Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Куижева Саида Казбековна
Должность: Ректор
Дата подписания: 03.07.2023 11:50:42
Уникальный программный ключ:
71183e1134ef9cfa69b206d480271b3c1a975e6f

**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования**
**«Майкопский государственный технологический университет»**

**Медицинский институт**

**Факультет послевузовского профессионального образования**

# МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
**по учебной дисциплине «Клиническая фармакология», для обучающихся по программам подготовки кадров высшей квалификации**

(Ординатура)

**Майкоп 2020г.**

УДК 615 (07)
ББК 52.8
М-54

Рецензент: доцент, кандидат медицинских наук **Дударь М.М.**

Составитель: ст. преподаватель **Яхутль А.Н**

В методических указаниях по дисциплине «Клиническая фармакология» содержатся описания основных теоритических и практических вопросов по клинической фармакологии и предназначены для самостоятельной подготовки ординаторов.

## Введение

**Цель изучения дисциплины «Клиническая фармакология» -** формирование умений выбора эффективных, безопасных лекарственных средств и их режимов дозирования на основе клинических рекомендаций, стандартов диагностики и лечения, формуляров, перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств для проведения современной индивидуализированной, контролируемой фармакотерапии, с использованием основных данных по фармакокинетике, фармакодинамике, фармакогенетике, фармакоэкономики, фармакоэпидемиологии, по взаимодействию лекарственных средств, с учетом проявлений нежелательных лекарственных реакций, положений доказательной медицины.

**Задачи:**

1. Освоение основных вопросов общей и частной клинической фармакологии на основе современных достижений в области фундаментальной и клинической медицины с позиций доказательной медицины.
2. Формирование знаний и умений в области назначения и рационального применения лекарственных средств, которые являются необходимыми для будущей профессиональной деятельности врача-терапевта в условиях требований современной медицины, позволяющей осуществлять индивидуализированную, контролируемую, безопасную и эффективную фармакотерапию, организовывать работу с медикаментозными средствами и соблюдать правила их хранения.
3. Ознакомление с мероприятиями по охране труда и технике безопасности, профилактике профессиональных заболеваний, осуществлением контроля за соблюдением и обеспечением экологической безопасности.
4. Изучение фармакодинамики и фармакокинетики основных групп лекарственных средств, применяющихся с целью профилактики, диагностики, лечения наиболее распространенных и социально значимых заболеваний человека, при реабилитации больных.
5. Изучение взаимодействия лекарственных средств и нежелательных лекарственных реакций на организм, показаний и противопоказаний к применению лекарственных средств.
6. Формирование умений, необходимых для решения отдельных научно-исследовательских и научно-прикладных задач в области клинической фармакологии с использованием знаний основных требований информационной безопасности;
7. Формирование у студентов навыков общения и взаимодействия с коллективом, партнерами, пациентами и их родственниками.

Дисциплина «Клиническая фармакология» входит в перечень курсов базовой части ОПОП и формирует основы клинического мышления будущего врача-специалиста.

В результате изучения дисциплины обучающиеся **должны**

**знать:**

- основы законодательства РФ в сфере обращения лекарственных средств, основные нормативно-технические документы;
- клинико-фармакологическую характеристику основных групп лекарственных препаратов и рациональный выбор конкретных лекарственных средств при лечении основных патологических синдромов заболеваний и неотложных состояний у пациентов;
- особенности дозирования лекарственных средств с учётом хронобиологии и хронофармакологии при различной патологии, у новорожденных детей, пожилых, в период беременности и лактации, в зависимости от функционального состояния организма пациента, наличия вредных привычек (курение, алкоголизм, наркомания), фено – и генотипа метаболических путей и с учётом взаимодействия лекарственных средств, взаимосвязь фармакокинетики, фармакодинамики, клинической эффективности и безопасности лекарственных средств у пациентов с различной степенью поражения основных функциональных систем;
- методы оценки (объективизации эффекта) клинической эффективности и безопасности применения основных групп лекарственных средств, применяемых при наиболее распространенных и социально значимых заболеваниях;
- основные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) наиболее распространенных лекарственных средств, их выявление, классификацию и регистрацию, способы профилактики и коррекции НЛР, типы взаимодействия лекарственных средств;
- основные принципы проведения фармакокинетических исследований и мониторного наблюдения за концентрацией лекарственных средств (особенно лекарственных средств с узким терапевтическим индексом: дигоксин, антиаритмики IA и IB класса, аминогликозиды, ванкомицин, тэофиллин, противосудорожные средства, иммуносупрессоры и др;);
- положения доказательной медицины, понятие о метанализе, рандомизированных клинических исследованиях, качественной клинической практике (GCP);
- фазы клинического исследования новых лекарственных средств, принципы проведения фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований, методы фармакоэкономического анализа;
- основы формулярной системы (формулярный список, формулярная статья) и стандарты диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний.

**уметь:**

- соблюдать правила врачебной этики и деонтологии, решать комплекс задач, связанных с взаимоотношениями врача и пациента;
- собирать фармакологический и аллергологический анамнез;

- организовать исследования основных показателей фармакодинамики, фармакокинетике лекарственных средств, оценить равновесную концентрацию и проводить лекарственный тест;

- оценивать результаты изучения окислительной и ацетилирующей функции с определением биотрансформации лекарственных средств в печени;

- проводить поиск по вопросам клинической фармакологии, используя источники клинико-фармакологической информации – инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, типовые клинико-фармакологические статьи Государственного реестра лекарственных средств, стандарты диагностики и лечения наиболее распространённых заболеваний, клинические рекомендации, Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система), Перечень ЖНВЛС, справочники, электронные базы данных, Интернет-ресурсы;

- выбирать эффективные, безопасные лекарственные средства в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, нежелательных лекарственных реакций, взаимодействия с другими лекарственными средствами, индивидуальной чувствительности (по данным острого фармакологического теста, фармакогенетических исследований), функционального состояния организма (беременность, лактация, детский, пожилой и старческий возраст), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований;

- рассчитывать нагрузочную и поддерживающую дозу лекарственного средства; рассчитывать дозы лекарственных средств для пациентов с хронической почечной недостаточностью, нарушениями функции печени, детей, пожилого и старческого возраста;

- выбирать лекарственную форму препарата, дозу, путь, кратность и длительность введения, определять оптимальный режим дозирования для конкретного больного;

- разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности назначаемых лекарственных средств, выбирая необходимый комплекс рутинных (опрос, осмотр) и специальных лабораторных и функциональных методов исследования, в том числе терапевтический лекарственный мониторинг и исследование показателей качества жизни, с целью оценки фармакодинамических эффектов лекарственных средств, их фармакокинетических показателей; интерпретировать полученные данные; выбирать методы адекватного контроля эффективности и безопасности лечения и предсказывать риск развития НЛР;

- выявлять, классифицировать, регистрировать НЛР при назначении наиболее распространенных лекарственных средств и предлагать способы их профилактики и коррекции; заполнять документы по уведомлению о развитии нежелательных лекарственных реакций;

- проводить мероприятия по повышению приверженности пациента медикаментозному лечению;

- проводить диагностику и лечение передозировки лекарственными средствами;

- оценивать результаты клинических исследований лекарственных средств, опубликованных в медицинских журналах;

- определять показания для консультации врача - клинического фармаколога ЛПУ;

- решать ситуационные задачи, тесты и проводить экспертную оценку правильности выбора, эффективности и безопасности применения лекарственных средств у конкретного больного;

- выбирать лекарственные средства для формирования лекарственного формуляра.

**владеть**:

- навыком выбора группы лекарственного средства используя стандарты диагностики и лечения заболеваний, клинические рекомендации и учитывая тяжесть состояния пациента и характер течения заболевания;

- навыком выбора конкретного лекарственного средства на основе инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, типовой клинико-фармакологической статьи Государственного реестра лекарственных средств, Перечня ЖНВЛС, стандартов диагностики и лечения заболеваний, Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярной системы) с учётом индивидуальной фармакодинамики и фармакокинетики, известных НЛР, возможного взаимодействия при сопутствующем назначении других лекарственных средств;

- навыком выбора лекарственной формы, дозы и пути введения препаратов, схемы дозирования (кратность, зависимость от приёма пищи и других лекарственных средств) препаратов как при монотерапии, так и при проведении комбинированного назначения лекарственных средств;

- навыком соблюдения правил врачебной этики и деонтологии.

**Перечень практических навыков:**

- ординатор должен на основании выделенных синдромов выставить диагноз и обосновать его;

- выявить сопутствующую патологию, по поводу которой пациент получает препараты;

- по данным клинического, лабораторно-функционального и инструментального обследования определить тяжесть и период заболевания;

- оценить состояние основных элиминирующих медикаменты систем;

- собрать и оценить аллергологический анамнез;

- провести анализ с позиций фармакодинамики адекватности выбора препарата (препаратов), составляющих основу фармакотерапии данной патологии;

- провести анализ рациональности индивидуального подбора этого препарата (препаратов), пути и режима его (их) введения с учетом его (их) возрастной фармакокинетики, особенностей течения заболевания;

- учитывать возможные нежелательные эффекты выбранного препарата (препаратов) и проводить профилактику;

- учитывать взаимодействие выбранного препарата с другими медикаментами, которые получает больной;

- проводить оценку эффективности проводимой фармакотерапии по динамике клинико-лабораторных данных и результатов функциональных и инструментальных исследований;

- проводить оценку безопасности проводимой фармакотерапии по динамике клинико-лабораторных данных и результатов функциональных и инструментальных исследований;

- предложить оптимизацию фармакотерапии курируемого больного.

## 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА БРОНХИАЛЬНУЮ ПРОХОДИМОСТЬ. СТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются глобальной медицинской проблемой. В настоящее время бронхиальной астмой страдает около 300 миллионов человек. Большинство пациентов не получают адекватной базисной терапии, что приводит к постоянным обострениям БА и значительному снижению качества жизни.

По данным ВОЗ, ХОБЛ занимает 4 место в рейтинге основных причин смертности в мире и уносит 3 миллиона жизней в год.

Россия является одной из самых курящих стран в мире. Доля курящих людей среди взрослого населения составляет 39%, доля курящих мужчин – 60,2%, доля курящих женщин – 21,7%. Курение приводит к смерти от рака (33%), сердечно-сосудистых заболеваний (29%) и ХОБЛ (28%).

Для решения задач по улучшению диагностики и лечения пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ разработаны международные и национальные согласительные документы “Глобальная стратегия и профилактика бронхиальной астмы” (GINA, 2012) и “Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика ХОБЛ (GOLD, 2013).

**Вопросы для самоподготовки**

1. Клиническая фармакология бронхолитических лекарственных средств. Методы оценки эффективности и безопасности терапии.

2. Клиническая фармакология лекарственных средств, контролирующих течение БА. Методы оценки эффективности и безопасности:

- ингаляционные глюкокортикостероиды
- системные глюкокортикостероиды
- антагонисты цистеиновых рецепторов
- комбинированные препараты: флутиказон/сальметерол
будесонид/формотерол
- стабилизаторы мембран тучных клетов (кромоны)
- моноклональные антитела к Ig E (омализумаб)

3. Клинико-фармакологическая характеристика противокашлевых ЛС.

4. Клиническая фармакология мукоактивных лекарственных средств

-тиолсодержащие препараты (ацетилцистеин)

-препараты группы карбоцистеина

-протеолитические ферменты (дезоксирибонуклеаза)

-вазициноиды (бромгексин, амброксол)

5. Клиническая фармакология $H_1$-гистаминоблокаторов I, II, III поколений.

6. Ингаляционные средства доставки

-дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), ДАИ со спейсером

-порошковые ингаляторы (спинхалер, дискхалер, турбухалер)

-небулайзеры (струйные, ультразвуковые)

7. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы (стратегия GINA).

8. Фармакотерапия ХОБЛ (стратегия GOLD).

**Выписать рецепты:**

сальбутамол, теофиллин, аминофиллин, будесонид, преднизолон, метилпреднизолон, ацетилцистеин, мукалтин, сироп алтея, окселадин, кромоглициевая кислота, ипратропия бромид, тиотропиума бромид, монтелукаст, фенотерол/ипратропия бромид, будесонид/формотерол, флутиказон/сальметерол

**Тестовые задания для контроля исходного уровня знаний**

**Выбрать один правильный ответ**

1. К СЕЛЕКТИВНЫМ $\beta_2$-АГОНИСТАМ ОТНОСИТСЯ:

1) эпинефрин;

2) изопреналин;

3) фенотерол;

4) орципреналин.

2. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЗАФИРЛУКАСТА:

1) обладает отхаркивающим действием;

2) блокирует гистаминовые рецепторы;

3) ингибирует синтез простагландинов;

4) блокирует лейкотриеновые рецепторы.

3. ПРИ НАЗНАЧЕНИИ β-АДРЕНОСТИМУЛЯТОРОВ С М-ХОЛИНО-БЛОКАТОРАМИ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:

1) усиливается;

2) не изменяется;

3) замедляется;

4) ослабевает.

4. ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ ПРЕПАРАТОВ ТЕОФИЛЛИНА ЯВЛЯЮТСЯ:

1) тошнота, рвота, головная боль, брадикардия;

2) сухость во рту, тошнота, головная боль, брадикардия;

3) тремор, тошнота, головная боль, тахикардия;

4) снижение возбудимости коры головного мозга.

5. БРОНХОДИЛАТИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ОКАЗЫВАЕТ:

1) пропранолол;

2) гистамин;

3) гидрокортизон;

4) индакатерол.

6. УГНЕТАЕТ КАШЛЕВОЙ ЦЕНТР:

1) сальбутамол;

2) окселадин;

3) аминофиллин;

4) трава термопсиса.

7. $\beta_2$-АГОНИСТ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ:

1) сальбутамол;

2) фенотерол;

3) формотерол;
4) изопреналин.

8. БОЛЬНЫМ С БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ НЕЖЕЛАТЕЛЬНО НАЗНАЧАТЬ:
1) М-холиноблокаторы;
2) $H_2$-гистаминоблокаторы;
3) α-адреноблокаторы;
4) β-адреноблокаторы.

9. К ИНГАЛЯЦИОННЫМ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМ ОТНОСИТСЯ:
1) фенотерол;
2) амброксол;
3) ипратропия бромид;
4) будесонид.

10. АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, ПРИМЕНЯЕМЫЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ:
1) ипратропия бромид;
2) кромоглициевая кислота;
3) омализумаб;
4) беклометазон.

**Эталоны ответов**

**1-** 3; **2-** 4; **3-** 1; **4-** 3; **5-** 4; **6-** 2; **7-** 3; **8-** 4; **9-** 4; **10-** 1

**Информационный блок**

**Агонисты $\beta_2$-адренорецепторов**

***Методы контроля за безопасностью:***
- мониторинг АД
- мониторинг ЧСС
- уровень сывороточного калия
- ЭКГ
- уровень глюкозы крови

**Блокаторы М-холинорецепторов**

**НЛР**

Местно: раздражающее действие, сухость во рту, кашель, парадоксальный бронхоспазм.

Системные НЛР – у пациентов с предрасполагающими факторами (контроль ЧСС, уровень внутриглазного давления, ЭКГ).

**Метилксантины**

*Показания к назначению*:
- базисная терапия ХОБЛ и БА
- астматический статус
- эмфизема легких
- синдром ночного апноэ

Терапевтическая концентрация теофиллина – 10-15 мкг/мл.

Концентрацию теофиллина в сыворотке крови рекомендуют измерять:

- при начале терапии высокими дозами;
- при возникновении побочных эффектов на прием стандартных доз;
- при отсутствии ожидаемого эффекта терапии;
- при наличии у больного состояний, которые могут влиять на метаболизм теофиллина (субстрат CYP 1A2).

**НЛР** теофиллина (>10 мг/кг):

- концентрация 15-20 мкг/мл – со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея);
- 20-30 мкг/мл – со стороны ССС (тахиаритмии);
- 25-30 мкг/мл – со стороны ЦНС (бессонница, тремор рук, двигательное и психическое возбуждение, судороги);
- 30-50 мкг/мл – гипоксия мозга, сердечно-легочная недостаточность.

**Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)**

**НЛР:**

*местные* – орофарингеальный кандидоз, дисфония, кашель (рефлекторный)

*системные* НЛР (≥800-1000 мкг/сут беклометазона) - угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, остеопо-роз, катаракта, повышение внутриглазного давления, гипергликемия, за-держка роста у детей.

***Методы контроля за безопасностью*** (применение высоких доз)

- контроль функции коры надпочечников
- уровень глюкозы в крови
- костная денситометрия
- измерение внутриглазного давления

**Системные ГКС**

| **Фармакокинетические характеристики глюкокортикостероидов Препарат** | **Tmax, ч** | **T½ из плазмы, ч** | **T½ из тканей, ч** | **Связь с белками плазмы** | **Путь элиминации** |
|---|---|---|---|---|---|
| Гидрокортизон | 1 | 0,5–2 | 8–12 | 10% альбумин, 70% транскортин | Почечно-печёночный |
| Кортизон | 1 | 0,5–2 | 8–12 | 10% альбумин, 70% транскортин | Почечно-печёночный |
| Преднизон | 1,5 | 2–4 | 12–36 | 90% | Почечно-печёночный |
| Преднизолон | 1,5 | 2–4 | 12–36 | 90% | Почечно-печёночный |
| Метилпреднизолон | 1,5 | 2–4 | 12–36 | 40–90% | Почечно-печёночный |
| Триамцинолон | 1–2 | 3,5–5 | 36–54 | 40% | Почечно-печёночный |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Бетаметазон | 1–2 | 5 | 36–54 | 60% транскортин | Почечный |
| Дексаметазон | 1,5 | 5 | 36–54 | 60% транскортин | Почечный |

**Нежелательные реакции системных ГКС**

- гормональные и метаболические (угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, остеопороз, синдром Кушинга, сахарный диабет, остеонекроз, гирсутизм, вторичная аменорея, импотенция, эпидуральный липоматоз);
- желудочно-кишечные (усиление аппетита, тошнота, рвота, язва желудка и 12-перстной кишки, панкреатит);
- сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена, отеки, гипокалиемия);
- кожные (истончение кожи, стрии, панникулит);
- психоневрологические (психические расстройства, повышение внутричерепного давления);
- миопатии;
- инфекционные осложнения;
- аллергические реакции (<1%)

***Контроль за безопасностью больных, получающих ГКС***

До начала лечения:

-измерение артериального давления;

-денситометрия при наличии факторов риска остеопороза.

Во время лечения:

-измерение АД при каждом визите;

-денситометрия 1 раз в год;

-определение гликемии и липидного профиля

**Антилейкотриеновые препараты**

Взаимодействие:

- зафирлукаст+теофиллин – снижение концентрации зафирлукаста в плазме крови на 30% и повышение концентрации теофиллина на 50%;
- зафирлукаст+эритромицин – снижение концентрации зафирлукаста на 40%;
- зафирлукаст+ацетилсалициловая кислота – повышение концентрации зафирлукаста на 45%;
- зафирлукаст+варфарин – увеличение протромбинового времени на 35%;
- зафирлукаст+ГКС – повышение эффективности терапии.

**Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы**

*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma **(GINA) 2012** (http://www.ginasthma.org)

**Цель лечения БА –** достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями заболевания.

| **Уровни контроля над бронхиальной астмой А. Оценка текущего контроля БА (за последние 4 недели)** | | | |
|---|---|---|---|
| **Признак** | **Контролируемая** | **Частично контролируемая** | **Неконтролируемая** |
| Дневные симптомы | ≤2 дней в неделю | >2 дней в неделю | ≥3 признаков частично контролируемой астмы |
| Ночные симптомы/при пробуждении | нет | есть | |
| Ограничение активности | нет | есть | |
| Потребность в препаратах неотложной помощи | ≤2 раз в неделю | >2 раз в неделю | |
| ПСВ или ОФВ1 | норма | <80% | |
| **В. Оценка будущего риска** (риск обострений, дестабилизации состояния, быстрого снижения функции легких, побочных эффектов терапии).<br>Пациенты с любым из перечисленных ниже признаков имеют повышенный риск развития неблагоприятных событий: плохой клинический контроль, частые обострения за последний год, обращение за неотложной помощью из-за астмы, низкий ОФВ1, воздействие сигаретного дыма, необходимость в высоких дозах поддерживающей терапии. | | | |

## Критерии тяжести обострения бронхиальной астмы

| **Признак** | **Легкое** | **Средней тяжести** | **Тяжелое** | **Угроза остановки дыхания** |
|---|---|---|---|---|
| **Одышка** | При ходьбе | При разговоре | В покое | |
| **Положение** | Может лежать | Предпочитает сидеть | Сидит, наклоняясь вперед | |
| **Речь (разговор)** | Предложениями | Фразами | Словами | |
| **Уровень бодрствования** | Может быть возбужден | Обычно возбужден | Обычно возбужден | Заторможен |
| **ЧД** | >20 | >20 | >30 | |
| **Свистящие хрипы** | Умеренные, на выдохе | Громкие | Громкие | Отсутствуют |
| **Участие вспомогательных мышц в акте дыхания** | нет | есть | есть | |
| **ЧСС** | <100 | 100-120 | >120 | Брадикардия |
| **ПСВ** | >80% | 60-80% | <60% | (<100 л/мин) |
| **PaO2*** | N | >60 мм рт ст | <60 мм рт ст | |
| **SatO2**** | >95% | 91-95% | <90% | |

* $PaO_2$ - парциальное давление кислорода в крови

** $SatO_2$ – сатурация артериальной крови

## Ступенчатая терапия бронхиальной астмы

| | |
|---|---|
| **1 ступень** | β2-агонисты короткого действия по потребности (на всех ступенях лечения) |

| | |
|---|---|
| **2 ступень** | ИГКС низкие дозы или антилейкотриеновый препарат |
| **3 ступень** | ИГКС низкие дозы+ пролонгированный β2-агонист или ИГКС средние/высокие дозы или ИГКС низкие дозы + антилейкотриеновый препарат или ИГКС низкие дозы + пролонгированный теофиллин |
| **4 ступень** | ИГКС средние/высокие дозы+ пролонгированный β2-агонист +/- антилейкотриеновый препарат, +/- пролонгированный теофиллин |
| **5 ступень** | пероральный ГКС анти-IgE |

**Контроль эффективности лечения**

- наблюдение за функцией внешнего дыхания (пикфлоуметрия);
- оценка симптомов бронхиальной астмы;
- определение потребности в бронхолитических препаратах короткого действия.

**Препараты для контроля астмы**

| Препарат | Торговое название | Устройство | Суточная доза |
|---|---|---|---|
| **Пролонгированные бета2-агонисты** | | | |
| Сальметерол | Серевент | дозируемый ингалятор, спейсер "Волюматик" | 50 мкг 2 раза |
| Формотерол (порошковый ингалятор) | Оксис, форадил | капсулы "Аэролайзер" для форадила, "Турбохайлер" для оксиса | 12 мкг 2 раза |
| Формотерол (гидрофторалкановый [HFA] ингалятор) | Атимос | дозируемый ингалятор, спейсер универсальный "OptiChamber Advantag" | 12 мкг 2 раза |
| **Ингаляционные кортикостероиды** | | | |
| Беклометазон (гидрофторалкановый ингалятор) | Беклазон, беко-тид | дозируемый ингалятор, "Легкое дыхание" для беклазона эко, спейсер "Волюматик" для бекотида | низкая 80–240 мкг, средняя 240–480 мкг, высокая >480 мкг |
| Будесонид (порошковый ингалятор) | Бенакорт, пуль-микорт | ингалятор "Циклохайлер" для бенакорта, "Турбохайлер" для пульмикорта | низкая 200–400 мкг, средняя 400–800 мкг, высокая >800 мкг |
| Флутиказон (гидрофторалкановый ингалятор) | Фликсотид | дозируемый ингалятор, спейсер "Волюматик" | низкая 88–264 мкг, средняя 264–440 мкг, высокая >440 мкг |
| Флутиказон (порошковый ингалятор) | Фликсотид | ингалятор "Дискхайлер" | низкая 100–250 мкг, средняя 250–500 мкг, высокая >500 мкг |
| **Комбинированные препараты** | | | |
| Флутиказон/сальметерол (гидрофторалкановый ингалятор) | Серетид | дозируемый ингалятор, спейсер "Волюматик" | 50-250/25 мкг 2 раза |
| Флутиказон/сальмете | Серетид муль- | ингалятор "Мультидиск" | 100-500/50 мкг 2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| рол (порошковый ингалятор) | тидиск | | раза |
| Будесонид/формотерол (порошковый ингалятор) | Симбикорт турбухайлер, форадил комби | ингалятор "Турбохайлер" для симбикорта, "Аэролайзер" для форадила комби | 80-160-320-400/4,5-9-12 мкг 2 раза |
| **Модификаторы лейкотриенов** | | | |
| Монтелукаст | Сингуляр | 10 мг 1 раз вечером | |
| Зафирлукаст | Аколат | 20 мг 2 раза в день | |

**Лечение обострения БА**

Легкое и среднетяжелое течение:

- ингаляционные β2-агонисты (от 2 до 4 ингаляций каждые 20 мин в течение первого часа);
- затем при легком течении- 2-4 дозы сальбутамола (2,5-10 мг) каждые 3-4 часа;
- при средней тяжести- 6-10 доз каждые 1-2 часа.

Применение ДАИ со спейсером.

Пероральные ГКС – преднизолон 0,5-1 мг/кг в сутки.

**Лечение в ОИТ**

Начальная терапия:

-ингаляция кислорода до достижения SatO2≥90% (у детей≥95%),

-непрерывная ингаляция β2-агониста на протяжении 1 ч (ДАИ со спейсером),

-системные ГКС.

Критерии тяжести приступа:

- наличие в анамнезе факторов риска угрожающего жизни приступа БА
- ПСВ<60% 80
- резко выражены симптомы в покое, западение надключичных ямок
- отсутствие улучшения после начальной терапии

Лечение

- ингаляция кислорода
- ингаляционный β2-агонист+М-холиноблокатор
- системный ГКС
- в случае рефрактерности – магния сульфат внутривенно (2 г за 20 мин), ИВЛ

**Продолжительность и коррекция терапии БА**

При достижении контроля над симптомами БА на фоне монотерапии ИГКС в средних или высоких дозах снижают дозу препарата на 50% с трехмесячными интервалами (step down).

Если контроль над БА достигнут на фоне терапии низкими дозами ИГКС, возможен переход на однократный прием препаратов.

Если контроль над БА был достигнут на фоне комбинации ИГКС и агонистов β2-адренорецепторов длительного действия, рекомендуют уменьшать объем терапии со снижения дозы ИГКС на 50%.

Отменить поддерживающую терапию можно только тогда, когда контроль над симтомами БА сохраняется при использовании минимальной дозы поддерживающего препарата и отсутствуют рецидивы в течение 1 года.

**Хроническая обструктивная болезнь легких**

Глобальная инициатива по ХОБЛ

**Классификация ХОБЛ**

| **Степень тяжести** | **ОФВ1** | **ОФВ1/ФЖЕЛ** |
|---|---|---|
| **GOLD 1: легкая** | ≥80% | <0,7 |
| **GOLD 2: среднетяжелая** | 50-80% | |
| **GOLD 3: тяжелая** | 30-50% | |
| **GOLD 4: крайне тяжелая** | <30% | |

**Цели лечения ХОБЛ**

- уменьшение симптомов
- улучшение качества жизни
- повышение толерантности к физической нагрузке
- предотвращение прогрессирования заболевания
- профилактика и лечение осложнений
- профилактика и лечение обострений
- снижение смертности

**Ступенчатый подход при лечении больных ХОБЛ**

**Легкая степень тяжести:**

β2-адреностимуляторы короткого действия по потребности,

М-холиноблокаторы.

Отказ от курения.

**Средняя степень тяжести:**

- Бронходилататоры пролонгированные:

β2-агонисты (сальметерол 25-50 мкг 2 раза в день, формотерол 4,5-12 мкг 2 раза в день, индакатерол 75-300 мкг 1 раз в день), М-холиноблокаторы (тиотропиум 18 мкг 1 раз в день), теофиллин (теопэк, теотард 200-350 мг 1-2 раза в день после еды).

**Тяжелая степень:**

β2-агонисты+М-холиноблокаторы, препараты теофиллина.

Модификация способов доставки (спейсеры, небулайзеры).

Ингаляционные кортикостероиды - снижают частоту обострений при ОФВ1<50%; увеличивают риск пневмонии, не влияют на прогрессирование и смертность.

- *Рофлумиласт* (даксас) -500 мкг 1 раз - снижает частоту обострений при комбинированном лечении с длительно действующим бронхолитиком.

Длительная малопоточная кислородотерапия >15 ч/сут (PaO2 ≤55 мм рт. ст. или SaO2 ≤88%).

- Легочная реабилитация (при ОФВ1 <50%): тренировка дыхательных мышц, физические нагрузки, психотерапия, антидепрессанты.

Вакцинация (против гриппа, против пневмококковой инфекции).

Хирургическое лечение.

**Лечение обострения**

- Оксигенотерапия.

- Бронходилататоры: β2-адреномиметик+ М-холиноблокатор; аминофиллин.

- Кортикостероиды пероральные: преднизолон 30-40 мг/сут 10 дней, метилпреднизолон. Альтернатива – небулайзерная терапия будесонидом.

При клинических признаках бронхиальной инфекции - антибиотики (амоксициллин/клавуланат 5-10 дней, макролиды, цефалоспорины, респираторные фторхинолоны).

**Тестовые задания для контроля конечного уровня знаний**
**Выберите один или несколько правильных ответов**

1. БРОНХОРАСШИРЯЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРЕИ-МУЩЕСТВЕННО НА β2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ ЛЕГКИХ:

1) адреналин;
2) формотерол;
3) орципреналин;
4) индакатерол.

2. ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ СПОСОБЕ ВВЕДЕНИЯ β2-АДРЕНОМИМЕ-ТИКОВ ЭФФЕКТ ВОЗНИКАЕТ:

1) сразу;
2) через 1-2 минуты;
3) через 3-5 мин;
4) через 10 мин.

3. НАИБОЛЕЕ СЕЛЕКТИВНЫМ β2-АДРЕНОМИМЕТИКОМ ЯВЛЯЕТСЯ:

1) сальметерол;
2) фенотерол;
3) сальбутамол;
4) изопреналин.

4. ПРЕПАРАТ ИЗ ГРУППЫ СЕЛЕКТИВНЫХ В2-АДРЕНОМИМЕТИКОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ДЮРАНТНЫМ (ПРОЛОНГИРОВАННЫМ) ДЕЙСТВИЕМ:

1) ипратропия бромид;
2) тербуталин;
3) кетотифен;
4) формотерол.

5. ХАРАКТЕРНЫМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ ПРИ ПРИМЕНЕ-НИИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В СРЕДНИХ ДОЗАХ ЯВЛЯЮТСЯ:

1) кандидоз ротоглотки;
2) язвы желудочно-кишечного тракта;
3) дисфония;

4) стероидный диабет.

6. КСАНТИНЫ ОКАЗЫВАЮТ СЛЕДУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ:

1) отрицательное инотропное действие;

2) бронхолитическое действие;

3) положительное инотропное действие;

4) возбуждают аденозиновые рецепторы.

7. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ Н1-ГИСТАМИНОБЛО-КАТОРОВ 2 ПОКОЛЕНИЯ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ ОТСУТСТВИЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО СЕДАТИВНОГО ЭФФЕКТА:

1) отсутствие проникновения через ГЭБ;

2) влияние на адренергические рецепторы;

3) слабая Н1-блокирующая активность;

4) выраженный метаболизм в печени.

8. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:

1) силденафил;

2) каптоприл;

3) бозентан;

4) орципренолин.

9. ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИД С НАИБОЛЬШЕЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ:

1) преднизон;

2) триамцинолон;

3) преднизолон;

4) дексаметазон ;

10. ПРЕПАРАТ, ЯВЛЯЮЩИЙСЯ АКТИВНЫМ МЕТАБОЛИТОМ ЛОРАТАДИНА:

1) цетиризин;

2) левоцетиризин;

3) фексофенадин;

4) дезлоратадин.

**Эталоны ответов**

**1-** 2, 4; **2-** 3; **3-** 1; **4-** 4; **5-**1, 3; **6-** 2, 3; **7-** 1; **8-** 1, 3; **9-** 4; **10-** 4

## Ситуационные задачи

**1.** Больной, страдающий артериальной гипертензией и бронхиальной астмой, обратился к лечащему врачу с жалобами на приступы удушья, которые появились у него после того, как он стал принимать лекарственный препарат с целью снижения АД. Прием каких препаратов мог спровоцировать появление приступов удушья? Какова тактика врача в этой ситуации?

Какие антигипертензивные средства целесообразно назначить этому пациенту?

**2.** В отделение интенсивной терапии доставлен больной 28 лет с одышкой, кашлем и удушьем, длящимся в течение двух часов. В анамнезе

такие приступы повторялись в последние годы при эмоциональных и физических нагрузках, больной купировал их самостоятельно домашними средствами. Периодически имелись симптомы сенной лихорадки. Такие же симптомы встречались у сестры и деда. При осмотре - цианоз, ортопноэ, частота дыхания 24 в мин, вязкая мокрота. Выслушиваются сухие свистящие хрипы на вдохе и выдохе. ЧСС 130, ритм синусовый.

Поставьте диагноз. Назначьте лечение.

**3.** Больной К., с диагнозом бронхиальная астма, в течение 3-х недель принимает теофиллин ретард в дозе 500 мг/сутки. В прошлом – злостный курильщик (до 20 сигарет в день), в настоящее время резко уменьшил количество сигарет (до 3-4 в день). В течение 4 лет пользуется дозированными ингаляционными β2-адреномиметиками по 2 вдоха 3 раза в сутки. С присоединением теофиллина уменьшилась одышка, реже стали беспокоить приступы удушья по ночам, однако остаются приступы в ранние утренние часы.

Ваша тактика в отношении выбора лекарственного средства.

**4.** Больному с острым ларингитом, сопровождающимся мучительным кашлем, врач назначил противокашлевой препарат. При приеме препарата больной разжевал таблетку и сразу же почувствовал онемение во рту. Какой препарат был назначен пациенту? Укажите причину возникшего осложнения.

**5.** У курильщиков метаболизм теофиллина индуцирован почти на 100%.

У некурящих людей средняя поддерживающая доза, необходимая для достижения концентрации Ср = 10 мг/л, составляет 500 мг теофиллина/сут.

Какой должна быть поддерживающая доза теофиллина для курильщика, если нужно достичь концентрации Ср = 15 мг/л?

**6.** Больной К., длительное время в период цветения растений страдал ринитом, в последние два года весной наблюдались приступы удушья, сопровождающиеся свистящим дыханием. Диагностирована бронхиальная астма. Какое средство можно назначить больному, чтобы избежать в дальнейшем обострение заболевания в весенний период? Каков механизм его действия?

**7.** Больной С., 43 лет, поступил в клинику с диагнозом Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, ФК II. Из анамнеза выяснилось, что он также страдает бронхиальной астмой. Какие антиангинальные препараты и почему противопоказаны этому пациенту?

**8.** Больной К., 49 лет, жалуется на повышение температуры тела до 37,5 °С, кашель с выделением небольшого количества гнойной мокроты, учащение приступов удушья. Пациент страдает ХОБЛ, средней степени тяжести, принимает формотерол. Ухудшение состояния связывает с переохлаждением. Назначьте антибактериальное лечение при обострении ХОБЛ.

**9.** Пациент, 50 лет, “злостный” курильщик, получает лечение по поводу ХОБЛ: сальбутамол, ипратропиум, теофиллин. В связи с инфекционным обострением ХОБЛ больной обратился в фельдшерско-акушерский пункт.

В анамнезе - аллергическая реакция на пенициллин, поэтому фельдшер для лечения обострения ХОБЛ назначил больному эритромицин.

Проанализируйте назначенное лечение.

**10.** Пациент М., 65 лет, предъявляет жалобы на одышку при подъеме на 2 лестничных пролета, на изменение цвета мокроты (со светлого на серый) в течение последнего года.

Анамнез: в течение многих лет мокрота в небольшом количестве отходила по утрам. 5 лет назад появилась одышка при большой физической нагрузке.

В течение последнего года беспокоит сухой малопродуктивный кашель. Тогда же изменился цвет мокроты, стала беспокоить одышка при выполнении повседневной нагрузки. Вредные привычки: курит по 1 пачке сигарет в день в течение 45 лет.

Данные исследований: ФЖЕЛ – 92%, ОФВ1 – 45%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 56%.

Поставьте диагноз. Препараты каких групп нужно назначить пациенту?

**Эталоны ответов**

1. β-адреноблокаторы могут спровоцировать приступы удушья. Можно назначить блокаторы медленных кальциевых каналов.

2. Бронхиальная астма. ИГКС через небулайзер (будесонид), β2-агонист короткого действия (сальбутамол). Муколитики. Для профилак-тики сенной лихорадки возможно назначение антигистаминных препара-тов (лоратадин).

3. Назначить базисную терапию ИГКС (беклометазон, будесонид, флутиказон), β2-адреномиметики длительного действия (формотерол, сальметерол, индакатерол) .

4. Пренoксдиазин.

5. Поддерживающая доза = Cl x Cp, следовательно

Cl = Поддерживающая доза / Cp = 500 мг/сут /10 мг/л

Получаем клиренс теофиллина у курильщика Cl = 100 л/сут.

Поддерживающая доза для курильщика = 100 л/сут x 15 мг/л = 1500 мг/сут.

6. Лоратадин (Н1-гистаминоблокатор).

7. β-адреноблокаторы.

8. Амоксициллин/клавулановая кислота (цефалоспорины, респираторные фторхинолоны).

9. Эритромицин является ингибитором CYP 450 и потенцирует действие теофиллина, увеличивая его концентрацию в крови. Возможна интоксикация теофиллином.

10. ХОБЛ, тяжелое течение. Необходима поддерживающая терапия - комбинация длительно действующих β2-адреномиметиков и ИГКС, М-холиноблокаторы, пролонгированный теофиллин

## 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ.

В связи с высокой распространенностью болезней органов пищеварения из-за неправильного, малоподвижного образа жизни, нерационального питания, стрессовых ситуаций, вредных привычек (табакокурениекурение, злоупотребление алкоголем и др.) весьма актуальным является изучение клинической фармакологии лекарственных средств, назначаемых при гастроэнтерологических заболеваниях. Знание особенностей фармакодинамики, фармакокинетики лекарственных средств (ЛС), влияющих на функции органов пищеварения, взаимодействия их с другими ЛС позволяет избежать неблагоприятных побочных реакций фармакотерапии и до-биться наилучших результатов в оказании помощи больным с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

**Вопросы для самоподготовки**

1. Классификация, фармакодинамика, фармакокинетика, НЛР антацидных средств, взаимодействие с другими ЛС.
2. Фармакодинамика, фармакокинетика, НЛР блокаторов $H_2$-гистаминовых рецепторов, взаимодействие с другими ЛС.
3. Фармакодинамика, фармакокинетика, НЛР ингибиторов протонной помпы (ИПП), взаимодействие с другими ЛС.
4. Висмута трикалия дицитрат и сукральфат, их фармакодинамика, фармакокинетика, НЛР, взаимодействие с другими ЛС.
5. Фармакодинамика, фармакокинетика, НЛР спазмолитиков и прокинетиков, взаимодействие с другими ЛС.
6. Классификация, фармакодинамика, фармакокинетика, НЛР желчегонных препаратов, взаимодействие с другими ЛС.
7. Классификация, фармакодинамика, фармакокинетика, НЛР гепатопротекторов, взаимодействие с другими ЛС.
8. Препараты, применяемые при нарушениях экскреторной функции поджелудочной железы, взаимодействие с другими ЛС.
9. Классификация, фармакодинамика, фармакокинетика, НЛР противорвотных средств, взаимодействие с другими ЛС.
10. Классификация, фармакодинамика, фармакокинетика, НЛР слабительных, взаимодействие с другими ЛС.
11. Классификация, фармакодинамика, фармакокинетика, НЛР противодиарейных препаратов, взаимодействие с другими ЛС.
12. Классификация, фармакодинамика, фармакокинетика, НЛР пробиотиков, взаимодействие с другими ЛС.

**Выписать рецепты:**

алюминия фосфат, фамотидин, омепразол, висмута трикалия дицит-рат, метоклопрамид, домперидон, урсодеоксихолевая кислота, адеметио-нин, платифиллина гидротартрат**,** дротаверина гидрохлорид, панкреатин, лоперамид, смектит диоктаэдрический, лактулоза, неостигмина метил-сульфат, месалазин, тримебутин, бактисубтил, линекс.

**Тестовые задания для контроля исходного уровня знаний**
**Выбрать один правильный ответ**

**1.** S-ИЗОМЕР ОМЕПРАЗОЛА:
1) пантопразол;
2) рабепразол;
3) лансопразол;
4) эзомепразол.

**2.** ДИСУЛЬФИРАМОПОДОБНАЯ РЕАКЦИЯ НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ КОМБИНАЦИИ МЕТРОНИДАЗОЛА С:
1) нистатином;
2) гидроокисью алюминия;
3) этанолом;
4) тетрациклином.

**3.** К РАЗВИТИЮ СЕРОТОНИНОВОГО СИНДРОМА МОЖЕТ ПРИВЕСТИ КОМБИНАЦИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА С ГЕПАТОПРОТЕКТОРОМ:
1) адеметионином;
2) орнитином;
3) силибинином;
4) тиоктовой кислотой.

**4.** ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ:
1) парацетамола;
2) метилдопы;
3) изониазида;
4) всех вышеперечисленных препаратов.

**5.** СЛАБИТЕЛЬНОЕ, ПРИМЕНЯЕМОЕ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ:
1) лактулоза;
2) касторовое масло;
3) слоевища ламинарии;
4) вазелиновое масло.

**6.** ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ПРИ ОСТРОЙ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕЕ:
1) лоперамид;
2) тетрациклин;
3) хлорамфеникол;
4) амоксициллин.

**7.** СОЛЯНУЮ КИСЛОТУ НЕЙТРАЛИЗУЕТ:
1) атропина сульфат;
2) фамотидин;
3) пантопразол;
4) натрия гидрокарбонат.

**8.** ПРОТИВОРВОТНОЕ ЛС:
1) макрогол;

2) висмута трикалия дицитрат;
3) ондансетрон;
4) симетикон.

**9.** ОКРАШИВАНИЕ КАЛА В ЧЕРНЫЙ ЦВЕТ МОЖЕТ НАБЛЮДАТЬСЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ:
1) активированного угля;
2) месалазина;
3) рифампицина;
4) тетрациклина.

**10.** ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ УЛЬЦЕРОГЕННОГО ЭФФЕКТА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИМЕНЯЮТ:
1) дротаверина гидрохлорид
2) мизопростол
3) панкреатин
4) атропина сульфат

**Эталоны ответов**
**1**-4; **2**-3; **3**-1; **4**-4; **5**-1; **6**-1; **7**-4; **8**-3; **9**-1; **10**-2

**Информационный блок**

**Основные цели терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ желудка и ДПК), ассоциированной с Helicobacter pylori:**

- Снижение секреции соляной кислоты
- Эрадикационная терапия
- Предупреждение рецидивов и осложнений.

Эрадикационная терапия обязательна при ЯБ желудка и ДПК A, атрофическом гастритеA, MALT-лимфоме желудкаA, является одним из лечебных подходов при функциональной диспепсииA и мерой профилактики гастропатии, индуцированной НПВСA. Эрадикация H.pylori способствует длительной ремиссии язвенной болезни и может привести к полному излечению.

**Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с H.pylori**

Выбор варианта лечения зависит от наличия индивидуальной непереносимости больными тех или иных препаратов, а также чувствительности штаммов H.pylori к антимикробным препаратам. Применение кларитромицина в эрадикационных схемах возможно лишь в регионах, где резистентность к нему менее 15-20%. В регионах с резистентностью выше 20% его использование целесообразно только после определения чувствительности H.pylori к кларитромицину бактериологическим методом или методом ПЦР.

**Первая линия антихеликобактерной терапии.** ***Первый вариант.***

Один из ИПП в стандартной дозировке (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, эзомепразол 20 мг, рабепразол 20 мг 2 раза в день) и амоксициллин (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в день), или джозамицином (1000 мг 2 раза в день), или нифурателем (400 мг 2 раза в день) в течение - 10-14 дней.

***Второй вариант*** (четырехкомпонентная терапия). Препараты, используемые при первом варианте (один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин в сочетании с кларитромицином, или джозамицином, или нифурателем) с добавлением четвертого компонента – висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день продолжительностью 10-14 дней.

***Третий вариант*** (при наличии атрофии слизистой оболочки желудка с ахлоргидрией, подтвержденной при pH-метрии). Амоксициллин (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в день) или джозамицином (1000 мг 2 раза в день), или ни-фурателем (400 мг 2 раза в день), и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) продолжительностью 10-14 дней.

Примечание. При сохранении язвенного дефекта, по результатам контрольной ЭГДС, на 10-14 день от начала лечения, рекомендовано продолжить цитопротективную терапию висмута трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) и/или ИПП в половинной дозе в течение 2-3 недель. Пролонгированная терапия висмута трикалия дицитратом показана также в целях улучшения качества послеязвенного рубца и скорейшей редукции воспалительного инфильтрата.

***Четвертый вариант*** (рекомендуется пожилым больным в ситуациях, при которых полноценная антихеликобактерная терапия невозможна):

А) Один из ИПП в стандартной дозировке в сочетании с амоксициллином (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день) и висмута трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) в течение 14 дней.

Б) Висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день в течение 28 дней. При наличии болевого синдрома - короткий курс ИПП.

***Пятый вариант*** (при наличии поливалентной аллергии к антибиотикам или отказе больного от антихеликобактерной терапии). Один из ИПП в стандартной дозировке в сочетании с 30% водным раствором прополиса (100 мл два раза в день натощак) в течение 14 дней.

**Вторая линия антихеликобактерной терапии** проводится при отсутствии эрадикации H.pylori после лечения больных одним из вариантов терапии первой линии. ***Первый вариант*** (классическая квадротерапия). Один из ИПП в стандартной дозировке, висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день, метронидазол по 500 мг 3 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день в течение 10-14 дней.

***Второй вариант.*** Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день) в сочетании с нитрофурановым препаратом: нифурателем (400 мг 2 раза в день) или

фуразолидоном (100 мг 4 раза в день), и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) продолжительностью 10-14 дней.

***Третий вариант.*** Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день), рифаксимин (400 мг 2 раза в день), висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в день) в течение 14 дней.

**Третья линия антихеликобактерной терапии.** При отсутствии эрадикации H.pylori после лечения препаратами второй линии рекомендуется подбор терапии только после определения чувствительности H.pylori к антибиотикам.

**Лекарственная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с H.pylori**

Трехкомпонентная терапия для эрадикации H.pylori (ИПП+кларитромицин+амоксициллин или метронидазол), предложенная Маастрихт-1, стала универсальной и используется во всем мире. Однако в настоящее время эта комбинация несколько утратила эффективность и приводит к излечению только у 70% больных.

В последние годы были проведены исследования, в которых оценивалась эффективность различных комбинаций известных антибиотиков. Большинство данных были получены с помощью так называемого «последовательного лечения», которое включает в себя 5-дневный срок применения ИПП+амоксициллин, а затем в 5-дневный срок применения ИПП+кларитромицин+метронидазол.

Было также предложено одновременное применение трех антибиотиков с ИПП (квадротерапия без препарата висмута).

Кроме того, рекомендуется проведение квадротерапии с препаратом висмута после использования комбинированной лекарственной фор-мы, включающей соли висмута, тетрациклин и метронидазол в одной таблетке.

**Основные стратегии лечения язвенной болезни, ассоциированной с H.pylori**

| Утверждение | Уровень доказательности | Степень рекомендации |
|---|---|---|
| От применения ИПП+кларитромицин в составе трехкомпонентной терапии без предварительного исследования чувствительности H.pylori к антибиотикам необходимо отказаться при уровне резистентности к кларитромицину в регионе более 15-20% | 5 | D |
| В районах с низкой резистентностью к кларитромицину, кларитромицин содержащие схемы лечения рекомендуются в качестве первой линии эмпирической терапии. Квадротерапия с препаратом висмута также является альтернативой. | 1a | A |
| В районах с высокой резистентностью к кларитромицину, квадротерапия с препаратом висмута рекомендуется в качестве первой линии эмпирической терапии. Если этот режим не доступен, рекомендуется «последовательное лечение» или квадротерапия без препарата висмута. | 1a | A |

| | | |
|---|---|---|
| Использование высоких доз (дважды в день) ИПП повышает эффективность трехкомпонентной терапии | 1b | A |
| Увеличение продолжительности применения трехкомпонентной терапии, содержащей ИПП+кларитромицин, с 7 до 10-14 дней повышает успех эрадикации примерно на 5% | 1a | A |
| ИПП+кларитромицин+метронидазол и ИПП+кларитромицин+амоксициллин - эти схемы эквивалентны | 1a | A |
| Некоторые пробиотики и пребиотики показывают многообещающие результаты адъювантной терапии в уменьшении побочных эффектов | 5 | D |
| Схемы лечения, содержащие ИПП+кларитромицин, не нуждаются в адаптировании к факторам пациента, за исключением подбора дозы | 5 | D |
| После недостаточности лечения, включающего ИПП+кларитромицин, либо квадротерапии с препаратом висмута, рекомендуется трехкомпонентная терапия с левофлоксацином | 1a | A |
| Следует принимать во внимание рост темпов резистентности к левофлоксацину | 2b | B |
| После недостаточности терапии второй линии, в лечении следует руководствоваться по возможности данными чувствительности H.pylori к антибиотикам | 4 | A |
| В качестве неинвазивных тестов эффективности эрадикационной терапии рекомендуются уреазный дыхательный тест и обнаружение антигена H.pylori в кале. Серологический тест не играет никакой роли | 1a | A |

## Лечение язвенной болезни, ассоциированной с H.pylori

| Утверждение | Уровень доказательности | Степень рекомендации |
|---|---|---|
| При неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после эрадикации H.pylori не рекомендуется продолжать прием ИПП для подавления кислотной продукции | 1a | A |
| При язвенной болезни желудка и при осложнениях язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, рекомендуется продолжение терапии ИПП | 1b | A |
| Эрадикация H.pylori в случаях кровоточащей язвы должна быть начата при возобновлении кормления через рот | 1b | A |

## Схема лечения язвенной болезни в зависимости от уровня распространенности резистентности H.pylori к кларитромицину

| | **Схема лечения ЯБ для регионов с низким (<20%) уровнем рас-пространенности резистентности к кларитромицину** | **Схема лечения ЯБ для регионов с высоким (>20%) уровнем рас-пространенности резистентности к кларитромицину** |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| **1-я линия** | ИПП+кларитромицин+амоксициллин/метронидазол или квадротерапия с препаратом висмута | Квадротерапия с препаратом висмута, если этот режим не доступен: квадротерапия без препарата висмута (или «последовательная терапия» или сопутствующая) |
| **2-я линия** | Квадротерапия с препаратом висмута или ИПП+левофлоксацин/амоксициллин | ИПП+левофлоксацин/амоксициллин |
| **3-я линия** | Базируется только на определении чувствительности H.pylori к антимикробным препаратам | |

**Тестовые задания для контроля конечного уровня знаний**
**Выбрать один или несколько правильных ответов**

1. КОМБИНАЦИИ ЛС, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЭРАДИКАЦИИ H. PYLORI:

1) ИПП+кларитромицин+амоксициллин;

2) ИПП+висмута трикалия дицитрат+гентамицин+клотримазол;

3) ИПП+висмута трикалия дицитрат+тетрациклин+метронидазол;

4) ИПП + кларитромицин + метронидазол.

2. У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ (ГЭРБ) ПО ВОЗМОЖНОСТИ ЖЕЛАТЕЛЬНО ОТМЕНИТЬ:

1) антацидные средства;

2) блокаторы $H_2$-гистаминовых рецепторов;

3) блокаторы β-адренорецепторов;

4) ИПП.

3. К ПРОКИНЕТИКАМ ОТНОСИТСЯ:

1) метоклопрамид;

2) итоприда гидрохлорид;

3) домперидон;

4) папаверина гидрохлорид.

4. ГЕПАТОПРОТЕКТОР С ХОЛЕЛИТОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ (В ОТНОШЕНИИ ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ), ПРИ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ:

1) адеметионин;

2) глицирризиновая кислота;

3) тиоктовая кислота;

4) урсодеоксихолевая кислота.

5. К СЛАБИТЕЛЬНЫМ ЛС, РАЗДРАЖАЮЩИМ ХЕМОРЕЦЕПТОРЫ КИШЕЧНИКА, ОТНОСЯТСЯ:

1) пшеничные отруби;

2) листья сенны;

3) семя льна;

4) кора крушины.

6. УМЕНЬШАЮТ МЕТЕОРИЗМ:

1) симетикон;

2) мизопростол;

3) активированный уголь;

4) неостигмина метилсульфат.

**7.** ДЛЯ ОСТАНОВКИ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПРИМЕНЯЕТСЯ:

1) эзомепразол;

2) октреотид;

3) смектит диоктаэдрический;

4) лоперамид.

**8.** ВЫВОДИТСЯ ИЗ ОРГАНИЗМА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО С КАЛОМ:

1) омепразол;

2) лансопразол;

3) пантопразол;

4) рабепразол.

**9.** ВСАСЫВАЕТСЯ ПРИ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ МЕНЕЕ 1%:

1) хлорамфеникол;

2) метронидазол;

3) рифаксимин;

4) линезолид.

**10.** ОКАЗЫВАЕТ СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ГИПОКИНЕТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ КИШЕЧНИКА И СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ - ПРИ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИХ:

1) дротаверин;

2) тримебутин;

3) мебеверина гидрохлорид;

4) гиосцина бутилбромид.

**Эталоны ответов**

**1**-1,3,4; **2**-3; **3**-1,2,3; **4**-4; **5**-2,4; **6**-1,3; **7**-2; **8**-2; **9**-3; **10**-2

## Ситуационные задачи

**1.** Больной 38 лет обратился к врачу с жалобами на режущие боли в подложечной области натощак, через 2 часа после приема пищи, особенно острой.

Анамнез болезни: болен в течение 3 лет, обострения весной и осенью, ранее к врачу не обращался, самостоятельно применял антацидные средства, масло шиповника. Настоящее обострение около 2 недель, эффекта от самолечения не было. Объективно: состояние удовлетворительное,

положение - лежа на боку, с прижатыми коленями к животу, сознание ясное. Кожные покровы бледной окраски. Телосложение правильное, подкожная клетчатка развита слабо. В легких - дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 18 в 1 мин. АД 90 и 60 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 80 уд в 1 мин. Язык обложен беложелтым налетом, суховат. Живот мягкий, резко болезненный при пальпации в эпигастрии, правом подреберье. Стул – редкий 2 раза в неделю.

Проведена ЭГДС: язва луковицы двенадцатиперстной кишки на передней поверхности диаметром 12 мм. По данным дыхательного теста обнаружена H.pylori. Назначено лечение: рабепразол 20 мг  кларитромицин 500 мг  амоксициллин 1000 мг. Все препараты принимать внутрь по 1 табл. 2 раза в сутки не менее 10 дней.

К каким клинико-фармакологическим группам относятся рекомендованные для лечения язвенной болезни лекарственные средства? Рациональна ли назначенная больному терапия?

**2.** К врачу обратилась пациентка 58 лет с жалобами: на боли в правом подреберье продолжительностью не менее 20 минут, отдающие в спину и правую лопатку после приема пищи, тошноту, метеоризм. Боли беспокоят на протяжении последних 3 месяцев. 10 лет назад перенесла холецистэктомию. После клинического, лабораторно-инструментальных методов исследования выставлен диагноз: Дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу. Желчнокаменная болезнь. Холецистэктомия в 2003 году. Назначить терапию.

**3.** Женщину 35 лет в 23-24 недели беременности стал беспокоить запор (невозможность опорожнения кишечника по 3-4 дня с затруднением дефекации). Ваши рекомендации по лечению.

**4.**Больной 65 лет обратился к врачу с жалобами на режущие боли в подложечной области натощак, через 2 часа после приема пищи, особенно острой.

Анамнез заболевания: болен в течение 3 лет. Настоящее обострение в течение 2 дней, аденома простаты в течение 5 лет.

Объективно: состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Кожные покровы и слизистые обычной окраски. Телосложение правильное, подкожная клетчатка развита умеренно. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 18 в 1 мин. АД=110 и 70 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 76 в 1 мин. Язык обложен желто-коричневатым налетом. Живот мягкий, болезненный при пальпации в эпигастрии, правом подреберье. Печень не увеличена. Стул – склонность к запорам.

Проведена ЭГДС: язва луковицы двенадцатиперстной кишки диаметром 9 мм по задней стенке. Хронический эрозивный гастрит. Рубцово-язвенная деформация луковицы и привратника. Дыхательный тест - H.pylori.

План лечения: 1) раствор атропина сульфат 0,1% 1 мл п/к 2 раза в сутки; 2) эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки; 3) кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки; 4) метронидазол 400 мг 2 раза в сутки. Рационально ли указанное лечение?

**5.**Больная 55 лет доставлена в приемное отделение больницы. Около 2 лет беспокоят боли в крупных суставах, по поводу которых принимала индометацин с положительным эффектом. Около суток назад появились тошнота, жидкий стул, кал черного цвета, слабость, одышка.

Объективно: состояние средней тяжести, положение: лежа на кушетке, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 20 в 1 мин. АД= 90 и 60 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 88 в 1 мин. Язык обложен бело-желтым налетом, суховат. Живот мягкий, болезненный при пальпации в эпигастрии, правом подреберье. Общий анализ крови: эритроциты –3,5 х $10^{12}$/л , Hb – 95 г/л, лейкоциты 4 х $10^{9}$/л, Ht – 33, СОЭ –18 мм / час. Анализ кала на скрытую кровь - реакция Грегерсена положительная.

Выставлен диагноз: Эрозивный гастрит. Желудочно-кишечное кровотечение. Ваша дальнейшая тактика?

**6.** Больная 70 лет около 20 лет страдает хроническим панкреатитом (обострения 2-3 раза в год). Лечилась самостоятельно, разжевывая таблетки, содержащие панкреатин и желчь. Участковый терапевт назначил пан-креатин в капсулах с кишечнорастворимыми микросферами по 25000 ЕД с основным приемом пищи (завтраком, обедом или ужином) и предупредил, что разжевывать их нельзя. Пациентка глотать капсулы целиком не может. Ваши рекомендации.

**7.** Больной 49 лет обратился к врачу с жалобами на «голодные» боли по ночам в подложечной области, изжогу, слабость. После клинического и лабораторно-инструментального обследования обнаружена язва луковицы 12-перстной кишки и H.pylori. По месту жительства было назначено лечение: лансопразол 30 мг  кларитромицин 500 мг  амоксициллин 1000 мг. Все препараты назначены по 1 табл. 2 раза в сутки не менее 10 дней. Болевой синдром сохранялся. На 11 день от начала лечения проведена контрольная ЭГДС: язва луковицы двенадцатиперстной кишки диаметром 15 мм по задней стенке. Хронический эрозивный гастрит. Рубцово-язвенная деформация луковицы и привратника. Дыхательный тест - H.pylori.

Было предложено оперативное лечение, от которого больной отказался, настаивая на консервативном лечении. Назначена квадротерапия. Какие комбинации лекарственных препаратов составляют квадротерапию язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с H.pylori?

**8.** Больная 74 лет обратилась к врачу с жалобами на редкий стул (2-3 раза в неделю), затрудненную дефекацию, тошноту, плохой сон. Занимается самолечением около года. Принимает одновременно: сухой экстракт крушины (табл. по 0,2 г) по 2 таблетки перед сном, вазелиновое масло по 1 ст.л. в обед, 1 фильтр-пакет листьев сенны утром. Оцените рациональность терапии слабительными.

**9.** Больной 52 лет жалуется на: мучительную изжогу, боли за грудиной, ощущение затруднения прохождения пищи, охриплость голоса, приступы кашля, склонность к поносам. После клинических, лабораторно-инструментальных методов исследования пациенту выставлен диагноз: Га-

строэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рефлюкс-эзофагит II степени. Назначена медикаментозная терапия per os: эзомепразол 40 мг в сутки, домперидон 20 мг в сутки на 4-12 недель. Нужно ли добавлять к лечению магний-содержащие антациды?

**10.** Больной 45 лет по поводу ОРЗ принимал препарат парацетамола в суточной дозе 8 г. Через 7 дней после начала лечения стали беспокоить резкая общая слабость, головокружение, метеоризм, потемнение мочи. Объективно: Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 20 в 1 мин. АД= 130 и 90 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 88 в 1 мин. Язык обложен бело-желтым налетом, суховат. Живот мягкий, болезненный при пальпации в правом подреберье. Нижний край печени выступает из-под края реберной дуги +1,5 см, мягкий, болезненный. В анализах крови: билирубин - 49,5 ммоль/л, АлАТ - 1700 ЕД, АсАТ - 600 ЕД, ГГТП - 295 ЕД, ЛДГ 122 ЕД, антитела к HCV (-); HBsAg (-). По данным УЗИ органов брюшной полости выявлена однородная гиперэхогенность печени. Выставлен диагноз: Острый лекарственный (парацетамоловый) гепатит, безжелтушная форма. Назначьте лечение.

**Эталоны ответов**

**1.**Рабепразол – ингибитор протонной помпы, кларитромицин и амоксициллин – антимикробные ЛС (макролид и аминопенициллин, соответственно). Да, терапия рациональна. Желательно на 11-12 день от начала лечения провести контроль ЭГДС, если нет заживления язвы, продолжить прием ИПП в стандартных дозировках 2 раза в день в течение еще 3 недель.

**2.** Соблюдение диеты: ограничение жирной, острой, жареной пищи, кислых продуктов, частое дробное питание. Миотропные спазмолитики, например, мебеверина гидрохлорид по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки за 20 мин до еды 2-4 недели.

**3.** В диете беременной должны преобладать свежие и подвергнутые кулинарной обработке овощи и фрукты. После консультации с гинекологом, по возможности, увеличить двигательный режим, или заняться лечебной физкультурой. Исключить из пищевого рациона: белый хлеб (особенно высокосортный), крепкий чай, черный кофе, какао, шоколад, чернику, бруснику, манную кашу, мучные и слизистые супы. Из слабительных рекомендовано: лактулоза по 30 мл в сутки в течение 3 дней, затем по 10 мл в сутки.

**4.**Одновременное назначение двух лекарственных препаратов, подавляющих продукцию HCl, не рационально. Кроме того, раствор атропина сульфат противопоказан при аденоме простаты.

**5.**Необходимо назначить: омепразол 40 мг в/в капельно, свежезамороженную плазму в/в, наблюдение за больной: в динамике контроль за показателями красной крови, ЭГДС.

**6.** Необходимо осторожно вскрыть внешнюю оболочку капсулы

препарата, содержимое смешать с жидкой пищей, лучше с напитками, и предложить принимать препарат в таком виде.

**7.**Квадротерапия язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ассоциированной с H.pylori, может быть с препаратом висмута (классическая): 1) ИПП в стандартной дозировке 2 раза в сутки; 2) висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в сутки; 3) метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки; 4) тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки в течение 10-14 дней. При не-возможности использовать «классическую» квадротерапию, согласно рекомендациям Маастрихт-4 (2010 г.), возможна и квадротерапия без препарата висмута (три антимикробных препарата с ИПП).

**8.**Нерационально одновременное применение трех слабительных с различными механизмами действия: сухой экстракт крушины и листья сенны – группа слабительных препаратов, раздражающих хеморецепторы кишечника; вазелиновое масло - группа масляных слабительных. Препараты, раздражающие хеморецепторы кишечника, не должны применяться более 2 недель, так как их прием быстро вызывает привыкание и, предположительно, разрушает дендриты мезентериального сплетения.

**9.** Не обязательно. Учитывая склонность к поносам у данного больного, из антацидных ЛС предпочтительней назначение алюминий или кальций-содержащих (алюминия гидроокись, алюминия фосфат или кальция карбонат), так как их побочным эффектом являются запоры.

**10.** Специфическим антидотом при отравлениях парацетамолом является N-ацетилцистеин, который необходимо ввести в ближайшие 8-10 ч после отравления (внутрь в начальной дозе 140 мг/кг, далее - по 70 мг/кг каждые 4 ч или внутривенно по 150 мг/кг на 200 мл 5 % раствора глюкозы в течение 15 мин, затем 50 мг/кг на 500 мл в течение 4 ч, в дальнейшем по 1 мг/кг на 1000 мл в течение 16 ч). Поскольку время было упущено, назначен адеметионин внутривенно по 1600 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, с 15-го дня внутрь по 2 капсулы 2 раза в день.

# 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Проблемы эндокринологии имеют существенное эпидемиологическое и социальное значение. В последние 30-40 лет отмечается значительное увеличение заболеваемости сахарным диабетом (СД) во всем мире и особенно в промышленно развитых странах мира, где 6-10% населения страдают этим заболеванием и его распространенность имеет четкую тенденцию к увеличению. Каждые 15 лет число больных СД удваивается. Согласно экспертной оценке ВОЗ к 2025 году в мире будет насчитываться более 300 млн больных сахарным диабетом, из которых 80-90% будут составлять больные СД 2-го типа. Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и смертности, которые обусловлены наличием поздних сосудистых осложнений сахарного диабета. В настоящее время СД занимает 3-е место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Достижение стойкой компенсации СД является залогом снижения частоты осложнений и увеличения продолжительности жизни, что возможно только при проведении адекватной терапии. Многочисленные исследования показывают, что на фоне проведения интенсивной сахароснижающей терапии частота микрососудистых осложнений СД достоверно снижается на 25%, инфаркта миокарда на 16%, ретинопатии на 21%, альбуминурии на 33%.

Гипотиреоз, клинический синдром, обусловленный стойким снижением действия тиреоидных гормонов на ткани-мишени. Гипотиреоз является одним из частых заболеваний эндокринной системы. Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2-2%, субклинического - до 10%. Цель фармакотерапии гипотиреоза: исчезновение клинических симптомов, сохранение уровня тиреотропного гормона в пределах нормы, что достигается назначением заместительной терапии.

Болезнь Грейвса – системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона, клинически проявляющееся синдромом тиреотоксикоза, который при отсутствии адекватного лечения может привести к инвалидности. В лечении используются производные тионамидов.

Знания клинической фармакологии лекарственных средств, влияющих на эндокринные функции, позволяют своевременно и правильно назначить их в конкретной клинической ситуации, учитывать побочные эффекты, своевременно проводить профилактику лекарственных осложнений.

**Вопросы для самоподготовки**

1. Классификация, фармакокинетика, фармакодинамика, взаимодействие препаратов инсулина, показания, противопоказания, схемы назначения, осложнения инсулинотерапии;

2. Фармакокинетика, фармакодинамика, взаимодействие, показания, противопоказания, побочные эффекты препаратов сульфонилмочевины;

3. Фармакокинетика, фармакодинамика, взаимодействие, показания, противопоказания, побочные эффекты прандиальных регуляторов гликемии;

4. Фармакокинетика, фармакодинамика, взаимодействие, показания, противопоказания, побочные эффекты бигуанидов;

5. Фармакокинетика, фармакодинамика, взаимодействие, показания, противопоказания, побочные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (инкретиномиметиков);

6. Фармакокинетика, фармакодинамика, взаимодействие, показания, противопоказания, побочные эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы-4;

7. Фармакокинетика, фармакодинамика, взаимодействие, показания, противопоказания, побочные эффекты тиреоидных гормонов;

8. Фармакокинетика, фармакодинамика, взаимодействие, показания, противопоказания, побочные эффекты антитиреоидных гормонов

**Выписать рецепты:**

вилдаглиптин, метформин, глибенкламид, левотироксин натрия, инсулин-глулизин, пиоглитазон, глимепирид, хумулин рапид, пропилтиоурацил, тиамозол, гликлазид, глипизид, лираглутид, репаглинид, натеглинид, комбинация метформина и глибенкламида, комбинация метформина и пиоглитазона, хумулин НПХ, инсулин гларгин

**Тестовые задания для контроля исходного уровня знаний**

**Выберите один правильный ответ**

1. БИОДОСТУПНОСТЬ ВИЛДАГЛИПТИНА СОСТАВЛЯЕТ:
1) 85%;
2) 100%;
3) 40%;
4) 20%.

2. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕ ВЫЗЫВАЕТ:
1) глибенкламид;
2) метформин;
3) гликлазид;
4) инсулин.

3. ИНГИБИРУЕТ ФЕРМЕНТ ДПП-4:
1) метформин;
2) глипизид;
3) вилдаглиптин;
4) инсулин.

4.АНАЛОГ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ГПП-1:
1) вилдаглиптин;
2) лираглутид;
3) метформин;
4) глимепирид.

5. ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ МЕТФОРМИНА:
1) гипергликемия;
2) острый панкреатит;

3) запор;
4) лактат – ацидоз.
6. ПРОИЗВОДНОЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ:
1) эксенатид;
2) лираглутид;
3) ситаглиптин;
4) глимепирид.
7. ВОЗМОЖНЫЙ ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ТИАМАЗОЛА:
1) лейкоцитоз;
2) лейкопения;
3) гипогликемия;
4) гипергликемия.
8. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА:
1) уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике;
2) снижает продукцию глюкозы печенью;
3) снижает инсулинорезистентность;
4) стимулирует секрецию инсулина.
9.МАКСИМАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЛЕВОТИРОКСИНА НАСТУПАЕТ ЧЕРЕЗ:
1) 30 дней;
2) 20 дней;
3) 15 дней;
4) 5 дней.
10.ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ПОВЫШАЮЩЕЕ УРОВЕНЬ ТИРОКСИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ:
1) эстриол;
2) тиамазол;
3) ацетилсалициловая кислота;
4) фенитоин.

**Эталоны ответов**
**1**- 1; **2** - 2; **3** - 3; **4** - 2; **5** - 4; **6** - 4; **7** - 2; **8** - 4; **9** - 3; **10** - 1

**Информационный блок**

**Характеристика препаратов инсулина**

| Вид инсулина | Международное непатентованное название | Торговые названия, зарегистрированные в России | Действие | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Начало | Максимум | продолжительность |
| Ультракороткого действия (аналоги инсулина | Инсулин | Хумалог | через 5-15 мин | через 1 -2 ч | 4-5 ч |
| | лизпро | | | | |
| | Инсулин аспарт | НовоРапид | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| человека) | Инсулин глулизин | Апидра | | | |
| Короткого действия | Инсулин растворимый человеческий генноинженерный | •Актрапид НМ<br>•Хумулин Регуляр<br>•Инсуман Рапид ГТ<br>•Биосулин Р<br>•Инсуран Р<br>•Генсулин Р<br>•Ринсулин Р<br>•Росинсулин Р<br>•Хумодар Р | через 20-30 мин | через 2-4 ч | 5-6 ч |
| Средней продолжительности действия* | Изофанинсулин человеческий генноинженерный* | Протафан НМ<br>• Хумулин НПХ<br>• Инсуман Базал ГТ<br>• Инсуран НПХ<br>•Биосулин Н<br>•Генсулин Н<br>• Ринсулин НПХ<br>•Росинсулин Р<br>•Хумодар Б | через 2ч | через 6-10ч | 12-16 ч |
| Длительного действия (аналоги инсулина человека) | Инсулин гларгин | Лантус | через 1-2ч | не выражен | до 24 ч |
| | Инсулин дете-мир | Левемир | | | |
| Смеси** инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов* | Инсулин двухфазный человеческий генноинженерный | • Хумулин МЗ<br>• Инсуман Комб 25<br>• ГТ Биосулин 30/70<br>• Генсулин МЗО<br>• Хумодар К25 | Такие же, как у инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов, т. е. в смеси они действуют раздельно | | |
| Смеси*** ультракоротких аналогов инсулина и протаминированных аналогов инсулина* | Двухфазный инсулин лизпро | • Хумалог Микс 25<br>• Хумалог Микс 50# | Такие же, как у аналогов инсулина ультракороткого действия и НПХ инсулинов, т. е. в смеси они действуют раздельно | | |
| | Двухфазный инсулин аспарт | •НовоМикс 30<br>•НовоМикс 50<br>•НовоМикс 70 | | | |

*Перед введением следует тщательно перемешать.
** Первая цифра - доля инсулина короткого действия, вторая цифра - доля НПХ-инсулина.
*** Первая цифра - доля аналога инсулина ультракороткого действия, вторая цифра - доля протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия.

## Характеристика сахароснижающих препаратов

| Группа препаратов | Международное непатентованное название | Торговые названия, зарегистрированные в России (выпускаемые дозы, мг) | Суточная доза (мг) | Кратность приема (раз/ сутки) | Длительность действия (часы) |
|---|---|---|---|---|---|
| Производные сульфонилмо | Глибенкламид микронизированны | • Манинил (1,75; 3,5) | 1,75 - 14 | 1 -2 | 16 16-24 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| чевины | й | | | | |
| | Глибенкламид немикронизированный | • Манинил (5)<br>• Глибенкламид (5)<br>• Глибенкламида таблетки 0,005 г (5) | 2,5-20 | 1 -2 | 16 16-24 |
| | Гликлазид | • Глидиаб (80)<br>• Гликлазид-Акос (80)<br>• Диабефарм (80)<br>• Диатика (80)<br>• Диабинакс (20; 40; 80) | 80-320 | 1 -2 | 16 16-24 |
| | Гликлазид с модифицированным высвобождением | Диабетон МВ (30)<br>Глидиаб МВ (30)<br>Диабефарм МВ (30)<br>Гликлада (30)<br>Диабеталонг (30) | 30-120 | 1 | 24 24 |
| | | Амарил (1; 2; 3; 4)<br>Глемаз (4)<br>Глюмедекс (2)<br>Меглимид (1; 2; 3; 4; 6)<br>Глимепирид (2; 3)<br>Глимепирид-Тева (1; 2; 3) | 1 – 8 | 1 | 24 24 |
| | Гликвидон | Глюренорм (30) | 3-180 | 1 - 3 | 8-12 |
| | Глипизид с контролируемым высвобождением | Глибенез ретард (5; 1 0) | 5-20 | 1 | 24 |
| Глиниды | Репаглинид | НовоНорм (0,5; 1; 2) | 0,5 – 16 | 3-4 | 3-4 |
| (меглитиниды) | Натеглинид | Старликс (60; 120; 180) | 120-480 | 3-4 | 3-4 |
| Бигуаниды | | Сиофор (500; 850; 1 000)<br>Глюкофаж (500; 850; 1000)<br>Багомет (500; 850)<br>Глиформин (250; 500; 850; 1000)<br>Глиформина таблетки (250)<br>Метфогамма (500; 850; 1000)<br>Метформин (500)<br>Метформин-Рихтер (500; 850)<br>Метоспанин (500)<br>НовоФормин (500; 850)<br>Форметин (500; 850; 1000)<br>Формин Плива (850; 1000)<br>Софамет (500; 850)<br>Ланжерин (500; 850; 1000) | 500-3000 | 1 -3 | 8-12 |
| Тиазолидинд | Пиоглитазон | •Актос (15; 30; 45) | 15-45 | 1 | 16-24 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ионы (глитазоны) | | • Диаб-Норм (15; 30)<br>• Пиоглар (15; 30; 45)<br>• Пиоглит (15; 30)<br>• Астрозон (30)<br>• Амальвия (15; 30)<br>• Диаглитазон (1 5; 30; 45) | | | |
| | Росиглитазон* | •Авандия (1; 2; 4; 8)<br>• Роглит (2; 4; 8) | 2-8 | 1 - 2 | 12-24 |
| Агонисты рецепторов глюкагонопо добного пе-тида – 1 | Эксенатид | Баета (5, 1 0 мкг), для п/к инъекций | 10-20 мкг | 2 | 12 |
| | Лираглутид | Виктоза (0,6; 1,2; 1,8), для п/к инъекций | 0,6 - 1,8 | 1 | 24 |
| Ингибиторы дипептидилп епти-дазы-4 (глиптины) | Ситаглиптин | Янувия (25; 50; 100) | 25-100 | 1 | 24 |
| | Вилдаглиптин | Галвус (50) | 50-100 | 1 -2 | 16-24 |
| | Саксаглиптин | Онглиза (2,5; 5) | 5-10 | 1 | 24 |
| Ингибиторы а-глюкозидаз | Акарбоза | Глюкобай (50; 100) | 150-300 | 3 | 6-8 |
| Комбинированные препараты | Глибенкламид + метформин | • Глибомет (2,5/400)<br>• Глюкованс (2,5/500; 5/500)<br>Багомет Плюс (2,5/500; 5/500)<br>Глюкофаст (2,5/400) | | 1 -2 | 16-24 |
| | Гликлазид + метформин | Глимекомб (80/400) | - | 1 -2 | 16-24 |
| | Росиглитазон + метформин* | Авандамет (1 /500; 2/500; 2/1000; 4/1000) | - | 1 -2 | 12-24 |
| | Глимепирид+ росиглитазон* | Авандаглим (4/4; 4/8) | - | 1 | 24 |
| | Вилдаглиптин + метформин | Галвус Мет (50/500; 50/850; 50/1000) | - | 1 -2 | 16-24 |
| | Ситаглиптин + метформин | Янумет (50/500; 50/850; 50/1000) | - | 1 -2 | 24 |

## Тиреотоксический криз

Тиреотоксический криз - редкий, но опасный для жизни синдром, проявляющийся резким увеличением выраженности симптомов тиреотоксикоза у больных диффузным или узловым токсическим зобом.

Лечение проводят в реанимационном отделении. Для блокирования синтеза тиреоидных гормонов назначают пропилтиоурацил по 1200-1500 мг в сутки, тиамазол – 120 мг в сутки через гастроинтестинальный зонд или ректально. Для предотвращения выброса тироксина и трииодтиронина назначают раствор Люголя по 8 капель каждые 6 часов или лития карбонат по 300 мг каждые 6 часов. Для уменьшения гиперактивности симпатоадреналовой системы применяется пропранолол по 40-120 мг 4 раза в сутки.

Для купирования относительной надпочечниковой недостаточности назначают гидрокортизон внутривенно по 50-100 мг каждые 6 часов.

**Гипотиреоидная кома**

Гипотиреоидная кома – ургентное, крайне тяжелое состояние в исходе длительного декомпенсированного гипотиреоза.

Лечение проводят в реанимационном отделении. Левотироксин натрия вводят внутривенно капельно в дозе 300-1000 мкг в сутки. При отсутствии препарата для внутривенного введения левотироксин вводится внутрь через зонд. Одновременно внутривенно капельно каждые 6 часов вводится гидрокортизон по 50-100 мг в сутки. Вводят также плазмозаменители, 5% раствор глюкозы.

**Клиническая фармакология тиреоидных гормонов**

Для заместительной терапии гипотиреоза назначается левотироксиннатрия в дозе 1,6 – 1,8 мкг на кг массы тела в сутки. У пациентов старше 50 лет и или с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями лечение начинают с 25 мкг в сутки. У беременных при впервые выявленном гипотиреозе сразу назначается полная доза. Одновременный прием фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, рифампицина, сертралина, хло-рохина, холестирамина, сульфата железа, сукральфата и антацидов может потребовать увеличение дозы левотироксина. Доза левотироксина может уменьшаться с возрастом.

**Фармакодинамика**

Тиреоидные гормоны оказывают положительное хроно - и инотропное действие на миокард, увеличивают потребность миокарда в кислороде, активируется глюконеогенез, гликогенолиз, стимулируется метаболизм, эритропоэз.

**Фармакокинетика**

Тиреоидные гормоны хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Пища уменьшает их всасывание. В кровеносном русле связь с белками у тироксина около 99,96%, трииодтиронина всего 0,4%, чем объясняется более быстрое наступление его эффекта. Период полувыведения увеличивается при тиреотоксикозе и уменьшается при гипотиреозе. Период полувыведения левотироксина составляет 6-7 суток, максимум действия наступает через 9-10 суток, продолжительность действия 10-15 суток.

**Клиническая фармакология антитиреоидных средств.**

**Фармакодинамика**

Для угнетения синтеза тиреоидных гормонов применяют тионамиды. Они блокируют ключевой фермент, участвующий в синтезе тиреоидных гормонов – пероксидазу. Пропилтиоурацил тормозит периферическую конверсию тироксина в более активный трииодтиронин.

**Фармакокинетика**

Тионамиды хорошо и быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, биодоступность тиамазола и пропилтиоурацила составляет 80-90%, продолжительность действия -24 часа. Тиреостатики накапливаются в щитовидной железе, метаболизируются в печени, выводятся через кишечник.

Пропилтиоурацл в меньшей степени проникает через плаценту и в грудное молоко.

При тиреотоксикозе назначают тиамазол от 15-20 мг до 30-40 мг в сутки. Наиболее грозным осложнением применения тионамидов является агранулоцитоз. Необходимо предупредить пациента о том, что при повышении температуры и или появления болей в горле он должен обратиться к врачу.

Тионамиды усиливают действие антикоагулянтов, нарушают выведение теофиллина, повышают риск развития побочных эффектов бетаадреноблокаторов, сердечных гликозидов. Необходимо избегать одновременного назначения препаратов, также способных вызывать лейкопению.

**Тестовые задания для контроля конечного уровня знаний**
**Выберите один или несколько правильных ответов**

1. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ:
1) гепатотоксичность;
2) увеличение массы тела;
3) сердечная недостаточность;
4) задержка жидкости в организме.

2. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИГЛИТОЛА:
1) гипогликемия;
2) метеоризм;
3) повышение аппетита;
4) диарея.

3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ТИАМАЗОЛА:
1) лактация;
2) беременность;
3) гранулоцитопения;
4) латентный тиреотоксикоз.

4. ЭФФЕКТЫ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ:
1) активируется деятельность дыхательного центра;
2) увеличивается количество катехоламиновых рецепторов в миокарде;
3) увеличивается резорбтивные процессы в костной ткани;
4) активируется гликогенолиз.

5. ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ КИШЕЧНУЮ АБСОРБЦИЮ ЛЕВОТИРОКСИНА:
1) карбамазепин;
2) рифампицин;
3) сертралин;
4) железа сульфат.

6. САХАРОСНИЖАЮЩИЙ ЭФФЕКТ ГЛИКЛАЗИДА ОСЛАБЛЯЮТ:
1) пероральные контрацептивы;
2) салицилаты;
3) тиазидные диуретики;

4) ноотропы.

7. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ЙОДА:

1) повышенная чувствительность к иодидам;

2) острый бронхит;

3) туберкулез легких;

4) отек легких.

8. ИНСУЛИНЫ УЛЬТРАКОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ:

1) инсулин гларгин;

2) инсулин детемир;

3) инсулин растворимый (человеческий – генноинжерный );

4) инсулин лизпро.

9. САХАРОСНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА, НЕ ВЛИЯЮЩИЕ НА МАССУ ТЕЛА:

1) инкретиномиметики;

2) аналоги амилина;

3) ингибиторы дипептидил- пептидазы IV – типа;

4) тиазолидиндионы.

10. ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ИНСУЛИНА:

1) сахарный диабет типа 1;

2) кетоацидотическая кома;

3) беременность у больных с сахарным диабетом 2 типа;

4) гипогликемическая кома.

**Эталоны ответов**

**1**-1, 2, 3, 4; **2**- 2; 3-1, 2 ,3; 4 -3; **5**- 4; **6**- 2, 3; **7** - 1; **8** -3, 4; **9**- 2; **10** – 1, 2, 3

## Ситуационные задачи

1. Пациентка 29 лет, с сахарным диабетом 2 типа принимает манинил по 3,5 мг 2 раза в сутки. Пациентка планирует беременность. Ваша тактика

2. В отделение интенсивной терапии доставлен пациент 55 лет с жалобами на слабость, чувство голода, обильное потоотделение. В анамнезе сахарный диабет 2 типа в течение 17 лет. По поводу сахарного диабета принимает манинил по 15 мг в сутки с хорошим клиническим эффектом. В последние несколько недель отмечает усиление потливости, чувство голода. Диету соблюдает, питание дробное. При осмотре кожные покровы влажные, выраженная дрожь. Гликемия - 2.5 ммоль/л. В общем анализе мочи: удельный вес 1008, белок -0,33 промилле. Причина возникновения гипогликемии у пациента? Ваша тактика.

3. Пациент К. 65 лет обратился с жалобами на головную боль, снижение гликемии до 3,0-2,8 ммоль/л при самоконтроле. Страдает сахарным диабетом 2 типа около года. Принимал манинил по 3,5 мг 2 раза в день с хорошим клиническим эффектом. При расспросе пациента выяснилось, что по поводу ишемической болезни сердца кардиолог назначил какое-то лекарственное средство, названия которого пациент не помнит. Какой лекарственный препарат, назначенный кардиологом, может маскировать симптомы гипогликемии?

4. На консультации у эндокринолога беременная А., 25 лет. Жалобы на раздражительность, потливость, плаксивость. При осмотре состояние пациентки удовлетворительное, кожные покровы влажные, тоны сердца ясные, частота сокращений- 110 в минуту, АД 130/80 мм рт ст. Щитовидная железа мягко-эластической консистенции, подвижная, безболезненная. По данным ультразвукового исследования объем щитовидной железы – 20 мл, снижение эхогенности ткани щитовидной железы. В крови определяется уровень тиреотропного гормона гипофиза - 0,01мМе/л, и свободного тироксина – 43 пмоль/л. Поставить диагноз. Выбрать препарат для лечения данного состояния, учитывая беременность. Возможные побочные эффекты выбранного лекарственного препарата.

5. У больной В., 45 лет, с диагнозом сахарного диабета 2 типа, принимающей манинил по 5-10 мг в день, акарбозу по 300 мг в день, на фоне длительного перерыва в приеме пищи возникла гипогликемия. Несмотря на то, что пациентка съела 50 г печенья, выпила сладкого чая, гипогликемия усугубляется. Объясните неэффективность коррекции гипогликемии. Как купировать гипогликемию?

6.Пациентка К. 70 лет страдает гипертонической болезнью около 5 лет. Принимает лозартан по 50 мг 2 раза в день, гидрохлоротиазид по 25 мг в день. Месяц назад выявлен сахарный диабет, который компенсируется соблюдением диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов. Оцените клиническую ситуацию. Необходимо ли изменение терапии артериальной гипертонии.

7. У больного К., 57 лет сахарный диабет 2 типа. Принимает метформин по 1,0 2 раза в день. Больному предстоит артериография. Определите тактику ведения больного и обоснуйте ответ.

8. На приеме у эндокринолога больной сахарным диабетом. Сахарный диабет 2 типа выявлен 1 месяц назад. На фоне соблюдения диеты с ограничением углеводов сохраняется гипергликемия натощак и постпрандиальная в пределах 7-9 ммоль/л. Эндокринолог назначил сахароснижающий препарат с быстрым началом действия и короткой продолжительностью, учитывая характер его деятельности (разъезды, питание нерегулярное). Какой препарат назначен эндокринологом? Особенности фармакодинамики и фармакокиинетики этого препарата.

9. На приеме у эндокринолога больной С., 75 лет, с впервые выявленным сахарным диабетом. Масса тела 70 кг, рост 170 см. Гликемия натощак - 7,8 ммоль/л, постпрандиальная гликемия - 12 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации 60 мл/ мин. Больной страдает ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией, по поводу которых принимает бисопролол по 10 мг в день, индапамид по 1,5 мг утром. А также по поводу болей в суставах периодически принимает ацеклофенак. Назначить пациенту сахароснижающий препарат, который не связывается с белками плазмы крови, при приеме, которого не изменяется масса тела и низкая частота гипогликемии.

10. Больная А., 50 лет, обратилась с жалобами на общую слабость,

жажду, частое мочеиспускание, кожный и генитальный зуд. При осмотре обращает внимание ожирение, вес 86 кг, рост - 168 см, содержание глюкозы в крови 10 ммоль/л, а в моче 1% сахара, реакция на ацетон – отрицательная.

Ваш диагноз? Назначить сахароснижающую терапию.

**Эталоны ответов**

1. Планирование беременности, идеальная компенсация за 3-4 месяца до зачатия. Назначения: диета с исключением легкоусвояемых углеводов, генно-инженерные человеческие инсулины, фолиевая кислота, иодид калия.

2. Гипогликемия возникла на фоне развития осложнения заболевания - диабетической нефропатии iv стадии. При гипогликемии следует напоить пациента сладким чаем. Отменить манинил, назначить глюренорм под контролем гликемии.

3. β - адреноблокаторы.

4. Диффузный токсический зоб легкой степени. Пропилтиоурацил.

5. Акарбоза замедляет всасывание углеводов в кишечнике. Прием таблетированной глюкозы перорально, но не сахарозы.

6. Учитывая негативное влияние гидрохлортиазида на углеводный обмен, рекомендуется заменить его на метаболически нейтральный диуретик (индапамид).

7. Контрастные вещества при проведении артериографии могут вызвать острую почечную недостаточность. Отменить метформин за 48 часов до артериографии, возобновить прием через 48 часов после окончания процедуры.

8. 1.Натеглинид 60 мг 3 раза в сутки. Натеглинид стимулирует первую фазу высвобождения инсулина, быстрое начало действия, короткая продолжительность действия, назначается перед каждым приемом пищи.

9. Вилдаглиптин.

10. Сахарный диабет 2 типа средней тяжести в стадии декомпенсации, ожирение 2 степени. Бигуаниды (метформин).

## 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ГЕМОСТАЗ

Заболевания нервной системы достаточно часто встречаются в клинической практике. Психотропные средства нашли широкое применение для лечения нарушений психоневрологической деятельности: психозов, неврозов и др., а также у психически здоровых людей для снятия тревоги, эмоционального напряжения, судорог. В последние годы появились новые подходы к пониманию механизмов психической деятельности и целенаправленного создания новых высокоэффективных психотропных препаратов.

У психофармакологических препаратов выделяют ряд особенностей клинико-фармакологического действия, которые отличают их от большинства числа средств, которые обладают в той или иной мере выраженным седативным, возбуждающим, снотворным свойствами.

В соответствии с выше изложенным, изучение клинической фармакологии психотропных препаратов с целью повышения эффективности терапии пациентов с психоневрологическими заболеваниями, является актуальным.

**Вопросы для самоподготовки**

1. Клиническая фармакология нейролептиков
2. Клиническая фармакология транквилизаторов
3. Клинико-фармакологическая характеристика антидепрессантов
4. Клиническая фармакология психостимуляторов
5. Клиническая фармакология снотворных средств
6. Фармакодинамика, фармакокинетика , показания для ноотропных средств
7. Клиническая фармакология седативных средств
8. Лекарственные взаимодействия с препаратами других групп
9. Методы оценки эффективности и безопасности препаратов

**Выписать рецепты:**

амитриптилин, буспирон, гидроксазин, золпидем, левадопа, хлорпромазин**,** диазепам, флуоксетин, тианептин, лития карбонат, фенобарбитал, натрия вальпроат, топиклон, кофеин, медазепам, натрия оксибутират, сульпирид, имипрамин, хлоратгидрал, миансерин

### Тестовые задания для контроля исходного уровня знаний

**Выбрать один правильный ответ**

1. НООТРОПНЫЙ ПРЕПАРАТ - ПРОИЗВОДНОЕ ГАММАОКСИ-МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ:

1) циннаризин;
2) пирацетам;
3) диазепам;

4) кофеин.

2. АНТИДЕПРЕССАНТЫ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ:

1) ингибиторы обратного захвата дофамина;

2) ингибиторы фосфодиэстеразы;

3) стимуляторы парасимпатической нервной системы;

4) антагонисты серотонина.

3. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АМИНАЗИНА:

1) брадикардия;

2) обострение бреда, галлюцинаций;

3) снижение артериального давления;

4) токсическое действие на почки.

4.КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ АНТИДЕПРЕССАНТОВ РАЗВИАЕТСЯ:

1) через 24 часа;

2) через 72 часа;

3) через 12 часов;

4) через 7-14 дней.

5. К ПРОИЗВОДНЫМ ГАМК ОТНОСИТСЯ:

1) ксантинол никотинат;

2) пирацетам;

3) ацефен;

4) кавинтон.

6. ТРАНКВИЛИЗАТОР СО СТИМУЛИРУЮЩИМ ЭФФЕКТОМ:

1) триоксазин;

2) ксанакс;

3) хлозепид;

4) нозепам.

7. ОСНОВНОЙ ЭФФЕКТ ДИФЕНИНА:

1) антиаритмический;

2) гипотензивный;

3) седативный;

4) антигистаминный.

8. К НООТРОПНЫМ ПРЕПАРАТАМ ОТНОСИТСЯ:

1) алпрозалам;

2) нифедипин;

3) медазипам;

4) пирацетам.

9. ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ С СИМПАТОЛИТИКАМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ:

1) усиливается;

2) не изменяется;

3) удлиняется;

4) снижается.

10. ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА ПРИМЕНЯЕТСЯ:

1) натрия оксибутират;

2) пирацетам;
3) амитриптилин;
4) гидроксазин.

**Эталоны ответов**

**1** –2; **2** – 4; **3** – 3; **4-** 4; **5** – 2; **6** – 1; **7** – 1; **8** – 4; **9** – 4; **10** –1

**Информационный блок**

**Нейролептики**

Нейролептики отличаются:

Наличием антипсихотической активности,

Способностью подавлять бред, галлюцинации, автоматизм и другие психопатологические синдромы,

Выраженным снотворным действием не обладают, но способствуют наступлению сна,

Усилением действия снотворных и других успокаивающих средств,

Потенциированием действия наркотиков, анальгетиков, местных анестетиков,

Ослаблением действия психостимулирующих препаратов,

Противорвотным, гипотензивным, антигистаминным эффектом

**Психостимуляторы**

Препараты этой группы ускоряют процессы мышления, устраняют усталость, сонливость. Их действие проявляется как у больных с пограничными астеническими состояниями, сопровождающимися вялостью и заторможенностью, так и у здоровых людей.

**Методы контроля за безопасностью**:

- мониторинг АД (повышение АД)
- мониторинг ЧСС (тахикардия, экстрасистолия)

**Противопоказания**

Возбуждение, артериальная гипертензия, шизофрения

**Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)**

Повышенная раздражительность, нарушение сна 125

**Антидепрессанты**

Принципы лечения антидепрессантами:

Антидепрессанты отличаются по клиническим эффектам. Так, у имипрамина и некоторых других антидепрессантов тимолептический эффект сочетается со стимулирующим, а у амитриптилина, флуацизина, кломипрамина, тримипрамина, доксепина более выражен седативный компонент. У мапротилина антидепрессивное действие сочетается с анксиолити-ческим и седативным. Ингибиторы МАО обладают стимулирующими свойствами. Пирлиндон, снимая симптоматику депрессии, проявляет ноо-тропную активность, улучшает «когнитивные» функции ЦНС.

Важное значение при выборе антидепрессанта имеет синдромологическая структура депрессии. При тоскливом и апатическом варианте депрессии показано назначение препаратов с преобладанием

стимулирующего действия, при тревожном варианте депрессии – препаратов с преобладанием седативного действия.

Терапевтическое действие антидепрессантов, как при пероральном, так и при парентеральном применении развивается постепенно и проявляется обычно через 3-10 и более дней после начала лечения.

**Соматорегулирующие эффекты антидепрессантов**

| Клинический эффект | Препараты |
|---|---|
| Антиноцептивный (способный повышать порог болевой чувствительности) | ТЦА, СИОЗС |
| Противоязвенный (способствует заживлению язвы) | ТЦА |
| Антибулемический (ослабление аппетита и нормализация пищевого поведения);<br>Антианоректический (усиление аппетита и нормализация пищевого поведения) | СИОЗС ТЦА, НаССА |
| Гепатотропный (редукция проявлений хронического гепатита) | Адеметионин, ТЦА, СИОЗС |
| Антидиуретический (повышение способности мочевого пузыря к растяжению) | ТЦА |

**Средства, влияющие на серотонинергическую передачу**

| Препараты | Точка приложения | Действие | Показания |
|---|---|---|---|
| Буспирон, | 5-HT1A-рецепторы | Частичные агонисты | Тревожность, депрессия |
| Суматриптан | 5-HT1D-рецепторы | Стимулятор | Мигрень |
| Метисергид, тразодон, рисперидон, кетансерин | 5-HT2A-и 5-HT2C-рецепторы | Блокаторы | Мигрень, депрессия, шизофрения |
| Ондансетрон | 5-HT3-рецепторы | Блокатор | Рвота, вызванная противоопухолевыми средствами |
| Флуоксетин, сертралин | Переносчик серотонина | Ингибиторы | Депрессия, невроз навязчивых состояний, паническое расстрой-ство, социофобия, пост-травматическое стрес-совое расстройство. |

**Нежелательные лекарственные реакции** трициклических антидепрессантов

- головная боль
- бессонница
- возбуждение
- сухость слизистых
- тахикардия
- диспепсические расстройства (тошнота, понос)

**Транквилизаторы (анксиолитики)**

Транквилизаторы – препараты, ослабляющие чувство страха, тревоги, внутреннего напряжения. Применяются в лечении невротических и пограничных состояний, нарушений сна, болезней сердечно-сосудистой системы. Вещества, не обладающие снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами, не снижающие внимание и работоспособность, получили название дневных транквилизаторов.

**Ноотропные средства**

Ноотропные средства - лекарственные вещества метаболического типа действия, способные активировать пластические процессы в цен-тральной нервной системе, улучшать энергетический статус нервных клеток, повышать их устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза, оказывать положительное влияние на высшие психические функции головного мозга - обучение, память, умственную деятельность.

**Показания к назначению**:

- острые церебральные нарушения
- хроническая церебральная недостаточность
- черепно-мозговые травмы
- в комплексной терапии энуреза у детей, неврастении
- задержка психического развития

**Классификация снотворных бензодиазепинов по продолжительности действия**

| Короткие (до 6-ти часов) | Средние (6-8 часов) | Длительные (7-8 часов) |
|---|---|---|
| Мидазолам<br>Т ½ 1.5-3.5 час. | Лоразепам<br>Т ½ 10-20 час. | Нитразепам Т ½ 18-34 час.<br>Феназепам |
| Триазолам<br>Т ½ 1.5-5.0 час. | Темазепам<br>Т ½ 8-12 час. | Диазепам Т ½ 20-70 час.<br>Флунитразепам Т ½ 20-30 час. |
| Бротизолам<br>Т ½ 5.0 час. | Эстазолам<br>Т ½ 15-18 час. | Флуразепам Т ½ 72-150 час |

**Помощь при отравлении снотворными средствами**

| Меры помощи | Лечебное воздействие |
|---|---|
| Детоксикация организма. Борьба с нарушениями дыхания. Борьба с нарушениями гемодинамики | Промывание желудка, солевое слабительное, форсированный осмотический диурез.<br>Гемодиализ.<br>Перитонеальный диализ.<br>Обменное переливание крови.<br>Удаление слизи из трахеи, вдыхание кислорода, кофеин<br>Кордиамин. Управляемое дыхание<br>Норадреналина гидротартрат, Строфантин, растворы электролитов<br>плазма внутривенно. |

**Сравнительная характеристика снотворных**

| Эффекты | Золпидем 10 мг | Зопиклон 7.5 мг | Бензодиазепины |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| Снотворный | ++ | ++ | ++ |
| Противосудорожный | - | + | ++ |
| Миорелаксирующий | - | + | ++ |
| Аксиолитический | - | + | ++ |
| Остаточные явления | - | - | ++ |
| Нарушения памяти | - | - | + |
| Влияние на дыхание | Возможно | Возможно | Подавляют |
| Толерантность | Низкий риск | Низкий риск | 4 дня-4 мес |
| Синдром отмены | Низкий риск | Низкий риск | Возможен |
| Изменение структуры сна | - | - | + |

**Тестовые задания для контроля конечного уровня знаний**
**Выберите один или несколько правильных ответов**

1. БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ АНКСИОЛИТИКИ:
1) диазепам;
2) буспирон;
3) медазепам;
4) феназепам.

2. «ДНЕВНЫЕ» АНКСИОЛИТИКИ:
1) диазепам;
2) буспирон;
3) медазепам;
4) феназепам.

3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ АНКСИОЛИТИКОВ:
1) анксиолитический;
2) противосудорожный;
3) психостимулирующий;
4) снотворный.

4. ОБЩИЕ ДЛЯ ФЕНАЗЕПАМА И ВАЛОКОРДИНА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ:
1) седативный;
2) анксиолитический;
3) снотворный;
4) миорелаксирующий.

5. ВРЕМЕННОЕ ПОВЫШЕНИЕ УМСТВЕННОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ВЫЗЫВАЮТ:
1) буспирон;
2) пирацетам;
3) кофеин;
4) мезокарб.

6. ПРИ НАРКОЛЕПСИИ (ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СОНЛИВОСТИ) ПРИМЕНЯЮТ
1) валокордин;
2) медазепам;
3) мезокарб;

4) магния сульфат.

7. УЛУЧШАЮТ ПАМЯТЬ И ОБУЧЕНИЕ ПРИ УМСТВЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1) валокордин;

2) медазепам;

3) пиритинол;

4) пирацетам.

8. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ ПРИМЕНЯЮТ

1) для временного повышения работоспособности;

2) при бессоннице;

3) при нарколепсии;

4) при сонливости.

9. НООТРОПНОЕ СРЕДСТВО

1) мезокарб;

2) пирацетам;

3) кофеин;

4) буспирон.

10. НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА ПРИМЕНЯЮТ

1) для улучшения памяти и обучения при умственной недостаточности;

2) для стимуляции работоспособности при утомлении;

3) для ускорения восстановления функций после инсультов и травм головного мозга;

4) для снижения агрегации тромбоцитов.

**Эталоны ответов**

**1** -1,3,4; **2** – 2, 3; **3** – 1, 2, 4; **4** – 1, 3, 5; **5** – 3, 4; **6** - 3; **7** – 3, 4; **8** – 1, 3; **9** – 2; **10** – 1, 3

## Ситуационные задачи

**1.** Пациент З., 26 лет, с диагнозом невроз навязчивых состояний, принимает транквилизатор, который обладает выраженным снотворным действием. Трудовая деятельность требует повышенного внимания. Выберите препарат, обладающий наименьшим снотворным действием. Противопоказания для назначения транквилизаторов?

**2.** Женщина 35 лет доставлена в отделение скорой помощи линейной бригадой в коматозном состоянии. Кожные покровы бледные, цианотичные, холодные на ощупь. Зрачки расширены, реакция на свет ослаблена, дыхание поверхностное, пульс нитевидный, АД 60 и 30 мм рт. ст. Из анамнеза: страдает шизофренией, лечится амбулаторно, принимает аминазин. В последние два дня самовольно увеличила дозу препарата. В день поступления в стационар снизилось артериальное давление, развилась гипотермия, атаксия, дизартрия, снижение мышечного тонуса. Перечисленные явления нарастали в течение нескольких часов, родственники вызвали скорую помощь. Установите диагноз. Окажите неотложную помощь.

**3.** У пациентки С., 24 лет, эндогенная депрессия. Был назначен, после приема препарата появились головокружение, сонливость, парестезии, тремор рук, нарушения сердечного ритма. Какой антидепрессант

предпочтительнее в данной ситуации? Основные показания для назначения антидепрессантов.

**4.** Больной А., 36 лет с паническими расстройствами, был назначен из группы СИОЗС. Развивается ли привыкание к препаратам данной группы? Какой препарат активнее тормозит обратный захват серотонина?

**5.** Для лечения депрессии, пациенту Г., 45 лет назначен мапротилин. Объясните механизм действия препарата. Какие побочные действия могут развиться при применении данного препарата? Обоснуйте свой ответ.

**6.** Пациенту 50 лет, страдающему сахарным диабетом, предстоит назначить антидепрессанты для лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Показаны ли трициклические антидепрессанты при лечении ПТСР у лиц с сахарным диабетом?

**7.** Больную 30 лет, с 18-летнего возраста беспокоят периодически повторяющиеся приступы интенсивной головной боли пульсирующего характера, локализующиеся в правой глазнично-лобно-височной области, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, плохой переносимостью яркого света и громких звуков. Подобные приступы наблюдались у матери и сестры больной. Объективно: в момент приступа наблюдается диффузная гиперестезия при прикосновении к коже головы, лица, выраженная болезненность в мышцах шеи, черепа, напряжение их при пальпации. Очаговые неврологические изменения не выявляются. На реоэнцефалограмме в момент приступа выявляются гипотония артерий и вен, выраженное затруднение артериального и венозного кровотока, максимально выраженное справа. Возможные препараты для купирования приступа?

**8.** Больной 50 лет, жалуется на приступообразные интенсивные, внезапные и кратковременные боли в правой щеке и подбородочной области, напоминающие удар электрическим током. Болевые приступы провоцируются разговором, жеванием.

Объективно: в момент приступа возникают спазм щечной и подбородочных мышц справа – болевой тик, слезотечение, гиперемия лица. Выявляется болезненность при надавливании в точках выхода II-III ветвей тройничного нерва на лице, гиперестезии в зоне иннервации II-III ветвей V нерва.

Назначить лечение.

**9.** У больного в 15 лет появились повторяющиеся непрерывные подергивания мышц рук, ног. Подобным заболеванием страдают два его брата. Очаговых неврологических симптомов не выявляется. На ЭЭГ обнаруживают повторяющиеся генерализованные пики и комплексы "пик – волна". Ваш диагноз? Препараты для лечения заболевания.

**10.** У больного с острой черепно-мозговой травмой (субдуральной гематомой) в течение часа непрерывно наблюдались эпилептические приступы, в промежутках между которыми больной не приходил в сознание. Приступы начались с медленного сгибания рук и ног, поворота глазных яблок и лица влево, в последующем развились быстрые судороги рук и ног, мимических мышц лица, затрудненное дыхание, появилась пена изо рта. Ваш

клинический диагноз? Назначьте противосудорожные средства .

**Эталоны ответов**

1. Оксазепам. Миастения.

2. Интоксикация аминазином тяжелой степени вследствие передозировки препарата. Неотложная помощь: 1. Промывание желудка, введение солевого слабительного, обволакивающих веществ - взбитого белка, молочной сыворотки, растительного масла. 2. При нарушении дыхания - ингаляция О2 с одновременным медленным внутривенным введением 0,5% - 10 мл бемегрида. 3.Для устранения коллапса -1 мл 1% фенилэфрин под-кожно, при неэффективности 30 - 40 мг преднизолона внутривенно.

3. Амитриптилин не вызывает обострения бреда, галлюцинаций и другой продуктивной симптоматики, которая может наблюдаться при применении антидепрессантов.

4. Длительное применение сертралина приводит к снижению числа серотониновых рецепторов. Активнее тормозит обратный захват серотонина пароксетин.

5. При приеме амитриптилина и имипрамина нарушение аккомодации более выраженное. Возможные побочные явления – сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания.

6. Антидепрессанты (тимоаналептики) не показаны, т.к. повышение симпатической активности в результате применения данных лекарственных средств, способствует увеличению уровня глюкозы в крови.

7. Мигрень, простая форма (без ауры). Показаны препараты спорыньи, серотонические средства.

8. Невралгия II- III ветвей тройничного нерва справа. Лечение включает: антиконвульсанты, производные ГАМК, антидепрессанты.

9. Юношеская миоклоническая эпилепсия. Препараты выбора: вальпроат натрия, клоназепам

10. Острая закрытая черепно-мозговая травма, субдуральная гематома, тонико-клоничекий эпилептический статус. Препараты для противосудорожной терапии диазепам или лоразепам под контролем ЭЭГ.

## Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на гемостаз

Актуальность темы продиктована тем, что тромбозы, тромбоэмболические и геморрагические синдромы оказывают существенное влияние на течение и исход многих заболеваний в клинике внутренних и инфекционных болезней, акушерстве и гинекологии, хирургии и педиатрии (ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и др.). В то же время арсенал препаратов, действующих на систему гемостаза достаточно широк, лекарственные средства этой группы обладают различными (часто противоположными) механизмами действия, фармакокинетическими параметрами и требуют квалифицированного подхода к их выбору в

зависимости от вида и степени нарушения коагуляционного или тромбоцитарного гемостаза. В соответствии с выше изложенным, знание особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств (ЛС), влияющих на систему гемостаза, позволит рационально применять их при широком спектре заболеваний.

**Вопросы для самоподготовки**

1. Этапы свертывания крови, ключевые факторы коагуляции.
2. Показатели коагулограммы в норме и при патологии.
3. Классификация лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза.
4. Фармакодинамика и фармакокинетика прямых и непрямых антикоагулянтов, особенности назначения, показания, эффект “отмены”; особенности низкомолекулярных гепаринов; лабораторный контроль терапии.
5. Фармакодинамика и фармакокинетика фибринолитиков, показания к назначению, индивидуальные особенности препаратов.
6. Ингибиторы фибринолиза.
7. Фармакодинамика и фармакокинетика тромбоцитарных антиагрегантов, показания к назначению, индивидуальные особенности препаратов.
8. Осложнения при назначении средств, влияющих на гемостаз.

**Выписать рецепты**:

Ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин, гепарин нефракционированный, эноксапарин натрий, варфарин, фенилин, стрептокиназа, тенектеплаза, алтеплаза, этамзилат, гепариновая мазь, дипиридамол, аминокапроновая кислота, губка гемостатическая коллагеновая, фондапа-ринукс, тикагрелор, ривароксабан, дабигатран, бивалирудин, диосмин

**Тестовые задания для контроля исходного уровня знаний**

1. ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ КРАТКОВРЕМЕННОЙ (НЕ БОЛЕЕ 10 ДНЕЙ) ТЕРАПИИ НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫМ ГЕПАРИНОМ:

1) остеопороз;
2) желудочно-кишечное кровотечение;
3) тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
4) отеки лодыжек.

2. ЭПТИФИБАТИД БОЛЬНЫМ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ВЫСОКОГО РИСКА (ПО КЛАССИФИКАЦИИ BRAUNWALD-HAMM) ДОЛЖЕН НАЗНАЧАТЬСЯ (если планируется чрескожное вмешательство):

1) внутривенно;
2) перорально;
3) ректально;
4) любым из указанных выше путей введения.

3. ВИКАСОЛ МОЖЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ:

1) нефракционированного гепарина;

2) эноксапарин натрия;
3) варфарина;
4) стрептокиназы.

4. АЛЬТЕРНАТИВОЙ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА МОЖЕТ ВЫСТУПАТЬ:
1) клопидогрел
2) нефракционированный гепарин
3) фраксипарин натрий;
4) дипиридамол;

5. ЭТАМЗИЛАТ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ КАПИЛЛЯРНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА СИЛЬНО ВАСКУЛИЗИРОВАННЫХ ТКАНЯХ МОЖЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ:
1) за 1 час до начала операции;
2) во время операции;
3) после операции в течение нескольких дней;
4) все вышеуказанные ответы правильные.

6. ВАРФАРИН МОЖНО НАЗНАЧАТЬ:
1) в I триместре беременности;
2) во II триместре беременности;
3) в течение всей беременности;
4) кормящим матерям.

7. ТЕРАПИЯ НЕПРЯМЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (БЕЗ НАЛИЧИЯ ИСКУССТВЕННЫХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА) В ВОЗРАСТЕ ДО 70 ЛЕТ АДЕКВАТНА ЛИШЬ ТОГДА, КОГДА ПОКАЗАТЕЛЬ МНО НАХОДИТСЯ В ПРЕДЕЛАХ:
1) 0.5-1.0;
2) 1.0-1.5;
3) 2.0-3.0;
4) 3.5-4.5.

8. ПЕРВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ОБРАТИМЫЙ АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ АДФ:
1) фондапаринукс;
2) тикагрелор;
3) бивалирудин;
4) дабигатран.

9. ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, ПОЛНАЯ ДОЗА КОТОРОГО МОЖЕТ ВВОДИТЬСЯ ВНУТРИВЕННО БОЛЮСОМ:
1) стрептокиназа;
2) урокиназа;
3) тенектеплаза;
4) алтеплаза.

10. ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО

ИНСУЛЬТА РЕКОМЕНДОВАНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ:

1) аспирин;

2) ибупрофен;

3) гипотиазид

4) кетопрофен

**Эталоны ответов:**

**1** - 2; **2** - 1; **3** - 3; **4** -1; **5** - 4; **6** - 4; **7** - 3; **8** - 2; **9** - 3; **10** - 1

**Информационный блок**

**Показания к применению коагулянтов**:

при чрезмерном снижении протромбинового индекса, при выраженной К-витаминной недостаточности, обусловленной:

1) кровотечением из паренхиматозных органов;

2) процедурой заменного переливания крови, если переливали консервированную кровь

а также при:

3) длительном применении антагонистов витамина К - аспирина и НПВС (нарушающих агрегацию тромбоцитов)

4) длительном применении антибиотиков широкого спектра действия (ампициллина, тетрациклина, аминогликозидов, фторхинолонов)

5) применении сульфаниламидов

6) профилактике геморрагической болезни новорожденных

7) длительной диарее у детей

8) муковисцидозе

9) передозировке антикоагулянтов непрямого действия

10) желтухах, гепатитах, а также после ранений, кровотечений (геморрой, язва, лучевая болезнь)

11) подготовке к хирургической операции и в постоперационном периоде.

Эффекты могут быть ослаблены при одновременном назначении антагонистов викасола: ацетилсалициловая кислота, НПВС, ПАСК, непрямые антикоагулянты группы неодикумарина.

**Показания к применению гепаринов**:

1) при острых тромбозах, тромбоэмболиях (острый инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии, почечных вен, илеоцекальных сосудов), тромбоэмболия у беременных

2) при работе с аппаратами искусственного кровообращения, искусственной почки и сердца

3) в лабораторной практике

4) при ожогах и обморожениях (улучшение микроциркуляции)

5) при лечении больных в начальных стадиях ДВС-синдрома (при молниеносной пурпуре, тяжелом гастроэнтерите)

6) при лечении больных бронхиальной астмой, ревматизмом, а также в комплексной терапии больных гломерулонефритом

7) при проведении экстракорпорального гемодиализа, гемосорбции и

форсированного диуреза

8) при гиперальдостеронизме

9) в комплексе лечебных мероприятий у больных атеросклерозом

**Побочные эффекты**:

1) развитие геморрагий, тромбоцитопения (30%)

2) головокружение, тошнота, рвота, анорексия, понос

3) аллергические реакции, гипертермия

**Подбор лечебной дозы нефракционированного гепарина**

- Первое введение внутривенно болюсом
- Одновременно начало постоянной внутривенной инфузии
- Определение АЧТВ через 6 часов после начала введения
- Изменение дозы в зависимости от достигнутого АЧТВ
- Измерение АЧТВ через 6 часов после каждого изменения дозы
- Измерение АЧТВ 1 раз в 24 часа, когда при 2-х последовательных определениях оно находится в терапевтическом диапазоне

| Заболевание | доза, мг/сут |
|---|---|
| Ишемический инсульт/ОНМК ( вторичная профилактика) | 50 |
| Мужчины с высоким сердечно-сосудистым риском | 75 |
| Артериальная гипертензия | 75 |
| Тяжелый стеноз сонной артерии | 75 |
| Стабильная стенокардия | 75 |
| Нестабильная стенокардия | 75 |
| Острый инфаркт миокарда | 160 |
| Острый ишемический инсульт | 160 |

**Контроль МНО на антикоагулянтах непрямого действия**

- Ежедневно, начиная со 2-ой или 3-й доз
- При терапевтических значениях МНО 2-3 раза в неделю
- При сохраняющемся стабильном МНО 1-2 недели 1 раз в месяц

- Более частая оценка МНО
- Появлении кровоточивости
- Болезни печени
- Интеркуррентные заболевания
- Начало применения лекарственных средств, взаимодействующих с антикоагулянтами непрямого действия
- Крупные изменения в диете и характере употребления алкоголя

**Тестовые задания для контроля конечного уровня знаний**

1. ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГЕМОСТАЗ:

1) абциксимаб;

2) рабепрозол;

3) ровамицин;

4) будесонид.

2. НЕПРЯМЫЕ КОАГУЛЯНТЫ:
1) викасол;
2) тромбин;
3) варфарин;
4) аминокапроновая кислота.
3. ПРЕПАРАТЫ ИЗ ГРУППЫ НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ:
1) викасол;
2) стрептокиназа;
3) фраксипарин;
4) ацетисалициловая кислота.
4. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЕПАРИНА:
1) повышение давления;
2) уменьшение диуреза; 3) геморрагии;
4) бронхоспазм.
5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА:
1) заболевания легких;
2) повышение агрегации тромбоцитов;
3) венозная тромбоэмболия;
4) клинически значимое активное кровотечение.
6. ВРЕМЯ НАЧАЛА ДЕЙСТВИЯ АЦЕНОКУМАРОЛА, ОПРЕДЕЛЯЕМОЕ ПО ВЛИЯНИЮ НА МНО:
1) 12-72 часа;
2) 8-10 часов;
3) 10-15 дней;
4) 30-45 минут.
7. ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ СОСТАВЛЯЕТ:
1) 17-21 час;
2) 2-3 часа;
3) 10-12 часа;
4) 34-36 часов.
8. ОРГАНЫ, ГДЕ ПРОТЕКАЕТ МЕТАБОЛИЗМ ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ:
1) печень;
2) почки;
3) кишечник;
4)легкие.
9. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ НАДРОПАРИНА КАЛЬЦИЯ:
1) противопоказано во всех триместрах;
2) возможно с осторожностью;
3) противопоказано в I и III триместрах;
4) противопоказано в I и II триместрах.
10. ПРИМЕНЕНИЕ ТИКЛОПИДИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:
1) противопоказано;

2) возможно, коррекции дозы не требуется;
3) возможно, но требуется снижение дозы;
4) только пациентам, ожидающим трансплантацию почки.

**Эталоны ответов**
**1**- 1; **2**- 1; **3**-3; **4**-3; **5** -4; **6**-2; **7**-1; **8** -1; **9**- 2; **10** -3 139

## Ситуационные задачи

1. У больной, 48 лет, затянувшийся пароксизм мерцательной аритмии (более 48 часов). В качестве подготовки к плановой ЭИТ(электроимпульсной терапии) проводится антикоагулянтная терапия варфарином в дозе 5 мг/сутки. Показатель МНО у пациентки в течение всего срока приема антикоагулянта – 1,5. Укажите длительность терапии варфарином до и после кардиоверсии и оцените адекватность дозы клинической ситуации.

2. Пациент, 50 лет, с дилатационной кардиомиопатией на фоне декомпенсации ХСН (IV ФК по NYHA) находится на постельном режиме в стационаре. На ЭКГ регистрируется синусовая тахикардия с частотой 110 в минуту; данные эхокардиографии: дилатация обоих желудочков и левого предсердия, пристеночные тромбы в полостях камер сердца не виазулизируются. Подберите терапию антикоагулянтами.

3. У пациента, 48 лет, в анамнезе – аллергия на прием салицилатов. Какие тромбоцитарные антиагреганты и в каких дозах можно ему назначить в рамках терапии стенокардии напряжения?

4. Пациенту, 69 лет, планируется проведение артропластики тазобедренного сустава. Предложите меры медикаментозной профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

5. Больная, 66 лет, длительно страдает хронической венозной недостаточностью нижних конечностей. В последнее время состояние с отрицательной динамикой, развились тяжелые трофические расстройства обеих голеней, сопровождающиеся воспалительными изменениями (покраснение кожи, болезненность тканей при пальпации). Какой препарат, влияющий на агрегацию тромбоцитов и улучшающий микроциркуляцию, повышающий тонус вен показан в данном случае?

6. Укажите группу препаратов, влияющих на гемостаз, прием которых во время беременности полностью противопоказан в связи с выявленным тератогенным действием и развитием кровотечений у плода.

7. Пациент, 49 лет, с острым коронарным синдромом, сопровождающимся подъемом сегмента ST, доставлен в стационар, в котором отсутствует кардиохирургическая служба. В анамнезе перенесенный 5 месяцев назад ишемический инсульт. Предложите наиболее рациональный режим проведения тромболитической терапии.

8. Больной, 36 лет, оперирован по поводу ревматического митрального стеноза IV стадии по А.Н. Бакулеву. Еще до вскрытия перикарда у больного отмечена тяжелая гипоксия: pH – 7,2, оксигемоглобин венозной крови - 60 %, резкий цианоз рук и лица. В конце операции pH – 7,18, оксигемоглобин –

25%, фибриноген не определяется, фибринолитическая активность – 100%, на тромбоэластограмме – полный лизис сгустка. Во время операции кровопотеря составляла 700 мл. Через 25-30 минут после операции из плевральной полости удалено одномоментно 650 мл крови, началось прогрессивное падение АД. При реторакотомии обнаружено 500 мл крови в плевральной полости, сгустков не видно, края раны иммобилизированы, кровотечения из ран сердца нет. Общая кровопотеря 1850 мл, восстановлена переливанием цитратной крови (2500 мл) с восьмидневным сроком хранения. Больному перелито 625 мл сухой концентрированной плазмы. Указать препараты выбора для лечения фибринолитического кровотечения.

9.Пациент, 61 год, в течение 5 месяцев получает тиклопидин 250 мг 2 раза в сутки в качестве антиагрегантной терапии стабильной ИБС. В общем анализе крови, взятом сегодня, содержание нейтрофилов составило $1.0 \cdot 10^9$/л. Укажите возможную причину, обусловившую такое содержание нейтрофилов в периферической крови, и предложите дальнейшую тактику.

10.Больному, 57 лет, страдающему ИБС и постоянной (более трех лет) мерцательной аритмией участковый врач увеличил дозу ацетисалициловой кислоты с 75 до 325 мг/сутки однократно внутрь. Оцените тактику терапевта. Показаны ли пациенту непрямые антикоагулянты?

**Эталоны ответов**

1. Варфаринотерапия: до кардиоверсии – 3 недели, после – 4 недели; целевое МНО – 2,0-3,0.

2. Эноксапарин натрий п/к 0,2-0,4 мл 1 р/сутки в течение всего периода постельного режима.

3. Тиклопидин 250 мг 2 р/сутки или клопидогрел 75 мг 1 р/сутки неопределенно долго.

4. НФГ 3500 ЕД 3 р/сутки или эноксапарин натрий п/к 40 мг за 12 часов до операции, затем та же доза 1 раз в сутки в послеоперационном периоде.

5. Диосмин внутрь по 400мг 2 р/сутки.

6. Непрямые антикоагулянты.

7. Тромболитическая терапия не показана.

8. НФГ, свежезамороженная плазма, апротинин.

9. Побочное действие тиклопидина; отмена препарата и назначение ацетисалициловой кислоты 75-100 мг/сутки.

10. Тактика правильная; непрямые антикоагулянты используются для вторичной профилактики инсульта у пациентов с высоким риском эмболических осложнений.

## 5. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

### 5.1. Основная литература

1. Веселов, С.В. Лекарственные препараты. Практикум для ординаторов клинических кафедр [Электронный ресурс]: учебное пособие / Веселов С.В., Колгина Н.Ю. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 216 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446652.html
2. Клиническая фармакология [Электронный ресурс]: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 976 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428108.html

### 5.2. Дополнительная литература

1. Чучалин, А.Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания [Электронный ресурс] / А.Г. Чучалин - Москва: Литтерра, 2013. - 872 с. - ЭБС «Консультант студента» - Режим доступа: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423500849.html
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа [Электронный ресурс] / под ред. А.С. Лопатина. - Москва: Литтерра, 2011. - 816 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090326.html
3. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты [Электронный ресурс]: руководство / под ред. В.Г. Кукеса - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 432 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970409725.html

### 5.3. Информационно-телекоммуникационные ресурсы сети «Интернет»

1. Образовательный портал ФГБОУ ВО «МГТУ» - https://mkgtu.ru/
2. Официальный сайт Правительства Российской Федерации - http://www.government.ru
3. Информационно-правовой портал «Гарант» - http://www.garant.ru/
4. Научная электронная библиотека www.eLIBRARY.RU - http://elibrarv.ru/
5. Электронный каталог библиотеки - http://lib.mkgtu.ru:8004/catalog/fol2;
6. Единое окно доступа к образовательным ресурсам - http://window.edu.ru/
7. Федеральная электронная медицинская библиотека - http://www.femb.ru/
8. Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России - https://www.edu.rosminzdrav.ru/
9. Социальная сеть для врачей - https://vrachivmeste.ru/

10. Лучшие медицинские сайты: Режим доступа: https://links-med.narod.ru/

## Содержание


| | | |
|---|---|---|
| | Введение | 3 |
| 1. | Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на бронхиальную проходимость. Стероидные противовоспалительные средства | 8 |
| 2 | Клиническая фармакология средств, использующихся для лечения органов пищеварения | 21 |
| 3. | Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в эндокринологии | 33 |
| 4. | Клиническая фармакология психотропных лекарственных средств. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на гемостаз | 44 |
| 5. | Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины | 60 |
| 5.1. | Основная литература | 60 |
| 5.2. | Дополнительная литература | 60 |
| 5.3. | Информационно-телекоммуникационные ресурсы сети «Интернет» | 60 |