</i>	Хумалог микс 25	Фенофибрат	Липантил
<i>Инсулин нейтральный для инъекций</i>	Актрапид мс	Флувастатин	Лескол
<i>Инсулина-цинка суспензия составная</i>	Монотард нм	Хлоргексидин	Пливасепт
<i>Инсулин человеческий</i>	Хумулин регуляр, актрапид нм	Цефамандол	Мандол, цефат
<i>Калия иодид</i>	Йодомарин	Ципрофлоксацин	Ципролет, ципробай
		Эпинефрин	Адреналин

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Роль гипоталамо-гипофизарной системы в регуляции уровня гормонов щитовидной железы.
2. Способы получения препаратов инсулина.
3. Метаболический синдром.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Список обязательных лекарственных средств.

1. **Глибенкламид** (Glibenclamide) – таблетки по 0,00175 и 0,0035. ТД: внутрь 0,00175—0,0035 2 раза в день за 10 минут до еды.
2. **Глюкоза** (Glucosum) – 40 % раствор в ампулах по 20 мл, во флаконах по 200 мл. При гипогликемической коме – в вену ТД 8,0–30,0.
3. **Детралекс** – (Detralex) – официальные таблетки, покрытые оболочкой. ТД: внутрь по 1–2 таблетки 2 раза в день.
4. **Инсулин человеческий** (Insulin human) – флаконы по 5 мл (1мл–100ЕД). ТД: под кожу 5—10 ЕД 3 раза в день за 30 минут до еды. При диабетической коме – в вену струйно 10 ЕД в 100 мл физиологического раствора натрия хлорида каждый час под контролем уровня глюкозы в плазме крови.
5. **Калия йодид** (Kalii iodidum) – таблетки по 0,0002. ТД: внутрь профилактическая доза 0,0001 1 раз в день; лечебные дозы 0,0002—0,0004 1 раз в день утром после еды.
6. **Кислота тиоктовая** (Acidum thiocticum) – таблетки 0,6, 2,5 % раствор в ампулах по 24 мл. ТД: внутрь 0,6 утром натощак 1 раз в день; в вену капельно 0,3—0,6, предварительно развести содержимое ампулы в 250 мл физиологического раствора натрия хлорида 1 раз в день.
7. **Левотироксин** (Levothyroxine) – таблетки по 0,00005 и 0,0001. ТД: внутрь 0,00005—0,0002 1 раз в день утром натощак.

8. Метформин (Metformin) – таблетки по 0,5 и 1,0. ТД: внутрь 0,5 – 1,0 2 раза в день во время еды.

9. Росиглитазон (Rosiglitason) – таблетки, покрытые оболочкой по 0,004. ТД: внутрь 0,004 1–2 раза в сутки во время еды.

10. Тиамазол (Thiamazole) – таблетки по 0,005. ТД: внутрь 0,005—0,01 3 раза в день после еды.

11. ТиреокOMB (Thyreosomb) – официальный препарат в таблетках. ТД: внутрь по 1 таблетке утром натощак.

12. Эмоксипин (Emoxipinum) – 1 % раствор во флаконах по 5 мл (глазные капли), 3 % раствор в ампулах по 5 мл. ТД: по 2 капли 3 раза в день, внутривенно капельно по 10 мг/кг, предварительно растворив препарат в 250 мл физиологического р-ра натрия хлорида 1 раз в день.

Задание 2. Фармакотерапевтические вопросы.

Выписать в рецептах, используя список обязательных препаратов, обосновав выбор ЛС.

1. Гормональное средство для лечения инсулинзависимого СД.
2. ЛС для лечения инсулиннезависимого СД.
3. ЛС для лечения инсулиннезависимого СД у больных с ожирением.
4. Комбинированный препарат для лечения осложнений СД.
5. Производное сульфанилмочевины для лечения СД.
6. Производное бигуанидов для лечения СД.
7. ЛС для купирования диабетической комы.
8. ЛС для купирования гипогликемической комы.
9. ЛС для преодоления сниженной толерантности к глюкозе
10. ЛС, стимулирующее выделение инсулина, для лечения СД.
11. ЛС местного действия для лечения диабетической ретинопатии.
12. ЛС заместительной терапии микседемы.
13. Антиоксидант для лечения нейропатии.
14. Комбинированный препарат для лечения гипотиреоза.
15. ЛС для лечения эндемического зоба.
16. ЛС для профилактики эндемического зоба.
17. Анти тиреоидное средство для лечения базедовой болезни.
18. Ангиопротектор для лечения осложнений СД.

Задание 3. Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих ЛС, обосновав замену: авандамед, глимеперид, гликлазид, тиреотом, лиотиронин, гликвидон, пропилтиоурацил, дийодтирозин, хумалог, хумулин регуляр, инсулин гларгин, йодтирокс, пиоглитазон, дигидрохверцетин, кислота аскорбиновая, мексидол, ситаглиптин, эпинефрин.

Задание 4. Совместить МНН и торговое название ЛС, пользуясь списком препаратов. Список ЛС: акарбоза, актрапид НМ, аторвастатин, гликлазид, глюкофаж, инсулин двухфазный, L тироксин, левотироксин, мерказолил, микстард 30 НМ, метформин, октолипен, тиоктаид, тирозол, трийодтиронин, форметин, хумулин М 3, хумулин-регуляр.

МНН	Торговое название ЛС
1.	1. Глюкобай
2. Инсулин человеческий	1. 2.
3.	1. Сиофор 2. 3.
4.	1. Эутирокс 2.
5. Лиотиронин	1.
6.	1. Диабетон
7.	1. Генсулин м30

	2.	3.
8. Тиамазол	1.	
	2.	
9. Кислота тиоктовая	1.	
	2.	
10.	1. Липримар	

Задание 5. Заполнить таблицу 2

Таблица 2

Влияние инсулина на обмен веществ

Тип обмена	Гепатоциты	Адиipoциты	Скелетная мускулатура
Углеводный			
Жировой			
Белковый			

Ответить на вопросы к таблице 2:

- а) какие осложнения СД связаны с нарушением углеводного обмена?
- б) какие осложнения СД связаны с нарушением жирового обмена?
- в) какие осложнения СД связаны с нарушением белкового обмена?

Задание 6. Заполнить таблицу 3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика СД I и II типов

Клинический признак	СД I типа	СД II типа
Частота возникновения		
Масса тела больных		
Возраст больных		
Характер начала СД		
Течение заболевания		
Эндогенная секреция инсулина		
Чувствительность к препаратам:		
– инсулина		
– пероральным сахаропонижающим ЛС		
Сосудистые осложнения		

Ответить на вопросы к таблице 3:

а) чем объяснить разную чувствительность к препаратам инсулина больных ИЗСД и ИНСД?

б) какие сосудистые нарушения развиваются при длительном течении СД и в какой форме они проявляются?

Задание 7. Определить синтетические сахаропонижающие ЛС (А–Е)

Таблица 4

Механизм гипогликемического действия	А	Б	В	Г	Д	Е
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)					+	
<i>Дополнительные эффекты</i>						
Антиагрегантный	+					

Ангиопротективный	+					
Гиполипидемический	+	+				
Анорексигенный		+				
Фибринолитический	+	+				

Ответить на вопросы к таблице 4:

- какие ЛС назначаются больным СД II типа с ожирением?
- какое значение имеют антиагрегантный и ангиопротективный эффекты при выборе препаратов для лечения СД?
- какие ЛС являются препаратами выбора в терапии больных с нарушенной толерантностью к глюкозе?
- какие вы можете предложить рациональные комбинации ЛС?

Задание 8. Заполнить таблицу 5.

Таблица 5

Лекарственные средства для лечения заболеваний щитовидной железы

Лекарственные средства	Фармакологическая группа	Механизм действия	Показания к применению
1. Дийодтирозин			
2. Калия йодид (микродозы)			
3. Левотироксин			
4. Лиотиронин			
5. Радиоактивный йод			
6. Тиамазол			
7. Калия йодид			

Ответить на вопросы к таблице 5:

- к каким осложнениям может привести снижение продукции тиреоидных гормонов под влиянием антитиреоидных ЛС?
- в каких дозах назначается калия йодид и почему?
- какие комбинации ЛС вы можете предложить? Дать обоснование.

Задание 9. Распределить ЛС согласно предложенным алгоритмам.

1. Средства фармакотерапии сахарного диабета: монотард НМ, глимепирид, апидра, акарбоза, актрапид НМ, метформин, росиглитазон, инсулин гларгин (лантус), тiogлитазон, инсулин-изофан, хумалог, новорапид.

ЛС для лечения СД I типа:	ЛС для лечения СД II типа:
Аналоги инсулина:	ЛС, увеличивающие усвоение глюкозы периферическими тканями:
Препарат длительного действия:	ЛС для лечения СД в сочетании с атеросклерозом:

2. Средства фармакотерапии заболеваний щитовидной железы: тиреотом, тиамазол, йодтирокс, пропилтиоурацил, лиотиронин, калия йодид, левотироксин, радиоактивный йод.

ЛС для лечения гипотиреоза:	ЛС для лечения гипертиреоза:
Комбинированные препараты для лечения гипотиреоза:	Повышают выделение ТТГ:
ЛС, назначаемое при дефиците дейодиназы:	Ингибирует превращение тироксина в трийодтиронин:

Задание 10. Проанализировать возможность комбинированного назначения двух ЛС. Указать возможные механизмы их взаимодействия и клиническое значение такого взаимодействия:

- | | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| 1. гликлазид + сиофор | 8. детралекс + манинил |
| 2. калия йодид + левотироксин | 9. мевакор + амарил |
| 3. левотироксин + лиотиронин | 10. рутозид + мексидол |
| 4. мерказолил + калия йодид | 11. липанор + сиофор |
| 5. актрапид МС + глибенкламид | 12. актрапид НМ + монотард НМ |
| 6. хумулин–регуляр + метформин | 13. росиглитазон + диабетон |
| 7. мексидол + глюкофаж | 14. эксенатид + глюкофаж |

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, ангиопротекторное действия? Как эти свойства препаратов учитываются при выборе терапии больным СД?
4. Какие синтетические средства терапии СД II типа снижают раннюю постпрандиальную гипергликемию? Почему?
5. Какие гормональные средства применяются для диагностики заболеваний щитовидной железы? Объяснить принцип их действия.
6. Чем объяснить эффективность препаратов йода как при гипо-, так и при гиперфункции щитовидной железы?
7. В каких случаях назначают левотироксин, а в каких лиотиронин или комбинированные препараты левотироксина и лиотиронина?
8. С какой целью терапию гипертиреоза тиамазолом дополняют назначением левотироксина?
9. Почему перед операцией на щитовидной железе, связанной с гипертиреозом, назначаются антитиреоидные ЛС и в какой последовательности?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ГИПЕРТИРЕОЗА
 - 1) тахикардия
 - 2) гипотензия
 - 3) бессонница
 - 4) плаксивость
2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИЗСД
 - 1) актрапид МС
 - 2) инсулин–изофан
 - 3) гликлазид
 - 4) апидра
3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ ИНЗСД
 - 1) лантус
 - 2) амарил
 - 3) сиофор
 - 4) акарбоза

4. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛОГ ЛИОТИРОНИНА

- 1) тиамазол
- 2) эутирокс
- 3) авандамет
- 4) тиреотом

5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

- 1) детралекс
- 2) тиоктацид
- 3) метформин
- 4) тиамазол

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. К эндокринологу обратился больной, который связывает начало заболевания с перенесенной психической травмой (после автомобильной катастрофы). Жалобы на общую слабость, сухость во рту, жажду, повышенный аппетит, обильное отделение мочи, зуд кожи. Сахар крови 12 ммоль/л. Поставлен диагноз – СД II типа.

1. *Объяснить патогенез и симптомы заболевания.*
2. *Предложить ЛС для лечения СД.*

Задача № 2. Больной поступил в реанимацию в бессознательном состоянии. По словам родственников, за 2 дня до потери сознания жаловался на слабость, вялость, сонливость, сухость во рту, сильную жажду, одышку, обильное отделение мочи. При обследовании выявлено: дыхание Куссмауля, выраженная гипотония глазных яблок, запах ацетона изо рта, сухой язык. Сахар крови 41 ммоль/л. Поставлен диагноз – диабетическая кома.

1. *Объяснить патогенез, симптомы острого состояния.*
2. *Предложить меры помощи.*

Задача № 3. Больная, 33 лет, страдает диабетом более 20 лет. После обычной инъекции инсулина проснулась внезапно ночью в состоянии сильного беспокойства и страха. У больной спутанное сознание, профузное потоотделение, слабость, сердцебиение, тремор конечностей. Сахар крови 2,4 ммоль/л.

1. *Объяснить патогенез острого состояния.*
2. *Предложить ЛС для купирования этого осложнения СД.*

Задача № 4. Женщина, 48 лет, обратилась к терапевту с жалобами на ухудшение памяти, быструю утомляемость, снижение работоспособности, отсутствие аппетита, сонливость, зябкость, упорные запоры. Больна в течение 2 лет. Объективно отмечается сухая, шелушащаяся кожа, температура тела 35,4° С. Лицо и стопы отечные, веки припухлые, масса тела увеличена, ЧСС 52 и минуту, АД 110/65 мм рт. ст. Поставлен диагноз – гипотиреоз.

Выбрать из нижеперечисленных препаратов ЛС терапии этого заболевания: эутирокс, калия йодид, лиотиронин, тиамазол, тиреокмб, тиреотом.

Задача № 5. Больная, 45 лет, обратилась к врачу с жалобами на общую слабость, раздражительность, потливость, повышение аппетита, учащенное сердцебиение, падение веса. Начало заболевания больная связывает с ангиной, перенесенной полгода назад. При обследовании выявлено: повышение температуры тела – 37,8° С, тремор пальцев рук, усилен блеск глаз, диффузное увеличение щитовидной железы, небольшое пучеглазие, пульс 100 ударов в минуту, АД 140/85 мм рт. ст. Поставлен диагноз – тиреотоксикоз.

1. *Объяснить патогенез и симптомы заболевания.*
2. *Предложить ЛС терапии данного заболевания.*

Занятие 14

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ 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 сомато-вегетативными 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 (родительская семья, образование, профессия, условия воспитания, уровень притязаний и др.) факторов. Для возникновения НР необходимо сочетание нескольких факторов. Развитию патологических 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. claustrum – 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 идеями», *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 грудиной 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 фармако-терапевтические воздействия. Основным методом является психотерапия, направленная на осознание больным психотравмирующей ситуации и путей выхода из неё.

Основные принципы патогенетической фармакотерапии невротических расстройств. Формулярный список ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Анксиолитики:

1) седативные (неселективные) – производные бензодиазепина – алпразолам, диазепам, лоразепам, оксазепам, феназепам, хлордиазепоксид, этифоксин;

2) дневные (селективные) анксиолитики –

♦ производные бензодиазепина – медазепам, тофизолам;

♦ производные других химических групп – афобазол, гидроксизин.

2. Нейрометаболические стимуляторы:

1) с преобладанием седативного и анксиолитического действий – никотинил-гамма-аминомасляная кислота, гапонтоленовая кислота, этилметилгидрокси-пиридина сукцинат;

2) с преобладанием психостимулирующего действия – гамма-аминомасляная кислота, идебенон, ноопепт, пиритинол, пирацетам, фенотропил, этилтиобензимидазол;

3) обладающие нейронспецифической активностью – церебролизин.

3. Антипсихотические средства (при неэффективности анксиолитиков) – алимемазин, сульпирид, тиоридазин, флупентиксол, хлорпротиксен.

4. Седативные средства растительного происхождения (при легких формах повышенной нервной возбудимости) – валерианы лекарственной корневища с корнями, пустырника трава, шлемника байкальского корни. 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).

Основные принципы патогенетической фармакотерапии депрессивных расстройств. Формулярный список ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты лекарственных средств.

1. Антидепрессанты:

1) с седативным действием – амитриптилин, мirtазапин, миансерин, пипофезин, тразадон, флувоксамин;

2) с психостимулирующим действием – имипрамин, моклобемид, флуоксетин, милнаципран;

3) сбалансированного действия – мапротилин, кломипрамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, тианептин, венлафаксин, пирлиндол, эсциталопрам.

2. Антипсихотические средства (вегетативные регуляторы): алимемазин (тревожно-депрессивные состояния), хлорпротиксен (депрессивные климактерические расстройства).

3. Средства растительного происхождения со свойствами антидепрессантов – зверобоя продырявленного трава.

Основные принципы патогенетической фармакотерапии инсомний при невротических и депрессивных расстройствах. Формулярный список ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты снотворных средств.

1. Снотворные бензодиазепиновой структуры – нитрозепама, флунитразепам.

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 (мелаксен);

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.

Соответствие международных непатентованных названий (МНН) и торговых названий ЛС.

<i>МНН</i>	Торговое название	<i>МНН</i>	Торговое название
<i>Алимемазин</i>	Гералиджен	<i>Мелатонин</i>	Мелаксен
<i>Алпразолам</i>	Хелекс	<i>Милнаципран</i>	Иксел
<i>Венлафаксин</i>	Алвента, эвифелон	<i>Миртазапин</i>	Ремерон
<i>Гамма-аминомаслянная к-та</i>	Аминалон	<i>Моклобемид</i>	Аурорикс
<i>Гидроксизин</i>	Атаракс	<i>Сертралин</i>	Золофт
<i>Гопантотеновая к-та</i>	Пантогам	<i>Сульпирид</i>	Эглонил
<i>Диазепам</i>	Сибазон, реланиум	<i>Тианептин</i>	Коаксил
<i>Доксиламин</i>	Донормил	<i>Тиоридазин</i>	Санопакс
<i>Залеплон</i>	Анданте	<i>Тофизолам</i>	Грандаксин
<i>Зверобоя продырявленного трава</i>	Негрустин, гелариум гиперикум	<i>Тразадон</i>	Триттико
<i>Золпидем</i>	Ивадал	<i>Флувоксамин</i>	Феварин
<i>Зопиклон</i>	Имован	<i>Флуоксетин</i>	Прозак, флувал
<i>Идебенон</i>	Нобен	<i>Хлордиазепоксид</i>	Элениум
<i>Имипрамин</i>	Мелипрамин	<i>Хлорпротиксен</i>	Труксал
<i>Кломипрамин</i>	Анафранил	<i>Циталопрам</i>	Ципрамил
<i>Мапротилин</i>	Люддиомил	<i>Эсциталопрам</i>	Ципралекс, селектра
<i>Медазепам</i>	Мезапам	<i>Этилметилгидрокси-пиридина суццинат</i>	Мексидол
<i>Миансерин</i>	Леривон	<i>Этифоксин</i>	Стрезам

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Особенности формирования и лечения невротических расстройств у детей.
2. Характеристика основных методов психотерапии невротических и депрессивных расстройств.
3. Средства рецептурного и безрецептурного отпуска в лечении невротических и депрессивных расстройств и нарушений сна.
4. Лекарственные препараты растительного происхождения в лечении невротических и депрессивных расстройств. Комбинированные лекарственные средства, сравнительная характеристика.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Список обязательных лекарственных средств.

1. Алимемазин (Alimemasini tartas) – таблетки по 0,005 и 0,01. ТД: для достижения седативного и анксиолитического эффекта, также для лечения аллергических реакций 0,005—0,01 1—2 раза в день.

2. Амитриптилин (Amitriptylinum) – таблетки по 0,01 и 0,025. ТД: 0,025—0,05 2—3 раза в день.

3. Диазепам (Diazepam) – таблетки по 0,005, 0,5 % раствор в ампулах по 2 мл. ТД: внутрь 0,005 1—3 раза в день; в мышцы 0,01.

4. Зопиклон (Zopiclone) – таблетки по 0,0075. ТД: внутрь 0,00375—0,0075 непосредственно перед сном.

5. **Пирацетам** (Piracetam) – таблетки, покрытые оболочкой, по 0,8, 1,2; 20 % раствор в ампулах по 5 мл. ТД: внутрь 0,8—1,2 3 раза в день в первой половине дня, в мышцы, в вену 1,0—2,0 в первой половине дня.

6. **Пиритинол** (Piritinolum) – таблетки по 0,1. ТД: взрослым по 2 таблетке 3 раза в день; детям по 1 таблетке 1—3 раза в день.

7. **Сертралин** (Sertraline) – таблетки по 0,05 и 0,1. ТД: внутрь 0,025—0,2 1 раз в день.

8. **Тофизопам** (Tofizopam) – таблетки по 0,05. ТД: 0,05—0,1 1—3 раза в день.

9. **Флуоксетин** (Fluoxetim) – таблетки по 0,02. ТД: 0,02—0,06 1 раз в день.

Задание 2. Фармакотерапевтические вопросы.

Выписать в рецептах, используя список обязательных препаратов, обосновав выбор лекарственных средств

1. ЛС для купирования острого тревожного расстройства.
2. ЛС с максимальным анксиолитическим эффектом.
3. ЛС, обладающее анксиолитическим и активирующим эффектами при тревожном расстройстве.
4. ЛС при неуточненном эмоциональном расстройстве у ребенка.
5. ЛС при нервной анорексии.
6. ЛС при выраженном нарушении вегетативных функций на фоне тревожного расстройства.
7. ЛС при умственном переутомлении.
8. Ноотропное средство при дисциркуляторной энцефалопатии.
9. ЛС, усиливающее нейрометаболические процессы, для лечения последствий черепно-мозговых травм.
10. Ноотропное средство с активирующим влиянием при задержке психического развития у детей.
11. ЛС при тревожной депрессии.
12. ЛС средство при депрессии с явлениями астении.
13. ЛС для лечения булимии.
14. ЛС для лечения обсессивно-компульсивных расстройств.
15. ЛС при панической атаке.
16. ЛС с избирательным тимоаналептическим действием для лечения биполярного расстройства настроения.
17. ЛС для лечения инсомнии, не нарушающее физиологической структуры сна.
18. ЛС для лечения вторичных нарушений сна при психических расстройствах.

Задание 3. Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги следующих лекарственных средств, обосновав замену:

алпразолам, венлафаксин, гамма-аминомасляная кислота, гопантеновая кислота, доксиламин, залеплон, золпидем, идебенон, имипрамин, лоразепам, медазепам, пипофезин, оксазепам, сульпирид, тиоридазин, флунизепам, хлордиазепоксид, хлорпротиксен.

Задание 4. Совместить МНН и торговое название ЛС, пользуясь списком.

Список ЛС: алимемазин, золофт, мезапам, прозак, реланиум, сибазон, тразодон, тофизопам, феварин, флувал, флувоксамин, флуоксетин, хлордиазепоксид, хлорпротиксен.

МНН	Торговое название
1.	1. Труксал
2. Флувоксамин	1.
3. Флуоксетин	1. 2.
4.	1. Тералиджен
5. Сертралин	1.
6. Диазепам	1. 2.
7. Медазепам	1.

8.	1. Триттико
9.	1. Элениум
10.	1. Грандаксин

Задание 5. Изучите ориентировочный тест Г. Айзенка на определение типов темперамента (рис. 1).

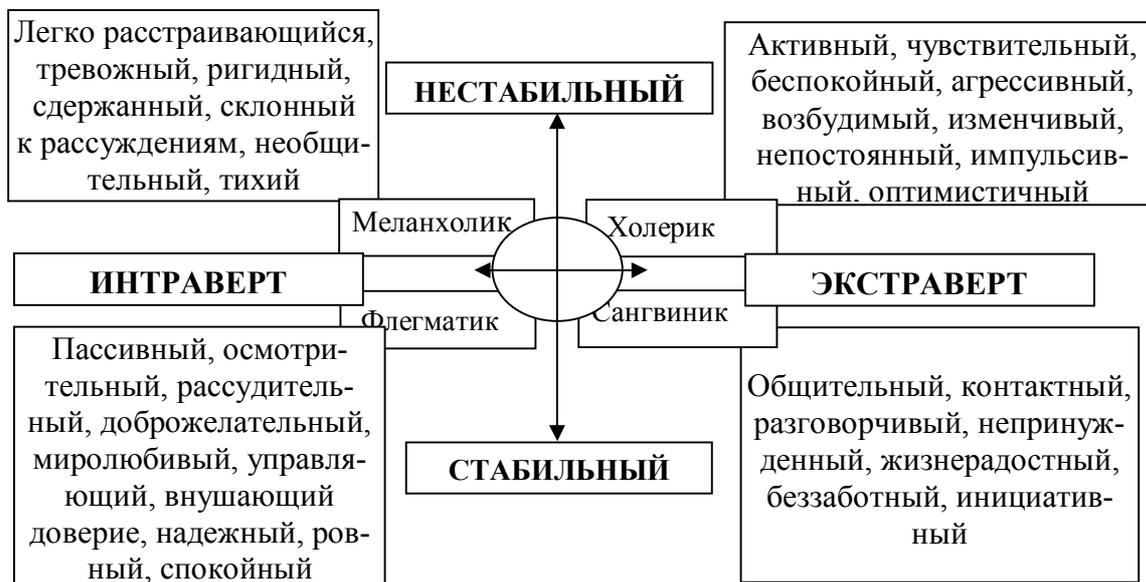


Рис. 1. Характеристика основных типов темперамента по Г. Айзенку

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 6. При самостоятельной работе над темой занятия дома или в компьютерном классе кафедры пройдите тестирование <http://www.psyline.ru/nevgoz.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 7. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. ЛС для лечения тревожных расстройств: афобазол, гамма-аминомасляная кислота, диазепам, корвалол, медазепам, настойка валерианы, ново-пассит, пирацетам, пиритинол, тофизолам, феназепам, фенотропил, 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. ЛС для лечения депрессивных расстройств: алимемазин, амитриптилин, диазепам, имипрамин, милнаципран, моклобемид, тразодон, флувоксамин, флуоксетин, хлорпротиксен.

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 сопутствующей кардиологической патологии:	Эффективен при обсессивно-компульсивных расстройствах:	

3. ЛС для лечения инсомнии: винпоцетин, зопиклон, корвалол, мелаксен, настойка валерианы, нитразепам, ново-пассит, нозепам, персен, флувоксамин, циннаризин

Для лечения пресомнической инсомнии:	Для лечения интрасомнической инсомнии:	Для лечения постсомнической инсомнии:
Производные бензодиазепа:	Нормализуют цикл «сон-бодрствование»:	Улучшают мозговое кровообращение:
Не вызывает привыкания к снотворному эффекту даже при длительном приеме:	Синтетический аналог гормона эпифиза:	Не изменяет артериальное давление:

Задание 8. 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. моклобемид + 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

- Какова этиология невротических и депрессивных расстройств?
- В чем опасность длительного приема анксиолитиков при тревожном расстройстве? Какими группами ЛС можно заменить анксиолитики?
- В чем разница между тревожной и астенической депрессией? Выделите общие симптомы.
- Каковы основные принципы терапии депрессии?
- С чем связана кардиотоксичность антидепрессантов и их способность вызывать обострение глаукомы и обострение нарушений мочеиспускания?
- В каких случаях в терапии неврозов и депрессий могут быть рекомендованы средства растительного происхождения?
- Какие формы инсомнии выделяют, и какова тактика их лечения?
- Каково место снотворных средств в терапии неврозов и депрессий? Всегда ли необходимо их назначение больному, у которого наблюдаются нарушения сна?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. В ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА ПРИМЕНЯЮТ
 - 1) анксиолитики
 - 2) антигипертензивные средства
 - 3) ноотропные средства
 - 4) средства для наркоза
2. ДЛЯ ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ ПРИМЕНЯЮТ
 - 1) антидепрессанты
 - 2) ноотропные средства
 - 3) снотворные средства
3. ПРЕПАРАТЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
 - 1) золпидем
 - 2) алимемазин
 - 3) амитриптилин
 - 4) флувоксамин
 - 5) церебролизин
4. ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ
 - 1) гелариум гиперикум
 - 2) персен
 - 3) валериана
 - 4) сертралин
 - 5) мезапам
5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛОГ НИТРАЗЕПАМА
 - 1) медазепам
 - 2) флунитразепам
 - 3) ноотропил
 - 4) алимемазин
 - 5) флувоксамин

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больной, 30 лет, рос и развивался удовлетворительно, родители проявляли повышенное внимание к его самочувствию и относились к нему как к слабому и больному ребенку. С детства привык прислушиваться даже к незначительным изменениям своего физического состояния, был невыносим по отношению к любой боли и недомоганию. Взрослые постоянно потакали всем его капризам и старались ни в чем не отказывать. С детских лет пациент обучался музыке, родители считали его будущим музыкантом, гением. После окончания школы он с успехом закончил консерваторию, стал пианистом и выступал с сольными концертами. Однако к 30 годам обнаружилось, что хоть он и стал музыкантом, но далеко не оправдал ожиданий семьи и ожиданий, в которые верил сам и в атмосфере которых формировался с детских лет, как личность. В этот период нарастания психологического дискомфорта переболел ангиной в тяжелой форме. Так как много раз слышал от родителей, что ангина часто дает осложнения на сердце, поэтому, когда почувствовал болезненные ощущения в области сердца, тут же обратился к врачу. Так как боли не прекращались, несмотря на упорное лечение при строгом соблюдении режима, пациент поступил в кардиоцентр, где был тщательно обследован. Однако патологии со стороны сердца не выявлено. После выписки боли в сердце не прекратились, «вынудили» больного оставить «напряженную» концертную деятельность и перейти на более легкую педагогическую работу. По мнению родных и само-

го больного, «тяжелая болезнь сердца мешает карьере выдающегося пианиста». К моменту поступления в отделение неврозов отмечались частые приступы болей в области сердца, сопровождающиеся страхом смерти. Больной постепенно исключил из своей жизни все то, что, по его словам, «могло неблагоприятно отразиться на деятельности сердца».

1. *Сделайте предположения относительно диагноза.*
2. *Дайте рекомендации по возможной фармакотерапии.*

Задача № 2. 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.

Оцените рациональность и объясните назначения врача.

Задача № 3. Пациент С., 42 лет, вырос в семье, где главной задачей жизни считали достижение личного успеха, «положение в обществе». Хотя у ребенка были ограниченные способности и учеба давалась с определенным трудом, из-за требования родителей он всячески стремился превзойти в учебе своих товарищей, затрачивая на это массу усилий. После окончания школы по желанию родителей поступил в институт. Занятия в институте требовали еще больших усилий для выполнения даже обычных заданий. Много занимался, нередко в ночное время. Окончив институт, поступил работать на завод сменным инженером. Как только освободилась должность начальника цеха, начал ее активно добиваться, несмотря на то что профиль цеха не соответствовал полученной им в институте специальности и не вызывал особого интереса. Став начальником цеха, он столкнулся с большими трудностями, так как не имел достаточных организаторских навыков. Коллектив перестал выполнять производственные задания, что вызывало справедливые нарекания и критику со стороны администрации. Пытаясь сохранить личный престиж, компенсировал недостаток опыта и знаний резкой интенсификацией своей деятельности. Хотя работа по-прежнему не ладилась, он не смог признаться себе в том, что сам виноват в возникшей ситуации и не в состоянии справиться со своими новыми обязанностями. В этот период у пациента появились головные боли, бессонница, раздражительность, быстрая утомляемость, резко снизилась работоспособность.

1. *Сделайте предположения относительно диагноза.*
2. *Дайте рекомендации по возможной фармакотерапии.*

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 непроизвольное 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. *Дайте рекомендации по возможной фармакотерапии.*

Задача № 5. Больная Л., 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.*

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. 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 (плазмозаменители, 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 – оказать 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, X (по классификации FDA).

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)
A	Безопасно	Безопасно
B	Безопасно	Не проводились
C	Опасно	Не проводились
D	Не важно	Опасно
X	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 X абсолютно противопоказаны в период беременности: отрицательное воздействие их на

плод превышает потенциальную пользу для будущей матери (андрогены, диэтилстильбэстрол, стрептомицин, дисульфирам, эрготамин, эстрогены, фоллитропины альфа и бета, галотан, йод¹³¹, метилтестостерон, прогестины, хинин, 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 X и D необходимо провести тест на беременность, в случае длительного применения необходимы эффективные меры контрацепции. При применении ЛС из категории X 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, X, 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 категории С или D. Решая вопрос о назначении лекарственных препаратов, следует исходить не только из ТКФС, 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 Р450 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.

Таблица 2

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, антибиотики 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); ко-тримоксазол 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; 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	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: <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 преднизолон) 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	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 эфедрина возможно повышение ЧСС у плода
М-холиноблокаторы	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 теофиллина	Возможно возбуждение новорожденного и апноэ
ЛС ДРУГИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП	
Блокаторы H ₁ -рецепторов гистамина	Нет сведений о тератогенности; 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 новорожденного (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 со-

	держимого 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 отдадут производным бензодиазепина; применение вальпроатов связано с наибольшим риском в сравнении с другими средствами
Анксиолитики	Избегать регулярного применения производных бензодиазепина, 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 эксрапирамидные расстройства у новорожденных; хлорпромазин исключить (тератогенного действия не выявлено, 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, гидрохлортиазид, дифенгидрамин, зафирлукаст, инфликсимаб, йодиды, кальцитонин, ИАПФ, ирбесартан, моксонидин, нифедипин, оксibuтинин, 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 созревaniem 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:

$$D_{\text{дет}} = D_{\text{взр}} \times m \text{ (кг): } 68, (1), \quad \text{где}$$

$D_{\text{дет}}$ – 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):

$$D_{\text{дет}} = D_{\text{взр}} \times S \text{ (м}^2\text{): } 1,73, (2), \quad \text{где}$$

$D_{\text{дет}}$ – 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:

$$D_{\text{дет}} = \text{возраст (годы): } [\text{возраст (годы)} + 12] \times D_{\text{взр}} (3)$$

Для детей от 1 до 12 месяцев:

$$D_{\text{дет}} = \text{возраст (месяцы)} \times D_{\text{взр}} / 150 (4), \text{ где}$$

$D_{\text{дет}}$ – 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 полипрагматии в связи с большим количеством сопутствующих заболеваний, в 2–3 раза чаще развиваются нежелательные побочные эффекты, повышается риск опасных взаимодействий ЛС. 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 P450. 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 ме-

таболита 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, антигипертензивных средств, анальгетиков, анксиолитиков, антипсихотических, противопаркинсонических и противоэпилептических средств (изменяется плотность или чувствительность рецепторов, нарушается водно-электролитный баланс, кровоснабжение тканей, возникает гиповитаминоз). 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);

- ◆ составление памятки для пациента, упаковки ЛС должны быть четко подписаны;

- ◆ использование специальных устройств для 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).

4. Тщательный контроль безопасности ЛС (увеличение кратности проведения методов контроля безопасности: клинических, лабораторных, инструментальных), особенно при назначении ЛС с узким терапевтическим диапазоном.

5. Режим дозирования должен быть строго индивидуальным, большинство ЛС назначают начиная с доз приблизительно в 2 раза меньших, чем для больных среднего возраста. *Для пожилых людей специальные рекомендации о дозировании в инструкции ЛС не указываются.*

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 желательнее 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 3 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?

Задание 2. Заполнить таблицу 3.

Таблица 3

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 4.

Таблица 4

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, теофиллин, флутиказон, салметерол, ипратропия бромид, метилпреднизолон		
Гиперкоагуляция	Варфарин, гепарин натрия, надропарин кальция		
Эпилептический Синдром	Диазепам, фенобарбитал, фенитоин, вальпроевая кислота		

Задание 4. Проанализировать данные таблицы 5, выбрать наиболее безопасное средство кормящей женщине с диагнозом: синусовая тахикардия.

Таблица 5

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
Бетаксолол	80	50	Нет	14–22

Задание 5. Заполнить таблицу 6.

Таблица 6

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 7.

Таблица 7

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
T1/2, 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)?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

- У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ В КАЧЕСТВЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО СРЕДСТВА ОТНОСИТЕЛЬНО БЕЗОПАСНО ПРИМЕНЯТЬ:
 - ибупрофен
 - парацетамол
 - метамизол натрия
 - кетопрофен
- ХОРОШО ПРОНИКАЮТ В ГРУДНОЕ МОЛОКО ЛС СО СЛЕДУЮЩИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ:
 - средний молекулярный вес, гидрофильное, слабая кислота
 - низкий молекулярный вес, липофильное, неионизированное
 - высокий молекулярный вес, липофильное, слабое основание
 - средний молекулярный вес, умеренно липофильное, ионизированное
- ДЛЯ РАСЧЕТА ДОЗЫ ЛС ДЛЯ РЕБЕНКА 4–12 ЛЕТ НЕ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЯ:
 - рост
 - вес
 - функции почек и печени
 - возраст
 - площадь поверхности тела
- ВСАСЫВАНИЕ ЛС В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ:
 - увеличивается
 - уменьшается
 - не изменяется
- ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГИДРОФИЛЬНЫХ ЛС С ВОЗРАСТОМ:
 - увеличивается
 - уменьшается
 - не изменяется

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 тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии. С целью профилактики дальнейших тромбозов врач решает назначить длительную терапию варфарином.

- К какой категории ЛС по опасности для плода относится варфарин?*
- Какие рекомендации должен дать врач женщине для предотвращения возможного тератогенного эффекта варфарина?*

Задача № 2. Беременной женщине на 30-й неделе беременности для коррекции 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.

- Назвать причины возникших осложнений.*
- Указать возможные действия врача в данной ситуации.*

Задача № 3. Беременной женщине при обострении хронического пиелонефрита были назначены цефотаксим, кетотифен, дипиридамол, рутозид, диклофенак, платифиллин.

- Объяснить выбор ЛС.*
- Оценить рациональность применения ЛС в данной клинической ситуации.*

Задача № 4. Для лечения острого бронхита беременной женщине необходимо назначить отхаркивающий препарат. В вашем распоряжении имеются: трава термопсиса, мукалтин, пертуссин, амброксол, натрия гидрокарбонат, ацетилцистеин, эфирные масла.

1. Указать наиболее безопасные ЛС для беременной женщины.
2. Предложить оптимальный способ применения ЛС.

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°C и болью умеренной интенсивности в горле. В вашем распоряжении имеются парацетамол, ибупрофен, нимесулид в удобных для применения в детском возрасте лекарственных формах.

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 ТКСФ «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. Кашель – проявление несостоятельности физиологических механизмов санации трахеобронхиального дерева.

1. Предложить ЛС для устранения кашля в следующих клинических ситуациях:
 - а) у ребенка непродуктивный, частый, мучительный, болезненный кашель, нарушивший сон и аппетит;
 - б) у ребенка бронхит, сопровождающийся образованием густой, вязкой мокроты, отхождение которой затруднено;
 - в) у ребенка малопродуктивный кашель, сопровождающийся образованием невязкой мокроты.

Задача № 8. У больного, 70 лет, артериальная гипертензия с сопутствующим заболеванием органов пищеварения:

- ◆ гастрозофагеальным рефлюксом;
- ◆ циррозом печени со сниженным печеночным кровотоком и печеночно-клеточной недостаточностью;
- ◆ язвенной болезнью.

Выбрать и обосновать применение антигипертензивных средств различных фармакологических групп (тиазидные и тиазидоподобные диуретики, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II) с учетом функционального состояния органов пищеварения.

Задача № 9. Пациенту, 75 лет, имеющему в анамнезе ИБС, ЗСН, церебральный атеросклероз, хроническую ишемию головного мозга, хронический пиелонефрит в стадии обострения, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, рефлюкс-эзофагит и

наблюдающемуся у нескольких специалистов, назначено лечение: ацетилсалициловая кислота, изосорбид динитрат, дигоксин, эналаприл, винпоцетин, триметазидин, норфлоксацин, алфузозин, маалокс.

1. Указать нерациональные и потенциально опасные комбинации.
2. Обсудить возможные нежелательные взаимодействия ЛС и их клинические проявления.
3. Можно ли в этом случае говорить о полипрагмазии?
4. Предложите тактику коррекции терапии.

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 фармакотерапии.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

ГЛАВНОЕ, ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛС.

Фармакодинамические эффекты любого лекарства в лечебных дозах слагаются из главного (лечебного, положительного) и побочного (нежелательного, отрицательного) действий. НПР – это сумма функциональных и органических проявлений действия лекарства, не отвечающих задачам лечения.

Классификация НПР при использовании ЛС, в основе которой лежат механизмы их развития:

1. Фармакодинамические.
2. Токсико-метаболические структурные.
3. Аллергические и псевдоаллергические.
4. Фармакогенетические.
5. Мутагенные, канцерогенные, тератогенные, эмбриотоксические.
6. НПР, вызванная внезапным прекращением приема лекарств.
7. Лекарственная устойчивость.
8. Парамедикаментозные осложнения.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ определяются особенностями фармакодинамики ЛС. Фармакодинамические НПР сопутствуют главному действию лекарства. В механизме их развития имеет значение влияние ЛС на однотипные рецепторы, расположенные в различных органах и тканях, деятельность 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 практике, у пожилых). Кроме того, некоторые лекарства 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 лекарств с тканями (образование эндоперекисей, плохо растворимых солей, накопление в организме недоокисленных продуктов), угнетение ферментов метаболизма. Клинически структурно-метаболические НПР протекают в форме острой или подострой недостаточности органа или системы. Например, угнетение иммунитета лекарствами (некоторые антибиотики, сульфаниламиды, α -блокаторы, но особенно кортикостероиды и цитостатики). Клинически проявляется в снижении общей резистентности организма к неблагоприятным факторам среды, возникновение суперинфекций.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВ встречаются наиболее часто.

1. Истинные аллергические реакции вызываются любыми лекарствами, способными связываться с белками крови или других тканей. В основе лежит гиперактивный иммунный от-

вет на повторное назначение лекарства – аллергена. Клинически протекает в форме реакций аллергии замедленного (разнообразные контактные дерматиты, сыпи, ангионевротический отек, конъюнктивит, коллагенозы – периартериит, красная волчанка) и немедленного (анафилактический шок, бронхиальная астма, крапивница) типов и аутоиммунных реакций (гемолитическая и апластическая анемии, тромбоцитопения, гранулоцитопения, гепатит, нефропатии, миокардит). Чаще поражаются кожные покровы, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кровь и кровеносные сосуды.

2. Псевдоаллергические реакции. В основе лежит способность некоторых лекарств самостоятельно разрушать тучную клетку. Клинически не отличимы от истинных аллергических. Лекарства-либераторы гистамина: полимиксины, морфин, хинидин, атропин, периферические миорелаксанты, наркотические, ацетилсалициловая кислота, рентгеноконтрастные вещества. Кортикостероиды могут вызывать анафилактоидные реакции. Новокаиномид, суксаметония йодид, изониазид – волчаночный синдром.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ наиболее опасны для жизни больного. Иногда их называют идиосинক্রазиями. Определяются, как псевдоферментопатиями. Примеры клинических проявлений:

1) резко выраженное или необычно длительное фармакотерапевтическое действие (атипичность псевдохоллинэстеразы ведет к длительному параличу дыхательной мускулатуры при введении суксаметония);

2) резко выраженные структурно-метаболические НПР – недостаточность г-6-ф-дегидрогеназы эритроцитов повышает токсическое действие лекарств-прооксидантов или окислителей на мембрану эритроцитов (противомаларийные, тетрациклины, НПВС, сульфаниламиды, нитрофураны, ПАСК, хлорамфеникол и др.), 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. Клиника: резкие боли в пояснице, животе, озноб, рвота, одышка, температура до 39→С; в крови – анемия, деформация эритроцитов; моча цвета концентрированного раствора перманганата калия.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ВНЕЗАПНЫМ ПРЕКРАЩЕНИЕМ ПРИЕМА ЛЕКАРСТВ. ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ОТМЕНЫ; СИНДРОМА АБСТИНЕНЦИИ.

НПР, вызванные внезапной отменой лекарств, связаны с особенностями их механизма действия и могут протекать по типу:

1) синдрома абстиненции – для лекарств и токсикантов, способных вызывать психическую или физическую зависимость на основе эйфорического действия (морфин, алкоголь, никотин, барбитураты, анксиолитики, кокаин). Меры профилактики: умеренные дозы ЛС и короткие курсы применения;

2) синдрома отмены, развивающегося после прекращения приема ЛС обычной патогенетической терапии, например: отмена гормональных препаратов вызывает рецидив недостаточности функции железы, внезапная отмена клонидина – тяжелый гипертонический криз, нитратов – обострение стенокардии. Синдром отмены характерен также для хинидина, антидепрессантов, ↵-блокаторов, антикоагулянтов. Меры профилактики: ступенчатая отмена ЛС.

МУТАГЕННОЕ, КАНЦЕРОГЕННОЕ, ТЕРАТОГЕННОЕ И ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ.

ЛС могут оказывать нежелательное действие на эмбрион или плод. Крайним вариантом является развитие уродств. Различают:

1) прямое тератогенное действие, которым могут обладать все ЛС, влияющие на деление клеток, ферменты, синтез белка, ДНК, РНК. Это противоопухолевые, антигиперлипидные препараты, многие антибиотики, сульфаниламиды, некоторые антисептики;

2) опосредованное, когда лекарства воздействуют на эмбрион или плод через плаценту (витамины А, Д, препараты лития, хлорпромазин, наркотические средства), матку (сосудосуживающие вызывают гипоксию плода), гормональную систему беременной (эстрогены, андрогены, глюкокортикоиды).

Наиболее опасно назначение лекарств в I триместре беременности (13—60-й день). В поздние сроки беременности лекарства уже не могут вызвать больших анатомических дефектов, однако их назначение весьма неблагоприятно сказывается на функциональном состоянии органов и систем плода и может вызвать развитие патологических процессов. Так, назначение андрогенов, прогестогенов сопровождается мускулинизацией плода; препараты, содержащие йод, литий и анти тиреоидные средства, провоцируют развитие зоба; тетрациклины нарушают развитие зубов и костей.

НПР мутагенного характера связаны со способностью некоторых ЛС и химических соединений вызывать хромосомные перестройки в соматических и половых клетках. Злокачественное перерождение клеток под влиянием лекарства рассматривается как онкогенное действие (частный случай мутагенного эффекта). Экспериментально доказана способность вызывать злокачественные новообразования у пластмасс (бакелит, поливинилхлорид), эстрогенов, андрогенов.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ (толерантность, привыкание) считается истинной, если не преодолевается увеличением дозы, еще не вызывающей токсические эффекты. Условие возникновения – длительная терапия, причины – ускорение метаболизма лекарства, понижение чувствительности к нему рецепторов, ускоренное выведение, замедленное всасывание, повышение устойчивости микроорганизмов – возбудителей инфекции. Характерна для антибиотиков, сульфаниламидов, некоторых антигипертензивных (клонидин), ганглиоблокаторов, бронхолитиков (↔-адреномиметиков), опиоидных анальгетиков, отхаркивающих, слабительных средств.

ПАРАМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ не связаны с природой самого препарата, а обусловлены особенностями психики больного (лабильность его нервной системы, внушаемость) и отрицательным его отношением к лекарственной терапии.

Таблица 1

Некоторые клинико-фармакологические особенности НПР при применении лекарственных средств

Клинические виды НПР	Зависимость от дозы и длительности применения		Легко предсказуемые	Трудно предсказуемые
Фармакодинамические	+	+	+	
Аллергические	–	+	↔	+
Фармакогенетические	–	–	↔	+
После внезапного прекращения приема лекарств	+	+	+	↔
Лекарственная устойчивость	+	+	↔	+
Мутагенное, тератогенное, эмбриотоксическое действия	+ ↔	+ ↔	↔	+
Парамедикаментозные	↔	↔	↔	+

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛС

1. *Доза.* Чем ближе назначенная доза к высшей разовой и чем продолжительнее курс лечения, тем вероятнее проявится отрицательный эффект ЛС (ингаляция 0,5 % раствора изопrenalина эффективно снимает бронхоспазм без выраженных влияний на сердце, но 1 % раствор препарата вызывает тахикардию и гипертензию).

2. *Способ введения.* Внутривенный способ введения повышает риск возникновения резорбтивных НПР, а при пероральном – желудочно-кишечных. Быстрое вливание в вену даже ин-

дифферентных растворов сопровождается угнетением дыхания и кровообращения. При пероральном применении ЛС на проявление побочного эффекта оказывает влияние качество пищи. Жирная пища способствует проявлению побочного действия гризеофульвина. Ульцерогенные свойства салицилатов повышает углеводистая пища, а нефротоксичность – белковая.

3. *Возраст.* У лиц старческого возраста увеличивается частота побочных эффектов вследствие: а) уменьшения объема распределения ЛС; б) снижения функции почечных канальцев; в) снижения кровотока в жизненно важных органах; г) уменьшения метаболизирующей функции печени.

4. *Пол.* Сведений такого плана немного. Морфин у женщин чаще вызывает возбуждение. Антидепрессанты более эффективны у мужчин. Алкоголь вызывает интоксикацию и зависимость у женщин в более низких дозах, чем у мужчин. 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 своим эндогенным и экзогенным агонистам.

5. *Особые функциональные состояния.* Беременность создает дополнительные условия для проявления аллергических и псевдоаллергических структурно-метаболических побочных эффектов, так как прогестерон понижает метаболизм лекарств и изменяет физиологический статус беременной женщины. При мышечной нагрузке отрицательные эффекты фенобарбитала и морфина на дыхательный центр усиливаются, а голод и жажда ослабляют их угнетающее действие.

6. *Скрытая или явная патология* органов-мишеней и сопутствующие заболевания печени, почек, состояния, сопровождающиеся гипоальбуминемией, приводят к повышению свободной фракции ЛС и увеличивают время их нахождения в крови, что сопровождается побочными эффектами. Чаще всего побочные эффекты развиваются при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, заболеваниях органов дыхания. При тиреотоксикозе тироксин повышает активность энзиматического расщепления барбитуратов и анальгетиков, гипотиреоз замедляет метаболизм лекарств. Сахарный диабет способствует замедлению метаболизма ЛС, угнетающих ЦНС. Ототоксичность аминогликозидов повышается при патологии почек.

7. *Факторы окружающей среды (климатические, погодные, экологические).* Чем выше температура окружающей среды и продолжительность солнечного освещения, тем меньше кардиотоксичность строфантина. В жаркое время года введение атропина может привести к гипертермическому шоку. Пониженная температура среды увеличивает продолжительность действия суксаметония. 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, леченных пенициллином. 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 и гексобарбитала 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.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛС И ИХ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Возможны поражения кожи и её придатков; поражения соединительной и мышечной ткани; гематологические нарушения; желудочно-кишечные расстройства; поражения печени; нарушения деятельности почек, сердечно-сосудистой системы; поражения дыхательной системы; поражения нервной системы.

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 формулярным стандартом при соответствующих нозологиях.

РЕФЕРАТИВНЫЕ СООБЩЕНИЯ НА ТЕМУ

1. Принципы организации фармнадзора за безопасным применением лекарственных средств.
2. Клинические проявления НПР противовоспалительных и антибактериальных средств на плод в разные сроки беременности.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Список обязательных лекарственных средств для коррекции НПР.

1. **Аминофиллин** (Aminophylline) – 24 % раствор в ампулах по 1 мл для введения в мышцу и 2,4 % раствор в ампулах по 10 мл для введения в вену. ТД: в мышцу 0,24–0,36; в вену 0,12–0,24.
2. Ацетилсалициловая кислота – таблетки в оболочках по 0,05. ТД: внутрь по 0,05–0,1 во второй половине дня после еды.
3. Гепарин натрия (Heparinum natrium) – раствор во флаконах (1мл-5000 ЕД). ТД: под кожу 8000–10000 ЕД каждые 6–8 часов.
4. Неогемодез (Neohaemodes) – флаконы по 400 мл. ТД: внутривенно капельно до 300–500 мл.
5. Дипросалик (Diprosalic) – мазь в тубах по 30,0, содержащая бетаметазона дипропионат и салициловую кислоту.
6. **Кальций хлористый** (Calcii chloridum) – 10 % раствор в ампулах по 5 и 10 мл; 5 % и 10 % растворы для приема внутрь во флаконах по 200 мл. ТД: внутрь, в вену 0,5–1,0. Назначают внутрь после еды, в вену медленно.
7. Никетамид (Nikethamide) – официальный препарат в ампулах по 1 и 2 мл. ТД: под кожу 1 мл.
8. Метилурацил (Methyluracil) – таблетки по 0,5. ТД: внутрь по 0,5 4 раза в день во время или после еды.
9. Налоксон (Naloxone) – 0,04 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: в вену, мышцу 0,0004–0,0008, предварительно растворив содержимое ампулы в 20 мл 5 % раствора глюкозы, медленно.
10. Флуконазол (Fluconazolium) – капсулы по 0,05 и 0,15, 0,2 % раствор во флаконах по 100 мл. ТД: внутрь 0,05–0,3, в вену 10 мг/кг 1 раз в день.
11. Норэпинефрин (Norepinephrine) – 0,2 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: в вену капельно 0,004–0,008 в 1000 мл 5 % раствора глюкозы.
12. Преднизолон (Prednisolone) – таблетки по 0,005; 2,5 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: внутрь по 0,01–0,04 в сутки, 2/3 суточной дозы утром и 1/3 до обеда, после еды; в мышцу, в вену струйно или капельно 0,025–0,2 1 или несколько раз в сутки. Для капельного введения разводят в 250–500 мл изотонического раствора хлористого натрия.
13. Ранитидин (Ranitidine) – таблетки по 0,15. ТД: внутрь 0,15–0,3 2 раза в сутки – утром и на ночь.
14. Строфантин (Strophantine) – 0,025 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: в вену 0,00025–0,0005 в вену медленно в 20 мл 5 % раствора глюкозы 1–2 раза в сутки.
15. Фолиевая кислота (Acidum folicum) – таблетки по 0,001; 0,25 % раствор кальция фолината (Calcium folinate) в ампулах по 1 мл. ТД: внутрь 0,001–0,002 3 раза в сутки, в мышцу 0,0025 в 2 мл физиологического раствора.

16. Фуросемид (Furosemide) – 1 % раствор в ампулах по 2 мл. ТД: 0,02–0,04 1—2 раза в сутки в мышцу; в вену в 10 мл физиологического раствора.

17. Хлоропирамин (Chloropiramine) – таблетки по 0,025; 2 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: внутрь по 0,025 2—3 раза в день, в мышцу 0,01–0,02.

18. Цианокобаламин (Cyanocobalamine) – 0,05 % раствор в ампулах по 1 мл. ТД: в мышцу, под кожу 0,0001—0,0005 через день или 1 раз в неделю в зависимости от тяжести анемии.

19. Эссенциале (Essentiale) – официальный препарат в капсулах и в ампулах по 10 мл. ТД: внутрь 2 капсулы 3 раза в день до или во время еды; в вену капельно 10—20 мл в 200 мл 5 % раствора глюкозы.

20. Эпинефрин (Epinephrine) – 0,1 % р-р в ампулах по 1 мл. ТД: 0,0003—0,00075 под кожу, в вену (в разведении 10 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида).

Задание 2. Фармакотерапевтические вопросы.

Выписать в рецептах комплекс фармакотерапевтических средств для коррекции осложненной фармакотерапии, обосновав выбор препаратов.

1. Средства для коррекции лекарственного агранулоцитоза.
2. Средства для коррекции лекарственной гемолитической анемии.
3. Средства для профилактики и коррекции тромбоза.
4. Средства для коррекции аллергических поражений кожи и слизистых.
5. Средства для коррекции аллергического бронхоспазма.
6. Средства для коррекции ангионевротического отека.
7. Средства для коррекции анафилактического шока.
8. Средства для коррекции ортостатической гипотензии.
9. Средства для коррекции угнетающего действия опиоидных анальгетиков на дыхательный центр.
10. Средства для профилактики и коррекции гепатотоксического действия лекарств.
11. Средства, предупреждающее и корригирующее нефротоксичность лекарств.
12. Средство для коррекции угнетающего действия лекарств на вазомоторный центр.
13. Средство для коррекции кандидомикозов, возникающих после антибиотикотерапии.
14. Средства для профилактики и коррекции отрицательного действия цитостатиков на иммунную систему.
15. Средства для профилактики и лечения ulcerогенного действия лекарств.
16. Средства для коррекции острой сердечной недостаточности.
17. Средство для коррекции лекарственного волчаночного синдрома.
18. Средства для ускорения выведения ЛС, вызвавшего НПР.

Задание 3. Заполнить таблицу 2.

Таблица 2

НПР при применении основных фармакологических групп ЛС

Фармакологическая группа	Нейротоксичность	Гепатотоксичность	Нефротоксичность	Ульцероген. действие	Нарушение дыхания	Кардиотоксичность, гипотензия	Агранулоцитоз	Апластическая анемия
Снотворные								
Наркозные								
Антипсихотические средства								
Опиоидные анальгетики								
Неопиоидные анальгетики								
Симпатолитик								
↵-адреноблокаторы								
Местные анестетики								
Сердечные гликозиды								

Хинидин, новокаинамид								
Синтетические сахаропонижающие								
Кортикостероиды								
Пенициллины								
Цефалоспорины								
Тетрациклин								
Хлорамфеникол								
Макролиды								
Аминогликоз								
Полимиксин								
Сульфаниламиды								
Фторхинолон								

Примечание: (+) – наличие эффекта; (⊖) – отсутствие эффекта.

Ответить на вопросы:

- каковы механизмы возникновения НПР для каждой группы препаратов?
- каковы в каждом случае клинические симптомы отрицательного действия лекарств?
- каковы способы коррекции указанных НПР?
- каковы нерациональные или рациональные комбинации разных групп препаратов?

Задание 4. На основании информационного материала и приведенных задач составить универсальную рекомендацию-памятку врачу по принципам профилактики НПР при использовании ЛС (включить не менее 4 пунктов).

1. Можно ли больному нетяжелой формой бронхита назначить антибиотик широкого спектра (ампициллин) парентерально в течение 7 дней? Пояснить.

2. Можно ли больному сердечной недостаточностью на почве ишемии миокарда и кардиосклероза с явлениями нарушения функции печени, выраженными отеками назначить одновременно в общепринятых дозах курантил, дигоксин, карсил, спиронолактон, триметазидин? Пояснить.

3. При назначении изониазида больным туберкулезом рекомендуется принимать витамин В₆; сердечных гликозидов – панангин; лекарств-«либераторов» гистамина – кларитин или тавегил. Поясните смысл одновременного назначения двух средств, что положено в его основу?

4. Можно ли больному средним отитом, в анамнезе которого гиперацидный гастрит, назначить фузидин натрия? Пояснить.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какая диета должна соблюдаться больными депрессивными расстройствами, получающими моклобемид?

2. Какой из препаратов – ипратропия бромид или фенотерол – возможно рекомендовать больному, страдающему брадикардией и глаукомой?

3. Какой из антибиотиков – гентамицин или карбенициллин – возможно предложить врачу, курирующему больного миастенией, у которого в инфицированной ране голени выявлена синегнойная палочка?

4. Можно ли больному, в анамнезе которого хронический гепатит, использовать энфлуран или галотан для наркоза? Какое из этих средств более безопасно для данного больного?

5. Можно ли больному с язвенной болезнью желудка назначить дипразин с целью лечения аллергических высыпаний?

6. Можно ли больному, в анамнезе которого пиелонефрит, назначить индометацин для лечения артрита?

7. Можно ли больному язвенной болезнью 12-перстной кишки назначить настой травы термопсиса для лечения бронхита?
8. Можно ли больному шизофренией, получающему хлорпромазин, назначить левомицетин при возникновении у него острого иерсиниоза (ложного туберкулеза)?
9. Можно ли больному сахарным диабетом и получающему глибенкламид назначить котремоксазол для лечения затянувшегося бронхита?
10. Можно ли больному, в анамнезе которого печеночная порфирия, назначать рифампицин?
11. Можно ли использовать в качестве анальгетика при родах нестероидные противовоспалительные средства или неопиоидные анальгетики?
12. Какой из диуретиков – фуросемид или гидрохлортиазид – можно рекомендовать больному АГ, у которого в анамнезе остеопороз?
13. Какой диуретик – фуросемид или гидрохлортиазид – можно рекомендовать больному ревматоидным артритом, получающему длительное время преднизолон?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВ – ЭТО ИХ ДЕЙСТВИЕ
 - 1) в терапевтических дозах
 - 2) в токсических дозах
 - 3) в подпороговых дозах
2. ВЫЗЫВАЕТ ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
 - 1) амоксициллин
 - 2) бензилпенициллин
 - 3) ампициллин
 - 4) азитромицин
3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ ДИКЛОФЕНАКОМ
 - 1) адреналин
 - 2) кальция хлорид
 - 3) фолиевая кислота
 - 4) цианокобаламин
 - 5) тардиферон
4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПOTЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ КЛОНИДИНОМ
 - 1) эпинефрин
 - 2) норэпинефрин
 - 3) изопреналин
 - 4) фенилэфрин
 - 5) аминофиллин
5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ФЕНИЛЭФРИНА
 - 6) мидодрин
 - 7) эпинефрин
 - 8) дифенгидрамин
 - 9) норэпинефрин
 - 10) изопреналин

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больной по поводу ревматоидного артрита принимал длительное время внутрь НПВС в терапевтических дозах. В анамнезе сопутствующее заболевание – почечно-каменная болезнь. На фоне применения назначенного средства возникла почечная колика.

1. *Объяснить возможные механизмы возникновения почечной колики.*
2. *Указать фармакологическую группу и лекарственное средство, которые могли спровоцировать почечную колику.*
3. *Определить вид побочного действия препарата.*
4. *Указать меры профилактики и лечения.*
5. *Предложить адекватную замену назначенному средству.*

Задача № 2. Больной, 45 лет, страдает коронарной болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. Ему был назначен препарат, одновременно эффективный при обоих заболеваниях. Принимал его длительное время. Состояние больного стабилизировалось, но нередко стали головные боли и бессонница. Самостоятельно отменил препарат. На второй день после отмены больной почувствовал себя плохо: резко усилилась головная боль, появились боли в сердце. Машиной «скорой помощи» больной доставлен в клинику. Поставлен диагноз: гипертонический криз с приступом стенокардии.

1. *Объяснить причину резкого ухудшения самочувствия больного.*
2. *Обсудить необходимую тактику врача, назначившего это средство, и провизора, отпускавшего его из аптеки.*
3. *Заменить данный препарат адекватным средством.*

Задача № 3. Больной по назначению врача принимал антибиотик в таблетках (в терапевтических дозах, по схеме) по поводу фолликулярной ангины наряду с местным лечением заболевания (полоскание солевым раствором, отварами и настоями из трав, обработка гортани йодинолом). На 5-й день лечения при клиническом и субъективном улучшении состояния больного на коже появились сыпь скарлатинозного характера, зуд, в ротовой полости (языке, верхнем небе) – белые налеты. Температура тела была близка к субфебрильной. В крови выраженная эозинофилия.

1. *Объяснить причины развившихся явлений.*
2. *Предложить тактику врача в данной ситуации.*
3. *Указать меры профилактики и лечения осложнений.*

Задача № 4. Больному, 65 лет, у которого после травмы головы стали возникать малые судорожные припадки не менее 1–2 раз в неделю, назначен бензонал. В течение 2 месяцев препарат снизил интенсивность и частоту припадков до 1 в месяц, а затем и совсем купировал их появление. Через 3 месяца лечения на фоне бензонала проявился судорожный припадок, более выраженный, чем до назначения препарата. Во время судорог у больного возник перелом лучевой кости. Больной доставлен в клинику, где ему наложен гипс, выявлен остеопороз. Лабораторный анализ показал в крови гипокальциемию, в моче – гиперкальциурию.

1. *Объяснить причины развившихся явлений.*
2. *Насколько предсказуемы эти явления?*
3. *Предложить тактику врача в данной ситуации.*

Задача № 5. Больному по поводу хронического бронхита назначено антибактериальное средство в таблетках. На 4-й день от начала его применения у больного на фоне смягчения симптоматики бронхита 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 развившихся явлений.*
2. *Укажите лекарственное средство, назначенное врачом больному.*
3. *Предложите меры помощи.*

Занятие № 17

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Цель: 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.

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 ЛС 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 применение 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 димеркапрол.

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, добутамин (адреномиметик) вызывает тахикардию, а

ацеклидин (холиномиметик) приводит к брадикардии – 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 циторепторов (норэпинефрин и празозин), неконкурентный антагонизм развивается при связывании ЛС с различными циторепторами (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 вазодилаторы – блокаторы кальциевых каналов гладких мышц сосудов (амлодипин). В данном случае усиливается антигипертензивный эффект и ослабляется нежелательное побочное действие ЛС.

НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛС 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 нарушением 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 аценокумарол).

♦ *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 pH 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: повышение перистальтики кишечника ацеклидином, метоклопрамидом снижает всасывание diazepam, digoxin 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, глибен-

кламид, 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 в процессе метаболизма* наблюдается если ЛС, имеющие преимущественно метаболический клиренс, назначают совместно с индукторами ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин, диазепам, карбамазепин) или с ингибиторами микросомальных и немикросомальных ферментов (метронидазол, кларитромицин, ранитидин, фибраты, 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 в процессе выведения* ЛС 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, нитраты и верапамил). Абсолютная фармакологическая фармакодинамическая несовместимость возникает в случае синергизма ЛС по нежелательным побочным эффектам, а также если происходит полная утрата или изменение характера фармакотерапевтического эффекта. Спирт этиловый при резорбтивном применении усиливает эффект ЛС, угнетающих ЦНС.

Примеры фармакодинамической несовместимости ЛС

Комбинируемые ЛС		Результат взаимодействия ЛС	
I	II	Эффект	Механизм
Хлорпромазин	Эпинефрин	«Извращение» действия эпинефрина (возникает гипотензивный эффект)	α -Адреноблокаторы антагонисты эпинефрина в отношении α -адренорецепторов. При их блокаде – возбуждающее действие эпинефрина на β -адренорецепторы сосудов
Резерпин	Эфедрин	Ослабление действия эфедрина	Резерпин – антагонист эфедрина по влиянию на высвобождение НЭ из адренергических окончаний
Гентамицин	Фуросемид	Усиление ототоксичности	Синергисты по побочному влиянию на слух
Галотан	Эпинефрин	Нарушение ритма сердечных сокращений	Галотан повышает чувствительность миокарда к эпинефрину
Амоксицилин	Доксициклин	Ослабление антимикробного действия	Бактериостатический антибиотик ослабляет анти-

циллин	циклин	ного действия	микробный эффект бактерицидного
Амикацин	Гентамицин	Усиление ототоксичности и кураре-подобного действия	Суммированный синергизм антибиотиков одной группы
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 фармакотерапии?
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.

Таблица 1

Уровень фармакокинетического взаимодействия	Механизм взаимодействия	Примеры
Всасывание	Образование комплексных или хелатных соединений	
	Изменение рН 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 Р450	
	Ингибирование изоферментов цитохрома Р450	
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.

Таблица 2

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.

Таблица 3

Комбинации ЛС	Терапевтические эффекты и их применение
Морфин + атропин Фентанил + дроперидол Дигоксин + панангин Гидрохлортиазид + триамтерен Изосорбида мононитрат + метопролол Нифедипин + индапамид Эналаприл + метопролол Инсулин человеческий + глибенкламид Пиперациллин + сульбактам Гентамицин + амоксициллин Доксициклин + эритромицин	

Задание 6. Оценить результаты и клиническое значение фармакодинамического взаимодействия ЛС.

Таблица 4

Комбинации ЛС	Нежелательные последствия взаимодействия
Пропранолол + актрапид МС Метопролол + верапамил Дигоксин + гидрохлортиазид Фуросемид + напроксен Нифедипин + кальция хлорид Каптоприл + диклофенак Каптоприл + гидрохлортиазид Аценокумарол + амоксициллин Имипрамин + пирлиндол Амтриптилин + атропин Моклобемид + флувоксамин Оксациллин + доксициклин Хлорамфеникол + клиндамицин	

Задание 7. Оценить возможность фармакодинамического взаимодействия антибиотиков.

Таблица 5

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 актрапида МС,	потому что	метформин тормозит метаболизм актрапида МС
2. Хеферол ослабляет антибактериальный	потому что	хеферол инактивирует вибрамицин пу-

эффект вибрамицина,	что	тем образования хелатных комплексов
3. Атенолол устраняет тахикардию, вызванную нитроглицерином,	потому что	атенолол блокирует α -адренорецепторы сердца
4. Триметоприм потенцирует антибактериальное действие сульфаниламидов,	потому что	триметоприм вытесняет сульфаниламиды из связи с белками крови
5. Сульфаниламиды усиливают антибактериальный эффект тетрациклина,	потому что	сульфаниламиды 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. Сульбактам усиливает антибактериальный эффект ампициллина,	потому что	сульбактам ингибирует пенициллиназу бактерий и вследствие этого предупреждает инактивацию ампициллина
9. Метопролол усиливает бронхолитический эффект фенотерола,	потому что	метопролол блокирует α_1 -адренорецепторы
10. Бензокаин усиливает антимикробный эффект сульфадимезина при одновременном назначении препаратов в присыпке,	потому что	бензокаин замедляет метаболизм сульфадимезина
11. Фенотерол усиливает эффект динария кромогликата 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) панангин

б) кальция хлорид

в) преднизолон

г) фуросемид

д) хинидин

е) атропин

ж) фенилэфрин

Задание 10. Распределить лекарственные средства согласно предложенным алгоритмам.

1. *Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие ЛС:* диазепам + аценокумарол, кислота аскорбиновая + диклофенак (внутрь), оксациллин + ампициллин, неостигмина метилсульфат + атропин, диметилсульфоксид + хондриотина сульфат, амлодипин + атенолол, ципрофлоксацин + теofilлин, гидрохлортиазид + триамтерен, кодеин + маалокс, спирт этиловый + метронидазол, сульфаметоксазол + триметоприм, домперидон + дигоксин, ивадал + флумазенил.

Фармакокинетическое взаимодействие:	Фармакодинамическое взаимодействие:
Взаимодействие при биотрансформации:	Взаимодействие, основанное на синерго-антагонизме:
Ингибирование одним средством ферментов	Применяются при заболеваниях сердечно-

метаболизма другого:	сосудистой системы:
Применяется для сенсibiliзирующей терапии:	Уменьшается опасность аритмии:

2. Относительная и абсолютная фармакологическая несовместимость:

метформин + актрапид, кодеин + маалокс, реглан + сульпирид, тобрамицин + гентамицин, ортофен + синкумар, анаприлин + актрапид, денол + маалокс, кларитромицин + хлорамфеникол, реглан + платифиллин, кислота аскорбиновая + дротаверин, атенолол + верапамил, мебеверин + диазепам, эналаприл + панангин, ампициллин + варфарин, строфантин + добу-тамин, амоксициллин + доксициклин, моклобемид + флувоксамин, дигоксин + хинидин

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:

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ВИДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТИ ЛС

- 1) фармакокинетическая
- 2) физиологическая
- 3) фармакодинамическая
- 4) химическая

2. ВИДЫ АНТАГОНИЗМА

- 1) физиологический
- 2) потенцированный
- 3) суммированный
- 4) химический
- 5) физический

3. НЕРАЦИОНАЛЬНЫЕ СОЧЕТАНИЯ ЛС

- 1) верапамил+пропранолол
- 2) денол+флагил
- 3) хумулин-регуляр+метформин
- 4) линкомицин+ампициллин
- 5) индапамид+престариум

4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА ОСНОВЕ СИНЕРГО-АНТАГОНИЗМА

- 1) моноприл+гидрохлортиазид
- 2) амикацин+амоксициллин
- 3) моночинкве+бисопролол
- 4) клиндамицин+хлорамфеникол
- 5) сальбутамол+атровент

5. ЛС, ПОВЫШАЮЩИЕ ТОКСИЧНОСТЬ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- 1) панангин
- 2) хинидин
- 3) фуросемид
- 4) эналаприл
- 5) лидокаин

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больная С., 58 лет, страдает СД II типа, получает глибенкломид 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. Больной гипертонической болезнью принимает периндоприл, индапамид, аспирин. В связи с обострением остеохондроза врач назначил индометацин и витамины группы В. В беседе с провизором больной пожаловался на повышение давления, предполагает, что это связано с применением периндоприла другого производителя.

1. *Объяснить причину повышения давления.*
2. *Указать вид несовместимости.*
3. *Дать рекомендации по коррекции комплексной фармакотерапии.*

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 + небивалол	Маалокс + эфедрин
Метопролол + нитроглицерин	Маалокс + фамотидин
Атенолол + верапамил	Менадиона натрия бисульфит + варфарин
Ампициллин + аценокумарол	Морфин + атропин
Амоксициллин + кислота клавулановая	Неостигмина метилсульфат + атропин
Амоксициллин + фуразолидон	Нифедипин + верапамил

Бензилпенициллин + эритромицин	Нифедипин + доксазозин
Бензилпенициллин +ко-тримоксазол	Нифедипин + нитроглицерин
Бензокаин + сульфадимезин (в присыпке)	Периндоприл+бетаксолол
Верапамил+изосорбида моонитрат	Пироксикам + гликлазид
Висмута трикалия дицитрат+ алмагель	Преднизолон + целекоксиб
Гентамицин + амикацин	Пропранолол + метоклопрамид
Гидрохлортиазид + рамиприл	Рифампицин + глибенкламид
Гидрохлортиазид + спиронолактон	Сорбифер + доксициклин
Глибенкламид + ко-тримоксазол	Строфантин + добутамин
Глибенкламид + актрапидмс	Фенотерол + ипратропия бромид
Дигоксин + панангин	Фентанил + диазепам
Доксициклин + фталилсульфатиазол	Флуоксетин + моклобемид
Доксициклин + бензилпенициллин	Хлорамфеникол + линкомицин
Домперидон + диазепам	Хлорамфеникол +ко-тримоксазол
Дигоксин + фуросемид	Хлорамфеникол + амоксициллин
Дигоксин + преднизолон	Хлорпротиксен + диазепам
Диклофенак + аценокумарол	Ципрофлоксацин + теофиллин
Дротаверин + метациклин	Ципрофлоксацин+метронидазол
Кислота аскорбиновая + платифиллин	Эналаприл + спиронолактон
Кислота аскорбиновая + фурадонин	Эналаприл + респеридон
Кислота аскорбиновая + диклофенак	Эналаприл + индапамид
Лоперамид + линкомицин	Эналаприл + ибупрофен

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Занятие 1		Занятие 2		Занятие 3		Занятие 4		Занятие 5	
Номер задания	Номер ответа								
1	3	1	1	1	3,4,5	1	3,4	1	2,3
2	1,3,5	2	2	2	2,4	2	1,2	2	1,2,4
3	3,4	3	1,4	3	2,3	3	1,4	3	3,4
4	1,2	4	2,3,4,5	4	2	4	3	4	1,2
5	2	5	4	5	1,3	5	2	5	1
Занятие 7		Занятие 8		Занятие 9		Занятие 10		Занятие 11	
Номер задания	Номер ответа								
1	5	1	2	1	1,2,4	1	1,6	1	1
2	1,2	2	1,3	2	3,4,5	2	1,2	2	3
3	2,3	3	1,3	3	3,4	3	2,3,4	3	2,3
4	3,5	4	3,4,5	4	1,4	4	1,2,4	4	2,4
5	3	5	1	5	2	5	2	5	3
Занятие 13		Занятие 14		Занятие 15		Занятие 16		Занятие 17	
Номер задания	Номер ответа								
1	1,3,4	1	1	1	2	1	1	1	1,3
2	1,2	2	1,3	2	2,3	2	3	2	1,4,5
3	2,3,4	3	3,4	3	1	3	3,4	3	1,4
4	2	4	1	4	2	4	2,4	4	3
5	1,2	5	2	5	2	5	1,4	5	2,3

ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ

1. Понятие о клинической фармакологии и фармакотерапии. Роль клинической фармакологии в регулировании рынка ЛС. Стандарты клинических исследований ЛС, этические аспекты клинической фармакологии.

2. Формулярная система применения ЛС. 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 ЛС.

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 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.

6. 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.

7. Метаболизм ЛС. Изменение метаболизма ЛС в зависимости от возраста, пола, заболеваний печени и почек.

8. Индукция и ингибирование метаболизма ЛС. Генетический полиморфизм изоферментов цитохрома P450, детерминированность метаболизма производных гидразида изоникотиновой кислоты и сульфаниламидов.

9. 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.

10. Варианты фармакологического ответа: ожидаемый фармакологический ответ, гиперреактивность, толерантность, тахифилаксия, идиосинкразия. Значение кумуляции ЛС для рациональной фармакотерапии.

11. Методы оценки влияния ЛС 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 ЛС в зависимости от характера диеты.

13. Хронофармакологические основы рациональной фармакотерапии. Основные понятия и общие закономерности зависимости действия ЛС 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 ЛС.

17. Патогенетическая фармакоотерапия язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Выбор ЛС. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

18. Фармакотерапия гепатита. Принципы лечения вирусного и токсического гепатита. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

19. Фармакотерапия хронического цирроза печени. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

20. Фармакотерапия острого и хронического холецистита. Выбор лекарственных средств и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

21. Фармакотерапия желчекаменной болезни. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

22. Фармакотерапия ротавирусной инфекции. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания к применению, особенности назначения, побочные эффекты средств этиотропной терапии.

23. Фармакотерапия бактериальной дизентерии. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты.

24. Фармакотерапия брюшного тифа. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты.

25. Фармакотерапия катарального и генерализованного сальмонеллеза. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, особенности назначения, побочные эффекты.

26. Фармакотерапия холеры. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания к применению, особенности назначения, побочные эффекты.

27. Фармакотерапия цистита. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

28. Фармакотерапия пиелонефрита. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

29. Фармакотерапия гломерулонефрита. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

30. Фармакотерапия мочекаменной болезни. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

31. Принципы фармакотерапии ОРВИ. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

32. Фармакотерапия острого бактериального отита. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

33. Фармакотерапия острого фарингита и тонзиллита. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

34. Фармакотерапия синусита. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

35. Фармакотерапия острой пневмонии. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

36. Фармакотерапия анафилактического шока. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

37. Фармакотерапия острой и хронической крапивницы. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

38. Фармакотерапия ангионевротического отека. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

39. Фармакотерапия аллергических ринитов. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

40. Фармакотерапия аллергических конъюнктивитов. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

41. Фармакотерапия аллергических поражений кожи. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

42. Фармакотерапия бронхиальной астмы. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

43. Современные принципы лечения коронарной болезни сердца. Рациональный выбор ЛС и их комбинаций в соответствии с патогенетическими факторами и функциональным классом заболевания. Осложнения фармакотерапии и их предупреждение.

44. Фармакотерапия инфаркта миокарда. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

45. Фармакотерапия кардиогенного шока. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

46. 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 ЛС.

47. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. ЛС, понижающие тонус симпатoadреналовой системы и влияющие на водно-солевой обмен. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

48. 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.

49. Фармакотерапия кардиогенного отека легких. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

50. Фармакотерапия острой ревматической лихорадки. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

51. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Иммунодепрессанты: механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

52. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Глюкокортикоиды: механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

53. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Выбор ЛС симптоматической терапии, вспомогательных лекарственных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

54. Фармакотерапия подагры. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

55. Фармакотерапия полиневропатий. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

56. Фармакотерапия артериальной гипертензии. Основные классы антигипертензивных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

57. Фармакотерапия артериальной гипертензии. Дополнительные классы антигипертензивных средств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

58. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии в сочетании с коронарной болезнью сердца. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

59. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии в сочетании с хронической сердечной недостаточностью. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

60. Выбор антигипертензивных средств при артериальной гипертензии и сахарном диабете II типа. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

61. Осложнения артериальной гипертензии и их фармакотерапия. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

62. Фармакотерапия нарушений мозгового кровообращения. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

63. Фармакотерапия сахарного диабета I типа. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

64. Фармакотерапия сахарного диабета II типа. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

65. Фармакотерапия осложнений сахарного диабета. Выбор ЛС и их сочетаний. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

66. Фармакотерапия заболеваний щитовидной железы. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

67. Фармакотерапия невротических расстройств. Выбор ЛС в зависимости от типа невротического расстройства. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

68. Фармакотерапия депрессивных расстройств. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

69. Основные клинические виды и разновидности нежелательных побочных реакций (НПР) лекарственных средств.

70. Факторы, способствующие проявлению нежелательных побочных реакций лекарственных средств.

71. Клинические проявления нежелательных побочных реакций ЛС: механизмы возникновения поражений кожи и её придатков, методы коррекции и предупреждения.

72. Клинические проявления нежелательных побочных реакций ЛС: механизмы возникновения поражений соединительной ткани, методы коррекции и предупреждения.

73. Клинические проявления нежелательных побочных реакций ЛС: механизмы возникновения гематологических нарушений, методы коррекции и предупреждения.
74. Клинические проявления нежелательных побочных реакций ЛС: механизмы возникновения поражений желудочно-кишечного тракта, методы коррекции и предупреждения.
75. Клинические проявления нежелательных побочных реакций ЛС: механизмы возникновения поражений печени, методы коррекции и предупреждения.
76. Клинические проявления нежелательных побочных реакций ЛС: механизмы возникновения поражений почек, методы коррекции и предупреждения.
77. Клинические проявления нежелательных побочных реакций ЛС: механизмы возникновения поражений нервной системы, методы коррекции и предупреждения.
78. Особенности применения лекарственных средств у беременных и кормящих женщин. Критерии безопасности ЛС у этих категорий пациентов.
79. Особенности применения ЛС у пожилых пациентов.
80. Особенности применения ЛС в детской практике.

СПИСОК ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ: амброксол, аминофиллин, амитриптилин, амоксициллин/клавулановая кислота, ампициллин, ацетилсалициловая кислота, бензатина бензилпенициллин, бисопролол, верапамил, винпоцетин, висмута трикалия дицитрат, глибенкламид, диазепам, диклофенак, дротаверин, зопиклон, индапамид, инсулин человеческий, кальция хлорид, каптоприл, кларитромицин, левотироксин, ловастатин, метопролол, морфин, неогемодез, нитрофурал, норфлоксацин, норэпинефрин, омепразол, платифиллин, пирацетам, преднизолон, сальбутамол, тиамазол, цианкобаламин, ципрофлоксацин, эналаприл, эссенциале.

ВЫПИСАТЬ В РЕЦЕПТАХ, ИСПОЛЬЗУЯ СПИСОК ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ОБОСНОВАВ ВЫБОР ЛС.

1. Антибиотик для лечения язвенной болезни.
2. Блокатор протонного насоса для лечения язвенной болезни.
3. Средство гастропротективного действия для лечения язвенной болезни.
4. Средство, улучшающее метаболизм печени, для лечения хронического гепатита.
5. Антибиотик для лечения холецистита.
6. Антибиотик для лечения дизентерии.
7. Синтетическое средство этиотропной терапии холеры.
8. Производное фторхинолона для лечения инфекционных заболеваний ЖКТ.
9. Дезинтоксикационное средство для комплексного лечения инфекционных заболеваний ЖКТ.
10. Спазмолитик миотропного действия при болях в кишечнике.
11. ЛС для лечения пиелонефрита, вызванного синегнойной палочкой.
12. ЛС с противовоспалительным и иммунодепрессивным действиями при гломерулонефрите.
13. Спазмолитическое средство при приступе мочекаменной болезни.
14. ЛС для лечения тонзиллита, фарингита или пневмонии, вызванных стафилококком, вырабатывающим β -лактамазы.
15. ЛС для полоскания горла при тонзиллите.
16. ЛС с отхаркивающим эффектом для лечения бронхита и пневмонии.
17. ЛС эмпирической терапии внебольничной пневмонии.
18. ЛС этиотропной терапии острой стрептококковой ангины.
19. Средство с десенсибилизирующим действием для лечения аллергии немедленного типа.
20. α -Ареномиметик для лечения сосудистого коллапса при анафилактическом шоке.
21. Средство с преимущественным действием на β_2 -адренорецепторы для купирования приступов бронхиальной астмы.

22. Спазмолитик миотропного действия для курсового лечения бронхиальной астмы.
23. Антибиотик для профилактики рецидивов ревматизма.
24. Препарат витамина для лечения алиментарной полиневропатии.
25. Нестероидное противовоспалительное средство при обострении ревматоидного артрита
26. Глюкокортикоид для системной терапии активного ревматоидного артрита.
27. Средство для лечения гиперкинетической формы гипертонической болезни.
28. Средство для купирования гипертонического криза, снижающее периферическое сосудистое сопротивление.
29. Средство для терапии гипертонической болезни, уменьшающее объем циркулирующей крови.
30. Средство, улучшающее микроциркуляцию в мозговых сосудах при ГБ.
31. Средство для терапии пациента, страдающего гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца.
32. Средство для лечения КБС, осложненной предсердной аритмией.
33. Средство для лечения КБС, вызванной коронаросклерозом.
34. Средство для профилактики тромбоза при КБС и ИМ.
35. Средство для профилактики болевого шока при ИМ.
36. Средство для лечения ХСН, сопровождающейся мерцательной аритмией.
37. Средство для лечения ХСН, вызывающее задержку ионов калия.
38. Средство, применяемое для лечения ХСН в сочетании с высоким артериальным давлением.
39. Средство для лечения ХСН у больного с высоким симпатическим тонусом.
40. Диуретик для длительной терапии ХСН.
41. Гормональное средство для лечения инсулинзависимого СД.
42. ЛС для лечения инсулиннезависимого СД.
43. ЛС заместительной терапии микседемы.
44. Антитиреоидное средство для лечения базедовой болезни.
45. ЛС для купирования острого тревожного расстройства.
46. Ноотропное средство с активирующим влиянием при задержке психического развития у детей.
47. ЛС при тревожной депрессии.
48. ЛС для лечения инсомнии, не нарушающее физиологической структуры сна.

Согласно списку обязательных препаратов выписать в рецептах фармакотерапевтические аналоги ЛС, обосновав замену:

азитромицин, алпразолам, амбазон, амоксициллин, атенолол, бромгексин, венлафаксин, гликлазид, глюконеодез, гопантотеновая кислота, дилтиазем, дипиридамол, доксициклин, залеплон, ибупрофен, йодтирокс, кальция глюконат, клонидин, клопамид, лозартан, мебеверин, метилпреднизолон, мильгамма, пропилтиоурацил, рамиприл, сукральфат, теобилонг, тиклопидин, тримепиридин, фамотидин, фенилэфрин, фенотерол, флувастатин, фосфоглив, хлорамбуцил, хлорамфеникол, хумулин регуляр, цетофаксим, циннаризин.

ОПРЕДЕЛИТЬ РАЦИОНАЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНОГО НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ОЦЕНИТЬ ИХ ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ. Пояснить механизм взаимодействия, указать тип взаимодействия и вид несовместимости. (См. задания для контрольной работы занятия 17).

ОБРАЗЕЦ БИЛЕТА

1. Выписать в рецептах с обоснованием выбора и групповой принадлежности ЛС:
 - а) средство для лечения ХСН, сопровождающейся мерцательной аритмией,
 - б) фармакотерапевтический аналог бромгексина.

2. Определить рациональность совместного назначения ЛС и оценить их практическое значение. Пояснить механизм взаимодействия, указать тип взаимодействия и вид несовместимости:

бензилпенициллин + эритромицин

3. Методы оценки влияния ЛС на качество жизни, сбор фармакологического анамнеза; факторы, влияющие на приверженность больного лечению; методы, повышающие приверженность больного лечению.

4. Фармакотерапия нарушений мозгового кровообращения. Механизм действия, показания и противопоказания к применению, особенности назначения, побочные эффекты ЛС.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Венгеровский А. И. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров. М. : ГО-ЭТАР-Медиа, 2012.
2. Клиническая фармакология / под ред. В. Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Кукес В. Г., Стародубцев А. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М. : ГЭОТАР-Мед, 2009.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2010.
5. Фармакология / под ред. Р. Н. Аляутдина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007.
6. Харкевич Д. А. Фармакология. – 10-е изд., перераб., доп. и испр. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. – 19-е изд., перераб. и доп. – М., 2010.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Белоусов Д. Ю. и др. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Руководство для практикующих врачей / под ред. Ю. Б. Белоусова, М. В. Леоновой. – М. : Бионика, 2002.
2. Венгеровский А. И. Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства. – Томск : Изд-во Томского ун-та, 2002.
3. Деримедведь Л. В., Перцев И. М., Шуванова Е. В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. – Харьков : Мегаполис, 2002.
4. Зборовский А. Б., Тюрников И. Н., Белоусов Ю. Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. – М. : Медицинское информационное агентство, 2008.
5. Змушко Е. И., Белозеров Е. С. Медикаментозные осложнения. – СПб. : Питер, 2001.
6. Зубков М. Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. – М. : Изд-во МГУП, 2002.
7. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005.
8. Михайлов И. Б. Основы фармакотерапии для детей и взрослых. – М.; СПб. : Сова, 2005.
9. Новиков Ю. К. . Волков В. В. Пневмонии: алгоритмы диагностики и лечения: методические рекомендации. – М., 2003.
10. Основы фармакотерапии и клинической фармакологии / под ред. М. Д. Гаевого, В. И. Петрова. – Ростов-на-Дону : Март, 2010.
11. Сэнфорд Дж. Антимикробная терапия. Справочник. – М. : Практика, 1998.
12. Шашкова Г. В., Лепяхин В. К., Юргель Н. В., Башлиева Е. Д. Справочник синонимов лекарственных средств. – М. : Фармединфо, 2010.
13. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецовой. – М. : Эхо, 2010. – Вып. 11.
14. Яковлев С. В., Яковлев В. П. Краткий справочник по антимикробной терапии. – М., 2002.

Подробный список литературы по всем разделам клинической фармакологии и фармакотерапии представлен на сайте Сибирского государственного медицинского университета www.ssmu.ru.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
Занятие 1. Введение в клиническую фармакологию. фармакокинетические и фармакодинамические основы рациональной фармакотерапии	4
Занятие 2. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения заболеваний органов пищеварения	17
Занятие 3. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта	28
Занятие 4. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения заболеваний мочевых путей и почек	38
Занятие 5. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения инфекционных заболеваний ЛОР-органов и нижних дыхательных путей	51
Занятие 6. Итоговое занятие по темам 1–5	64
Занятие 7. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения аллергических заболеваний	68
Занятие 8. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения ревматических болезней, подагры и полиневропатий.....	82
Занятие 9. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии и ее осложнений.....	94
Занятие 10. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения коронарной болезни сердца и ее осложнений.....	104
Занятие 11. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности и ее осложнений.....	114
Занятие 12. Итоговое занятие по темам 7–11	125
Занятие 13. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения заболеваний эндокринной системы	129
Занятие 14. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения невротических и депрессивных расстройств.....	139
Занятие 15. Особенности применения лекарственных средств у пожилых, детей, беременных и кормящих женщин	150
Занятие 16. Неблагоприятные (нежелательные) побочные реакции при использовании лекарственных средств и их коррекция	166
Занятие 17. Взаимодействие лекарственных средств. Фармакологическая несовместимость	175
Ответы на тестовые задания	185
Экзаменационные вопросы	186
Рекомендуемая литература	281

Учебное издание

А. В. Матвеевко, Т. А. Замощина, О. Е. Ваизова,
М. И. Смагина, М. В. Мелешко, Т. В. Якимова

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

учебное пособие

Технический редактор, обложка Забоенкова И.Г.

Корректор Зеленская И.А.

Редакционно-издательский отдел СибГМУ

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107

тел. 8(382-2) 51-41-53

факс. 8(382-2) 51-53-15

E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Подписано в печать

Формат 60x84 ¹/₈. Бумага офсетная.

Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 24

Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2