

ПЕРМСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

**Т. А. Луткова**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**



Пермь 2023

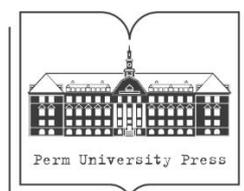
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Т. А. Луткова

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

*Допущено методическим советом  
Пермского государственного национального  
исследовательского университета в качестве  
учебного пособия для студентов, обучающихся  
по специальности «Фармация»*



Пермь 2023

УДК 615.03(075.8)

ББК 52.81я73

Л863

**Луткова Т. А.**

Л863 Клиническая фармакология [Электронный ресурс] : учебное пособие / Т. А. Луткова ; Пермский государственный национальный исследовательский университет. – Электронные данные. – Пермь, 2023. – 5,17 Мб ; 227 с. – Режим доступа: <http://www.psu.ru/files/docs/science/books/uchebnie-posobiya/Lutkova-klinicheskaya-farmakologiy.pdf>. – Заглавие с экрана.

ISBN 978-5-7944-4073-7

Учебное пособие составлено в соответствии с рабочей программой учебной дисциплины и на основании ФОС по специальности «Фармация». Предназначено для студентов, обучающихся по названной специальности. Пособие ставит целью оказать помощь студентам при подготовке к практическим занятиям, текущему и промежуточному видам контроля.

**УДК 615.03(075.8)**

**ББК 52.81я73**

*Издается по решению ученого совета химического факультета  
Пермского государственного национального исследовательского университета*

*Рецензенты:* кафедра фармации и химии фармацевтического факультета Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России (зав. кафедрой – д-р фармацевт. наук, доцент **О. Н. Дворская**);

зав. кафедрой Пермской государственной фармацевтической академии Минздрава России, д-р биол. наук, доцент **С. С. Зыкова**

ISBN 978-5-7944-4073-7

© ПГНИУ, 2023

© Луткова Т. А., 2023

## Оглавление

Список использованных сокращений .....	5
<b>Занятие № 1:</b> Доказательная медицина, принципы доказательной медицины. Клинические исследования, критерии и уровни доказательности ..	8
<b>БЛОК 1: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ, ПАТОЛОГИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА</b>	
<b>Занятие № 2:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения ишемической болезни сердца .....	21
<b>Занятие № 3:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения хронической сердечной недостаточности .....	27
<b>Занятие № 4:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения артериальной гипертензии .....	32
<b>Занятие № 5:</b> Клиническая фармакология ЛП для коррекции нарушений сердечного ритма (аритмий) .....	38
<b>Занятие № 6:</b> Клиническая фармакология групп ЛП для лечения патологии ССС (итоговое занятие) .....	43
<b>Занятие № 7:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения инфекционно- воспалительных заболеваний дыхательных путей .....	45
<b>Занятие № 8:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) .....	52
<b>Занятие № 9:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения гастритов, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки .....	57
<b>Занятие № 10:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения хронического панкреатита .....	64
<b>Занятие № 11:</b> Клиническая фармакология ЛП лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей .....	69
<b>Занятие № 12: Контрольное мероприятие № 1:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения патологии ССС, дыхательной системы и пищеварительного тракта .....	77
Типовые тестовые задания для подготовки к контрольному мероприятию № 1 .....	79

**БЛОК 2: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ  
И НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК  
И МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ, ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ  
СИСТЕМЫ, ПАТОЛОГИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

<b>Занятие № 13:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения эндокринных заболеваний и заболеваний обмена веществ (сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение) .....	<b>103</b>
<b>Занятие № 14:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения атеросклероза. ..	<b>109</b>
<b>Занятие № 15:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения патологических состояний щитовидной железы и остеопороза .....	<b>116</b>
<b>Занятие № 16:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения патологии почек и мочевыводящих путей .....	<b>124</b>
<b>Занятие № 17:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения железодефицитных, В <sub>12</sub> - и фолиеводефицитных анемий .....	<b>134</b>
<b>Занятие № 18:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения заболеваний центральной и периферической НС: болевые синдромы (головная боль напряжения, кластерная головная боль, мигрень) .....	<b>142</b>
<b>Занятие № 19:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения заболеваний центральной и периферической НС (невротические и депрессивные состояния) .....	<b>150</b>
<b>Занятие № 20:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения заболеваний центральной и периферической НС (эпилепсия) .....	<b>157</b>
<b>Занятие № 21:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения функциональных нарушений мужской и женской репродуктивной сферы ....	<b>162</b>
<b>Занятие № 22:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения инфекций уrogenитального тракта .....	<b>168</b>
<b>Занятие № 23: Контрольное мероприятие № 2:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения эндокринной патологии и нарушений обмена веществ, патологии почек и мочевыводящей системы, нервной системы, репродуктивной системы .....	<b>173</b>
Типовые вопросы для подготовки к контрольному мероприятию № 2 .....	<b>174</b>
<b>Занятие № 24:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения воспалительно-дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата .....	<b>199</b>
<b>Занятие № 25:</b> Клиническая фармакология ЛП для лечения хронической венозной недостаточности (ХВН) .....	<b>206</b>
<b>Занятие № 26:</b> Фармакоэкономика и фармакоэкономический анализ. Формулярная система: понятие и назначение .....	<b>211</b>
<b>ИТОГОВОЕ КОНТРОЛЬНОЕ МЕРОПРИЯТИЕ (ЭКЗАМЕН) .....</b>	<b>218</b>
Перечень ЛП для подготовки к промежуточной аттестации по дисциплине «Клиническая фармакология» .....	<b>219</b>
Библиографический список .....	<b>224</b>

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> – подтипы серотониновых рецепторов
- BDNF – нейротрофиновый фактор роста нервов
- CB<sub>1</sub> – подтип каннабиноидных рецепторов
- CD<sub>4</sub> – Т-лимфоцит, обладающий хелперными свойствами
- CD<sub>8</sub> – Т-лимфоцит, обладающий супрессорными свойствами
- CTGF – фактор роста соединительной ткани
- HLA – человеческий лейкоцитарный антиген, комплекс гистосовместимости
- I<sub>f</sub>-каналы – ионные каналы клеток пейсмекеров
- Ig – иммуноглобулины
- MMPS – матриксная металлопротеиназа
- NMDA – N-метил-D-аспаратный рецептор
- RANK-лиганд – мембранный белок-цитокин, семейства факторов некроза опухоли
- TGF-β – трансформирующий фактор роста бета
- TLR<sub>4</sub>-EGFR – ферменты-киназы, семейства toll-подобных рецепторов (TLR4)
- АБП – алкогольная болезнь печени
- АВ-узел – атриовентрикулярный узел
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АДГ – антидиуретический гормон
- АКДС – анатоксин коклюшно-дифтерийно-столбнячный
- АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов
- АМРК – 5'АМФ-активируемая протеинкиназа
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина
- АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы
- АТ II – ангиотензин II
- АТФ – аденозинтрифосфат
- БА – бронхиальная астма
- БКК – блокаторы кальциевых каналов
- БМК – базальная мембрана клубочков
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ГБ – гипертоническая болезнь

ГБН – головная боль напряжения  
ГМ – головной мозг  
ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза фермент  
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДГТ – дигидротестостерон  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЖДА – железодефицитная анемия  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЖНВЛП – жизненно необходимые и важные лекарственные препараты  
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИВЗДП – инфекционные заболевания верхних дыхательных путей  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
ИПП – ингибиторы протонной помпы  
ЛГ – лютеинизирующий гормон  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль  
ЛП – лекарственный препарат  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности  
ЛС – лекарственное средство  
МАО – моноаминооксидаза  
МНН – международное непатентованное наименование  
МС – метаболический синдром  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НАС – неалкогольный стеатоз  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
НГЛТ-2 – натрий – глюкозный котранспортер 2 типа  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
НУП – натрийуретический пептид  
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОХС – общий холестерин  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ПМС – предменструальный синдром  
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
ПЭГ-интерферон – пегилированный интерферон  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
САС – симпатoadреналовая система  
СА-узел – синоатриальный (синусовый) узел  
СД – сахарный диабет  
СЖК – свободные жирные кислоты  
СН – сердечная недостаточность  
ССС – сердечно-сосудистая система  
СССУ – синдром слабости синусового узла  
Т<sub>3</sub> – трийодтиронин  
Т<sub>4</sub> – тироксин (тетрайодтиронин)  
ТГ – триглицериды  
ТКФС – типовая клинико-фармакологическая статья  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ФВ – фракция выброса  
ФДЭ – фосфодиэстераза  
ФК – функциональный класс  
ФЛ – фосфолипиды  
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон  
ХВН – хроническая венозная недостаточность  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат  
ЦНС – центральная нервная система  
ЦОГ-1,2 – циклооксигеназы 1 и 2 тип  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭЭГ – электроэнцефалограмма  
ЯБДК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки  
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

## **Занятие № 1: Доказательная медицина, принципы доказательной медицины. Клинические исследования, критерии и уровни доказательности**

**Цель занятия:** сформировать представление о принципах доказательной медицины и ее значении для медицинской и фармацевтической практики

### **Задачи:**

- сформулировать понятие «доказательная медицина», обосновать необходимость использования ее принципов в фармакотерапии различных патологий;
- определить основные понятия доказательной медицины: «клинические исследования», «фазы клинических исследований», «правила надлежащей практики клинических исследований», «достоверность доказательств, полученных в ходе клинических исследований», «уровни достоверности», «клинические рекомендации».

### **Краткая теоретическая часть**

Доказательная медицина представляет собой новую технологию сбора, анализа и интерпретации научной информации.

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА – ЭТО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛУЧШИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ВЫБОРА ЛЕЧЕНИЯ КОНКРЕТНОГО ПАЦИЕНТА, ИНТЕГРАЦИЯ НАУЧНЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ С КЛИНИЧЕСКИМ ОПЫТОМ И ОЖИДАНИЯМИ ПАЦИЕНТОВ**

### **Причины появления доказательной медицины**

#### ***1. Увеличение объема и облегчение доступа к научной информации.***

Только в области кардиологии в РФ издаются десятки медицинских журналов, и усвоить этот огромный поток информации, иногда противоречивой, невозможно даже специалистам, занимающимся отдельными разделами кардиологии. Более того, внедрение в нашу повседневную деятельность сети Интернет открывает безграничные возможности к доступу информационным источникам, независимо от того, где человек проживает. Все это создает **необходимость в анализе, обобщении имеющейся информации и представлении ее в виде, доступном для врачей и научных работников.**

***2. Нехватка средств, связанная с ростом расходов на здравоохранение вследствие появления новых, как правило, дорогих методов лечения и ЛП.***

Возникает необходимость в выборе препаратов с высокой эффективностью и лучшей переносимостью. Появление дженериков, лоббирование интересов фармацевтических компаний еще более осложняют положение. В то же время приходится иметь в виду, что **высокая стоимость ЛП, длительность его применения не является гарантией его высокой эффективности.**

Так, Всероссийское научное общество кардиологов в своих рекомендациях по лечению стабильной стенокардии выделила специальный пункт, посвященный длительно используемым ЛП, которые не рекомендуется назначать больным для лечения стенокардии в связи с отсутствием доказательств эффективности их применения, а именно витамины, антиоксиданты, женские половые гормоны, рибоксин, АТФ, кокарбоксилаза.

**Основой доказательной медицины являются клинические исследования, которые служат материалом для систематизированного обзора, мета-анализа и разработки на их основе клинических руководств (рекомендаций). Значение клинических исследований заключается в поиске эффективных и безопасных методов диагностики, лечения и профилактики и на этой основе – создании рекомендаций для широкого клинического применения.**

### **Клинические исследования по разработке и оценке новых ЛП**

При разработке и определении эффективности и безопасности новых ЛП широко применяются контролируемые клинические испытания.

Клинические исследования лекарственного средства на людях проходят в несколько фаз. Из всех лекарственных средств, на разработку которых получено разрешение, только 8% попадает на потребительский рынок. Остальные отсеиваются на различных этапах испытаний, утрачивая свой позитивный потенциал.

***I фаза клинических испытаний.*** После проведения испытания ЛП *in vitro* и на лабораторных животных (доклинические научные исследования) именно в первой фазе клинических испытаний начинается тестирование нового лекарства на людях. *Часто такие испытания называют «клиническими фармакологическими», так как именно на этом этапе оцениваются фармакодинамические и фармакокинетические параметры, показатели абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции, время достижения максимальной концентрации, сравнение различных лекарственных форм и доз препаратов у испытуемых добровольцев.* Добровольность участия подразумевает сознательное и добровольное согласие на участие в испытании. Обычно испытуемые в I фазе клинических исследований являются практически здоровыми людьми. Исключение могут составлять

исследования некоторых ЛП, например, используемых в онкологии, которые могут оказать неблагоприятное действие на нормальные физиологические показатели здорового человека. В таких случаях испытуемыми являются люди, страдающие соответствующим заболеванием, для лечения которого предназначен новый препарат. В первой фазе исследований участвует около 100 добровольцев (иногда больше), длительность I фазы в среднем от 6 до 12 месяцев. *Главной целью испытаний I фазы является определение переносимости (оценка безопасности и влияния на качество жизни) и наличия терапевтического действия лекарственного препарата (иногда определяются первоначальные показатели эффективности препарата у людей).* Около трети ЛП, подверженных проверке в первой фазе клинических испытаний отсеиваются в связи с плохой переносимостью, токсичностью, неблагоприятным влиянием на физиологические показатели человеческого организма.

**II фаза клинических испытаний.** Во второй фазе клинических испытаний продолжается оценка параметров эффективности и безопасности нового ЛП, однако испытание проводится на группе пациентов с конкретным заболеванием. *Обычно испытания II фазы являются плацебоконтролируемыми.* Иногда II фазу разделяют на фазы IIa и IIb. В испытаниях IIa фазы определяют безопасность препарата на группе пациентов с синдромом или заболеванием, для лечения которого и разработано новое лекарственное средство, в зависимости от частоты приема, дозы и других показателей, влияющих на безопасность. В исследованиях IIb фазы эффективность и переносимость нового ЛП сравниваются с эффектом плацебо у пациентов контрольной группы, определяется оптимальный уровень дозирования нового лекарства. Обычно во II фазе клинических исследований принимает участие 200–600 пациентов.

**III фаза клинических испытаний.** *III фаза клинических исследований проводится для оценки эффективности и безопасности нового ЛП в оптимальной дозе и лекарственной форме (определенных в предыдущих фазах) на больших разнообразных группах пациентов, т. е. в условиях, приближенных к реальным жизненным, в которых данный лекарственный препарат будет использоваться после регистрации.* В клинических испытаниях III фазы принимают участие тысячи пациентов, в течение длительного времени получающие изучаемый препарат. На данной фазе исследований собирается информация о возможных побочных эффектах (в том числе редко возникающих) нового препарата, особенности его действия у больных с нарушениями функции печени, почек, недостаточностью кровообращения, с другими сопутствующими заболеваниями, по поводу

которых проводится сопутствующая терапия, оценивается взаимодействие нового препарата с другими лекарствами, проводится экономическая оценка лечения, оценка качества жизни пациентов.

**IV фаза клинических испытаний.** Исследования этой фазы называются постмаркетинговыми, т. е. испытания проводятся после регистрации и выхода препарата на рынок. *На данном этапе проводится сравнение нового препарата (его эффективности, безопасности, фармакоэкономических показателей) с уже имеющимися аналогами, с другими препаратами в данной фармакотерапевтической группе, мониторируются побочные реакции, в том числе ранее неизвестные и отдаленные.* Также в испытаниях IV фазы могут определяться оптимальные сроки лечения, проводится сравнение стандартных курсов лечения, оцениваются отдаленные результаты терапии.

### ***Схемы клинических исследований***

К типовым схемам, по которым проводятся исследования, относятся следующие:

- исследования в одной группе;
- исследования в параллельных группах;
- исследования в группах «перекрестной» модели.

### ***Основные стадии клинического испытания***

Клиническое испытание, проведенное по любому из перечисленных дизайнов, обычно включают в себя основные стадии:

- a) Включение пациента в исследование. Включение возможно только после подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Проведение всех процедур, предусмотренных протоколом исследования возможно только после подписания информированного согласия.
- b) Долечивный период – в этот период осуществляются все процедуры, которые необходимо выполнить до рандомизации и распределения больных в группы лечения. Обычно в этом периоде проводят скрининг с определением соответствия данных пациентов критериям включения/исключения.
- c) Подготовительный период – обычно предшествует основному, лечебному периоду для снижения влияния предшествующего лечения (в таком случае используют «отмывочный» период. Его длительность должна быть не менее пяти периодов полувыведения препарата, что исключает

влияние ранее принимаемого лекарственного средства перед назначением нового лечения). Иногда в подготовительный период пациенту назначают плацебо.

- d) После оценки критериев исходного состояния, которые могут быть использованы для сравнительной оценки групп, при определении результатов лечения и т. д., после повторной оценки соответствия по критериям включения/исключения пациент рандомизируется в одну из групп лечения.
- e) Период лечения – это время, на протяжении которого пациент получает экспериментальное или контрольное лечение. После фазы слепого исследования иногда проводят фазу открытого исследования, в течение которой все пациенты получают экспериментальное лечение. Этот период служит для сбора информации о длительной безопасности лекарственного средства.

#### Исследование в одной группе (single group design)

При использовании такой схемы исследования все пациенты получают одно и то же экспериментальное лечение, поэтому нет необходимости в рандомизации и использовании различных техник заслепления, отсутствует группа контроля (сравнения), что является главным недостатком этой схемы. Результаты лечения по каждому больному сравниваются с его исходными данными. Такую модель можно использовать в I фазе исследований с участием здоровых добровольцев.

#### Исследование в параллельных группах (parallel group design)

Это наиболее оптимальная модель для оценки эффектов лечения, поэтому основные исследования III фазы проводят именно по этой схеме. При проведении исследования в параллельных группах пациенты двух или более групп получают различное лечение (экспериментальный препарат, препарат контроля, могут быть использованы разные дозировки, плацебо).

Существует две модели исследования в параллельных группах: факториальная и неоднородная (прерываемая).

При факториальной модели пациенты различных групп получают различные комбинации препаратов (например, А и Б) в различных дозах (например, низкая доза А + высокая доза Б; высокая доза А + низкая доза Б; оба препарата в высоких или низких дозах). Таким образом, такая модель полезна для оценки комбинированной терапии, однако требует большого числа испытуемых и высоких затрат. Неоднородную модель исследования в параллельных группах

обычно используют при изучении препаратов для терапии трудноизлечимых заболеваний. Сначала все испытуемые получают экспериментальное лечение, которое затем отменяется. После этого в группы (с применением технологий рандомизаций и заслепления) рандомизируются лишь те пациенты, у которых при экспериментальном лечении был зафиксирован особый (обычно, положительный) тип реакции. Таким образом, в первой части определяют ответную реакцию, а во второй части определяют, отличается ли эта реакция от эффекта плацебо.

### *Перекрестная модель исследования (crossover design)*

Такой дизайн исследования позволяет оценить и экспериментальное и контрольное лечение у одних и тех же испытуемых. *В перекрестных исследованиях пациенты рандомизируются в группы экспериментального и контрольного лечения, завершив первый курс, после периода отмывки, когда показатели возвращаются к исходным, пациенты проходят второй курс лечения.*

Перекрестная модель является экономичной, не требует участия большого числа пациентов, хорошо подходит для определения безопасности препарата. Однако исследования такого дизайна требуют большего времени (каждый пациент проходит два курса лечения плюс периоды отмывки). Кроме того, необходимо получение большого количества характеристик у каждого больного, к тому же, эффекты одного курса могут смешиваться с эффектами другого лечения.

### *Систематизированный (систематический) обзор*

*Это практическое научное исследование, материалом для которого являются результаты клинических исследований. Его целью является взвешенное и беспристрастное изучение результатов ранее выполненных исследований. Основным требованием является анализ всех качественных оригинальных исследований, посвященных определенной проблеме. Количественная оценка суммарного эффекта, установленного на основании результатов всех изученных исследований проводится с помощью мета-анализа.*

#### *Этапы систематизированного обзора*

- 1) Планирование исследования, в процессе которого определяются цель предполагаемого мета-анализа; критерии отбора исследований; метод статистического анализа; методология поиска информации; показатель эффективности лечения.

- 2) Поиск информации, задача которого состоит во включении всех адекватных исследований, посвященных изучаемой проблеме, для чего используются различные базы данных (**Medline, Cochrane Controlled Trials Register** и другие), а также статьи и списки литературы в различных публикациях.
- 3) Отбор исследований проводится на основе заранее определенных основополагающих критериев, изменения которых в последующем не допускаются.

*Мета-анализ – это, с одной стороны, статистическая обработка количественных результатов нескольких исследований, посвященных одному и тому же вопросу, а с другой стороны, это статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований, которые, по мнению исследователя, могут быть объединены.*

Мета-анализ чаще всего используют для оценки клинической эффективности терапевтических вмешательств, для чего объединяют результаты двух и более рандомизированных, контролируемых исследований. Он позволяет дать точную оценку эффекта лечения, которая зависит от размера включенных исследований. Информативность мета-анализа зависит от качества систематизированного обзора, на основании которого он приводится. Полноценный мета-анализ предполагает изучение всех исследований, посвященных соответствующей проблеме, оценку неоднородности и определение информативности основных результатов путем анализа чувствительности.

#### *Достоинства мета-анализа*

- ✓ Более четкая картина, благодаря систематизированному обобщению исследований;
- ✓ Устранение ошибок, возникающих при описательных обзорах;
- ✓ Точность в результате большого числа обследованных больных;
- ✓ Прозрачность, благодаря открытости методологии получения ответа на поставленный вопрос.

#### *Возможные ошибки при проведении мета-анализа*

- Связанные с выявлением и отбором исследований:
  - неполное выявление исследований по интересующей проблеме;
  - низкое качество исследований;
  - преобладание публикаций преимущественно положительных результатов.

- Связанные с неоднородностью объединяемых исследований. Избежать этого невозможно, поэтому важно определить, насколько имеющаяся неоднородность может отразиться на выводах.
- Утрата важной информации. Так как обычно изучаются бинарные показатели (например, жив/умер, эффект/отсутствие эффекта), то другие, иногда важные данные отбрасываются.
- Неадекватный анализ подгруппы. Данные, полученные при субанализе, могут быть использованы при планировании новых исследований, но не для объяснения результатов мета-анализа, так как рандомизация, использованная в исследовании, не распространяется на подгруппы.
- Неадекватный анализ чувствительности, который определяется путем оценки: насколько изменение подходов к объединению данных может отразиться на главных результатах.
- Противоречия с новыми данными. Сравнение результатов мета-анализа с результатами хорошо организованных, рандомизированных, контролируемых исследований («мега-исследований»). Например, использование сульфата магния при остром инфаркте миокарда (ISIS-4) дало отрицательный результат, в то время как проведенный до этого мета-анализ, дал положительную оценку ЛП.

*Как оценивать результаты мета-анализа:*

- качественный мета-анализ, основывающийся на систематизированном обзоре, дает надежную оценку эффективности вмешательства или возможность сформулировать вопросы для дальнейших исследований;
- результат, полученный в ходе мета-анализа не застрахован от ошибок и зависит от качества изучавшихся клинических исследований;
- позволяет получить ответ лишь на один четко сформулированный вопрос;
- отрицательный результат не означает, что данное вмешательство вообще бесполезно. Оно может оказаться эффективным при лечении других групп больных.

В табл. 1 представлены интернет-ресурсы, посвященные доказательной медицине.

**Интернет-ресурсы, посвященные доказательной медицине**

<b>Название</b>	<b>Описание</b>
<a href="http://www.scardio.ru">http://www.scardio.ru</a>	Всероссийское общество кардиологов
The Cochrane Library: <a href="http://www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.html">www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.html</a>	Лаборатория Кокрановского сообщества
Clinical Evidence: <a href="http://www.clinicalevidence.com">http://www.clinicalevidence.com</a>	Интернациональный ресурс Британского медицинского журнала «Клинические доказательства для эффективного здоровья»
Netting the Evidence database: <a href="http://www.shef.ac.uk/~scharr/ir/netting">http://www.shef.ac.uk/~scharr/ir/netting</a>	Интернет-база данных по доказательной медицине

Важным аспектом доказательной медицины является определение степени достоверности информации результатов исследований, которые берут за основу при составлении систематических обзоров. Разработаны следующие определения уровни достоверности представляемой информации:

*А. Высокая достоверность* – информация основана на результатах нескольких независимых рандомизированных клинических исследований (РКИ) с двойным заслеплением с совпадением результатов, обобщенных в систематических обзорах.

*В. Умеренная достоверность* – информация основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых РКИ, близких по целям.

*С. Ограниченная достоверность* – информация основана на результатах одного клинического исследования.

*Д. Научные доказательства отсутствуют* (клинические исследования не проводились) – некое утверждение основано на мнении экспертов.

**Не стоит экстраполировать эффективность одного ЛП, продемонстрированную в РКИ на другие ЛП такого же состава, или схожие (дженерики), потому что формальные регистрационные документы, полученные производителями дженериков не содержат данных оценки их терапевтической эффективности.**

При отсутствии РКИ об эффективности того или иного ЛП следует анализировать результаты исследований с меньшим уровнем доказательности и достоверности, придерживаясь того же принципа недопустимости экстраполяции.

Достоверность доказательств из разных источников не одинакова и убывает в следующем ряду:

**РКИ → нерандомизированное клиническое исследование с одновременным контролем → нерандомизированное клиническое исследование с историческим контролем → когортное исследование → исследование типа «случай – контроль» → перекрестное клиническое исследование → результаты наблюдений → описание отдельных случаев.**

Результаты клинических исследований и заключение мета-анализа, сделанного на их основе, обычно используются при написании клинических руководств (рекомендаций).

### **Клинические руководства (рекомендации)**

Клиническое руководство – это систематически разрабатываемые положения, помогающие практическому врачу и пациенту принять правильное решение относительно заботы о здоровье в специфических клинических условиях.

#### ***Цель создания клинических рекомендаций:***

- ❖ сделать доказательные рекомендации ясными и доступными;
- ❖ упростить и сделать более объективными процессы принятия клинических решений у постели пациента;
- ❖ служить критерием для оценки профессиональной деятельности;
- ❖ обеспечить разделение обязанностей (например, между врачом общей практики и узким специалистом);
- ❖ обучить пациентов и врачей лучшим на данный момент способам медицинской помощи;
- ❖ повысить экономическую эффективность медицинских услуг;
- ❖ служить инструментом внешнего контроля.

Недостатки клинических руководств заключаются в том, что они могут: основываться на мнении экспертов, а не на доказательствах; ограничивать выбор медицинской помощи, способствуя достижению среднего, а не лучшего уровня медицинской практики; сдерживать внедрение новых технологий диагностики и лечения.

#### ***Критерии включения клинических исследований в руководства:***

- 1) *Надежность доказательств*, которая подразумевает надежность гипотезы исследования, дизайна, статистических методов и бдительность в отношении возможных источников ошибок, причиной которых могут быть отбор пациентов, неправильная рандомизация, эквивалентная (кроме ис-

пытуемой) терапия в группах, выход пациентов из исследований или переход в группах, определение конечных точек и их анализ после окончания исследования;

- 2) *Несомненный терапевтический эффект*, а не только статистическая значимость, например, при одинаковом относительном риске абсолютный риск может значительно отличаться и не иметь заметного клинического значения.

Клинические руководства (рекомендации) разрабатываются и утверждаются профессиональными медицинскими ассоциациями (обществами). Обычно они содержат методы диагностики, классификацию, план и условия ведения пациента (продолжительность лечения, этапы, длительность госпитализации и т. д.), алгоритмы ведения, *уровни достоверности лечебных мероприятий и показания к назначению мероприятия*, особенности лечения отдельных групп пациентов, *схемы лекарственной терапии с дозами* и другую информацию, необходимую врачу для принятия решений в различных клинических ситуациях.

Доказательная сила рекомендаций оценивается в соответствии с их классом и уровнем доказательств (табл. 2).

Таблица 2

### Классы рекомендаций

Класс I	Польза и эффективность метода или лечебного вмешательства доказаны и общепризнаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного вмешательства
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III	Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лечение неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

### Уровни доказательств

Уровень А. Доказательства основаны на данных многих РКИ или мета-анализов.

Уровень Б. Доказательства основаны на данных одного РКИ или многих нерандомизированных исследований.

Уровень С. Согласованные мнения экспертов и/или немногочисленные исследования, ретроспективные исследования, регистры.

**Самый высокий уровень рекомендаций – класс I, уровень А.**



Рис. 1: Пирамида доказательности (<https://www.tbforum.ru>)

### Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия

- **Проанализируйте рандомизационную схему и результаты проведенного исследования (эффективность нового ЛП для лечения АГ):** В одной группе из 2000 больных АГ оценивалась эффективность некоторого давно применяемого антигипертензивного препарата, а в другой группе, также включавшей 2000 больных АГ – эффективность нового препарата. «Традиционный» препарат получали 1600 больных с более длительным заболеванием в анамнезе и всего 400 человек, у которых АГ была выявлена недавно. Новый препарат, наоборот, получали только 400 больных с более длительным заболеванием и 1600 человек, у которых АГ была выявлена недавно. При «давней» АГ эффективное лечение традиционным препаратом отмечено у 400 больных из 1600, а лечение новым препаратом оказалось эффективно у 80 из 400 больных. При «недавней» АГ эффективное лечение традиционным препаратом отмечено у 200 больных из 400, тогда как лечение новым препаратом оказалось эффективно у 720 из 1600 больных.
- **Составьте схему рандомизации, обеспечивающую формирование двух равных по численности групп больных (контрольной и основной), на материале которых предполагается сравнить эффективность программы обучения больных АГ по борьбе с такими факторами риска, как наличие абдоминального ожирения и гиперхолестеринемия.** В качестве рандомизирующих факторов можно выбрать, например, степень АГ (1-я или 2-я), индекс массы тела – как показатель наличия или отсутствия

общего ожирения (т. е. ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> – или, наоборот, ИМТ = 30 кг/м<sup>2</sup> и более), а также уровень ОХС (менее 6 ммоль/л – или, наоборот, 6 ммоль/л и более).

- Пользуясь данными доказательности влияния на симптоматику составьте перечень ЛП, которые предпочтительнее включать в терапевтические схемы для пациентов, страдающих хронической недостаточностью вен нижних конечностей. Обоснуйте сделанный выбор и приведите торговые названия ЛП.

ЛП	Боль	Тяжесть в ногах	Отечность	Судороги	Зуд
<b>МОФФ (микронизированная очищенная фракция флавоноидов, в пересчете на диосмин)</b>	СО с МА нескольких РКИ двойного за-слепления с со-гласованными выводами	СО с МА не-скольких РКИ двойного заслеп-ления с согласо-ванными выво-дами	СО с МА не-скольких РКИ двойного за-слепления с со-гласованными выводами	СО с МА не-скольких РКИ двойного за-слепления с со-гласованными выводами	–
<b>Рутозиды</b>	СО с МА не-скольких РКИ двойного за-слепления с со-гласованными выводами	СО с МА не-скольких РКИ двойного заслеп-ления с согласо-ванными выво-дами	СО с МА не-скольких РКИ двойного за-слепления с со-гласованными выводами	СО с МА не-скольких РКИ двойного за-слепления с со-гласованными выводами	СО с МА не-скольких РКИ с раз-ным дизай-ном
<b>Экстракт семян конского каш-тана</b>	СО с МА не-скольких РКИ с согласован-ными выво-дами	–	–	–	СО с МА не-скольких РКИ с раз-ным дизай-ном
<b>Кальция добе-зилат</b>	СО с МА не-скольких РКИ с согласован-ными выво-дами	–	СО с МА не-скольких РКИ с согласован-ными выво-дами	СО с МА не-скольких РКИ с разным дизай-ном	–
<b>Сулодексид</b>	СО с МА не-скольких РКИ с согласован-ными выво-дами	Несравнитель-ные исследова-ния	–	СО с МА не-скольких РКИ с согласован-ными выво-дами	–
<b>Экстракт ли-стьев красного винограда</b>	СО с МА не-скольких РКИ с согласован-ными выво-дами	СО с МА не-скольких РКИ с разным дизай-ном	–	–	–

\*СО – систематический обзор, МА – мета-анализ, РКИ – рандомизированные клинические исследования.

*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания.*

# БЛОК 1: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ, ПАТОЛОГИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## Занятие № 2: Клиническая фармакология ЛП для лечения ишемической болезни сердца (ИБС)

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при ИБС

### **Задачи:**

– сформулировать основные цели медикаментозной терапии ишемической болезни сердца базируясь на знании основных патогенетических механизмов развития заболевания;

– определить круг ЛП выбора при ИБС на основе критериев эффективности и безопасности.

### Клинически значимые группы ЛП:

**Ингибиторы АПФ:** каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл

**Антагонисты рецепторов АТ II:** лозартан, валсартан, кандесартан

**Статины:** симвастатин, аторвастатин, розувастатин

**Антиагреганты:** ацетилсалициловая кислота индивидуально и в комбинациях, клопидогрел, тикагрелор

**Неселективные и селективные  $\beta$ -блокаторы:** пропранолол, метопролол, бисопролол, карведилол

**Антагонисты медленных кальциевых каналов:** дигидропиридиновые – нифедипин, амлодипин и недигидропиридиновые – верапамил, дилтиазем

**Нитраты и нитратоподобные:** нитроглицерин, нитросорбит (нитросорбид – изосорбида моно- и динитрат, молсидомин

**Селективные ингибиторы  $I_f$ -каналов клеток синусового узла (пейсмейкеры):** ивабрадин

**Активаторы калиевых каналов:** никорандил

**Ингибиторы позднего тока ионов натрия:** ранолазин

**Кардиоцитопротекторы:** триметазидин

## Краткая теоретическая часть

*«Высохшее морщинистое лицо Фокса склонилось к столу, глаза его внезапно потускнели, и весь он как-то странно оцепенел.*

*Птица, спящая в его груди, вдруг проснулась и превратилась в хищного коршуна, который забил тугими крыльями, стремясь вырваться из тесной клетки. Разъяренное существо царапало его грудь клювом и когтями, и Фокс стал задыхаться от боли и страха. Бешеное трепетание, метание из стороны в сторону и тяжесть, навалившаяся ему на грудь, породили невыразимый страх, острая боль отдавалась в затылке. Ему хотелось разодрать себе грудь, сломать хрупкие ребра, чтобы выпустить наружу этот ужас. Про себя он кричал и рыдал, стремясь заполнить страшную пустоту воплями мучительной агонии. Но он не мог даже пошевелиться.*

*Как всегда, в первые секунды припадка он был поражен тем, что муки, испытываемые им сейчас, гораздо сильнее, чем в прошлые разы, но затем боль заглушила сознание, и это было похоже на страшное предательство какого-то существа, которому он рабски отдавал свою душу.*

*...крохотный пузырек с пилюлями укатился из-под пальцев, а Фокс в это время переживал такой холодный ужас, что, казалось, еще доля секунды – и он больше не вытерпит. Он умолял эту боль отпустить его, он готов был отдать взамен жизнь. Бывало, знойным летним днем он жадно вдыхал прохладный влажный ветерок, предвестник надвигающегося дождя; сейчас он с такой же жадностью ловил леденящее дуновение смерти, обещающей бесконечный покой.*

*Припадок, как буря, пронесся и утих, оставив Фокса на том же месте, где он застиг его, среди серой пустыни, которая называлась жизнью. С минуту Фокс сидел в полном изнеможении, чуть-чуть удивляясь тому, что он не чувствует никакой боли. ... Он был еще жив, и все остальное уже не имело значения». (М. Уилсон «Живи с молнией»).*

Вашему вниманию представлено литературное описание приступа коронарной недостаточности, который является одним из проявлений ишемической болезни сердца. В соответствии с Клиническими рекомендациями МЗ РФ Стабильная ишемическая болезнь сердца, год утверждения 2020:

### **ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА – ПОРАЖЕНИЕ МИОКАРДА, ВЫЗВАННОЕ НАРУШЕНИЕМ КРОВОТОКА ПО КОРОНАРНЫМ АРТЕРИЯМ.**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) возникает в результате органических (необратимых) и функциональных (преходящих) изменений. **Главная причина органических поражений – атеросклероз коронарных артерий.** К функциональным изменениям относят спазм и внутрисосудистый тромбоз. Понятие «ИБС» включает в себя острые (преходящие) и хронические (стабильные) состояния.

Стенокардия – приступы внезапной боли за грудиной вследствие острого недостатка кровоснабжения миокарда, представляет собой одну из клинических форм ИБС. Приступ стенокардии свидетельствует о транзиторной гипоксии миокарда.

Стабильная стенокардия является ведущей причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний населения многих стран мира, первичная заболеваемость увеличивается в связи со старением населения. Распространенность стенокардии в популяции составляет в среднем 3,2%; увеличивается с возрастом: у женщин с 0,1% до 15%, у мужчин с 2% до 20%. В большинстве европейских стран распространенность стабильной стенокардии составляет 20 – 40 тыс. на 1 млн населения. Регистрируются новые эпизоды заболевания: от 14,1 до 39,3 случая в течение года на 1000 населения в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности. Стабильная стенокардия является первым симптомом ишемической болезни сердца в 40,7% случаев у мужчин и в 56,5% случаев у женщин. Смертность среди пациентов со стабильной стенокардией составляет в среднем 3–5% в год, среди смертей от сердечно-сосудистых заболеваний – 22% у женщин и 20% у мужчин.

Гипоксия (дефицит кислорода) является результатом недостаточного кровоснабжения миокарда вследствие сужения более крупных коронарных артерий. Сужение просвета обусловлено атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки (атеросклеротический стеноз), нередко – спастическим сокращением морфологически здоровой коронарной артерии (спазм коронарных артерий), а также спазмом коронарных артерий, который возникает в измененном атеросклерозом участке сосуда.

Ишемия миокарда возникает тогда, когда потребность миокарда в кислороде превышает возможности его доставки с коронарным кровотоком по коронарным артериям. **Основным патогенетическим механизмом формирования ишемии миокарда считают снижение коронарного резерва: способности к увеличению коронарного кровотока при повышении метаболических потребностей миокарда.**



Рис. 2: Патогенез ишемической болезни сердца

На рис. 2 наглядно продемонстрирован дисбаланс между факторами, определяющими потребность миокарда в кислороде и факторами, определяющими доставку кислорода к миокарду. Основным клиническим симптомом является загрудинная боль. При стенокардии загрудинная боль всегда отличается следующими признаками:

1. носит характер приступа, т. е. имеет четко выраженное время возникновения и затихания;
2. возникает при определенных условиях, обстоятельствах;
3. начинает стихать или совсем прекращается под влиянием нитроглицерина (через 1–3 мин. после его сублингвального приема).

Условия появления приступа стенокардии напряжения: чаще всего – ходьба (боль при ускорении движения, при подъеме в гору, при резком встречном ветре, при ходьбе после еды или с тяжелой ношей), но также и иное физическое усилие, или значительное эмоциональное напряжение. Обусловленность боли физическим усилием проявляется в том, что при его продолжении или возрастании возрастает и интенсивность боли, а при прекращении усилия боль стихает или исчезает в течение нескольких минут. Стенокардия покоя в отличие от стенокардии напряжения возникает вне связи с физическим усилием, чаще по ночам, но в остальном сохраняет все черты тяжелого приступа и нередко сопровождается ощущением нехватки воздуха, удушьем.

Основные условия стихания приступа: быстрое и значительное снижение уровня работы сердечной мышцы (например, прекращение нагрузки), восстановление адекватности притока крови к коронарным артериям (прием нитроглицерина).

Основные условия снижения частоты и прекращения приступов: приспособление режима нагрузок пациента к резервным возможностям его коронарного русла, развитие путей окольного кровоснабжения миокарда, контроль развития сопутствующих заболеваний (например, артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа), стабилизация системного кровообращения, торможение развития фиброза миокарда в зоне его ишемии.

ИНФАРКТ МИОКАРДА (ИМ) – патология сердца, обусловленная *острой* недостаточностью его кровоснабжения, с возникновением очага некроза в сердечной мышце, **это важнейшая клиническая форма ИБС**. Причина ИМ – закупорка коронарной артерии или одной из ее ветвей (рис. 3).

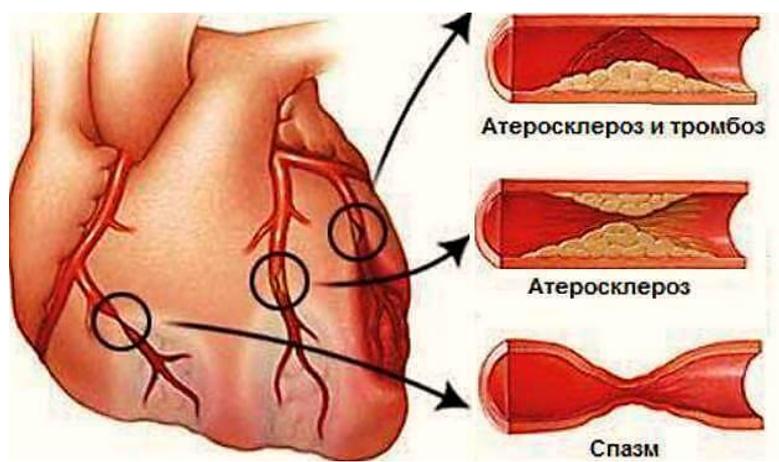


Рис. 3: Сужение или закупорка просвета коронарных сосудов (<https://www.k31.ru/service/kardiologiya/infarkta-miokarda.html>)

Область миокарда, «отрезанная» от кровоснабжения погибает в течение короткого времени вследствие недостатка кислорода и глюкозы. В области на границе с инфарктом снабжение кислородом снижено и мембранный потенциал клеток становится нестабильным. Может формироваться спонтанный потенциал кардиомиоцитов с последующим критическим нарушением сердечного ритма (фибрилляция желудочков). ИМ развивается, например, после разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки. В пораженном участке сосуда наблюдается активация тромбоцитов и свертывающей системы, быстро формируется тромб, что еще больше сужает просвет сосуда (рис. 2).

Лечение ИБС включает коррекцию образа жизни, контроль факторов риска, медикаментозные и немедикаментозные методы.

#### **Основные цели фармакотерапии ишемической болезни сердца:**

- ❖ *предупреждение возникновения острых коронарных ситуаций (ИМ) и внезапной смерти;*
- ❖ *уменьшение частоты и интенсивности симптомов и улучшение качества жизни пациента;*
- ❖ *улучшение прогноза заболевания.*

#### **Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия**

- Составьте схему, иллюстрирующую основные цели медикаментозной терапии ИБС. По схеме определите ЛП базовой терапии для пациентов с ИБС.

Цели медикаментозной терапии	Механизмы достижения	Фармакотерапевтические группы ЛП, номенклатура ЛП

- Проведите анализ групп ЛП для базовой медикаментозной терапии ИБС с позиции эффективность – безопасность.

Группа ЛП	Основные клинически значимые эффекты (эффективность)	Значимые побочные эффекты от применения (безопасность)	Мероприятия по коррекции побочных эффектов

- Проведите анализ групп ЛП для минимизации клинических проявлений ИБС и профилактики приступов с позиции эффективность – безопасность.

Группа ЛП	Основные клинически значимые эффекты (эффективность)	Значимые побочные эффекты от применения (безопасность)	Мероприятия по коррекции побочных эффектов

- Проведите анализ ЛП для медикаментозной терапии ИБС с позиции использования их в рамках полипрагмазии и выявите абсолютные противопоказания к приему отдельных групп.

Группа ЛП для терапии ИБС	ЛП, с которым сочетание следует считать нежелательным	Механизм нежелательного взаимодействия	Абсолютные противопоказания к приему

*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

## **Занятие № 3: Клиническая фармакология ЛП для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН)**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при ХСН

### **Задачи:**

– сформулировать основные цели медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности базируясь на знании основных патогенетических механизмов развития заболевания;

– определить круг ЛП выбора при ХСН на основе критериев эффективности и безопасности.

### Клинически значимые группы ЛП:

**Ингибиторы АПФ:** каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл

**Антагонисты рецепторов АТ II:** лозартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан, азилсартан

**Неселективные и селективные  $\beta$ -блокаторы:** пропранолол, метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол

**Селективные ингибиторы  $I_f$ -каналов клеток синусового узла (пейсмейкеры):** ивабрадин

**Антагонисты рецепторов неприлизина (АРНИ):** комбинация валсартан + сакубитрил

**Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР):** спиронолактон, эплеренон

**Диуретики:** фуросемид, гидрохлоротиазид, индапамид, торасемид, ацетазоламид, спиронолактон

**Сердечные гликозиды:** дигоксин

### **Краткая теоретическая часть**

**СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (СН) – ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬЮ СЕРДЦА КАК НАСОСА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕГО АДЕКВАТНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ.** СН – это проявление и следствие патологических состояний, поражающих миокард или затрудняющих работу сердца: ИБС, пороков сердца, артериальной гипертензии, диффузных заболеваний легких, миокардита, дистрофии миокарда (в том числе тиреотоксической, спортивной и др.), миокардиопатий (в том числе алкогольной).

По данным Российских эпидемиологических исследований распространенность ХСН в общей популяции составила 7%, в том числе клинически выраженная – 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет.

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ХСН)** – синдром с характерной симптоматикой длительного хронического повреждения миокарда. При ХСН насосная функция сердца опускается ниже уровня, необходимого для жизнеобеспечения органов и поддержания обмена веществ.

Снижение работы сердца приводит к **активации компенсаторных механизмов**, направленных на поддержание перфузии органов. А именно: активация симпатoadрeнальной системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (рис. 4).

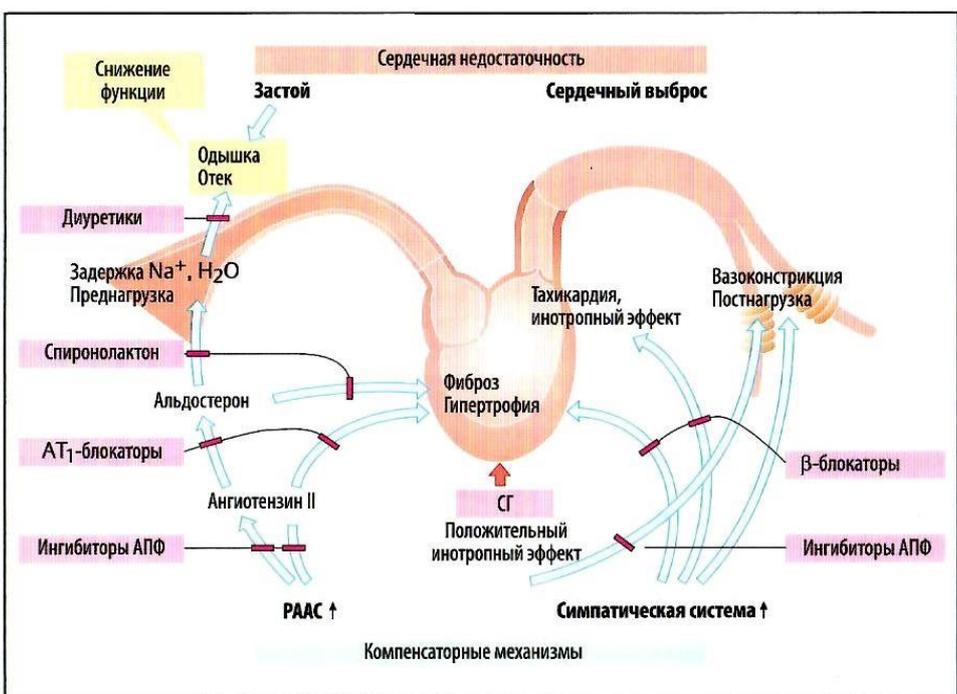


Рис. 4: Патогенетические механизмы формирования ХСН и методы их блокирования (Фармакология: атлас / Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн, 2016)

В результате повышенного высвобождения норадреналина нарастает ЧСС и происходит сужение периферических сосудов. Увеличение продукции ангиотензина II вызывает прессорный эффект и обуславливает высвобождение альдостерона надпочечниками. Вследствие этого повышается постнагрузка и увеличивается объем циркулирующей плазмы, потому что в почках задерживается вода и ионы натрия. Эти процессы обеспечивают временное поддержание сердечного выброса, и они же в значительной степени способствуют прогрессированию СН (рис. 5).



Рис. 5: Формирование порочного круга-прогрессирование ХСН

Основные клинические проявления ХСН: одышка (в 98% случаях), быстрая утомляемость при незначительных нагрузках (94% пациентов), сердцебиение (80% субъективных жалоб) и кашель (отмечают около 46% пациентов). В повседневной жизни клинический сценарий пациента с ХСН: пациент с неэффективно леченной АГ с жалобами на одышку, сердцебиение, кашель, слабость, отеки.

**ХСН – ведущее клиническое состояние в кардиологической практике.** Количество пациентов с ХСН неуклонно возрастает. Основная причина: неадекватная терапия ИБС и артериальной гипертензии.

Характерная особенность ХСН: периодически возникающие периоды декомпенсации (обострения), которые сопровождаются усилением клинической симптоматики.

#### Клиническая классификация ХСН

- ✓ По фракции выброса (ФВ) левого желудочка: с низкой ФВ, с промежуточной ФВ, с сохраненной ФВ
- ✓ По стадии заболевания: I – начальная, IIА и IIБ, III – конечная
- ✓ По переносимости нагрузки: I ФК (нет ограничения физической нагрузки), IIФК, III ФК, IVФК (симптомы СН в покое) – определяются появлением тягостной одышки, сердцебиения, чрезмерного утомления или ангинозной боли – хотя бы одного из субъективных проявлений СН

ФК I – при нагрузках выше ординарных (при быстрой ходьбе по ровному месту или при подъеме по отлогому склону);

ФК II – при ординарных, сопровождающих повседневную жизнедеятельность, умеренных нагрузках (появляются, когда больной идет наравне с другими людьми своего возраста по ровному месту);

ФК III – при незначительных, менее ординарных нагрузках, которые заставляют останавливаться при ходьбе по ровному месту в обычном темпе, при небыстром подъеме на один этаж;

ФК IV – при минимальных нагрузках (несколько шагов по комнате, надевание халата, рубашки) или в покое.

#### **Основные цели фармакотерапии ХСН:**

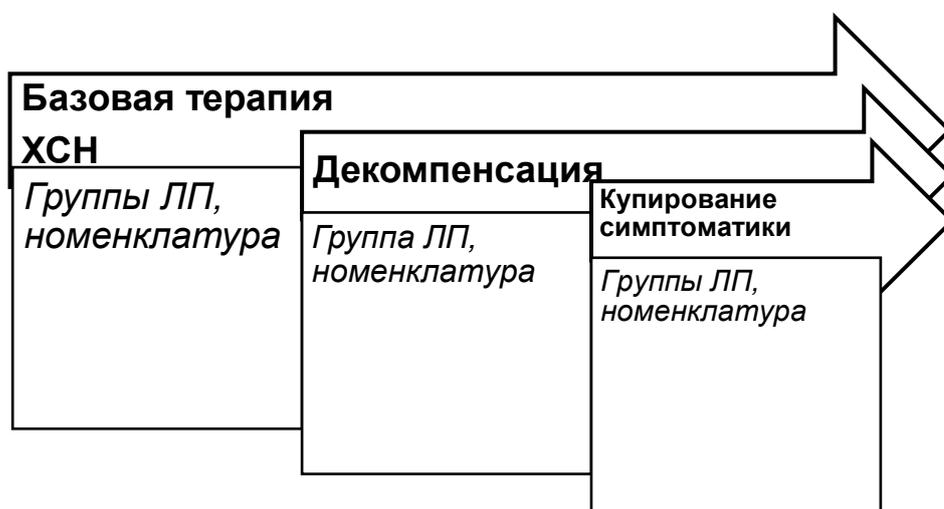
- ❖ *Блокирование компенсаторных механизмов, приводящих к прогрессу заболевания;*
- ❖ *Купирование клинической симптоматики и снижение вероятности декомпенсации;*
- ❖ *Снижение числа госпитализаций, улучшение прогноза и повышение качества жизни пациента.*

### **Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия**

- Используя схему патогенеза на рис. 5 определите группы ЛП, блокирующие механизмы развития и прогрессирования ХСН.

<b>Патогенетическое звено</b>	<b>Группа ЛП, позволяющая влиять на механизм</b>	<b>Клинически значимые эффекты выбранной группы ЛП</b>
Активация САС и т.д.		

- На основании составленной таблицы определите группы ЛП для базовой терапии ХСН, и группы, которые используются только при определенных клинических ситуациях (периоды декомпенсации) и для купирования клинических симптомов (нарушения ритма, колебания АД, приступы стенокардии и пр.). Составьте схему, иллюстрирующую алгоритм выбора лекарственной терапии. Оцените способность ЛП влиять на прогноз заболевания.



➤ Проведите анализ возможных нежелательных взаимодействий у пациентов с ХСН в рамках полипрагмазии.

Изоферменты цитохрома P450	Субстраты	Клинические случаи использования субстратов	Влияние на типы изоферментов		Эффект взаимодействия, меры коррекции
			индукция	ингибирование	
CYP1A2	Теofilлин (в составе Эуфиллина)		Омепразол	Ципрофлоксацин	
CYP2C9	Лозартан		Фенобарбитал (в составе Корвалола, Валосердина, Валокардина)	Верапамил	
CYP2D6	Метопролол, карведилол			Флуоксетин	
CYP3A4	Нифедипин, верапамил, аторвастатин		Карбамазепин, фенитоин	Амиодарон, антибиотики из группы макролидов	

*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

## Занятие № 4: Клиническая фармакология ЛП для лечения артериальной гипертензии (АГ)

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при АГ

**Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии АГ базируясь на знании основных патогенетических механизмов развития заболевания;
- определить круг ЛП выбора при АГ на основе критериев эффективности и безопасности.

Клинически значимые группы ЛП:

**Ингибиторы АПФ:** каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл

**Антагонисты рецепторов АТ II:** лозартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан, азилсартан, телмисартан

**Неселективные и селективные  $\beta$ -блокаторы:** пропранолол, атенолол, метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол

**Дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов:** нифедипин, амлодипин, фелодипин, лерканидипин

**Диуретики:** фуросемид, гидрохлоротиазид, индапамид, торасемид, спиронолактон

**Комбинированные ЛП для лечения АГ**

### Краткая теоретическая часть

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (АГ)** – повышение давления крови от устья аорты до артериол включительно.

В соответствие с Клиническими рекомендациями Артериальная гипертензия у взрослых, год утверждения 2020: **АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ** – синдром повышения систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст.

**ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ (ГБ)** – *хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение АД*, не связанное с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ (симптоматические АГ). ГБ преобладает среди всех форм АГ, ее распространенность превышает 90%.

**ВТОРИЧНАЯ (СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ) АГ** – АГ, обусловленная известной причиной (например, АГ при хроническом гломерулонефрите, патологиях щитовидной железы), которую можно устранить с помощью соответствующего вмешательства.

**ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ** – состояние, вызванное значительным повышением АД, ассоциирующееся с острым поражением органов-мишеней, нередко жизнеугрожающим, требующее немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно с помощью внутривенной терапии.

*Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30–45%. Распространенность АГ не зависит от уровня дохода и одинакова в странах с низким, средним и высоким уровнями дохода. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ несколько выше (в некоторых регионах она достигает 47%), тогда как среди женщин распространенность АГ – около 40%. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет. Поскольку наблюдаемое увеличение продолжительности жизни сопровождается старением населения и, соответственно, увеличением количества малоподвижных пациентов с избыточной массой тела, прогнозируется, что распространенность АГ будет расти во всем мире. Согласно прогнозу, к 2025 году число пациентов АГ увеличится на 15–20% и достигнет почти 1,5 миллиардов. АГ является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (СС) (ИМ, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек (ХБП)) заболеваний.*

Стойкое и длительное повышение АД обусловлено **изменением соотношения трех гемодинамических показателей:**

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

Этиология АГ остается не до конца выясненной, но выявлен ряд факторов, тесно и независимо связанных с повышением АД:

- возраст – увеличение возраста ассоциировано с повышением частоты АГ и уровня АД (прежде всего систолического);
- избыточная масса тела и ожирение способствуют повышению АД;
- наследственная предрасположенность – повышение АД встречается приблизительно в 2 раза чаще среди лиц, у которых один или оба родителя имели АГ. Эпидемиологические исследования показали, что около 30% вариаций АД в различных популяциях обусловлены генетическими факторами;
- избыточное потребление натрия (>5 г/день);

- злоупотребление алкоголем;
- гиподинамия.

На рис. 5 представлены ключевые патогенетические механизмы формирования АГ. Поскольку при повышении АД значительно возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний, не существует порогового значения для четкого определения АГ. При наличии других факторов риска диагноз ставится даже при более низком АД (например, при сахарном диабете – ниже 130/80 мм.рт.ст.).



Рис. 6: Патогенез АГ (<https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/>)

*В большинстве случаев АД повышается бессимптомно*, и АГ обнаруживают лишь в ходе объективного исследования пациента. В тех случаях, когда жалобы есть, они неспецифичны (головная боль, головокружение, сердцебиение и т.д.).

#### **Основные цели медикаментозной терапии АГ:**

- ❖ *Контроль над уровнем АД;*
- ❖ *Предотвращение повреждения органов-мишеней (головной мозг, сердце, сосуды, почки, сетчатка глаза);*
- ❖ *Замедление прогресса заболевания и снижение смертности.*

В связи с тем, что оценить эти основные цели представляется достаточно сложной терапевтической задачей, использование медикаментозной терапии направлено на снижение АД. Перед началом лекарственной терапии пациенту необходимо провести коррекцию образа жизни: снижение массы тела, ограничение приема алкоголя и курения, снизить потребление поваренной соли.

Сформулированы основные принципы медикаментозной терапии АГ:

1. Определяющий фактор не только степень повышения АД, но и принадлежность к группе риска (атеросклероз, сахарный диабет, ожирение) – **терапия показана обязательно и без промедления**

2. Недопустимо курсовое лечение
3. При устранении факторов риска можно переходить на более низкую ступень лечения.

Менее половины пациентов АГ адекватно реагируют на монотерапию. При неэффективности монотерапии либо отменяют ЛП, либо используют комбинацию (2–3 ЛП из разных основных групп). Комбинированная антигипертензивная терапия (рис. 6) зарекомендовала себя лучше за счет разнонаправленного воздействия на различные звенья патогенеза, уменьшения частоты побочных эффектов, обеспечения органопротекции в отношении органов-мишеней и уменьшения риска осложнений.

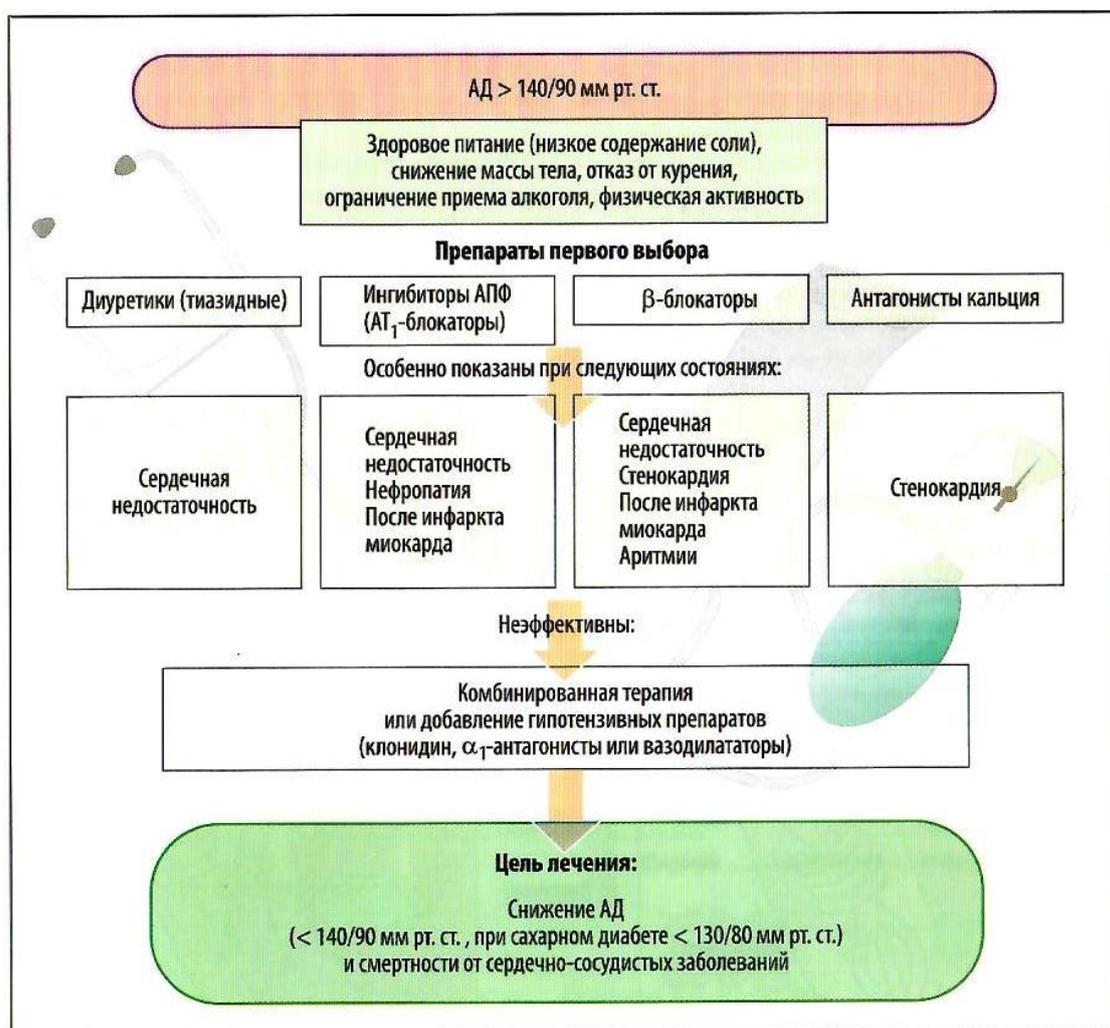


Рис. 7: Алгоритм медикаментозной терапии АГ  
(Фармакология: атлас/Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн, 2016)

Наибольшее клиническое значение имеют следующие комбинации на основе ЛП базовой терапии:

- ✓ АРА + диуретик
- ✓ ИАПФ + БКК (дигидропиридиновый)

- ✓ АРА + БКК (дигидропиридиновый)
- ✓ ИАПФ + БКК (дигидропиридиновый)+ β-блокатор
- ✓ АРА + БКК (дигидропиридиновый)+ β-блокатор
- ✓ ИАПФ + БКК + диуретик
- ✓ АРА + БКК + диуретик
- ✓ ИАПФ + диуретик +β-блокатор
- ✓ АРА + диуретик +β-блокатор
- ✓ БКК (дигидропиридиновый)+ диуретик + β-блокатор

### **Проблемно-ориентированные ситуационные задачи для самостоятельной работы в рамках практического занятия**

**Задача 1:** У пациентки 35 лет выявлен диагноз артериальная гипертензия. На приёме у терапевта АД 180/95, пациентка находится в состоянии повышенного нервного возбуждения.

- определите основные задачи терапии этой пациентки;
- определите группы ЛП для устранения клинических проявлений, охарактеризуйте их с позиции соответствия фармакологической группы целям терапии;
- определите, какие препараты показаны для лечения в данном случае и охарактеризуйте их с позиции эффективности (показания, удобство приёма), безопасности (противопоказания, взаимодействия).

**Задача 2:** Пациенту 56 лет. Диагноз артериальная гипертензия: АД 180/100. Назначены ЛП: метопролол 100 мг + нифедипин 10 мг + амлодипин 5 мг.

- определите правомерность назначения этих ЛП в данном случае;
- определите эффекты взаимодействия назначенных ЛП, укажите ситуации, о которых следует предупредить пациента;
- предложите ЛП для коррекции схемы и дайте консультацию по применению правомерно назначенных ЛП.

**Задача 3:** Пожилой пациент, страдающий сахарным диабетом 2 типа, обратился к врачу с жалобами на головную боль, возникающую ночью и имеющую тенденцию к усилению в утренние часы. Мониторинг АД выявил, что АД утром 190/100.

- определите основные задачи терапии этого пациента;
- определите группы ЛП для устранения клинических проявлений, охарактеризуйте их с позиции соответствия фармакологической группы целям терапии;
- определите, какие препараты показаны для лечения в данном случае и охарактеризуйте их с позиции эффективности (показания, удобство приёма), безопасности (противопоказания, взаимодействия).

**Задача 4:** У пациентки 52 лет в результате терапии антигипертензивным ЛПП развился бронхоспазм, пациентку мучает одышка.

– определите ЛПП из какой фармакологической группы, возможно, принимала пациентка и обоснуйте почему наблюдаются подобные побочные эффекты;

– определите возможную замену ЛПП и дайте консультацию по его применению с позиции эффективности (показания, удобство приёма), безопасности (противопоказания, взаимодействия);

– определите, ЛПП из каких фармакологических групп могут быть показаны в данном случае, охарактеризуйте их соответствие задачам терапии у этой пациентки.

**Задача 5:** У пациентки 47 лет, принимающей ЛПП из группы антигипертензивных средств (БКК), в результате антибиотикотерапии острого бронхита (кларитромицин) наблюдается резкое снижение АД.

– определите правомерность назначения кларитромицина в данном случае у пациентки с АГ;

– определите группы ЛПП для лечения АГ у данной пациентки и охарактеризуйте их с позиции эффективности (показания, удобство приёма) и безопасности (противопоказания, взаимодействия);

– определите ЛПП, которые показаны в данном случае, определите соответствие схемы их приёма и длительности курса задачам терапии у этой пациентки.

## Занятие № 5: Клиническая фармакология ЛП для коррекции нарушений сердечного ритма (аритмий)

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при нарушениях сердечного ритма

**Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии аритмий различного вида и генеза;
- определить круг ЛП выбора при аритмиях на основе критериев эффективности и безопасности.

Клинически значимые группы ЛП:

**Неселективные и селективные  $\beta$ -блокаторы:** пропранолол, атенолол, метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол

**Недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов:** верапамил, дилтиазем

**Блокаторы быстрых натриевых каналов:** новокаинамид, лидокаин, этацин, аллапинин

**Блокаторы калиевых каналов:** амиодарон, соталол, пропafenон

**Сердечные гликозиды:** дигоксин

### Краткая теоретическая часть

**АРИТМИИ СЕРДЦА** – нарушения частоты, ритмичности и последовательности сокращений отделов сердца. Аритмии могут возникать при структурных изменениях в проводящей системе при заболеваниях сердца и (или) под влиянием вегетативных, эндокринных, электролитных и других метаболических нарушений, при интоксикациях и некоторых лекарственных воздействиях. Нередко даже при выраженных структурных изменениях в миокарде аритмия обусловливается отчасти или в основном метаболическими нарушениями. Перечисленные выше факторы влияют на **основные функции (автоматизм, проводимость)** всей проводящей системы или ее отделов, обуславливают электрическую неоднородность миокарда, что и приводит к аритмии.

На рис. 8 показано строение сердца и его проводящей системы, основное функциональное назначение которой – генерирование и проведение импульса.

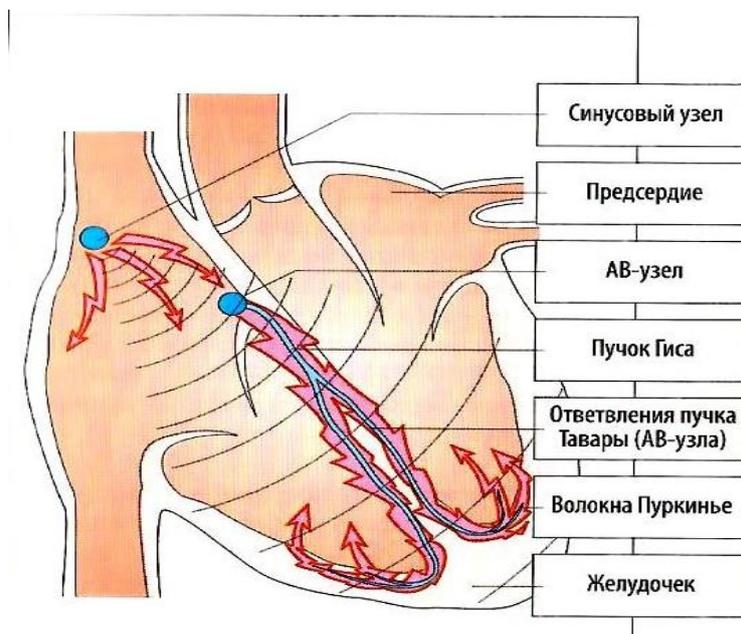


Рис. 8: Проводящая система сердца  
(Фармакология: атлас/Х. Люлльман, К. Мор, Л. Хайн, 2016)

- ✓ СА-узел (синоатриальный или синусовый узел) предсердий: водитель ритма 1 порядка – 70–80 циклов/мин;
- ✓ АВ-узел (атриовентрикулярный узел, предсердно-желудочковый, Ашоффа – Тавары): водитель ритма 2 порядка – 40 циклов/мин;
- ✓ Пучок и ножки Гиса, волокна Пуркинье: водители ритма 3 порядка – 20–30 циклов/мин.

Электрический импульс, запускающий механизм сокращения (распространяющийся ПД) берет начало в пейсмекерных клетках СА-узла и через предсердия, АВ-узел и прилегающую часть системы волокон Гиса – Пуркинье распространяется на желудочки.

Нарушения ритма (аритмии) являются проявлением заболеваний:

- Артериальная гипертензия (АГ);
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- Сердечная недостаточность (СН);
- Пороки сердца;
- Воспалительные заболевания сердца (миокардит);
- Патология щитовидной железы, надпочечников, пищеварительного тракта, т.е. экстракардиальных структур.

В связи с этим очевидно, что **аритмия – это не нозологическая форма, а синдром.**

**Синусовая тахикардия** – синусовый ритм с частотой более 90 – 100 ударов в 1 мин. У здоровых людей она возникает при физической нагрузке и при

эмоциональном возбуждении. Временно синусовая тахикардия возникает под влиянием атропина, симпатомиметиков, при быстром снижении артериального давления любой природы, после приема алкоголя. Более стойкой синусовая тахикардия бывает при лихорадке, тиреотоксикозе, миокардите, сердечной недостаточности, анемии, тромбоэмболии легочной артерии. Синусовая тахикардия в клинике проявляется ощущением сердцебиения.

**Синусовая брадикардия** – синусовый ритм с частотой менее 55 ударов в 1 мин – нередко у здоровых, особенно у физически тренированных лиц в покое, во сне. Возникает при различных патологических процессах (ишемических, склеротических, воспалительных, дегенеративных) в области синусового узла (например, синдром слабости синусового узла), при повышении внутричерепного давления, снижении функции щитовидной железы, при некоторых вирусных инфекциях, под влиянием некоторых лекарств (сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы, верапамил, симпатолитики). Иногда брадикардия проявляется в виде неприятного ощущения в области сердца.

**Эктопические ритмы** возникают при ослаблении или прекращении деятельности синусового узла (временами или постоянно). Фактически это замещающие эктопические ритмы, то есть сокращения сердца, обусловленные проявлением автоматизма других отделов проводящей системы или миокарда. Частота их обычно меньше частоты синусового ритма. Как правило, чем дистальнее источник эктопического ритма, тем реже частота его импульсов. Эктопические ритмы могут возникать при воспалительных, ишемических, склеротических изменениях в области синусового узла и в других отделах проводящей системы, они могут быть одним из проявлений синдрома слабости синусового узла.

**Экстрасистолы** – преждевременные сокращения сердца, обусловленные возникновением импульса вне синусового узла. Экстрасистолия может сопровождать любое заболевание сердца. Не менее чем в половине случаев экстрасистолия не связана с сердечной патологией, а обусловлена вегетативными и психоэмоциональными нарушениями, приёмом ЛП (особенно сердечными гликозидами), нарушениями электролитного баланса различной природы, употреблением алкоголя и возбуждающих средств, курением, рефлекторным влиянием со стороны внутренних органов.

**Пароксизмальная тахикардия** – приступы эктопической тахикардии, характеризующиеся правильным ритмом с частотой около 140–240 ударов в 1 мин с внезапным началом и внезапным окончанием. Обычно ощущается как приступ сердцебиения с отчетливым началом и окончанием, продолжительностью от не-

скольких секунд до нескольких дней. Затянувшиеся приступы могут сопровождаться слабостью, обмороками, неприятными ощущениями в области сердца, а при наличии заболевания сердца – стенокардией, появлением или нарастанием сердечной недостаточности.

**Мерцание и трепетание предсердий (мерцательная аритмия):** Мерцание предсердий – хаотичное сокращение отдельных групп мышечных волокон предсердий, при этом предсердия в целом не сокращаются, а в связи с изменчивостью предсердно-желудочкового проведения желудочки сокращаются аритмично, обычно с частотой около 100–150 ударов в 1 мин. Трепетание предсердий – регулярное сокращение предсердий с частотой около 250–300 ударов в 1 мин; частота желудочковых сокращений определяется предсердно-желудочковой проводимостью, желудочковый ритм может быть при этом регулярным или нерегулярным. Мерцание предсердий может быть стойким или пароксизмальным.

**Блокады сердца** – нарушения сердечной деятельности, связанные с замедлением или прекращением проведения импульса по проводящей системе. По локализации различают блокады синоатриальные (на уровне миокарда предсердий), предсердно-желудочковые (на уровне атриовентрикулярного узла) и внутривентрикулярные (на уровне пучка Гиса и его разветвлений). По выраженности различают замедление проводимости (каждый импульс замедленно проводится в нижележащие отделы проводящей системы, блокада I степени), неполные блокады (проводится лишь часть импульсов, блокада II степени) и полные блокады (импульсы не проводятся, сердечная деятельность поддерживается эктопическим центром ведения ритма, блокада III степени).

**Синдром слабости синусового узла (СССУ)** связан с ослаблением или прекращением автоматизма синусового узла. СССУ может быть обусловлен ишемией области узла (нередко при инфаркте миокарда), кардиосклерозом (атеросклеротическим, постмиокардитическим), миокардитом, кардиомиопатией, а также инфильтративными поражениями миокарда. СССУ может быть также проявлением врожденной особенности проводящей системы.

Все перечисленные нарушения ритма возникают вследствие ионного дисбаланса в кардиомиоцитах (пейсмекерах), приводящего к нарушению распространения импульса.

Тогда целью медикаментозной терапии является **изменение электрофизиологических свойств пейсмекеров, либо снижение активности аномальных водителей ритма (эктопических очагов) и прекращение циркуляции этого импульса.**

## Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия

- Проведите анализ клинического применения различных групп антиаритмических ЛП при различных видах аритмий: укажите классы антиаритмических средств и их представителей.



- Проведите сравнительный анализ антиаритмических ЛП (по классам и отдельным представителям) по критериям эффективности и безопасности.

Класс антиаритмиков	Клинически значимые эффекты (эффективность)	Нежелательные явления (безопасность)			
		Проаритмогенное действие	Влияние на интервал QT	Прогресс ХСН (при наличии в анамнезе)	Риск возникновения бронхоспазма
IA: новокаинамид IB: лидокаин и т.д.					

*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

## **Занятие № 6: Клиническая фармакология групп ЛП для лечения патологии ССС (итоговое занятие)**

**Цель занятия:** обобщить сведения об обоснованном применении ЛП различных групп при патологии ССС

### **Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии патологии ССС в зависимости от нозологической формы и в случаях сочетанных патологий;
- определить круг ЛП выбора при патологиях ССС с позиции их эффективности и безопасности;
- формировать и развивать навык ведения дискуссии по избранной тематике, навык публичного выступления и навык коллективной работы с использованием групповых творческих заданий и игровых техник.

### **План проведения итогового занятия по теме**

1. Решение проблемно-ориентированных заданий (работа в малых группах)
2. Деловая игра
3. Групповое творческое задание

### **Проблемно-ориентированные ситуационные задачи для самостоятельной работы в рамках практического занятия**

**Задание 1:** Пациентка, 64 года. Диагноз: АГ II ст., состояние после ишемического инсульта. Получает лечение: амлодипин 5 мг/1 раз в сутки, бисопролол 2,5 мг/1 раз в сутки, аписабан 2,5 мг 2 раза в сутки. Обратилась к врачу с жалобами на сильную тахикардию в состоянии покоя. Обоснуйте сделанные назначения, при необходимости предложите коррекцию, объясните свой выбор.

**Задание 2:** Пациент, 70 лет. Госпитализирован с гипертоническим кризом. Выписной эпикриз включает: лозартан 50 мг 1 раз в сутки вечером, индапамид 2,5 мг/1 раз в сутки утром. Жалобы: неконтролируемое артериальное давление, тахикардия. Обоснуйте назначенную медикаментозную терапию, предложите коррекцию схемы лечения, обоснуйте свой выбор.

**Задание 3:** Пациент, 58 лет. К врачу не обращался. Во время диспансеризации выявлено: артериальное давление 170/90 мм. рт. ст., тахикардия, отеки нижних конечностей, ИМТ 30. Постоянно принимает лизиноприл 5 мг/1 раз в сутки. Основная жалоба пациента: одышка при незначительной нагрузке. Предложите коррекцию клинического состояния пациента, обоснуйте выбор групп ЛП.

**Задание 4:** Пациенту, мужчине 65 лет с ХСН и приступами трепетаний предсердий и нарушением синусового ритма назначены: амиодарон 200 мг/2 раза в сутки, соталол 80 мг/1 раз в сутки утром, триметазидин 70 мг/2 раза в сутки, аспаркам 2 табл./3 раза в сутки во время еды. Прокомментируйте сделанные назначения, при необходимости предложите коррекцию.

**Задание 5:** Пациентка, 65 лет. Госпитализирована с приступом пароксизмальной тахикардии. Выписной эпикриз включает: метопролол 100 мг/1 раз в сутки, периндоприл 4 мг/1 раз/сутки вечером. Обратилась к врачу с жалобами на головокружение, обмороки, ухудшение общего состояния и брадикардию. Прокомментируйте клинические симптомы, предложите схемы коррекции.

## **Занятие № 7: Клиническая фармакология ЛП для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (ИВЗДП)**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при инфекционных заболеваниях дыхательных путей

### **Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии ИВЗДП и возможных осложнений;
- определить круг ЛП выбора при ИВЗДП на основе критериев эффективности и безопасности.

### Клинически значимые группы ЛП:

**Противовирусные:** римантадин, осельтамивир, умифеновир

**Интерфероны и индукторы интерферона:** интерфероны (альфа-2b, гамма), тилорон, азоксимера бромид, циклоферон

**Антибиотики  $\beta$ -лактамы:** амоксициллин, амоксицилина клавуланат, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим

**Антибиотики-макролиды:** азитромицин, кларитромицин

**Антибиотики-фторхинолоны:** левофлоксацин, моксифлоксацин

**Альфа-2-адреномиметики:** нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин, фенилэфрин

**Анальгетики и НПВС:** парацетамол, ибупрофен

**Топические противовоспалительные средства:** амбазон, гексэтидин, бензидамин

**Противокашлевые:** бутамират, преноксдиазин

**Муколитики и мукокинетики (отхаркивающие):** ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол, бромгексин

**ЛП растительного происхождения рефлекторного действия:** солодки, чабреца, алтея, термопсиса, мать-и-мачехи

### **Краткая теоретическая часть**

Инфекционно-воспалительные заболевания ВДП (или ОРЗ) составляют 90% всей инфекционной патологии, причем большая часть из них определяется как заболевания вирусной природы (ОРВИ). Занимают первое место среди всех заболеваний, регистрируемых в амбулаторной практике.

*В России число ежегодно болеющих ОРВИ и гриппом достигает более 30 млн человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб от ОРВИ оценивается в 40 млрд рублей, составляя около 80% ущерба от всех инфекционных болезней и достигая до 90% и выше в структуре инфекционной заболеваемости. В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 простуд в течение года, ребенок болеет от 6 до 9 раз. Важно отметить, что ОРВИ в некоторых случаях могут привести к летальному исходу. По данным различных авторов тяжёлое течение и летальные исходы наблюдались при различных ОРВИ (аденовирусного заболевания, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции), протекавших как в виде моно-, так и микстинфекции. Кроме того, около 80% случаев обострения бронхиальной астмы (БА) и 20–60% хронической обструктивной болезни легких провоцируются острыми респираторными инфекциями. С острыми респираторными инфекциями ассоциированы ежегодно 3,9 млн смертей в мире, с ОРВИ сопряжены 30–50% случаев внебольничных пневмоний, по данным разных авторов. Пик заболеваемости респираторными инфекциями наблюдается в период с сентября по май.*

Чаще всего причиной являются:

- ✓ **Вирусы** (гриппа, парагриппа, аденовирусы, энтеровирусы, ротавирусы, коронавирусы, вирус герпеса и др.) ~ 90% всей патологии;
- ✓ **Бактерии** (доминируют *St. pneumoniae*, *St. pyogenes*, гемофильная палочка);
- ✓ **Атипичные микроорганизмы** (микоплазмы, хламидии).

Вариабельность этиологического фактора и тяжесть течения, в свою очередь, зависит от нескольких причин:

- возраста (в группах риска дети, пациенты преклонного возраста);
- эпидемиологической ситуации (циркуляция определенного типа вирусов в эпидемиологическом сезоне);
- контакта с госпитальной флорой (появление штаммов с множественной резистентностью, трудно поддающихся лечению известными ЛП);
- сопутствующей патологии (патология ССС, дыхательной системы, сахарный диабет почти всегда утяжеляют течение).

Медикаментозная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (ИВЗДП) может быть этиотропной, которая подразумевает использование ЛП, активных в отношении возбудителей инфекции (противовирусных ЛП, антибактериальных ЛП), и патогенетической/симптоматической, которая используется для купирования симптомов возникающей интоксикации (анальгетики, антипиретики, противокашлевые и муколитические ЛП).

Отсутствие или низкая эффективность этиотропной терапии вирусных инфекций ВДП чаще всего обусловлена следующими причинами:

- Несвоевременное применение противовирусных средств;
- Замена специфического противовирусного ЛП на неспецифический;
- Нарушение режима дозирования и несоблюдение сроков курсового лечения;
- Замена противовирусных средств на иммунокорректоры или их необоснованное включение в схему лечения.

Осложнением вирусной инфекции является бактериальная респираторная инфекция. При ОРВИ часто происходит активация патогенной бактериальной флоры, и тогда причиной патологии становятся не только вирусы, а вирусно-бактериальные ассоциаты. В какой момент это происходит определить сложно. Бактериальные клетки прикрепляются к клеткам респираторного эпителия с помощью адгезинов (специфические структуры) и возникает микробная колонизация эпителия. Особенность бактериальных патогенов: активная инвазия клеток эпителия при нарушении их барьерных функций в результате неспецифического воспаления, ишемии. Бактериальная инвазия сопровождается активацией клеточных и гуморальных факторов, в результате развивается воспалительная реакция (отек, гиперемия, повышенная секреция).

Основанием для назначения системной антибиотикотерапии служат следующие клинические проявления:

- ✓ Лихорадочное состояние  $>38^{\circ}\text{C}$  более 3 дней;
- ✓ Одышка без обструкции;
- ✓ Асимметрия хрипов;
- ✓ Лейкоцитоз  $> 15 \times 10^9$

Сформулированы основные принципы антибиотикотерапии:

- ✓ Парентеральное введение антибиотиков показано при выраженной клинической симптоматике и выраженной интоксикации;
- ✓ Курс не более 10 дней;
- ✓ Ступенчатая фармакотерапия: переход от парентерального введения к пероральному приему;
- ✓ Системная антибиотикотерапия должна сочетаться с местной фармакотерапией.

#### **Основные симптомы/синдромы ИВЗДП и их осложнений:**

- ❖ Ринорея (насморк, главным образом при ОРВИ);
- ❖ Лихорадка;
- ❖ Болевой синдром (головная боль, боль в суставах, боль и першение в горле);
- ❖ Кашель (продуктивный или непродуктивный).

Патогенетическая/симптоматическая терапия направлена на купирование указанных симптомов с использованием следующих групп ЛП:

- Ринорея (интерфероны, местные деконгестанты, средства ирригационно-элиминационной терапии);
- Лихорадка (анальгетики/антипиретики, НПВС);
- Болевой синдром (анальгетики, НПВС, этиотропные средства для местного применения – антисептики и топические противовоспалительные средства);

- Кашель (противокашлевые, муколитические и отхаркивающие средства)

При решении вопроса о применении жаропонижающих ЛП следует учитывать следующее:

1. Целесообразно применять антипиретики у ранее здоровых: при  $t$  выше  $39^{\circ}\text{C}$ , при головной боли, при мышечной боли, в связи с тем, что повышение температуры способствует формированию интерферонового ответа;
2. Если у пациента наблюдаются судороги: при  $t$  выше  $38^{\circ}\text{C}$ ;
3. При сопутствующей патологии, например, патологии ССС, сахарном диабете: при  $t$  выше  $38^{\circ}\text{C}$ ;
4. У новорожденных младенцев и детей первых 3 месяцев жизни: при  $t$  выше  $38^{\circ}\text{C}$ .

На рис. 9 показаны основные механизмы действия ЛП, которые используются для лечения кашля. Цель использования противокашлевых ЛП заключается в подавлении кашля при условии, что у пациента он непродуктивный и мучительный, значительно снижающий качество жизни. При условии адекватно подобранной этиотропной терапии антибиотиками широкого спектра действия и, при условии отсутствия факторов, отягчающих течение заболевания, наступает разрешение и кашель переходит в продуктивный.

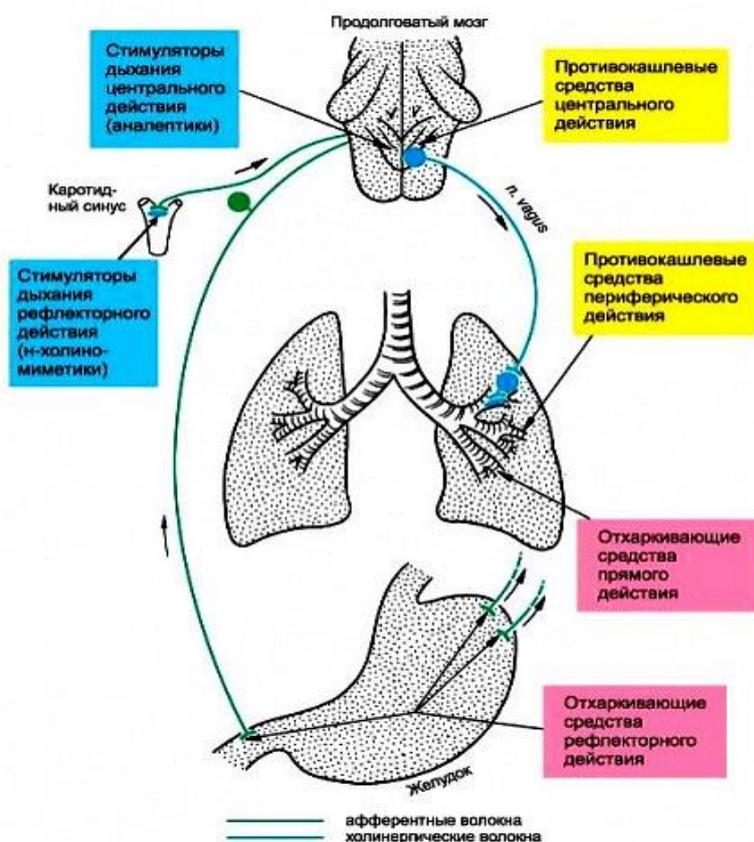


Рис. 9: Точки приложения противокашлевых и отхаркивающих ЛП (<https://infourok.ru/metodicheskaya-razrabotka-prakticheskogo-zanyatiya-2654303.html>)

В этом случае ставится терапевтическая задача регидратации и разжижения мокроты, стимуляции ее выведения, с которой успешно справляются ЛП группы муколитиков и мукокинетиков, т.е. ЛП обладающих дополнительными свойствами усиливать двигательную активность ресничек мукоцилиарного эпителия.

При использовании муколитиков следует учитывать, что у пациентов с бронхообструктивным синдромом (бронхоспазм) муколитики целесообразно сочетать с бронхолитиками, у пациентов со сниженным кашлевым рефлексом (дети, престарелые пациенты, лица, принимающие седативные ЛП регулярно) применение муколитиков должно осуществляться с осторожностью. В некоторых случаях у этих пациентов при несоблюдении рекомендаций может возникнуть эффект «затопления» бронхов.

### **Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия**

- Составьте схему, иллюстрирующую основные цели медикаментозной терапии ИВЗДП. По схеме определите ЛП для лечения пациентов с ИВЗДП.

<b>Цели медикаментозной терапии</b>	<b>Механизмы достижения</b>	<b>Фармакотерапевтические группы ЛП, номенклатура ЛП</b>
<div style="border: 1px solid orange; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="border: 1px solid orange; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="border: 1px solid orange; width: 100%; height: 100%;"></div>
<div style="border: 1px solid orange; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="border: 1px solid orange; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="border: 1px solid orange; width: 100%; height: 100%;"></div>
<div style="border: 1px solid orange; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="border: 1px solid orange; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="border: 1px solid orange; width: 100%; height: 100%;"></div>
<div style="border: 1px solid orange; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="border: 1px solid orange; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="border: 1px solid orange; width: 100%; height: 100%;"></div>

- На основании составленной схемы терапии проведите сравнительный анализ ЛП этиотропной терапии с позиции эффективность-безопасность

ЛП этиотропной терапии	Эффективность		Безопасность	
	Клинически значимые эффекты	Показания к применению	Нежелательные эффекты	Лекарственные взаимодействия
Противовирусные ЛП				
Антибиотики бета-лактамы				
Антибиотики-макролиды				
Антибиотики-фторхинолоны				

- Проведите сравнительный анализ ЛП (по группам и по отдельным наименованиям) патогенетической/симптоматической терапии с позиции эффективность-безопасность

ЛП патогенетической/симптоматической терапии	Эффективность		Безопасность	
	Клинически значимые эффекты	Показания к применению	Нежелательные эффекты	Лекарственные взаимодействия
Деконгестанты				
Анальгетики, антипиретики				
Местные противовоспалительные				
Противокашлевые				
Отхаркивающие				

### **Проблемно-ориентированные ситуационные задачи для самостоятельной работы в рамках практического занятия**

**Задание 1:** Пациентка, 82 года. Диагноз: ОРВИ. Рекомендации лечащего врача включают: амоксициллин 3 р. в день, после еды, курсом 7 дней, амброксол по схеме, обильное питье. Жалобы пациентки после курса лечения: продолжающийся кашель, скопление мокроты, особенно в вечернее и ночное время. Прокомментируйте наблюдаемые явления. Какие могут быть рекомендации для коррекции состояния пациентки?

**Задание 2:** В аптеку обратилась посетительница за консультацией фармацевтического работника. Заболел ребенок, возраст 1,5 года. Основные симптомы: обильное течение из носа, температура 38<sup>0</sup>С, ребенок беспокойный, наблюдается снижение аппетита. Какие могут быть даны рекомендации для купирования острого состояния. Обоснуйте свой выбор.

**Задание 3:** Пациентка, 72 года. Диагноз: ОРВИ, ларингит. Сопутствующая патология: бронхиальная астма, глаукома, артериальная гипертензия, ИБС. Составьте перечень групп ЛП для этиотропной и симптоматической терапии с учетом основной патологии.

**Задание 4:** Пациентка, 27 лет. Самостоятельно лечилась от «простуды»: умифеновир 100 мг 1 раз в сутки, интраназально нафазолин 3-4 раза в сутки, терафлю® 2 раза в день. Через два дня резко поднялась температура до 39<sup>0</sup>С, озноб, на миндалинах визуально обнаруживается серозный налет, боль в горле при «пустом» глотывании. Обратилась в поликлинику. Какие рекомендации может включать схема лечения данной пациентки. Обоснуйте причину осложнения.

**Задание 5:** В аптеку обратилась посетительница за консультацией фармацевтического работника. Пациент, пожилой мужчина, возраст 68 лет, страдает АГ 3 стадия. Проходил курс лечения, диагноз: трахеобронхит. Рекомендации врача включали: флемоксин солютаб® 500 мг 2 раза в день, в течение 5 дней, для облегчения приступов кашля рекомендован Джосет®. После 2 дней приема препарата у пациента обнаружилось сильное изменение сердечного ритма, АД плохо поддается контролю. Поясните ситуацию и предположите возможные варианты для корректировки лечения.

*Выходной письменный контроль по теме занятия*

## **Занятие № 8: Клиническая фармакология ЛП для лечения бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ)**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при бронхообструктивных заболеваниях (БА, ХОБЛ)

**Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии БА и ХОБЛ;
- определить круг ЛП выбора при БА и ХОБЛ на основе критериев эффективности и безопасности.

Клинически значимые группы ЛП:

***Короткодействующие бронходилататоры:***

*из группы  $\beta^2$ -агонистов:* сальбутамол, фенотерол

*из группы м-холинолитиков:* ипратропия бромид

*комбинации:* фенотерол+ипратропия бромид, теofilлин+этилендиамин

***Длительнодействующие бронходилататоры:***

*из группы  $\beta^2$ -агонистов:* сальметерол, формотерол, индакатерол

*из группы м-холинолитиков:* тиотропия бромид, гликопиррония бромид

***Ингаляционные глюкокортикостероиды:***

*индивидуальные:* беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, мометазон

*комбинации:* будесонид+формотерол, флутиказона пропионат+сальметерол

***Антилейкотриеновые:*** монтелукаст

***Стабилизаторы мембран тучных клеток:*** кромогликат натрия

### **Краткая теоретическая часть**

**Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)** – заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, которое прогрессирует и является следствием воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани в ответ на воздействие ингалируемых частиц или газов.

*В недавно опубликованном поперечном, популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD), и включавшем 7164 человека (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а в общей популяции – 15,3%. По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4.8% всех причин смерти. В Европе летальность от ХОБЛ значительно варьирует: от 0,2 на 100 тыс. населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии, до 80 на 100 тыс. в Румынии. За период от 1990 до 2010 гг. глобальная летальность от ХОБЛ практически не изменилась: среднее число пациентов, ежегодно умирающих от ХОБЛ, колеблется между 3 млн и 2,8 млн человек. Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. Около 50–80% пациентов ХОБЛ умирают от респираторных причин: либо во время обострений ХОБЛ, либо от опухолей легких (от 0,5 до 27%), либо от других респираторных проблем.*

**Бронхиальная астма (БА)** – рецидивирующее периодическое укорочение дыхания, вызванное бронхоконстрикцией в результате воспаления дыхательных путей и гиперреактивности.

*По крайней мере, 348 млн. пациентов во всем мире страдают БА. В РФ, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10%. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) на 2017 г. в США 25,2 млн. (7,9%) человек страдали БА. Из них 6,2 млн. (8,4%) – дети, при этом 4,4% – пациенты в возрасте от 0 до 4 лет; 8,8% – дети от 5 до 14 лет; 11,1% – от 15 до 17 лет. Согласно данному отчету, показатель смертности от астмы у детей составил 2,5 на 1 млн (185 пациентов)*

Патофизиология бронхиальной астмы характеризуется следующими составляющими:

- Основной патогенетический фактор: аллергическое воспаление слизистой бронхов;
- IgE-опосредованная аллергическая реакция немедленного типа приводит к тому, что лейкотриены оказывают хемотаксическое влияние на клетки, участвующие в воспалении (увеличивается высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления);
- В бронхах формируется гиперреактивность на агенты, вызывающие спазм. Приступ может быть спровоцирован не только антигеном, но и другими факторами (холодный воздух, прием ЛП).

На рис. 10 показан патогенез развития бронхиальной астмы, из которого понятны основные принципы ее лечения: купирование воспалительной реакции с одной стороны, и снятие бронхоспазма, с другой стороны.



Рис. 10: Патопфизиология БА

(<https://009.xn--p1ai/articles/dyhatelnaya-sistema/bronhialnaya-astma>)

ХОБЛ следует отличать от бронхиальной астмы: заболевание может развиваться в результате постоянного внешнего воздействия на слизистую бронхов (курильщики). Развивается хронический бронхит, который сопровождается сужением воздухоносных путей, разрушение стенок альвеол заканчивается эмфиземой, легочные сосуды сужаются, что приводит к развитию лёгочной гипертензии, в результате напряжения правых отделов сердца формируется «легочное» сердце. Патогенез развития ХОБЛ показан на рис. 11.

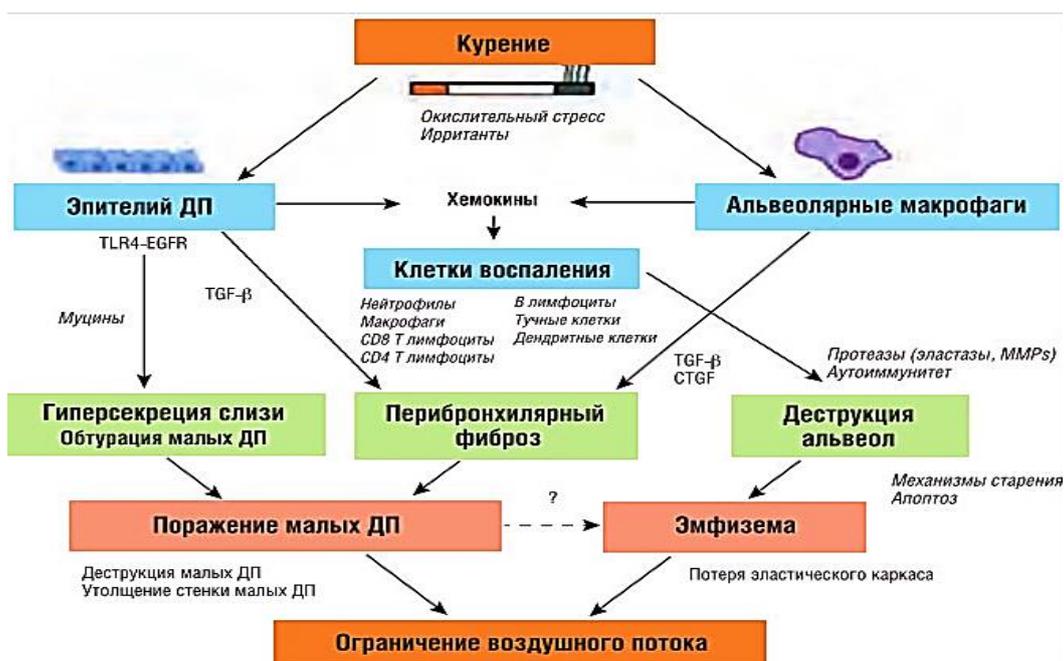


Рис. 11: Механизм развития ХОБЛ  
(<https://medi.ru/info/3054/>)

### Основные цели медикаментозной терапии БА и ХОБЛ

- ❖ *Купирование и контроль над воспалительным процессом (глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые ЛП, стабилизаторы мембран тучных клеток);*
- ❖ *Поддержание бронходилатации (бронходилататоры)*

### Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия

- Проведите сравнительный анализ групп ЛП, используемых при БА и ХОБЛ по следующим критериям: основные клинически значимые эффекты, клинические состояния, при которых использование их имеет преимущество, наличие нежелательных явлений при приёме.

Группы ЛП	Основные клинически значимые эффекты	Какую терапевтическую задачу решают	Возможные нежелательные явления и способы их коррекции
<i>Короткодействующие β<sup>2</sup>-агонисты...и т.д.</i>			

- Составьте схему-характеристику, обосновывающую использование антилейкотриеновых ЛП для фармакотерапии БА.



## Проблемно-ориентированные ситуационные задачи для самостоятельной работы в рамках практического занятия

**Задание 1:** Пациент, мужчина 59 лет. Основной диагноз: **хроническая обструктивная болезнь лёгких, АГ III ст.** В период эпидемии ОРВИ заболел, симптомы: температура 37<sup>0</sup>С, приступы кашля. В ночное время случился внезапный приступ удушья, была вызвана бригада скорой помощи.

– Сделайте предположение, какие ЛП использовались для купирования острого состояния;

– Определите цели терапии данного пациента и выберите основные группы ЛП для лечения кашля, обоснуйте свой выбор.

**Задание 2:** Пациентка 26 лет, страдающая **бронхиальной астмой**, доставлена в отделение скорой помощи с резким приступом удушья. Со слов пациентки для снижения температуры тела в рамках самолечения ОРВИ в течение 2 дней использовала ЛП нимесулид.

– Оцените пригодность ЛП с позиции эффективности и безопасности для данной пациентки;

– Определите цели терапии ОРВИ у этой пациентки и предложите группы ЛП для этиотропной и патогенетической/симптоматической терапии.

**Задание 3:** Пациентка, 38 лет. Обратилась в поликлинику с жалобами: сильный кашель, температура 39<sup>0</sup>С, бронхоспазм. Лечащий врач с учетом описанной симптоматики и результатов лабораторных исследований поставил диагноз: хронический бронхит, **ХОБЛ**. По словам пациентки, курит с 19 лет.

– Определите основные цели терапии данной пациентки, назовите группы ЛП для патогенетической/симптоматической терапии с учётом основного заболевания;

– Определите ЛП выбора с точки зрения эффективности и безопасности.

*Групповое творческое задание: решение тематического кроссворда, объяснение клинической значимости и преимуществ современных комбинированных ЛП для лечения БА и ХОБЛ, полученных в результате определения ключевых слов.*

## **Занятие № 9: Клиническая фармакология ЛП для лечения гастритов, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при гастритах, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), язвах желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ, ЯБДК)

### **Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии гастритов, ГЭРБ, ЯБЖ и ЯБДК;
- определить круг ЛП выбора при ГЭРБ, ЯБЖ, ЯБДК на основе критериев эффективности и безопасности

### Клинически значимые группы ЛП:

**Антацидные ЛП, всасывающиеся и невсасывающиеся:** кальция карбонат+магния карбонат, алгедрат+магния гидроксид, фосфат алюминия+пектин, альгинаты

**Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов:** фамотидин

**Ингибиторы протонной помпы:** омепразол, эзомепразол, рабепразол, пантопразол

**Гастроцитопротекторы:** висмута трикалия дицитрат, ребапимид

**Антибиотики-пенициллины, антибиотики-макролиды:** амоксициллин, кларитромицин

**Прокинетики (улучшающие моторику верхних отделов ЖКТ):** домперидон, итоприд

### **Краткая теоретическая часть**

**Гастрит** – воспаление слизистой оболочки (в ряде случаев и более глубоких слоев) стенки желудка. Гастрит острый – острое воспаление слизистой оболочки желудка. Гастрит коррозивный развивается вследствие попадания в желудок крепких кислот, щелочей, солей тяжелых металлов, концентрированного этилового спирта. Гастрит хронический проявляется хроническим воспалением слизистой оболочки (в ряде случаев и более глубоких слоев) стенки желудка. Очень распространенное заболевание, составляющее в структуре болезней органов пищеварения около 35%, а среди заболеваний желудка **80–85%**.

## Этиология гастритов

Острый гастрит – **полиэтиологическое** заболевание, обусловленное химическими, механическими, термическими и бактериальными причинами.

**Хронический гастрит** иногда является результатом дальнейшего развития острого гастрита, чаще результат инфицирования *H. pylori*, **развивается под влиянием различных экзогенных факторов** (повторные и длительные нарушения питания, употребление острой и грубой пищи, пристрастие к горячей пище, плохое разжевывание, еда всухомятку, употребление крепких спиртных напитков – гастрит алкогольный), длительный бесконтрольный прием медикаментов, обладающих раздражающим действием на слизистую оболочку желудка (салицилаты, преднизолон, некоторые антибиотики, сульфаниламиды и др.), производственные вредности (соединения свинца, угольная, металлическая пыль и др.) и т.д.

Под влиянием длительного воздействия эндогенных и экзогенных этиологических факторов сначала развиваются функциональные секреторные и моторные нарушения деятельности желудка. По степени секреторных расстройств выделяют хронические гастриты с секреторной недостаточностью. На основании данных биопсии выделяют поверхностный гастрит, гастрит с поражением желез (без атрофии), атрофический гастрит (умеренно выраженный), гастрит с явлениями перестройки слизистой оболочки желудка.

**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)** – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное регулярно повторяющимся спонтанным поступлением в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода (рис. 12).

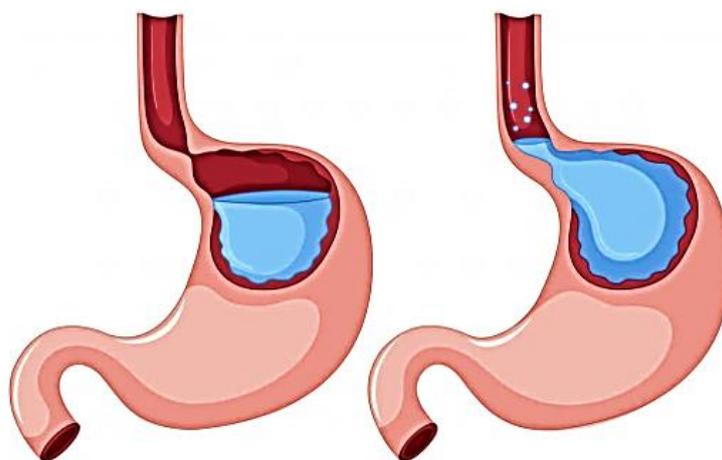


Рис. 12: Заброс желудочного (или дуоденального) содержимого в пищевод при ГЭРБ  
(<https://www.upclinic.ru/information/gastroenterology/>)

**Язвенная болезнь (ЯБ)** – хроническая патология, характеризуется появлением локального дефекта слизистой оболочки (**собственно язвы**) в одном из органов верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, чаще всего в желудке или двенадцатиперстной кишке. При этом в патологический процесс вовлекается весь организм, что сопровождается не только нарушением деятельности желудочно-кишечного тракта, но и изменением показателей иммунитета и нервно-психической сферы.

*Анализ частоты и распространенности ЯБ в Российской Федерации, по статистическим данным Министерства здравоохранения РФ, за период с 2006 по 2017 г. заболеваемость ЯБ снизилась со 128,7 до 79,5 на 100 000 населения. В то же время во всем мире отмечено увеличение частоты осложнений ЯБ (кровотечений, перфорации), что обуславливается растущим приемом НПВП. В Великобритании от осложнений язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом НПВП, ежегодно погибает более 2000 пациентов, в США – более 16500 пациентов.*

Язвенная болезнь отличается мультифакторной природой, то есть в реализации патологических механизмов требуется участие целого ряда негативных факторов как внешней, так и внутренней среды организма. В самом общем смысле патогенез заболевания сводится к нарушению **здорового равновесия между агрессивным в отношении слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта желудочным соком и защитными свойствами самой слизистой (рис. 13)**. В норме всегда преобладают факторы защиты, к которым относятся желудочная слизь, секреция щелочного бикарбоната, адекватный кровоток в микроциркуляторном русле гастродуоденальной зоны, постоянное обновление клеток слизистой оболочки и синтез некоторых простагландинов.

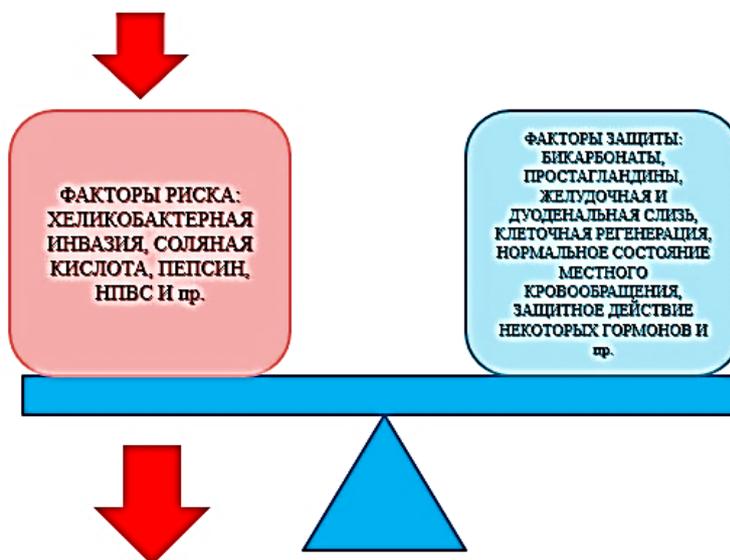


Рис. 13: Схема формирования язвенного дефекта

*Helicobacter pylori* обнаруживается в 90–95% случаев локализации язв в двенадцатиперстной кишке и в 70–85% случаев язв в желудке. Негативное воздействие *H. pylori* на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки вызвано необходимостью ее защиты от агрессивного желудочного секрета. Для этого бактерии выделяют целый ряд ферментов, в том числе уреазу, способствующую нейтрализации ионов водорода. Уреаза обладает выраженной токсичностью для клеток слизистой оболочки желудка (рис. 14). Кроме того, *H. pylori* как инфекционный агент приводит к выбросу организмом биологически активных веществ, которые вызывают развитие воспаления в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

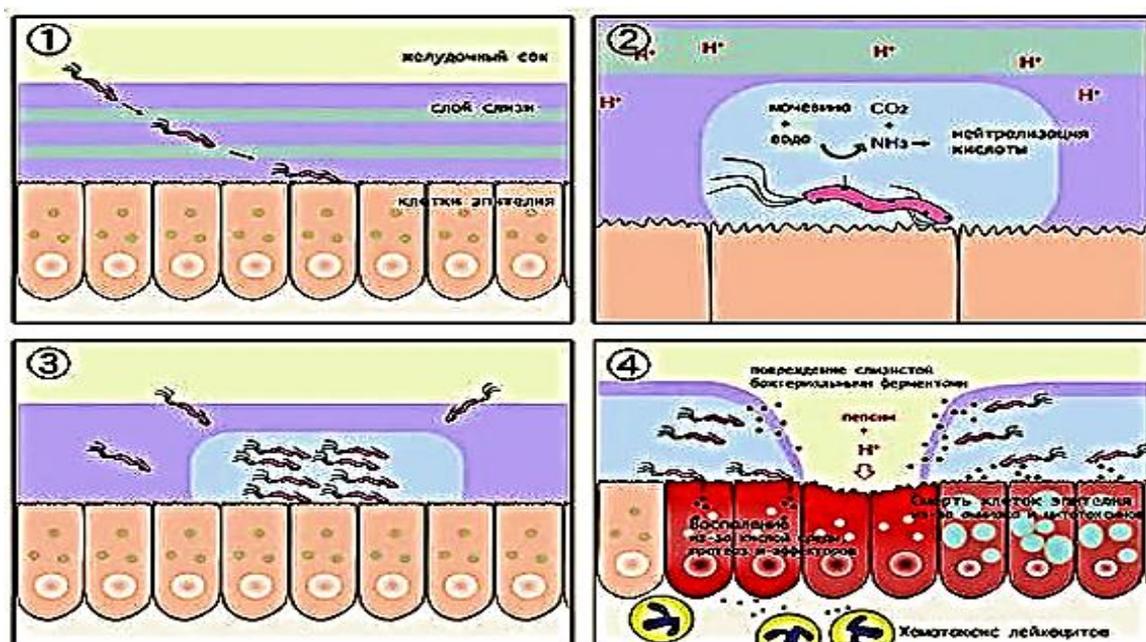


Рис. 14: Хеликобактерная инвазия и повреждение слизистой  
(<https://ru.wikipedia.org/wiki/>)

Лекарственные язвы развиваются в результате длительного и необоснованного приема так называемых ульцерогенных препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), и регулярного приема стероидных гормонов.

**Клиника** заболеваний верхних отделов ЖКТ, таких как гастриты, ГЭРБ и язвенные поражения имеет некоторые сходные черты и может характеризоваться следующими проявлениями:

- Отрыжка кислым и изжога;
- Снижение аппетита, появление неприятного привкуса в рту;
- Болевой синдром (тупая боль, боль при пальпации, постоянная в эпигастральной области на пустой желудок или после приема пищи и т.п.);

- Нарушения моторно-двигательной функции, которые проявляются в виде расстройства глотания, тошноты, рвоты;
- Чувство вздутия и распираания, в некоторых случаях нарушения стула.

Частота возникновения этих симптомов и степень их выраженности зависит от конкретной патологии, степени органических и функциональных нарушений отделов ЖКТ.

Заболевания характеризуются сезонностью и обнаруживают рецидивирующее течение. В частности, течение язвенной болезни характеризуется выраженной сезонностью обострений, которые развиваются в весенний и осенний периоды. Вместе с тем, нельзя не учитывать и возможность бессимптомного течения заболевания, которое, по некоторым данным, встречается в 30 % случаев.

**Кровотечение** является наиболее частым осложнением ЯБ. Иногда так проявляются до этого бессимптомные язвы, что особенно характерно в случае частого и длительного приема нестероидных противовоспалительных средств. **Перфорация (прободение) язвы** может развиваться после употребления алкоголя, переполнения желудка едой, чрезмерного физического напряжения, травмы. Иногда перфорация язвы является первым проявлением язвенной болезни, особенно в молодом возрасте. **Пенетрация язвы** случается тогда, когда в результате длительного воспаления происходит сращение стенки желудка или двенадцатиперстной кишки с окружающими органами. Язва может проникать таким образом в поджелудочную железу, сальник. **Стеноз привратника** возникает в результате рубцевания язвы, расположенной в пилорическом отделе желудка, канале привратника или начальной части двенадцатиперстной кишки. **Малигнизация (озлокачествление) язвы** в настоящее время уже не рассматривается в качестве частого осложнения язвенной болезни. Обычно встречается вовремя не распознанный первично-язвенный вариант рака желудка, который отличается большими размерами язвенного дефекта (гигантские язвы), особенно у больных молодого возраста, а также атипичным течением с отсутствием сезонности обострений.

В связи с пересмотром концепции механизмов развития язвенной болезни и определением роли H. pylori в лекарственной терапии заболевания также произошли существенные изменения. И если ранее в лечении применялось множество различных средств, оказывающих воздействие, как прежде считалось, на тот или иной патогенетический фактор, сейчас их количество сокращено до минимума.

## Основные цели фармакотерапии гастритов, ГЭРБ и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

- ❖ Инактивация кислотно-пептического фактора (снижение кислотности)
- ❖ Защита слизистой оболочки желудка (гастропротекция), обеспечение регенерации слизистой
- ❖ Устранение явлений желудочной диспепсии (тошнота, рвота и т.п.).
- ❖ Санация слизистой желудка (*Helicobacter pylori*)

Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия:

- Составьте схему, иллюстрирующую способы достижения основных целей фармакотерапии заболеваний ЖКТ (гастриты, ГЭРБ, ЯБЖ, ЯБДК)

<b>Снижение кислотности</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фармакотерапевтические группы:</li> <li>• Номенклатура ЛП:</li> </ul>
<b>Гастропротекция</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фармакотерапевтические группы:</li> <li>• Номенклатура ЛП:</li> </ul>
<b>Коррекция явлений желудочной диспепсии</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фармакотерапевтические группы:</li> <li>• Номенклатура ЛП:</li> </ul>
<b>Санация слизистой</b>	

- Проведите сравнительный анализ ЛП из группы антацидов при заболеваниях ЖКТ по критериям эффективность-безопасность

ЛП	Эффективность		Безопасность	
	Клинически значимые эффекты	Схема и удобство приема	Нежелательные явления	Нежелательные взаимодействия
Кальция карбонат+магния карбонат				
...и т.д.				

- Составьте сравнительную характеристику ЛП из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП)

<b>Критерий сравнения</b>	<b>омепразол</b>	<b>эзомепразол</b>	<b>рабепразол</b>	<b>пантопразол</b>
Фармакокинетика				
Влияние на активность системы цитохром Р450				
Курсовые дозы				
Антихеликобактерная активность				

*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

## **Занятие № 10: Клиническая фармакология ЛП для лечения хронического панкреатита**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при хроническом панкреатите

**Задачи:**

– сформулировать основные цели медикаментозной терапии хронического панкреатита;

– определить круг ЛП выбора при хроническом панкреатите на основе критериев эффективности и безопасности

Клинически значимые группы ЛП:

**Спазмолитики:** платифиллин, гиосцина бутилбромид, мебеверин, пинаверия бромид, папаверин, дротаверин

**Анальгетики и НПВС:** парацетамол, трамадол

**Ингибиторы протонной помпы:** омепразол, эзомепразол, рабепразол, пантопразол

**Регуляторы моторики ЖКТ:** домперидон

**Ферменты:** панкреатин, гемицеллюлоза+компоненты желчи+панкреатин

**Антидепрессанты:** флуоксетин, дулоксетин, тиаприд, amitриптилин

**Слабительные:** магния сульфат, лактулоза, макрогол, натрия пикосульфат, касторовое масло, сенадексин

**Антидиарейные:** лоперамид

### **Краткая теоретическая часть**

Термином **ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ** обозначают группу хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными или деструктивными изменениями ее экзокринной ткани, атрофией железистых элементов (панкреацитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью, изменениями в протоковой системе поджелудочной железы с образованием кист и конкрементов, с различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функций.

*За последние тридцать лет отмечен более чем двукратный рост числа хронических и острых панкреатитов. Заболевание диагностируется у 6–8% гастроэнтерологических больных. В развитых странах хронический панкреатит заметно «помолодел»: средний возраст пациентов, у которых устанавливают этот диагноз, снизился с 50 до 39 лет, среди больных на 30% увеличилась доля женщин. Выявляется 8,2 новых случаев на 100000 населения в год. Распространенность хронического панкреатита по данным аутопсий составляет от 0,01 до 5,4%, в среднем – 0,3–0,4%. Частота возникновения патологии постоянно растет за счет употребления алкоголя и улучшения методов диагностики; доля алкогольного панкреатита возросла с 40 до 75%. Регистрируется также рост заболеваемости карциномой поджелудочной железы, которая развивается на фоне хронического панкреатита. В России наблюдается еще более драматичный рост заболеваемости: так, распространенность хронического панкреатита среди детей составляет 9–25 случаев, а среди взрослых – 27–50 случаев на 100000 населения.*

Ведущим фактором в патогенезе является **повышение давления в протоковой системе с активацией ферментов в поджелудочной железе и аутолизом**. Попадание активированных энзимов в кровь приводит к деструктивным изменениям в других органах и тканях: почках, легких, ЦНС, жировой клетчатке и др. Часто встречающейся причиной прогрессирования хронического панкреатита является отложение белковых преципитатов в мелких протоках. **При вирусной этиологии панкреатита** наиболее значимым патофизиологическим явлением является не аутолиз, а **прогрессирование фиброза вследствие дистрофии клетки и ускорения апоптоза**.

При всех формах и вариантах патогенеза хронического панкреатита заметную роль играют изменения в системе микроциркуляции, приводящие к гипоксии клеток железы и повышению в них уровня цАМФ, который, в свою очередь, способствует активации транспорта  $Ca^{2+}$  в клетки. В результате происходит избыточное насыщение клеток кальцием, чрезмерное накопление его в митохондриях, и это ведет к разобщению процессов окисления и фосфорилирования. Далее наступает деэнергизация клеток и нарастание процессов дистрофии.

Клиническая картина хронического панкреатита включает несколько синдромов:

- 1) Синдром экзокринной недостаточности: проявляется потерей массы тела и диспептическими расстройствами – следствием **липазной недостаточности** являются учащение стула до 2–4 и более раз в сутки, вздутие живота, избыточное газообразование, полифекалия, стеаторея («панкреатический стул» с пленкой жира);

- 2) Воспалительно – деструктивный синдром: воспаление, склероз и кистообразование могут сопровождаться сдавливанием холедоха, развитием желтухи с ахолией, кожным зудом;
- 3) Болевой синдром: объясняется нарушением оттока панкреатического сока и протоковой гипертензией, а также с вовлечением в хронический воспалительный процесс париетальной брюшины, рубцовыми изменениями парапанкреатической клетчатки и смежных органов – **абдоминальная боль** постоянная, часто мучительная, усиливается при приеме жирной, острой пищи, локализуется в эпигастральной области, и бывают опоясывающей;
- 4) Синдром инкреторной недостаточности: частые развития гипогликемических состояний вследствие низкого уровня глюкагона в сыворотке крови или гипергликемии, особенно на высоте воспалительно-деструктивного синдрома;
- 5) Астеновегетативный синдром: слабость, раздражительность, особенно «на голодный желудок», нарушение сна, снижение работоспособности;
- 6) Диспептический синдром: проявляется изменением аппетита (до анорексии), тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения, отвращением к жирной пище, слюнотечением, метеоризмом, вздутием кишечника;
- 7) Дискинетический синдром: поносы, чередующиеся запорами (вследствие малого употребления жиров и клетчатки, атонии кишечника).

Хронический панкреатит имеет определенную этапность развития.

**Начальный этап** – дебют заболевания, который может продолжаться до 5–10 лет. Этот этап **характеризуется выраженным болевым абдоминальным синдромом**, в то время как диспептические расстройства могут быть не столь выражены. Далее формируется **развернутая стадия заболевания** – болевой абдоминальный синдром ослабевает и **на первый план выступают симптомы внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ)**. Установление стадии хронического панкреатита имеет большое значение, поскольку стадия болезни определяет выбор, в том числе медикаментозной терапии и влияет на прогноз.

**У пациентов** по мере увеличения длительности заболевания секреция ферментов все более уменьшается, причем **дефицит липазы выражен в большей степени и развивается раньше**, чем дефицит трипсина. Это происходит по нескольким причинам:

- Липаза по сравнению с амилазой и протеазами в большей степени подвергается инактивации протеолитическим гидролизом;

- Недостаточность панкреатических протеаз может компенсироваться кишечными протеазами и пептидазами, панкреатической амилазы – амилазами слюны и кишечника. Компенсаторные возможности слюнной и желудочной липазы относительно других панкреатических ферментов значительно ниже и не могут предотвратить появление стеатореи;
- При экзокринной недостаточности, наряду со снижением синтеза панкреатических ферментов, снижается секреция бикарбонатов, что приводит к критическому падению рН в двенадцатиперстной кишке. При рН ниже 5,0 липаза разрушается еще быстрее, чем другие ферменты. При снижении интрадуоденального рН происходит замедление преципитации желчных кислот, нарушается формирование мицелл, вследствие чего дополнительно нарушается всасывание жиров.

**Медикаментозная терапия хронического панкреатита преследует две основные цели:**

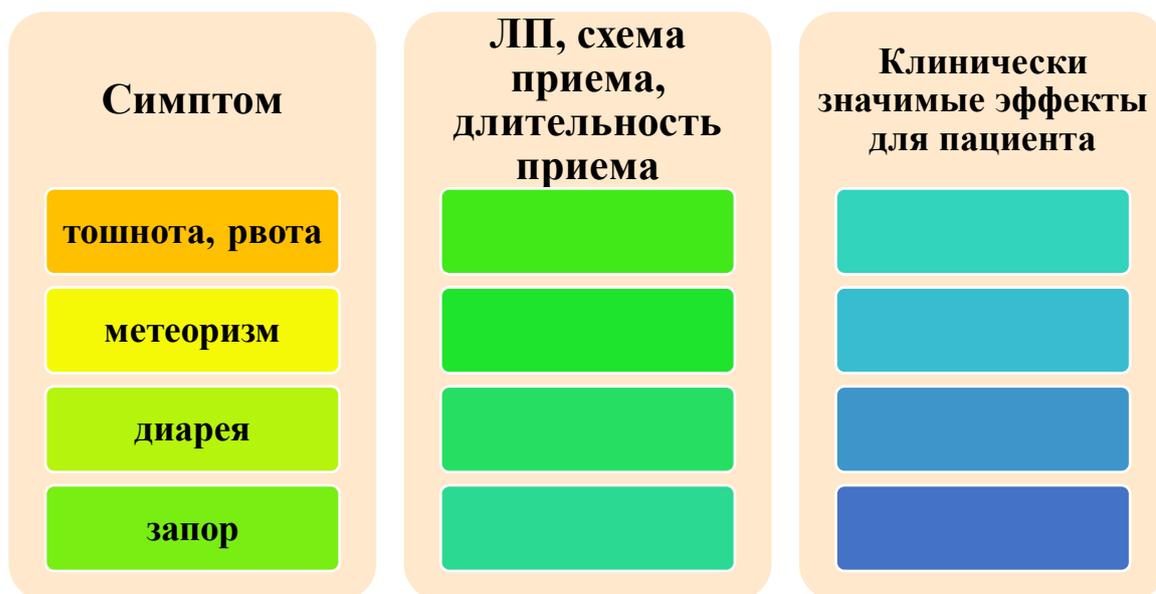
- ❖ *Купирование основных симптомов, включая абдоминальную боль и ВППЖ;*
- ❖ *Предотвращение развития осложнений (сахарный диабет, остеопороз, рак ПЖ)*

### **Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия**

- Проведите сравнительный анализ разных групп ЛП, применяемых для купирования абдоминальной боли при хроническом панкреатите

Группа ЛП, представитель	Механизм влияния на боль	Эффективность		Безопасность	
		Клинически значимые эффекты	Схема и удобство приема	Нежелательные реакции	Нежелательные взаимодействия
Спазмолитики: Гиосцина бутилбромид ...					

- Составьте схему использования разных групп ЛП для купирования диспептического и дискинетического синдромов у пациентов с хроническим панкреатитом



*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

## Занятие № 11: Клиническая фармакология ЛП лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при заболеваниях печени и желчевыводящих путей различной этиологии

### **Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии гепатитов различной этиологии, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), алкогольной жировой болезни печени (АБП), заболеваниях желчевыводящих путей;
- определить круг ЛП выбора при заболеваниях печени и желчевыводящих путей на основе критериев эффективности и безопасности

### Клинически значимые группы ЛП:

**Интерфероны:** интерферон-альфа-2b, ПЭГ-интерфероны

**Противовирусные:** ламивудин, рибавирин, энтекавир, софосбувир, велпатасвир

**Гепатопротекторы:** эссенциальные фосфолипиды, эссенциальные фосфолипиды+глицирризиновая кислота, адеметионин, L-орнитин, урсодезоксихолевая кислота, силимарин, силибинин, тиоктовая кислота.

**Иммуномодуляторы:** галавит.

**Инкретиномиметики:** лираглутид, пиоглитазон.

**Витамины и витаминоподобные вещества:** витамин E, витамины группы B

**Холеретики и холекинетики:** растительного происхождения (бессмертника песчаного цветки, кукурузные столбики с рыльцами), магния сульфат

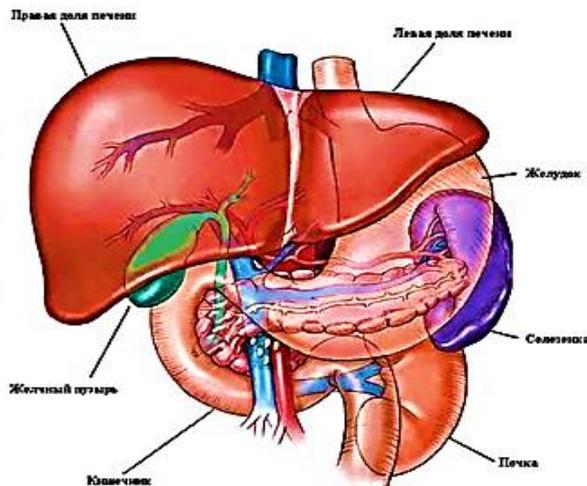
**Спазмолитики:** мебеверин, дротаверин, гиосцина бутилбромид, гимекромон

**Прокинетики:** метоклопрамид, домперидон

### Краткая теоретическая часть

Печень – самый большой орган в организме человека, выполняющий множество важных функций (рис. 15). Одна из ключевых функций: биотрансформация ксенобиотиков, в том числе ЛП. Печень обильно снабжается кровью: каждую минуту в печень из кишки поступает около 1100 мл крови через воротную вену и 350 мл через печеночную артерию. Печеночные сосуды и синусоиды содержат до 500 мл крови. Благодаря расширению воротной вены уменьшается скорость кровотока внутри печени.

- Печень, *hepar* (греч. — *jesor*), — самая большая железа в теле человека (в среднем весит 1500 г). В связи с очень богатым кровоснабжением ее паренхима имеет красно-бурый цвет.



- Печень выполняет в организме ряд чрезвычайно важных функций:
- 1) обезвреживание вредных веществ, поступающих в организм с пищей, образующихся в процессе обмена веществ или вводимых в кровь (детоксикационная функция);
- 2) инактивация гормонов и биологически активных веществ;
- 3) образование желчи, необходимой для расщепления и всасывания жиров и стимулирования перистальтики;
- 4) синтез белков;
- 5) образование гликогена (трофическая);
- 6) накопление жирорастворимых витаминов А, D, К, Е и др.;
- 7) фагоцитоз и разрушение чужеродных веществ (иммунная);
- 8) кроветворение (в эмбриональном периоде).

Рис. 15: Печень и ее функции в организме

(<https://www.grandars.ru/college/medicina/pechen-cheloveka.html>)

Эндотелиальная выстилка печеночных синусоидов имеет крупные поры, что позволяет белкам плазмы быстро покидать кровь. Кровь и паренхима печени находятся в плотном контакте и поддерживают обмен веществами, который облегчается за счет микроворсинок, покрывающих поверхность гепатоцитов. Гепатоциты – основные структурные элементы печени (рис. 16), которые секретируют желчь в желчные протоки, проточные межклеточные пространства, которые герметично отделяются от пространств с кровью плотными соединениями.

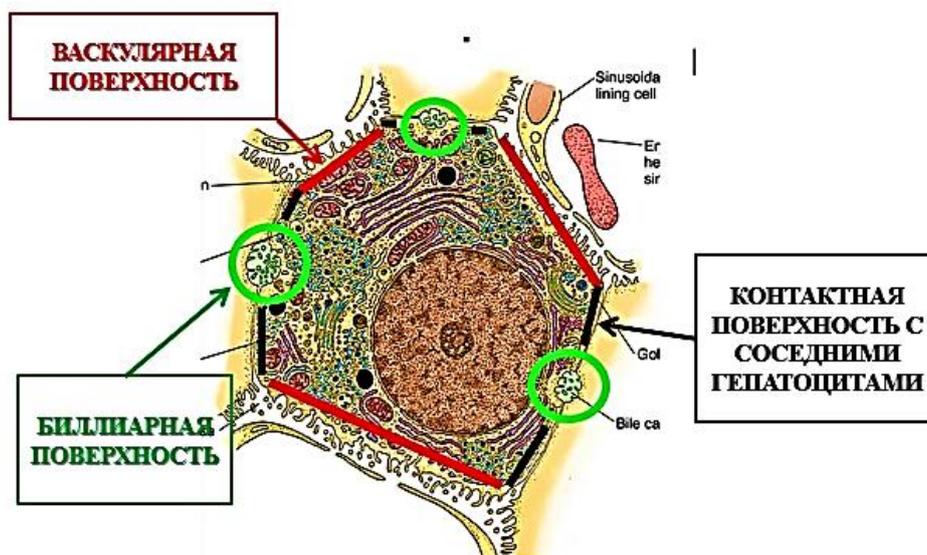


Рис. 16: Гепатоцит, строение

(<https://old.bigenc.ru/biology/text/3137510>)

В гепатоците находится множество метаболически важных ферментов, которые частично располагаются в митохондриях и частично на мембране шероховатого (шЭР) и гладкого эндоплазматического ретикулума (гЭР). Эти ферменты играют ключевую роль в биотрансформации (метаболизме) лекарств. Заболевания печени различной этиологии приводят к повреждению гепатоцитов, и как следствие – снижению функций печени или неспособности ее выполнять свои основные функции. В зависимости от степени структурных и функциональных изменений в гепатоцитах (рис. 17), принято разделять патологию печени.

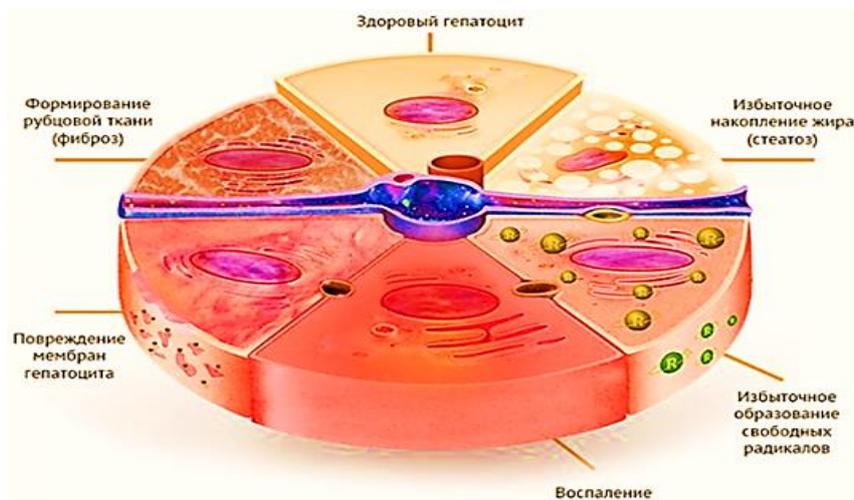


Рис. 17: Патологические изменения в гепатоците  
(<https://gastroe.ru/>)

На рис. 17 видно, что изменения могут быть связаны с развитием воспаления, избыточного накопления жира (стеатоз) и замещением рубцовой ткани (фиброзирование).

Наиболее частой причиной возникновения патологических изменений в печени выступают вирусы (вирусные гепатиты В, С, Д), длительное злоупотребление алкоголем (алкогольная болезнь печени), кроме этого, такие поражения ассоциированы с ожирением, сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией.

Классификация заболеваний печени и желчевыводящих путей

1. Диффузные хронические заболевания печени: гепатозы, гепатиты (алкогольный, вирусные гепатиты), алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз
2. Очаговые заболевания печени: кисты и опухоли
3. Сосудистые заболевания печени: гемангиома, застойная печень
4. Заболевания желчевыводящих путей: заболевания внутрипечёночных протоков – холангиты, заболевания внепечёночных желчных протоков и желчного пузыря – холециститы, желчнокаменная болезнь

*Заболеваемость и смертность от хронических диффузных заболеваний печени проявляет стойкую тенденцию к увеличению. Смертность в мире от цирроза печени занимает 9 место среди всех причин смертности и 6 среди лиц трудоспособного возраста (от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения). В РФ эти показатели еще выше: 61 случай на 100 тыс. населения. Увеличивается удельный вес лекарственных гепатитов, неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом*

**Фиброгенез** – универсальный процесс прогрессирования хронических заболеваний печени, не зависящий от этиологических факторов.

**Суть процесса:** замена паренхиматозных клеток соединительной тканью с избыточным накоплением продуктов внеклеточного матрикса и тканевых коллагенов. Накопление фибриллообразующих коллагенов приводит к функциональному нарушению, что препятствует нормальным процессам обмена между кровью синусоидов и гепатоцитами.

**Вирусные гепатиты (HBV, HCV)** – группа инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами.

Заболевания		Ведущий патогенетический механизм
Вирусные гепатиты	Острый и хронический ВГВ	Цитолиз гепатоцитов обусловлен активностью Т-киллеров
	Острый и хронический ВГС	Прямой цитопатический эффект вируса, иммунный цитолиз
	Острый и хронический ВГД	

\*ВГВ, ВГС, ВГД – вирусные гепатиты В, С, Д

*Вирусы индуцируют иммуноопосредованное воспаление и некроз печени, оказывают прямое профиброгенное действие.*

**В связи с этим, основными целями фармакотерапии вирусных гепатитов являются:**

- ❖ Элиминация вируса, что достигается назначением противовирусных ЛП;
- ❖ Снижение гистологической активности печени и степени фиброза.

**Алкогольная болезнь печени (АБП)** – группа нозологических форм, обусловленных повреждающим действием этанола на клетки печени. Спектр АБП включает стеатоз, алкогольный стеатогепатит, прогрессирующий фиброз, цирроз. Механизмы АБП полностью не изучены. Патогенез варьируется при различных стадиях болезни.

*В России официально 13,5 млн человек больны алкоголизмом, алкогольными психозами и другими тяжелыми болезнями, вызванными последствиями алкогольной интоксикации. Употребляют алкоголь в опасных для здоровья дозах 1/3 мужчин трудоспособного возраста. Среднее потребление алкоголя, включая пиво от 13,6–23,6 л в год на человека (в пересчёте на чистый этанол). В России высокий уровень среднечеловеческого потребления алкоголя сочетается с положительной алкогольной установкой, традициями, «северным типом употребления» (крепкие напитки, большие дозы), низким качеством алкоголя.*

*Алкоголизация населения в РФ – тяжелая социальная и медицинская проблема. В России ежегодно от АБП умирают около 14 тыс. человек, а вклад алкоголизма в общую смертность составляет от 11,9 до 23,4%. АБП отличает высокая распространенность и зависимость от количества употребленного алкоголя, типа пьянства и длительности алкоголизации.*

Основными патогенетическими факторами стеатоза являются:

- увеличенное образование свободных жирных кислот в печени, вызванного алкогольным окислением;
- поступление в печень свободных жирных кислот от жировой ткани и хиломикрон из кишечника;
- торможение этанолом активности 5' АМФ-активируемая протеинкиназа (АМРК) с увеличением липогенеза и уменьшением липолиза;
- повреждение митохондрий ацетальдегидом с сокращением окисления жирных кислот.

Стеатоз сопровождается паренхиматозным воспалением – развитием алкогольного стеатогепатита.

Алкогольные метаболиты, такие как ацетальдегид, активируют непосредственно звездчатые клетки, главные коллагенопродуценты, а также паракринные механизмы (через клетки Купфера – макрофаги печени). Так развивается фиброз.

Выбор фармакотерапии зависит от формы и стадии АБП. Воздержание от алкоголя – краеугольный камень терапии АБП. Необходима коррекция недостаточности питания: энергетическая ценность диеты при наличии алкогольного гепатита должна быть не менее 2000 кал/сут. Дополнительное энтеральное питание в комбинации с кортикостероидами показало хорошие результаты по выживаемости пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом. При остром алкогольном гепатите основные усилия должны быть направлены на купирование воспалительного процесса. После купирования явлений острого алкогольного повреждения печени, а также при хроническом повреждении печени на первый план выступают гепатопротекторы: адеметионин, силимарин, эссенциальные фосфолипиды.

**Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением жировых капель, не связанное с употреблением алкоголя.** Имеет три формы, отражающие стадии патологического процесса. Неалкогольный стеатоз

(НАС) – избыточное накопление жира с развитием дистрофии гепатоцитов. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – воспалительная инфильтрация с очагами некроза ткани печени. Неалкогольный цирроз – нарушение архитектоники вследствие некроза и образования узлов регенерации соединительной ткани.

Существует модель патогенеза НАЖБП – теория двух толчков. При нарастании ожирения на фоне инсулинорезистентности увеличивается поступление в печень СЖК, развивается дисбаланс между усиленным синтезом триглицеридов в печени и снижением их поступления в кровь – первый толчок, результат – стеатоз, печень становится более чувствительной к агрессивным факторам. В процессе реакций окисления СЖК образуются реактивные формы кислорода, продукты перекисного окисления липидов, провоспалительные цитокины – оксидативный стресс – второй толчок. Хроническое персистирующее воспаление, приводящее к апоптозу и некрозу гепатоцитов, трансформирует стеатоз в стеатогепатит с последующим развитием фиброза печеночной ткани.

#### **Основные направления фармакотерапии НАЖБП:**

- ❖ *Немедикаментозная терапия: диетотерапия – ограничение количества жиров и легкоусвояемых углеводов, обогащение рациона клетчаткой (овощи, фрукты) и «средиземноморская» диета; оптимизация физической нагрузки;*
- ❖ *Медикаментозная терапия: специфических препаратов НЕТ, поэтому терапия нацелена на контроль липидного профиля (статины, фенофибрат), снижение инсулинорезистентности (метформин) и задержку развития морфологических изменений (гепатопротекторы).*

Дискинезия желчных путей – расстройство моторики стенки желчного пузыря и протоков, которое проявляется нарушением оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. Различают гипертонический и гипотонический тип дискинезий: гипертонический тип характеризуется повышением тонуса желчного пузыря и сфинктеров желчных протоков, гипотонический связан с пониженным тонусом и сократительной активностью желчного пузыря и сфинктеров.

**Хронический холецистит** – воспалительное заболевание, вызывающее поражение стенки желчного пузыря, образование в нем камней и моторно-тонические нарушения билиарной системы. Развитие дискинезий может быть следствием холецистита.

Клинические проявления таких состояний обычно описываются приступообразной болью в правом подреберье, ноющего или схваткообразного характера, напоминающие приступы колики (гипертонически-гиперкинетическая форма), либо малоинтенсивной болью в правом подреберье, часто длительной (гипертонически-гипокинетическая форма). Характеризуются длительным течением, с

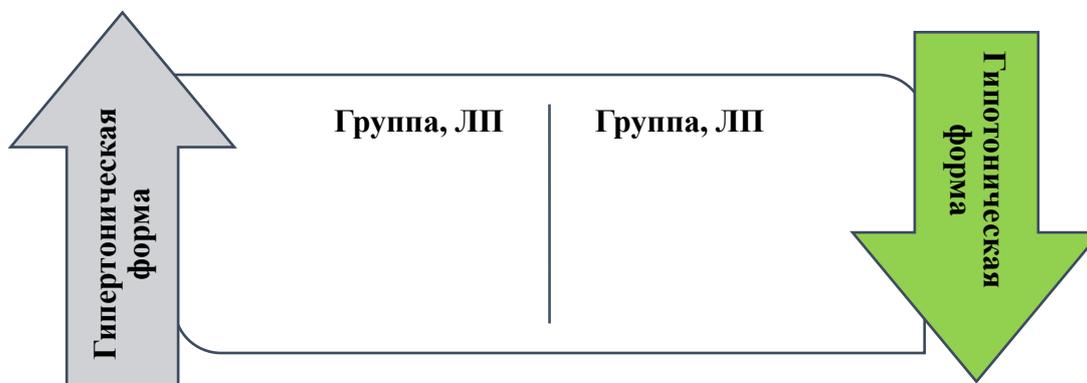
периодами обострений и ремиссией. С течением времени в желчных протоках может развиваться воспалительный процесс и формироваться желчные камни.

### Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия

- Проведите сравнительный анализ ЛП гепатопротекторов разных групп

Группа, представитель	Механизм влияния на повреждение печени	Эффективность		Безопасность	
		Клинически значимые эффекты, уровень доказательности	Схема приема, длительность курса	Нежелательные реакции	Нежелательные взаимодействия
Эссенциальные фосфолипиды и т.д.					

- Составьте схему применения ЛП для симптоматического лечения при болевом синдроме у пациентов с дискинезиями желчных путей



### Проблемно-ориентированные ситуационные задачи для самостоятельной работы в рамках практического занятия

**Задание 1:** Пациент, 40 лет. Обратился с жалобами к врачу: постоянные тупые ноющие боли в правом подреберье, периодически возникающий диарейный синдром, сопровождающийся тошнотой, рвотой, нарушением стула, боли в области сердца, иррадиирующие в левую лопатку. По результатам лабораторных исследований пациенту выставлен диагноз: алкогольный гепатит, ИБС. Предложите схему коррекции клинического состояния пациента, обоснуйте свой выбор.

**Задание 2:** Пациентка, 52 года. Госпитализирована с резкими спастическими болями в правом подреберье, боль иррадирует в область правой лопатки, передняя брюшная стенка напряжена. По результатам проведенных исследований выставлен диагноз: хронический холецистит. Выберите основные ЛП для лечения пациентки, обоснуйте свой выбор. Предложите ЛП для купирования приступа колики.

**Задание 3:** Пациентка, 31 год. Обратилась к врачу с жалобой на постоянную тяжесть в правом подреберье. При врачебном осмотре и по результатам лабораторных исследований выявил ИМТ 32, гиперхолестеринемия, повышена глюкоза крови. Предварительный диагноз: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени. Предложите основные направления терапии пациентки, обоснуйте выбор ЛП.

**Задание 4:** В аптеку обратился пациент за консультацией фармацевтического работника. Диагноз: лекарственный гепатит. В качестве поддерживающей терапии пациент в домашних условиях использует настой из травы бессмертника песчаного, принимает его постоянно. В последнее время отмечает участившиеся боли в правом подреберье. Дайте разъяснения по необоснованному приему ЛП, предложите ЛП для терапии данного пациента, обоснуйте свой выбор.

**Задание 5:** Пациент, 24 года. Диагноз: вирусный гепатит В. Определите ЛП для этиотропной терапии заболевания, выберите группы ЛП для симптоматической терапии, обоснуйте свой выбор.

*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

**Занятие № 12: КОНТРОЛЬНОЕ МЕРОПРИЯТИЕ № 1:  
Клиническая фармакология ЛП для лечения патологии ССС,  
дыхательной системы и пищеварительного тракта**

**Цель занятия:** осуществить текущий контроль усвоения теоретической части дисциплины по заданным тематикам

**Задачи:**

– сформировать навык самостоятельной подготовки к мероприятию по контролю усвоения пройденного материала, сформировать навык критического мышления и оценки собственных результатов по освоению учебной дисциплины;

– выявить основные затруднения при изучении теоретической части дисциплины.

**Форма проведения:** тестовый контроль

**Вариант проведения:** письменный в пределах учебной аудитории или онлайн-тестирование на платформе ПГНИУ

**Время решения текущего контроля:** 90 минут

*Техническое задание по выполнению задания текущего контроля*

1. Вариант задания письменного контроля состоит из заданий трех типов: 1 тип – тестовые задания с выбором вариантов ответов, 2 тип – открытые письменные задания на установление причинно-следственной связи, 3 тип – открытые письменные задания.
2. Тестовый блок предполагает ответы на 20 вопросов тестового типа с одним или множественными ответами. За правильный ответ присваивается 1 балл. Общая сумма баллов по тестовой части составляет 20 баллов.
3. Блок заданий на установление логической взаимосвязи состоит из двух высказываний в рамках заданной тематики. При выполнении такого типа заданий следует оценить правильность (или неправильность) начальной части высказывания и конечной части высказывания, разделенных союзом **потому что**. После этого необходимо указать верный ответ по предложенному коду. Каждое высказывание оценивается в 2 балла, общая сумма баллов составляет 4 балла.
4. В третьем блоке в открытой части требуется закончить три предложения (написать определение, указать группу или лекарственный препарат, указать клинически значимые эффекты и т.п.). За каждое задание присваивается 2 балла, общая сумма по данному блоку составляет 6 баллов.

5. Общая сумма баллов складывается из баллов, полученных за все три части задания: максимальное количество баллов – 30, минимальное – 0, проходной балл – 15.
6. При проведении текущего контроля в онлайн-формате на платформе ПГНИУ тестирование осуществляется отдельно по согласованию расписания тестирования. В этом случае 2 и 3 блок контроля выполняется в учебной аудитории в виде письменной контрольной. Результаты текущего контроля при таком варианте проведения суммируются: баллы, полученные при онлайн-тестировании + баллы, полученные за письменную работу. Оценка письменной работы осуществляется согласно п. 3 и 4.

# ТИПОВЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К КОНТРОЛЬНОМУ МЕРОПРИЯТИЮ № 1

## Раздел № 1: Клиническая фармакология заболеваний сердечно-сосудистой системы

1. **Основные симптомокомплексы артериальной гипертензии:**
  - А. артериальное давление 120-129/80-84 мм.рт.ст.
  - Б. артериальное давление 140-179/90-99 и более мм.рт.ст.
  - В. повышенный и частый диурез
  - Г. наличие сопутствующих заболеваний сердца
  - Д. наличие сопутствующих заболеваний сетчатки глаза
2. **Факторы риска вторичных заболеваний при артериальной гипертензии:**
  - А. сахарный диабет
  - Б. атеросклероз коронарных сосудов
  - В. атеросклероз церебральных сосудов
  - Г. метаболический синдром
  - Д. курение
3. **Укажите факторы, определяющие артериальное давление:**
  - А. объем крови, выбрасываемый ЛЖ в единицу времени, ОПСС, возраст
  - Б. объем крови, выбрасываемый ЛЖ в единицу времени, ОПСС, пол
  - В. объем крови, выбрасываемый ЛЖ в единицу времени, ОПСС, возраст, пол
  - Г. объем крови, выбрасываемый ЛЖ в единицу времени, возраст, пол
  - Д. ОПСС, возраст, пол
4. **Органы-мишени при артериальной гипертензии:**
  - А. головной мозг
  - Б. сердце
  - В. желудок
  - Г. печень
  - Д. сетчатка глаза
5. **Укажите заболевания сердца, которые ассоциированы с артериальной гипертензией:**
  - А. ишемическая болезнь сердца
  - Б. тахиаритмия
  - В. кардиосклероз
  - Г. хроническая сердечная недостаточность
  - Д. экстрасистолия
6. **Основные требования к антигипертензивным ЛП:**
  - А. высокая антигипертензивная активность
  - Б. избирательность действия на сердце
  - В. органопротективность (защита органов-мишеней)
  - Г. удобство применения
  - Д. высокий профиль безопасности

- 7. Цели фармакотерапии артериальной гипертензии:**
- А. предупредить любые поражения печени
  - Б. контроль над уровнем АД до целевых значений 140/90 мм.рт.ст.
  - В. контроль над уровнем АД при сахарном диабете до целевых значений 130/80 мм.рт.ст.
  - Г. предупредить поражение органов-мишеней
  - Д. сформировать приверженность к лечению у пациента
- 8. Схема фармакотерапии артериальной гипертензии включает следующие основные ЛП:**
- А. блокаторы рецепторов АТ-II
  - Б. сердечные гликозиды
  - В. ингибиторы АПФ
  - Г.  $\beta$ -адреноблокаторы
  - Д. диуретики
- 9. Рациональная терапия артериальной гипертензии включает следующие принципы:**
- А. недопустимость курсового лечения
  - Б. показание к назначению антигипертензивных средств: уровень АД
  - В. показание к назначению антигипертензивных средств: уровень АД с сопутствующими факторами риска
  - Г. лечение минимальными дозами антигипертензивных средств
  - Д. комбинация антигипертензивных средств из разных групп с целью потенцирования гипотензивного эффекта и снижения выраженности побочных эффектов
- 10. При лечении артериальной гипертензии возможна комбинация  $\beta$ -блокаторов с блокатором кальциевых каналов:**
- А. нифедипин
  - Б. дилтиазем
  - В. верапамил
  - Г. амлодипин
  - Д. все варианты верны
- 11. Положительное влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на течение заболевания у пациентов с артериальной гипертензией обусловлено:**
- А. уменьшением сердечного выброса
  - Б. увеличением сердечного выброса
  - В. снижением уровня ренина
  - Г. повышением уровня ренина
  - Д. уменьшением ОПСС
- 12. Бета-адреноблокаторы у пациентов с артериальной гипертензией:**
- А. уменьшают ЧСС
  - Б. увеличивают ЧСС
  - В. обладают антиаритмическим действием
  - Г. обладают проаритмогенным действием
  - Д. угнетают СА- и АВ-проводимость и сократимость миокарда

- 13. Группа ЛП, обладающая наиболее выраженным влиянием на общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС):**
- А. недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов
  - Б. дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов
  - В. антагонисты рецепторов АТ-II
  - Г. антагонисты минералкортикоидных рецепторов
  - Д.  $\beta$ -адреноблокаторы
- 14. Укажите  $\beta$ -адреноблокаторы с максимальной кардиоселективностью:**
- А. атенолол
  - Б. карведилол
  - В. бисопролол
  - Г. небиволол
  - Д. пропранолол
- 15. Укажите ЛП выбора из группы  $\beta$ -блокаторов для пациента с артериальной гипертензией и сопутствующим диагнозом бронхиальная астма, возраст 76 лет:**
- А. карведилол
  - Б. бисопролол
  - В. метопролол
  - Г. пропранолол
  - Д. все варианты верны
- 16. Противопоказания к применению бисопролола включают:**
- А. хроническая сердечная недостаточность
  - Б. хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации
  - В. тяжелые формы бронхиальной астмы
  - Г. АВ-блокада
  - Д. стабильная стенокардия
- 17. Длительная терапия артериальной гипертензии наиболее предпочтительна ЛП из группы диуретиков:**
- А. фуросемид
  - Б. гидрохлоротиазид
  - В. торасемид
  - Г. спиронолактон
  - Д. эплеренон
- 18. Дополнительный механизм действия торасемида реализуется в:**
- А. обратимом связывании с белком-контранспортером ионов натрия/хлора/калия
  - Б. ингибировании карбоангидразы
  - В. блокаде альдостероновых рецепторов миокарда
  - Г. селективной блокаде  $\beta$ -адренорецепторов миокарда
  - Д. ингибировании ангиотензинпревращающего фермента
- 19. Феномен «рикошета» при применении фуросемида реализуется в:**
- А. стимуляции симпатoadреналовой системы
  - Б. активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
  - В. задержке жидкости
  - Г. повышении уровня предсердного натрийуретического фактора
  - Д. снижении уровня предсердного натрийуретического фактора

- 20. Уменьшение ОПСС за счет замедления тока ионов кальция в гладкомышечные клетки стенки сосудов характерно для ЛП из группы тиазидных диуретиков:**
- А. ацетазоламид
  - Б. фуросемид
  - В. гидрохлоротиазид
  - Г. эплеренон
  - Д. индапамид
- 21. Укажите ЛП выбора для фармакотерапии артериальной гипертензии I стадии:**
- А. индапамид
  - Б. торасемид
  - В. кандесартан
  - Г. рамиприл
  - Д. периндоприл
- 22. Характерные особенности дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов:**
- А. преимущественно действуют на миокард
  - Б. преимущественно действуют на артериолы
  - В. снижают ЧСС
  - Г. влияют на экскрецию калия
  - Д. увеличивают ЧСС
- 23. Клиническая эффективность дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов обусловлена:**
- А. способностью снижать систолическое и диастолическое артериальное давление
  - Б. кардиопротекторным действием
  - В. антиатерогенным действием
  - Г. уменьшением гипертрофии левого желудочка
  - Д. диуретическим действием
- 24. Гипотензивный эффект усиливается при совместном применении нифедипина с ЛП из группы:**
- А. кардиоцитопротекторы
  - Б. нитраты
  - В. диуретики
  - Г. β-блокаторы
  - Д. симпатомиметики
- 25. При лечении артериальной гипертензии коррекция дозы фелодипина требуется в случае приема пациентом следующих ЛП:**
- А. фенитоин
  - Б. эритромицин
  - В. карбамазепин
  - Г. ранитидин
  - Д. кетоконазол
- 26. В каких случаях применение дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов не оправдано:**
- А. нестабильная стенокардия
  - Б. артериальная гипертензия

- В. острый инфаркт миокарда  
Г. стабильная стенокардия  
Д. синдром слабости синусового узла
- 27. Наибольшим влиянием на сократимость и проводимость миокарда обладает ЛП из группы блокаторов кальциевых каналов**
- А. амлодипин  
Б. нифедипин  
В. фелодипин  
Г. дилтиазем  
Д. верапамил
- 28. Антигипертензивные средства ингибиторы АПФ показаны при следующих клинических состояниях:**
- А. сердечная недостаточность  
Б. почечная недостаточность  
В. атеросклероз коронарных артерий  
Г. стеноз почечных артерий  
Д. перенесенный инфаркт миокарда
- 29. Укажите клинически значимые гемодинамические эффекты ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии:**
- А. снижение сопротивления периферических сосудов  
Б. предотвращение гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки  
В. предотвращение гипертрофии желудочков  
Г. снижение преднагрузки на сердце  
Д. снижение постнагрузки на сердце
- 30. Укажите клинически значимые органопротективные эффекты ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии:**
- А. снижение сопротивления периферических сосудов  
Б. предотвращение гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки  
В. предотвращение гипертрофии желудочков  
Г. снижение преднагрузки на сердце  
Д. снижение постнагрузки на сердце
- 31. Нейрогуморальная активность ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии проявляется в следующих эффектах:**
- А. снижение уровня альдостерона  
Б. повышение уровня альдостерона  
В. повышение уровня предсердного натрийуретического пептида  
Г. понижение уровня предсердного натрийуретического пептида  
Д. снижение уровня норадреналина
- 32. Укажите, какие из перечисленных ингибиторов АПФ не являются пролекарствами:**
- А. эналаприл  
Б. фозиноприл

- В. лизиноприл  
Г. рамиприл  
Д. каптоприл
- 33. Укажите ЛП из группы ингибиторов АПФ применение, которого у пациентов с почечной недостаточностью, не требует коррекции дозы:**
- А. эналаприл  
Б. лизиноприл  
В. фозиноприл  
Г. каптоприл  
Д. периндоприл
- 34. Причина развития «класс-эффекта» – сухого кашля при применении ингибиторов АПФ связана:**
- А. с накоплением дофамина в периферических тканях  
Б. с накоплением брадикинина  
В. со стимуляцией выброса гистамина  
Г. с накоплением ренина  
Д. с нарушением обратного захвата серотонина
- 35. Повышение выраженности гипотензивного действия наблюдается при совместном применении ингибиторов АПФ с ЛП:**
- А. торасемид  
Б. метопролол  
В. ацетилсалициловая кислота  
Г. метилдопа  
Д. мелоксикам
- 36. Основные противопоказания при фармакотерапии ингибиторами АПФ:**
- А. ангионевротический отек  
Б. сердечная недостаточность  
В. беременность  
Г. лактация  
Д. сахарный диабет
- 37. Гипотензивный эффект снижается при одновременном применении у пациентов периндоприла со следующими ЛП:**
- А. нимесулид  
Б. ибупрофен  
В. индапамид  
Г. торасемид  
Д. бисопролол
- 38. Нейрогуморальная активность рамиприла при артериальной гипертензии проявляется в следующих эффектах:**
- А. снижение уровня ангиотензина II в плазме  
Б. снижение уровня ангиотензина II в тканях  
В. снижение уровня норадреналина  
Г. повышение уровня норадреналина  
Д. повышение уровня предсердного натрийуретического пептида

- 39. Комбинация индапамид+периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией обеспечивает следующие клинически значимые эффекты:**
- А. снижение тонуса гладкой мускулатуры артерий
  - Б. снижение постнагрузки на сердце
  - В. снижение преднагрузки на сердце
  - Г. уменьшение гипертрофии миокарда
  - Д. уменьшение ОПСС
- 40. Основные клинически значимые эффекты блокаторов ангиотензиновых рецепторов обусловлены:**
- А. ингибированием ангиотензинпревращающего фермента
  - Б. индукцией ангиотензинпревращающего фермента
  - В. селективной блокадой рецепторов ангиотензина II (подтип AT<sub>1</sub>)
  - Г. селективной блокадой рецепторов ангиотензина II (подтип AT<sub>2</sub>)
  - Д. стимуляцией рецепторов ангиотензина II (подтип AT<sub>2</sub>)
- 41. К симптомокомплексам ишемической болезни сердца относятся:**
- А. анемия
  - Б. повышенный диурез
  - В. боль за грудиной
  - Г. затрудненный вдох
  - Д. головная боль
- 42. Основные этиологические факторы возникновения ишемической болезни сердца:**
- А. атеросклероз коронарных артерий
  - Б. атеросклероз почечных артерий
  - В. артериальная гипертензия
  - Г. недостаточность аортального клапана
  - Д. все варианты верны
- 43. Клиническое состояние, характеризующее острое проявление ишемической болезни сердца:**
- А. стабильная стенокардия
  - Б. нестабильная стенокардия
  - В. инфаркт миокарда
  - Г. хроническая сердечная недостаточность
  - Д. артериальная гипертензия
- 44. Факторы риска возникновения ишемической болезни сердца:**
- А. женский пол
  - Б. гипохолестеринемия
  - В. гиперхолестеринемия
  - Г. курение
  - Д. избыточная масса тела
- 45. На предупреждение осложнений при ишемической болезни сердца направлены следующие мероприятия:**
- А. применение нитратов и нитратоподобных ЛП
  - Б. фармакотерапия статинами
  - В. фармакотерапия антиагрегантами

- Г. фармакотерапия кардиоцитопротекторами  
Д. фармакотерапия ингибиторами АПФ
- 46. Укажите ЛП выбора из группы ингибиторов АПФ при сочетании у пациента ишемической болезни сердца с сахарным диабетом:**
- А. каптоприл  
Б. эналаприл  
В. рамиприл  
Г. лизиноприл  
Д. периндоприл
- 47. Для купирования приступа стенокардии целесообразно использовать ЛП:**
- А. нитроглицерин  
Б. изосорбида динитрат  
В. изосорбида моонитрат  
Г. триметазидин  
Д. молсидомин
- 48. К антиангинальным ЛП гемодинамического действия относятся следующие группы:**
- А. кардиоцитопротекторы  
Б. статины  
В.  $\beta$ -адреноблокаторы  
Г. нитраты  
Д. антагонисты кальция
- 49. Основные клинически значимые эффекты ивабрадина обусловлены:**
- А. селективной блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов  
Б. селективной блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов  
В. селективной блокадой рецепторов ангиотензина II (подтип AT<sub>1</sub>)  
Г. ингибированием I<sub>f</sub>-каналов синусового узла  
Д. индукцией I<sub>f</sub>-каналов синусового узла
- 50. Основные показания к применению ивабрадина:**
- А. синдром слабости синусового узла  
Б. нестабильная стенокардия  
В. стабильная стенокардия с нормальным синусовым ритмом  
Г. острый инфаркт миокарда  
Д. артериальная гипотензия
- 51. Для уменьшения риска развития толерантности к нитратам целесообразно:**
- А. увеличить дозу ЛП  
Б. уменьшить кратность приема ЛП  
В. добавить в схему терапии каптоприл  
Г. уменьшить дозу ЛП  
Д. добавить в схему терапии антагонисты кальция
- 52. Группой ЛП, обладающих наиболее выраженным влиянием на проводящую систему сердца и сократительную активность миокарда, являются:**
- А. недигидропиридиновые антагонисты кальция  
Б. дигидропиридиновые антагонисты кальция

- В. нитраты
  - Г. кардиоцитопротекторы
  - Д.  $\beta$ -блокаторы
- 53. Антиангинальное действие нитратов проявляется:**
- А. расширением крупных эпикардальных отделов коронарных артерий
  - Б. снижением венозного возврата крови к сердцу (преднагрузка)
  - В. снижением ОПСС и АД (постнагрузка)
  - Г. расширением менингеальных сосудов
  - Д. перераспределением коронарного кровотока в пользу ишемизированных областей
- 54. Среди ЛП из группы нитратоподобных веществ выберите пролекарство:**
- А. нитросорбид
  - Б. нитроглицерин
  - В. изосорбида моонитрат
  - Г. изосорбида динитрат
  - Д. ранолазин
- 55. Укажите патологические состояния и синдромы, при которых назначение  $\beta$ -блокаторов предпочтительно:**
- А. нестабильная стенокардия
  - Б. ишемическая болезнь сердца
  - В. хроническая сердечная недостаточность
  - Г. артериальная гипертензия
  - Д. артериальная гипотензия
- 56. Для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в схему лечения нестабильной стенокардии предпочтительнее включать  $\beta$ -блокаторы:**
- А. пропранолол
  - Б. небиволол
  - В. карведилол
  - Г. бисопролол
  - Д. метопролол
- 57. При фармакотерапии хронической сердечной недостаточности основу схемы лечения, улучшающей прогноз, являются ЛП из группы:**
- А. антагонисты минералкортикоидных рецепторов
  - Б. ингибиторы АПФ
  - В. диуретики
  - Г. антикоагулянты
  - Д.  $\beta$ -блокаторы
- 58. Антиаритмический эффект амиодарона обусловлен:**
- А. блокадой калиевых каналов
  - Б. блокадой кальциевых каналов
  - В. блокадой натриевых каналов
  - Г. блокадой натрий-калиевого насоса
  - Д. блокадой  $\beta$ -адренорецепторов
- 59. Лучший профиль безопасности в группе антиаритмических ЛП IC группы имеет:**
- А. ивабрадин

- Б. морацизин
  - В. этацизин
  - Г. пропафенон
  - Д. флекаинид
- 60. Основные цели фармакотерапии хронической сердечной недостаточности:**
- А. профилактика развития осложнений (декомпенсации)
  - Б. устранение симптомов заболевания
  - В. защита органов-мишеней
  - Г. улучшение прогноза
  - Д. снижение числа госпитализаций
- 61. Укажите критерии выбора фармакотерапевтических средств при хронической сердечной недостаточности:**
- А. объективные признаки (клинические проявления)
  - Б. функциональный статус пациента
  - В. уровень артериального давления
  - Г. нарушения сердечного ритма
- 62. Клиническая эффективность  $\beta$ -блокаторов при хронической сердечной недостаточности обусловлена:**
- А. снижением преднагрузки на сердце
  - Б. снижением преднагрузки и постнагрузки на сердце
  - В. подавлением симпатoadреналовой системы
  - Г. подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
  - Д. торможением процесса ремоделирования миокарда
- 63. Клиническая эффективность дигоксина при хронической сердечной недостаточности обусловлена:**
- А. отрицательным инотропным эффектом
  - Б. положительным инотропным эффектом
  - В. отрицательным хронотропным эффектом
  - Г. положительным хронотропным эффектом
  - Д. блокированием процессов фиброза миокарда
- 64. Среди ЛП группы диуретиков укажите ЛП с дополнительным механизмом блокады альдостероновых рецепторов миокарда:**
- А. фуросемид
  - Б. гидрохлоротиазид
  - В. торасемид
  - Г. буметанид
  - Д. индапамид
- 65. Феномен «ускользания ответа» при применении ингибиторов АПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью связан с механизмом:**
- А. истощения сульфгидрильных групп
  - Б. накопления брадикинина
  - В. нехимазного образования ангиотензина II
  - Г. липоксигеназного пути образования простагландинов
  - Д. изменения саркоплазматической сети гладкомышечных клеток

## Раздел № 2: Клиническая фармакология заболеваний бронхолегочной системы

1. **Клинические проявления острого ринита включают следующие симптомы:**
  - А. затруднение носового дыхания
  - Б. повышение температуры тела
  - В. боль в суставах
  - Г. обильные водянистые выделения из носовой полости
  - Д. снижение обоняния
2. **Симптомокомплекс острой вирусной инфекции включает:**
  - А. повышение температуры тела, озноб
  - Б. головная боль
  - В. кашель
  - Г. выделение из носа, слезотечение
  - Д. все ответы верны
3. **Симптомокомплекс гриппа характеризуется:**
  - А. быстрое повышение температуры тела
  - Б. боль в суставах, мышцах
  - В. головная боль, боль при движении глазных яблок
  - Г. сухой «лающий» кашель
  - Д. затруднение носового дыхания, заложенность
4. **Клинические проявления острого фарингита включают следующие симптомы:**
  - А. чихание
  - Б. сухость, дискомфорт и боль в горле при глотании
  - В. затруднение носового дыхания
  - Г. боль в мышцах и суставах
  - Д. увеличение верхних шейных лимфатических узлов при пальпации
5. **Симптомокомплекс острого тонзиллофарингита характеризуется:**
  - А. повышение температуры тела, озноб
  - Б. увеличение региональных лимфатических узлов при пальпации
  - В. гиперемия, припухлость небных миндалин, наличие желтовато-белого налета
  - Г. жидкий стул
  - Д. тошнота, рвота
6. **Клинические проявления острого среднего отита включают следующие симптомы:**
  - А. чихание, обильные выделения из носовой полости
  - Б. боль в ухе, с иррадиацией в зубы
  - В. повышение температуры тела
  - Г. снижение слуха
  - Д. гноетечение
7. **Симптомокомплекс острого бронхита характеризуется:**
  - А. субфебрилитет
  - Б. боль и саднение за грудиной
  - В. сухой кашель с затруднением дыхания

- Г. резкое повышение температуры тела  
Д. боль в нижних отделах грудной клетки и брюшной стенки
- 8. *Симптомокомплекс хронического бронхита характеризуется:***
- А. резкое повышение температуры тела  
Б. сухой кашель с трудноотделяемой мокротой  
В. кашель по утрам с отделением слизистой мокроты  
Г. приступы кашля и одышки под влияние сырой холодной погоды  
Д. боль и саднение за грудиной
- 9. *Цели фармакотерапии заболеваний бронхолегочной системы:***
- А. устранение этиологического фактора  
Б. уменьшение клинических проявлений  
В. предупреждение осложнений  
Г. повышение качества жизни пациента  
Д. полное клиническое выздоровление
- 10. *Этиотропная терапия острых вирусных инфекций включает:***
- А. прием антибиотиков  
Б. прием противовирусных средств  
В. прием муколитиков  
Г. прием иммунокорректоров  
Д. прием анальгетиков
- 11. *При острой вирусной инфекции в качестве этиотропного лечения предпочтение следует отдать ЛП:***
- А. римантадин  
Б. имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (ингавирин)  
В. осельтамивир  
Г. интерферон –  $\alpha$   
Д. имунофан
- 12. *Выберите ЛП – индукторы интерферона:***
- А. циклоферон  
Б. тилорон (лавомакс)  
В. виферон  
Г. генферон  
Д. кагоцел
- 13. *Выберите ЛП собственно интерфероны:***
- А. циклоферон  
Б. гриппферон  
В. генферон  
Г. кипферон  
Д. виферон
- 14. *Выберите ЛП на основе релиз-активных антител:***
- А. рафамин  
Б. интерферон- $\alpha$   
В. анаферон  
Г. амиксин  
Д. эргоферон

- 15. Оптимальная схема лечения по 1 капсуле один раз в сутки в течение 5–7 суток соответствует ЛП (в зависимости от тяжести состояния):**
- А. римантадин
  - Б. умифеновир (арбидол)
  - В. кагоцел
  - Г. осельтамивир (номедес)
  - Д. имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (ингавирин)
- 16. Оптимальная схема лечения по 200мг в сутки 4 раза в сутки до еды в течение 5 суток соответствует ЛП:**
- А. римантадин
  - Б. умифеновир (арбидол)
  - В. эргоферон
  - Г. осельтамивир (номедес)
  - Д. имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (ингавирин)
- 17. ЛП симптоматической терапии при острой вирусной инфекции являются:**
- А. интерферон-α
  - Б. парацетамол
  - В. нафазолин (нафтизин)
  - Г. ксилометазолин (ксилен)
  - Д. умифеновир (арбидол)
- 18. ЛП этиотропной терапии при остром тонзиллофарингите являются:**
- А. амоксициллина клавуланат
  - Б. феноксиметилпенициллин
  - В. полиоксидоний
  - Г. грамицидин
  - Д. нитрофурал (фурацилин)
- 19. Основанием для применения системной антибиотикотерапии являются следующие клинические проявления:**
- А. насморк, слезотечение
  - Б. лихорадка 37<sup>0</sup>С
  - В. лихорадка 39<sup>0</sup>С
  - Г. одышка без явлений обструкции
  - Д. появление хрипов при аускультации
- 20. Для антибиотикотерапии бактериальных осложнений заболеваний верхних дыхательных путей целесообразно применять антибиотики следующих классов:**
- А. пенициллины, в. т.ч. защищенные
  - Б. цефалоспорины
  - В. макролиды
  - Г. аминогликозиды
  - Д. ароматического строения
- 21. Основные современные требования к антибиотикам:**
- А. высокая избирательность антимикробного действия
  - Б. высокая избирательность противовирусного действия

- В. медленное развитие резистентности у возбудителей инфекций  
Г. отсутствие резистентности у возбудителей инфекций  
Д. удобная форма приема, обеспечивающая стабильность при хранении
- 22. Принципы рациональной антибиотикотерапии включают**
- А. выделение, идентификация и определение чувствительности возбудителя  
Б. определение оптимальных доз и метод введения антибиотика  
В. проведение коротких чередующихся курсов  
Г. проведение курса необходимой продолжительности  
Д. своевременное начало антибиотикотерапии
- 23. Для лечения и профилактики бактериальных осложнений инфекций верхних дыхательных путей могут быть использованы ЛП:**
- А. азитромицин  
Б. бронхомунал  
В. ко-тримаксозол  
Г. бронховаксом  
Д. полиоксидоний
- 24. Симптоматическая терапия острого бронхита включает применение следующих ЛП:**
- А. бутамират  
Б. амброксол  
В. парацетамол  
Г. левофлоксацин  
Д. ацетилцистеин
- 25. Гидратации мокроты и в связи с этим улучшение ее откашливанию способствует:**
- А. прием антибиотиков  
Б. ингаляции щелочных растворов  
В. обильное питье  
Г. прием мукалтина  
Д. прием глюкокортикоидов
- 26. При лечении ринита для устранения отека и облегчения носового дыхания следует применять:**
- А. интерферон-α  
Б. оксиметазолин (називин)  
В. фрамицетин (изофра)  
Г. ксилометазолин (ксилен)  
Д. фенилэфрин
- 27. Требования, которые предъявляются к топическим этиотропным ЛП, применяемым при остром фарингите:**
- А. широкий спектр действия  
Б. низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек  
В. высокая скорость абсорбции со слизистых оболочек  
Г. отсутствие раздражающего действия на слизистую оболочку  
Д. отсутствие токсического эффекта

- 28. Цели фармакотерапии хронической обструктивной болезни лёгких**
- А. уменьшение частоты приступов бронхообструкции
  - Б. ослабление действия табачного дыма
  - В. купирование воспаления в слизистой бронхов
  - Г. контроль над воспалительным процессом
- 29. Основной механизм действия глюкокортикостероидов при бронхиальной астме выражается в:**
- А. сенситизации адренорецепторов бронхов
  - Б. повышении плотности адренорецепторов бронхов
  - В. уменьшении продукции антител
  - Г. увеличении продукции антител
  - Д. увеличении тонуса гладких мышц бронхов
- 30. Комбинация глюкокортикостероида и  $\beta_2$  – адреномиметика обеспечивает следующий эффект:**
- А. ослабление бронходилатирующего действия
  - Б. усиление противовоспалительного действия
  - В. повышение чувствительности  $\beta_2$  – адренорецепторов
  - Г. усиление бронходилатирующего действия
  - Д. не изменений
- 31. Укажите короткодействующие бронходилататоры из группы М-холинолитиков:**
- А. тиотропия бромид
  - Б. ипратропия бромид
  - В. фенотерол
  - Г. гликопиррония бромид
  - Д. аклидина бромид
- 32. Укажите длительнодействующие бронходилататоры из группы  $\beta_2$ -агонистов:**
- А. фенотерол
  - Б. тербуталин
  - В. формотерол
  - Г. индакатерол
  - Д. сальбутамол
- 33. ЛП выбора при лечении хронической обструктивной болезни легких являются;**
- А. м-холиноблокаторы
  - Б.  $\beta_2$ -адреномиметики
  - В. метилксантины
  - Г. антитела к иммуноглобулину Е
  - Д. ингаляционные глюкокортикостероиды
- 34. Ингаляционные глюкокортикостероиды у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких оказывают:**
- А. противовоспалительное действие
  - Б. провоспалительное действие
  - В. иммуностимулирующее действие
  - Г. иммунодепрессивное действие
  - Д. подавляющее действие на секреторную активность бронхиальных желез

35. Для купирования приступов удушья при бронхиальной астме предпочтительнее ЛП:
- А. сальметерол
  - Б. сальбутамол
  - В. ипратропия бромид
  - Г. фенотерол+ипратропия бромид
  - Д. тиотропия бромид
36. Для обеспечения стойкой бронходилатации (24 и более часа) у пациентов с бронхиальной астмой предпочтительнее следующие комбинации:
- А. аклидина бромид+формотерола фумарат
  - Б. фенотерол+ипратропия бромид
  - В. гликопиррония бромид+индакатерол
  - Г. тиотропия бромид+олодатерол
  - Д. фенотерол+кромекликат натрия
37. Укажите ЛП выбора при тяжелой атонической бронхиальной астме, не поддающейся терапии адреномиметиками и глюкокортикостероидами:
- А. кромогликат натрия
  - Б. ипратропия бромид
  - В. омализумаб
  - Г. монтелукаст
  - Д. индакатерол
38. ЛП выбора при лечении бронхиальной астмы у пациента с тахикардией:
- А. сальбутамол
  - Б. фенотерол
  - В. аклидина бромид
  - Г. умеклидиния бромид
  - Д. сальметерол
39. Бронходилататоры показаны:
- А. при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких по потребности
  - Б. при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких для профилактики
  - В. при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких для устранения симптоматики
  - Г. при обострении хронической обструктивной болезни легких
40. Для профилактики бронхиальной астмы используются ЛП, снижающие гиперреактивность бронхов:
- А.  $\beta_2$ -адреномиметики
  - Б. м-холинолитики
  - В. глюкокортикостероиды
  - Г. антагонисты лейкотриеновых рецепторов
  - Д. стабилизаторы мембран тучных клеток

### Раздел № 3: Клиническая фармакология ЛП для лечения заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки

1. **Основные симптомы гастроэзофагеальной болезни**
  - А. тошнота
  - Б. рвота
  - В. изжога
  - Г. расстройство глотания
  - Д. «разлитая» боль за грудиной
2. **Клинические проявления гастроэзофагеальной болезни обусловлены следующими функциональными нарушениями**
  - А. атрофией слизистой желудка
  - Б. недостаточностью мышц нижнего сфинктера пищевода
  - В. повышением активности париетальных клеток желудка
  - Г. дискинезией желчных протоков
  - Д. дивертикулезом двенадцатиперстной кишки
3. **Факторы риска возникновения гастроэзофагеальной болезни**
  - А. курение
  - Б. ожирение
  - В. *Helicobacter pylori*
  - Г. наследственность
  - Д. беременность
4. **Причины развития хронического гастрита**
  - А. *Helicobacter pylori*
  - Б. злоупотребление алкоголем
  - В. неконтролируемый прием НПВС
  - Г. частый прием пищи всухомятку
  - Д. недостаточность запирающей функции кардии
5. **Симптомокомплекс язвенной болезни желудка включает**
  - А. кислая отрыжка
  - Б. постоянная боль в эпигастральной области
  - В. боль в эпигастральной области после приема пищи
  - Г. чувство распирания после приема пищи
  - Д. метеоризм
6. **Факторы риска развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки**
  - А. наследственность
  - Б. неконтролируемый прием НПВС
  - В. неконтролируемый прием антибиотиков
  - Г. стресс
  - Д. грубые нарушения питания
7. **Колонизация слизистой желудка *Helicobacter pylori* способствует**
  - А. повышению секреции соматостатина
  - Б. снижению секреции соматостатина
  - В. активации синтеза интерлейкинов в месте внедрения

- Г. ингибированию синтеза интерлейкинов в месте внедрения  
Д. повышению секреции соляной кислоты
8. **Укажите фармакологические эффекты, обеспечивающие уменьшение симптоматики при гастроэзофагеальной болезни**
- А. снижение кислотности желудочного сока  
Б. улучшение моторики желудка  
В. расслабление гладкой мускулатуры пищеварительного тракта  
Г. улучшение оттока желчи  
Д. изменение реологических свойств желчи
9. **Гастропротекция при гастроэзофагеальной болезни и язвенной болезни желудка достигается включением в фармакотерапию ЛП из группы**
- А. невсасывающиеся антациды  
Б. ингибиторы протонной помпы  
В. индукторов синтеза простагландина Е  
Г. метилированных серосодержащих аминокислот  
Д. коллоидных солей висмута
10. **Инактивация кислотно-пептического фактора при гастроэзофагеальной болезни и язвенной болезни желудка достигается включением в фармакотерапию ЛП из группы**
- А. невсасывающиеся антациды  
Б. ингибиторы протонной помпы  
В. индукторов синтеза простагландина Е  
Г. метилированных серосодержащих аминокислот  
Д. блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов желудка
11. **Укажите ЛП ситуативного приема для снижения кислотности желудочного сока**
- А. невсасывающиеся антациды  
Б. всасывающиеся антациды  
В. коллоидные соли висмута  
Г. блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов  
Д. блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов
12. **Клиническая эффективность комбинации алгедрат+магния гидроксид обусловлена следующим механизмом**
- А. образованием коллоидной защитной пленки на слизистой желудка  
Б. формированием гелевого «барьер-плота»  
В. нейтрализацией свободной соляной кислоты в просвете желудка  
Г. блокадой гистамин-индуцированной продукции соляной кислоты  
Д. формированием полимергликопротеидного комплекса на язвенной поверхности слизистой желудка
13. **Клиническая эффективность комбинации кальция карбонат+магния карбонат обусловлена следующим механизмом**
- А. образованием коллоидной защитной пленки на слизистой желудка  
Б. формированием гелевого «барьер-плота»  
В. нейтрализацией свободной соляной кислоты в просвете желудка  
Г. блокадой гистамин-индуцированной продукции соляной кислоты

- Д. формированием полимергликопротеидного комплекса на язвенной поверхности слизистой желудка
- 14. Клиническая эффективность альгинатов обусловлена следующим механизмом**
- А. образованием коллоидной защитной пленки на слизистой желудка
  - Б. формированием гелевого «барьер-плота»
  - В. нейтрализацией свободной соляной кислоты в просвете желудка
  - Г. блокадой гистамин-индуцированной продукции соляной кислоты
  - Д. формированием полимергликопротеидного комплекса на язвенной поверхности слизистой желудка
- 15. Клиническая эффективность висмута трикалия дицитрата обусловлена следующим механизмом**
- А. образованием коллоидной защитной пленки на слизистой желудка
  - Б. коагуляцией мембранных белков *Helicobacter pylori*
  - В. нейтрализацией свободной соляной кислоты в просвете желудка
  - Г. стимуляцией синтеза простагландина E
  - Д. формированием полимергликопротеидного комплекса на язвенной поверхности слизистой желудка
- 16. Клиническая эффективность омепразола обусловлена следующим механизмом**
- А. ингибированием  $H^+ - K^+ - ATP$ Фазы на апикальной мембране париетальных клеток слизистой оболочки желудка
  - Б. коагуляцией мембранных белков *Helicobacter pylori*
  - В. блокадой гистамин-индуцированной продукции соляной кислоты
  - Г. стимуляцией синтеза простагландина E
  - Д. образованием коллоидной защитной пленки на слизистой желудка
- 17. Собственная антихеликобактерная активность присуща следующим группам ЛП**
- А. блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов
  - Б. ингибиторы протонной помпы
  - В. невсасывающиеся антациды
  - Г. коллоидные соли висмута
  - Д. индукторы синтеза простагландинов
- 18. При проведении эрадикационной терапии при язвенной болезни желудка основными ЛП схемы являются**
- А. соли альгиновой кислоты
  - Б. гастроцитопротекторы
  - В. ингибиторы протонной помпы
  - Г. блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов
  - Д. антибактериальные средства
- 19. Укажите ЛП первой линии эрадикационной терапии**
- А. ИПП, метронидазол, кларитромицин
  - Б. ИПП, кларитромицин, амоксициллин
  - В. ИПП, левофлоксацин, амоксициллин
  - Г. ИПП, висмута трикалия дицитрат, метронидазол
  - Д. ИПП, кларитромицин, фуразолидон

- 20. Основные показания к применению ингибиторов протонной помпы**
- А. острый гастрит
  - Б. язвенная болезнь желудка в стадии ремиссии
  - В. язвенная болезнь желудка в стадии обострения
  - Г. гастроэзофагеальная болезнь
  - Д. хронический панкреатит
- 21. Принципы эрадикационной терапии при язвенной болезни**
- А. первичное лечение осуществляется ЛП первой линии
  - Б. первичное лечение осуществляется ЛП второй линии
  - В. курса лечения составляет 5-7 дней
  - Г. курс лечения составляет 10-14 дней
  - Д. перед началом терапии рекомендован пероральный прием антимикотиков
- 22. Улучшение моторико-эвакуаторной функции желудка в период эрадикационной терапии достигается назначением**
- А. дротаверина
  - Б. мебефена
  - В. домперидона
  - Г. метоклопромида
  - Д. папаверина
- 23. При непереносимости антибиотиков из группы пенициллинов и макролидов возможна замена их в схеме эрадикационной терапии на ЛП**
- А. джозамицин
  - Б. нифурател
  - В. метронидазол
  - Г. фурадонин
  - Д. тетрациклин
- 24. Соматокомплекс хронического панкреатита включает следующие клинические проявления**
- А. боль в правом подреберье
  - Б. метеоризм
  - В. рвота
  - Г. понос
  - Д. запор
- 25. Для купирования болевого синдрома при хроническом панкреатите предпочтительнее ЛП из группы**
- А. НПВС
  - Б. спазмолитики
  - В. наркотические анальгетики
  - Г. ферментные ЛП
  - Д. антиферментные ЛП

- 26. Клиническая эффективность гиосцина бутилбромиды обусловлена следующим механизмом**
- А. блокада быстрых натриевых каналов клеток гладкой мускулатуры
  - Б. селективная блокада кальциевых каналов клеток гладкой мускулатуры
  - В. селективный агонизм к М-холинорецепторам (подтип М<sub>3</sub>)
  - Г. селективная блокада М-холинорецепторов (подтип М<sub>3</sub>)
  - Д. ингибирование фосфодиэстеразы
- 27. Клиническая эффективность мебеверина обусловлена следующим механизмом**
- А. блокада быстрых натриевых каналов клеток гладкой мускулатуры
  - Б. селективная блокада кальциевых каналов клеток гладкой мускулатуры
  - В. селективный агонизм к М-холинорецепторам (подтип М<sub>3</sub>)
  - Г. селективная блокада М-холинорецепторов (подтип М<sub>3</sub>)
  - Д. блокада парасимпатических ганглиев
- 28. Клиническая эффективность дротаверина обусловлена следующим механизмом**
- А. блокада симпатических и парасимпатических ганглиев
  - Б. селективная блокада кальциевых каналов клеток гладкой мускулатуры
  - В. селективный агонизм к М-холинорецепторам (подтип М<sub>3</sub>)
  - Г. селективная блокада М-холинорецепторов (подтип М<sub>3</sub>)
  - Д. ингибирование фосфодиэстеразы
- 29. Снижение панкреатической секреции при хроническом панкреатите достигается назначением следующих ЛП**
- А. панкреатин+компоненты желчи+гемицеллюлоза
  - Б. рабепразол
  - В. пинаверия бромид
  - Г. дротаверин
  - Д. дулоксетин
- 30. Купирование нарушений пищеварения при хроническом панкреатите достигается назначением следующих групп ЛП**
- А. спазмолитиков
  - Б. пробиотиков
  - В. пребиотиков
  - Г. антидепрессантов
  - Д. ферментов
- 31. Клиническая эффективность лоперамида для лечения диареи при хроническом панкреатите обусловлена следующим механизмом**
- А. антагонизм Н-холинорецепторов
  - Б. агонизм М-холинорецепторов
  - В. агонизм α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>-адренорецепторов
  - Г. агонизм μ-опиоидных рецепторов
  - Д. антагонизм μ-опиоидных рецепторов
- 32. Укажите, в каком случае не рекомендовано применение лоперамида для симптоматического лечения диареи**
- А. синдром раздраженного кишечника
  - Б. хронический панкреатит

- В. инфекционная диарея  
Г. холецистит  
Д. все варианты верны
- 33. Клиническая эффективность лактулозы для лечения запора при хроническом панкреатите обусловлена следующим механизмом**
- А. размягчение каловых масс  
Б. увеличение объема кишечного содержимого  
В. накопление жидкости в кишечнике  
Г. стимуляция перистальтики кишечника  
Д. угнетение процесса всасывания жидкости
- 34. Укажите факторы риска неалкогольной жировой болезни печени**
- А. наркозависимость  
Б. ожирение  
В. сахарный диабет II типа  
Г. метаболический синдром  
Д. гиперхолестеринемия
- 35. Укажите группы риска вирусных гепатитов В и С**
- А. наркозависимые (инъекционные наркоманы)  
Б. ВИЧ-инфицированные  
В. реципиенты донорской крови  
Г. больные сахарным диабетом I типа  
Д. больные сахарным диабетом II типа
- 36. Основные группы ЛП при фармакотерапии вирусных гепатитов В и С**
- А. антибиотики  
Б. противовирусные средства  
В. рекомбинантные пэгилированные интерфероны  
Г. пробиотики+пребиотики  
Д. гепатопротекторы
- 37. Клиническая эффективность эссенциальных фосфолипидов при гепатитах обусловлена следующими их свойствами**
- А. включение в синтез макроэргов в гепатоцитах  
Б. восстановление структуры клеточных мембран гепатоцитов  
В. снижение оксидативного стресса гепатоцитов  
Г. нормализация обмена липидов в гепатоцитах  
Д. уменьшение фиброобразования печеночной паренхимы
- 38. Комбинация эссенциальные фосфолипиды+глицирризиновая кислота при гепатитах может обеспечить наилучший положительный эффект благодаря дополнительным эффектам**
- А. снижение продукции провоспалительных цитокинов  
Б. участие в синтезе глутатиона  
В. подавление продукции коллагена звездчатыми клетками  
Г. участие в синтезе АТФ  
Д. обезвреживание аммиака в печени

- 39. Укажите клинически значимые гепатопротективные эффекты урсодезоксихолевой кислоты**
- А. снижение содержания триглицеридов в печени
  - Б. снижение содержания ЛПНП в печени
  - В. замедление фиброзирования паренхимы
  - Г. регуляция апоптоза в печени и желчевыводящих путях
  - Д. растворение холестериновых желчных камней
- 40. Укажите клинически значимые антихолестатические эффекты урсодезоксихолевой кислоты**
- А. снижение содержания триглицеридов в печени
  - Б. угнетение экспрессии HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов
  - В. замедление фиброзирования паренхимы
  - Г. нормализация киллерной активности лимфоцитов
  - Д. растворение холестериновых желчных камней
- 41. Клиническая эффективность адеметионина при алкогольной болезни печени обусловлена следующими его свойствами**
- А. участие в синтезе глутатиона
  - Б. участие в реакциях обезвреживания аммиака
  - В. участие в синтезе фосфатидилхолина
  - Г. участие в сборке ЛПОНП и их выведению из печени
  - Д. снижение продукции интерлейкинов
- 42. Клиническая эффективность орнитина аспартата при гепатитах обусловлена следующими его свойствами**
- А. участие в синтезе глутатиона
  - Б. уменьшение всасывания холестерина в кишечнике
  - В. утилизация аммиака в синтезе мочевины
  - Г. участие в сборке ЛПОНП и их выведению из печени
  - Д. участие в синтезе фосфатидилхолина
- 43. Снижение оксидативного стресса при алкогольной болезни печени достигается назначением следующих ЛП**
- А. силимарин
  - Б. ламивудин
  - В. тиоктовая кислота
  - Г. цитофлавин
  - Д. витамин Е
- 44. Улучшение оттока желчи у пациентов с дискинезией желчевыводящих путей по гипертоническому типу достигается назначением следующих ЛП**
- А. холензим
  - Б. мебеверин
  - В. аллохол
  - Г. гимекромон
  - Д. фламин

- 45. Улучшение оттока желчи у пациентов с дискинезией желчевыводящих путей по гипотоническому типу достигается назначением следующих ЛП**
- А. холензим
  - Б. гимекромон
  - В. магния сульфат
  - Г. аллохол
  - Д. фламин
- 46. У пациентов, принимающих силимарин, может наблюдаться лекарственное взаимодействие с усилением эффектов следующих ЛП**
- А. диазепам
  - Б. алпразолам
  - В. мебеверин
  - Г. кетоконазол
  - Д. дроспиренон+эстрадиол
- 47. Симптоматическая терапия запоров при различных заболеваниях ЖКТ возможна с применением**
- А. антихолинэргических ЛП
  - Б. слабительных ЛП
  - В. спазмолитиков
  - Г. прокинетиков
  - Д. ЛП, содержащих пищевые волокна
- 48. Укажите ЛП из группы слабительных средств, которые реализуют свое действие преимущественно в тонком кишечнике**
- А. антрагликозиды сенны
  - Б. лактулоза
  - В. касторовое масло
  - Г. вазелиновое масло
  - Д. пикосульфат натрия
- 49. Укажите ЛП из группы слабительных средств, которые реализуют свое действие во всем просвете кишечника**
- А. антрагликозиды крушины
  - Б. сульфат магния
  - В. касторовое масло
  - Г. вазелиновое масло
  - Д. пикосульфат натрия
- 50. Укажите ЛП, который находит применение для симптоматической терапии и запоров и диареи у пациентов с заболеваниями ЖКТ**
- А. лактулоза
  - Б. метилцеллюлоза
  - В. вазелиновое масло
  - Г. касторовое масло
  - Д. макрогол

## **БЛОК 2: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ И НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ, ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ПАТОЛОГИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

### **Занятие № 13: Клиническая фармакология ЛП для лечения эндокринных заболеваний и заболеваний обмена веществ (сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение)**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при сахарном диабете I и II типа, метаболическом синдроме

#### **Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии метаболического синдрома, инсулинзависимого и инсулиннезависимого сахарного диабета;
- определить круг ЛП выбора для медикаментозной терапии указанных состояний

#### Клинически значимые группы ЛП:

**Болюсы инсулина:** инсулин аспарт, инсулин лизпро

**Инсулины средней продолжительности:** инсулин изофан

**Базальные инсулины:** инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин деглудек, двухфазные инсулины

**Пероральные антидиабетические средства:** гликлазид, глибенкламид, метформин, пиоглитазон, репаглинид, вилдаглиптин, ситаглиптин, дапаглифлозин, лакосамид, лираглутид

**Комбинированные ЛП:** инсулин гларгин+ликсисенатид, метформин+ситаглиптин

### **Краткая теоретическая часть**

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (СД)** – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

### *Классификация сахарного диабета:*

- **СД 1 тип или инсулинзависимый диабет:** возникает в результате деструкции  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, что приводит к **абсолютной недостаточности инсулина**;
- **СД 2 тип или инсулиннезависимый диабет:** нарушение углеводного обмена, вызванное **преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью** или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

Ключевым звеном патогенеза СД 1 типа является аутоиммунная атака секретирующих инсулин  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к их гибели и прогрессирующей недостаточности инсулина. Также существенную роль играет не только абсолютная инсулиновая недостаточность, но и повышенная секреция глюкагона. Секреция глюкагона повышается, потому что разрушение  $\beta$ -клеток ведет к исчезновению в островке Лангерганса подавляющего влияния инсулина на секрецию глюкагона  $\alpha$ -клетками, наблюдается не только гипоинсулинемия, но и гиперглюкагонемия.

К клиническим проявлениям инсулинзависимого СД следует отнести постоянное чувство жажды, голода (особенно после еды), сухость во рту, учащенное мочеиспускание, быстрая потеря в весе, повышенная утомляемость, затрудненное дыхание. Грозным осложнением является гипогликемия, вплоть до коматозного состояния (гипогликемическая кома), которая характеризуется дрожью и спутанностью сознания, учащенным дыханием, запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, потеря сознания. Мероприятие первой помощи в этом случае – внутривенное введение 40% раствора глюкозы.

СД 2 является заболеванием со сложным многофакторным патогенезом. **Основными патогенетическими механизмами считаются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность мышц, печени и жировой ткани**, однако количество новых дефектов, вызывающих хроническую гипергликемию при СД 2, постоянно увеличивается. Кроме этого наблюдаются:

- ✓ Сниженный инкретиновый эффект (инкретины — гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина, наибольшее значение имеют глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид);

- ✓ Нарушение секреции глюкагона – гормона, синтезируемого в α-клетках поджелудочной железы и противостоящего своими эффектами действию инсулина;
- ✓ Повышенная реабсорбция глюкозы в почках (вследствие повышенной активности натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа (НГЛТ-2), локализованных преимущественно в проксимальных отделах почечных канальцев).

*Во всем мире происходит увеличение распространенности СД. По данным Международной Диабетической Федерации численность пациентов с СД в возрасте 20-79 лет в мире на 1 января 2018 г. превысила 425 млн. В Российской Федерации по данным регистра больных СД на 1 января 2019 г. состояло на диспансерном учете 4,58 млн. человек (3,1% населения), из них 92% (4,2 млн.) – СД 2, 6% (256 тыс.) – СД 1 и 2% (90 тыс.) – другие типы СД, в том числе 8006 человек с гестационным СД. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что по обращаемости в рутинной клинической практике диагностируется лишь 54% СД 2 и у 46% пациентов СД выявляется только посредством активного скрининга. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн человек (около 6% населения).*

Как уже было сказано, для СД 2 типа характерен относительный дефицит инсулина. Заболевание чаще характерно для взрослых людей с избыточной массой тела (метаболический синдром (МС) с повышенным ИМТ – индексом массы тела или ожирение). Индекс массы тела позволяет выявить наличие избыточного веса или ожирения (рис. 17), и рассчитывается по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес в кг}}{\text{рост в м}^2}$$

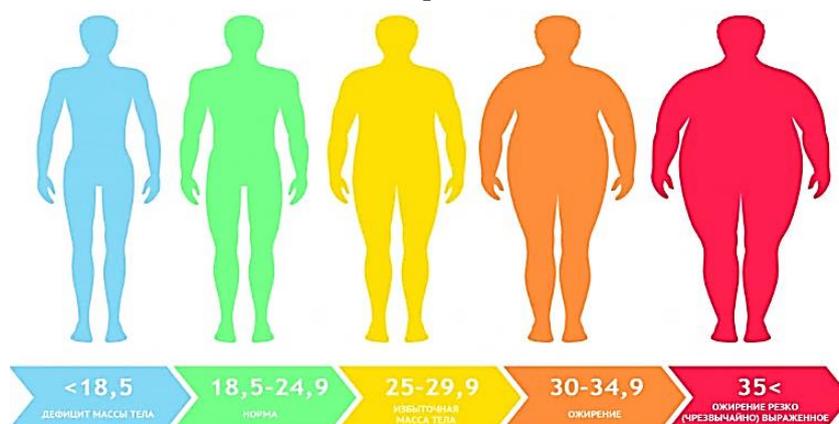


Рис. 18: ИМТ и его трактовка

(<https://www.passion.ru/diet/enciklopediya-pohudeniya-i/indeks-massy-tela-imt-15148.htm>)

В последнее время в мире наблюдается стойкая тенденция к «омоложению» заболевания, т.е. заболевание достаточно часто встречается у детей и подростков с избыточной массой тела.

Как уже было сказано, причиной повышенной потребности в инсулине является резистентность к инсулину органов-мишеней (скелетные мышцы, печень, жировая ткань, сердце). Снижение эффективности инсулина обусловлено уменьшением плотности инсулиновых рецепторов в тканях-мишенях и снижением эффективности передачи сигнала комплексов инсулин-рецептор. Потеря чувствительности компенсируется увеличением концентрации инсулина, который, однако не способен связаться с недостаточным количеством рецепторов. В дальнейшем секреция инсулина поджелудочной железой снижается, что клинически проявляется в виде повышения уровня глюкозы во время углеводной нагрузки (скрытый сахарный диабет). Прогресс заболевания приводит к тому, что организм не может поддерживать уровень глюкозы крови даже натощак (манифестный, клинический сахарный диабет).

У пациентов с СД 2 наряду с избыточной массой тела (или ожирением) имеются различные проявления так называемого МС (рис. 19): артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия, нарушение свертываемости крови.



Рис. 19: Метаболический синдром и факторы риска СД 2 типа  
(<https://irzdrav.ru/metabolicheskij-sindrom-zabolevanie-kotoroe-nevozmozžno-vylechit/>)

Таким образом, избыточная масса тела и резистентность к инсулину играют основную роль в патофизиологическом процессе (рис. 20). Возникающая гиперинсулинемия вызывает повышение АД и дислипидемию, связанную с неблагоприятным соотношением ЛПНП/ЛПВП. Это сочетание факторов риска оказывает влияние на прогноз и требует терапевтического вмешательства.

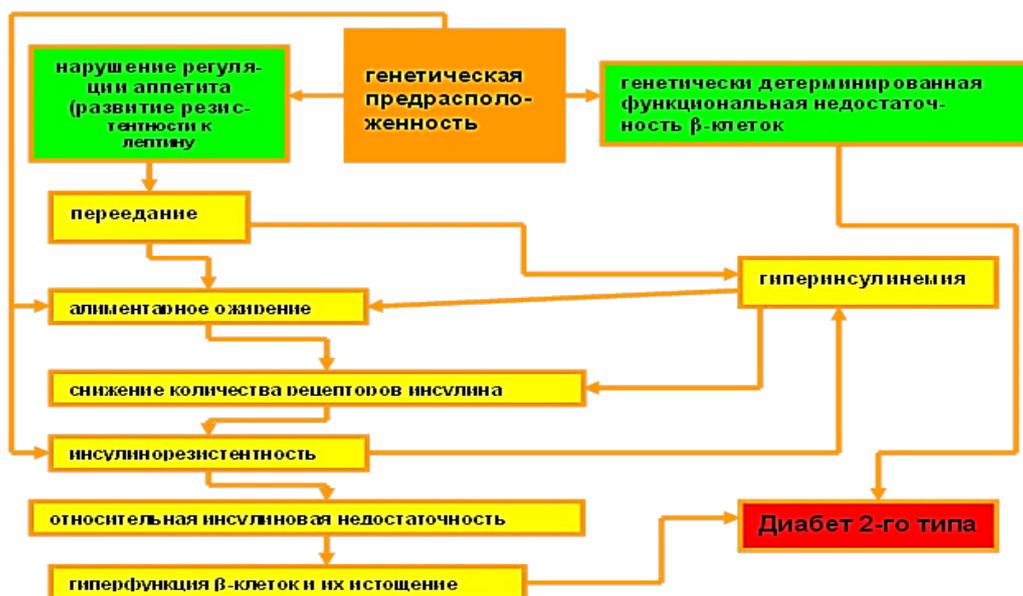


Рис. 20: Инсулинорезистентность как фактор развития СД 2 типа (<https://www.omet-endojournals.ru/jour/article/view/9759>)

Важной терапевтической задачей в этой клинической ситуации является коррекция массы тела, т.е. профилактика и терапия МС (ожирения). Ограничение потребляемых калорий для восстановления массы тела до нормы связано с повышением реакции на инсулин еще до достижения нормальной массы. Более того, важна физическая активность, так как она увеличивает периферическую утилизацию глюкозы (рис. 21).

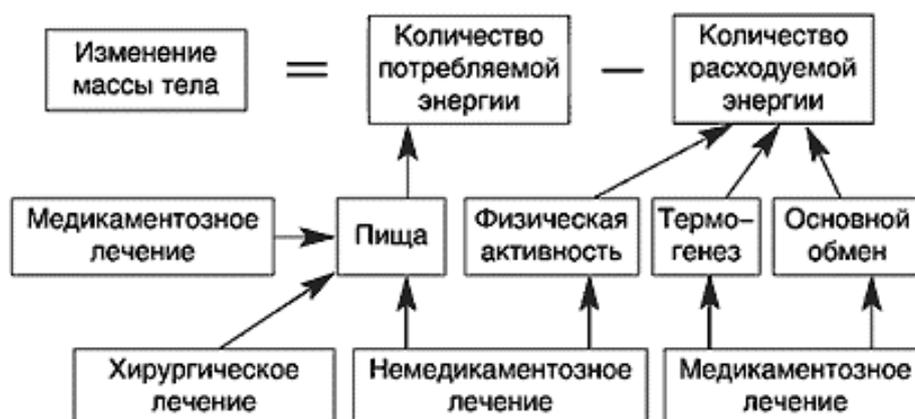


Рис. 21: Схема возможной терапии ожирения (<https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/>)

В случае, когда изменения образа жизни недостаточно для коррекции инсулинорезистентности показана терапия противодиабетическими средствами. При лечении СД 2 типа необходимо придерживаться стратегии многофакторного воздействия и, помимо адекватного контроля углеводного обмена, стремиться достигать целевых показателей АД; липидного обмена; использовать препараты, влияющие на снижение сердечно-сосудистого риска. Многофакторные вмешательства могут не только значительно снижать риск микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистые риски, но и, возможно, приводить к значимому снижению смертности у пациентов с СД 2 типа. Изменение образа жизни является основой терапии СД 2 типа и должно продолжаться на всем протяжении заболевания.

#### **Основные цели фармакотерапии сахарного диабета:**

- ❖ *Достижение метаболической компенсации;*
- ❖ *Предупреждение осложнений и улучшение прогноза;*
- ❖ *Повышение качества жизни пациентов.*

#### **Практическое занятие в формате учебной конференции**

Проблемные вопросы, выносимые на обсуждение в рамках учебной конференции:

1. ЛП для лечения МС, ожирения: группы ЛП, обоснование их применения в клинической практике (ЛП на основе сибутрамина, орлистат, сахароснижающие ЛП). Перспективы создания ЛП позволяющих контролировать метаболические нарушения
2. Инсулинзависимый сахарный диабет I типа: основные цели фармакотерапии. ЛП группы инсулинов, общая характеристика, механизм действия, клиническая эффективность
3. ЛП инсулинов: классификация, особенности применения, клинически значимые эффекты
4. Пероральные антидиабетические средства: классификация по механизму действия, точки приложения основных групп ЛП, клиническая значимость разных групп
5. Отдельные представители из разных групп, доказавшие свою клиническую эффективность, их основные характеристики. ЛП препараты выбора для монотерапии и для комбинированной терапии сахарного диабета II типа
6. ЛП средства для лечения сахарного диабета I и II типов в рамках полипрагмазии: совместимость с другими группами ЛП.

## **Занятие № 14: Клиническая фармакология ЛП для лечения атеросклероза**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при атеросклерозе

**Задачи:**

– сформулировать основные цели медикаментозной терапии атеросклероза;

– определить круг ЛП выбора для медикаментозной терапии атеросклероза

Клинически значимые группы ЛП:

**Ингибиторы фермента ГМК-КоА редуктазы (статины):** симвастатин, аторвастатин, розувастатин

**Секвестранты желчных кислот (смолы):** холестирамин

**Производные фиброевой кислоты (фибраты):** фенофибрат

**Ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике:** эзетимиб

**Прочие:** алирокумаб, никотиновая кислота, омакор®

### **Краткая теоретическая часть**

**АТЕРОСКЛЕРОЗ** – хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, с формированием одиночных и множественных очагов липидных, главным образом **холестериновых отложений** – **атероматозных бляшек** – **во внутренней оболочке артерий** (рис. 22). Последующие разрастания в ней соединительной ткани (склероз) и кальциноз стенки сосуда приводят к медленно прогрессирующей деформации и сужению его просвета вплоть до полной облитерации артерии и тем самым вызывают хроническую, медленно нарастающую недостаточность кровоснабжения органа, питаемого через пораженный сосуд. Кроме того, возможна острая закупорка (окклюзия) просвета артерии либо тромбом, либо (значительно реже) содержимым распавшейся атероматозной бляшки, либо и тем и другим одновременно, что ведет к образованию очагов некроза (инфаркт) или гангрены в питаемом артерией органе (части тела).

**Ведущая роль в развитии атеросклероза принадлежит нарушениям липидного обмена.** В плазме крови липиды соединены с белками и представляют сложные белково-липидные комплексы (липопротеиды), которые проникают в артериальную стенку и вызывают в ней развитие липоидоза – начальной стадии атеросклероза.

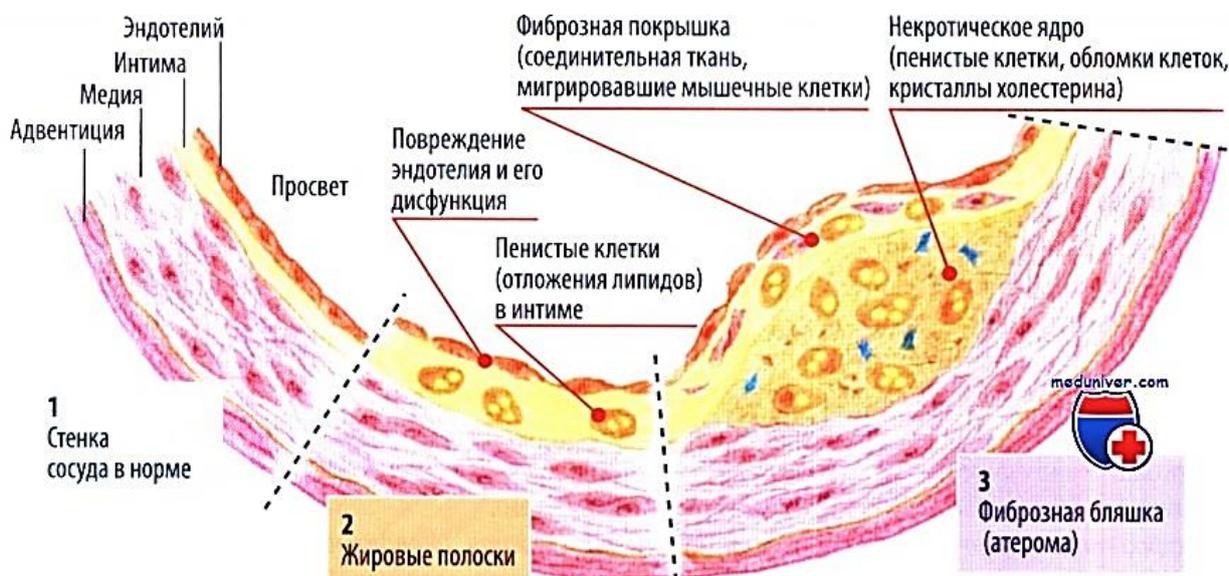


Рис. 22: Изменения в стенке сосуда при атеросклерозе  
 ([http://heart-master.com/for\\_patients/disease/atherosclerosis](http://heart-master.com/for_patients/disease/atherosclerosis))

Нарушения липидного обмена при атеросклерозе выражаются в гиперлипидемии и гиперлипопротеидемии. При этом в плазме пациентов повышается содержание не только холестерина и триглицеридов, но и фосфолипидов и их основных фракций. Липиды транспортируются кровью в виде комплексов с белками – липопротеидов, среди которых выделяют липопротеиды (ЛП) очень низкой плотности (пребета-фракций), липопротеиды низкой (бета-фракция) и высокой плотности (альфа-фракция).

***Липидами плазмы крови человека являются холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), фосфолипиды (ФЛ) и жирные кислоты (ЖК).***

**ХОЛЕСТЕРИН (ХС)** выполняет важные биохимические функции, бывает свободным и этерифицированным. Свободный ХС необходим для синтеза стероидных гормонов и образования желчных кислот, он входит в состав нервной ткани и всех клеточных мембран организма человека; этерифицированный ХС – соединение ХС с ЖК, преобладает в клетках коры надпочечников, в плазме, в атеросклеротических бляшках.

**ТРИГЛИЦЕРИДЫ (ТГ)** – эфиры ЖК и спирта глицерина, которые входят в состав различных ЛП, но преобладают в хиломикронах и ЛОНП. После приема жирной пищи концентрация ТГ в крови быстро повышается, но в норме через 10–12 часов возвращается к исходному уровню. У больных СД 2 типа с метаболическим синдромом, ожирением концентрация ТГ длительное время (> 12 часов) остается повышенной.

**ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ (ЖК)** синтезируются в организме из продуктов распада углеводов и поступают с пищей. ЖК играют важную роль в липидном обмене, этерифицируя ХС и глицерин. Степень насыщенности зависит от числа двойных связей в составе ЖК. Линолевая кислота является незаменимой ЖК, и, следовательно, должна поступать в организм человека в составе пищевых продуктов. В плазме крови ЖК в этерифицированном состоянии находятся в ТГ, эфирах ХС и ФЛ и транспортируются липопротеидами; в неэтерифицированном виде ЖК переносятся в комплексе с альбумином.

**ФОСФОЛИПИДЫ (ФЛ)** являются важным структурным компонентом клеточных мембран. Однако их содержание в крови никак не связано с риском сердечно-сосудистой патологии, поэтому ФЛ как и ЖК в крови не определяются.

**ЛИПОПРОТЕИДЫ** представляют собой специфические липидно-белковые образования, состоящие из апобелков, ХС, ТГ и ФЛ и предназначены для транспорта липидов в кровотоке. Основными ЛП в зависимости от их плотности, размеров и состава входящих в них липидов и апобелков являются: ХМ – хиломикроны, ЛОНП, ЛНП, ЛВП. В клинической практике наибольшее значение в развитии сосудистой патологии играют ЛНП – липопротеиды низкой и очень низкой плотности (атерогенные ЛОНП и ЛНП) и ЛВП – липопротеиды высокой плотности (антиатерогенные ЛП) (табл. 3).

Таблица 3

### Оптимальные значения липидного профиля

Липидные параметры	Ммоль/л	мг/дл
Общий холестерин	<5,0	<190
ЛНП	<3,0	<115
ЛВП	≥1,0 (муж.), 1,2 (жен.)	≥40 (муж.), 46 (жен.)
ТГ	<1,7	<150

Клиническая картина атеросклеротического поражения артерий зависит от локализации процесса и характера возникающих при этом гемодинамических нарушений, в меньшей степени – от выраженности сужения просвета сосудов. В клинической практике наиболее часто наблюдают следующие локализации атеросклероза:

- атеросклероз грудной и брюшной аорты и их ветвей;
- атеросклероз коронарных артерий;
- атеросклероз мозговых сосудов;
- атеросклероз периферических артерий;
- атеросклероз почечных артерий.

Для каждого из приведённых вариантов характерна своя клиническая симптоматика, обусловленная нарушением кровоснабжения с последующим изменением структуры и функции поражённого органа. Например, для атеросклероза коронарных артерий характерны признаки ИБС; для поражения брюшного отдела аорты и её ветвей – симптомы абдоминального атеросклероза или перемежающейся хромоты; почечных артерий – плохо контролируемая АГ и хроническая почечная недостаточность; экстракраниальных сосудов – клиническая картина ишемической болезни мозга и т.д.

Немедикаментозная терапия предусматривает назначение диеты, коррекцию веса, повышение физической активности, прекращение курения (рис. 23)



Рис. 23: Атеросклероз: факторы риска, осложнения и меры профилактики (<https://tinnitusneuro.ru/subektivnyj-shum/ateroskleroz-sosudov/>)

### ***Общие принципы диетических рекомендаций***

Пища должна быть разнообразной (рис. 24), а количество потребляемых с пищей калорий должно быть таким, чтобы поддерживать идеальный для конкретного больного вес тела;

- ✓ рекомендуется употреблять больше свежих овощей и фруктов, хлеб грубого помола, злаки, молочные продукты с низким содержанием жира, нежирные сорта мяса, рыбу. Предпочтение следует отдавать рыбе северных морей, содержащей большое количество  $\omega$ -3 ПНЖК, которые играют важную роль в профилактике атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии;

- ✓ количество потребляемого жира, включая растительные жиры не должно превышать 30% от общего калоража, причем на долю НЖК должно приходиться не более 10% от этого количества. В ряде случаев (выраженная гиперлипидемия, СД 2 типа) может потребоваться консультация специалиста – диетолога.



Рис. 24: Пирамида правильного питания  
(<https://edaplus.info/tips-on-nutrition/food-pyramid.html>)

### Основные цели фармакотерапии атеросклероза:

- ❖ *Снижение уровня ЛОНП, ЛНП, ТГ и стабилизация липидного профиля;*
- ❖ *Предупреждение осложнений и улучшение прогноза;*
- ❖ *Повышение качества жизни пациентов.*

### Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия:

- Проведите сравнительный анализ гиполипидемических ЛП разных групп

Группа, представитель	Механизм влияния на липидный профиль	Эффективность		Безопасность	
		Клинически значимые эффекты, уровень доказательности	Схема приема, длительность курса	Нежелательные реакции	Нежелательные взаимодействия
Статины... и т.д.					

- Составьте схему применения ЛП для комплексной терапии пациентов, страдающих атеросклерозом в сочетании с сопутствующими заболеваниями



- Вашему вниманию предлагается художественное описание пациента, предположительно страдающего метаболическим синдромом:

*«Цвет лица у Ильи Ильича не был ни румяный, ни смуглый, ни положительно бледный, а безразличный или казался таким, может быть, потому что Обломов как-то обрюзг не по летам: от недостатка ли движения, или воздуха, а может быть, того и другого. Вообще же тело его, судя по матовому, чересчур белому цвету шеи, маленьких пухлых рук, мягких плеч, казалось слишком изнеженным для мужчины... Лежанье у Ильи Ильича не было ни необходимостью, как у больного или как у человека, который хочет спать, ни случайностью, как у того, кто устал, ни наслаждением, как у лентяя: это было его нормальным состоянием...»*

*В медицинском свидетельстве сказано было: «Я нижеподписавшийся, свидетельствую, с приложением своей печати, что коллежский секретарь Илья Обломов одержим отолщением сердца с расширением левого желудочка оногo (*Hypertrophia cordis cum dilatatione ejus ventriculi sinistri*), а равно хронической болью в печени (*hepatitis*), угрожающей опасным развитием здоровью и жизни больного, каковые припадки происходят, как надо полагать, от ежедневного хождения в должность. Посему, в предотвращение повторения и усиления болезненных припадков, я считаю за нужное прекратить на время г. Обломову хождение на службу и вообще предписываю воздержание от умственного занятия и всякой активности» (И.А. Гончаров «Обломов»)*

Ответьте на вопросы:

- A. Какие исследования позволяют подтвердить и констатировать у пациента указанный синдром?
- B. Перечислите основные факторы риска у данного пациента;
- C. Укажите возможные сопутствующие заболевания, перечислите основные органы-мишени, которые поражаются в случае прогресса описанного состояния;
- D. Каковы основные направления медикаментозной терапии указанного состояния?
- E. Перечислите основные группы ЛП для коррекции состояния пациента, для лечения сопутствующей патологии: укажите их основные клинически значимые эффекты и охарактеризуйте их влияние на прогноз.

## **Занятие № 15: Клиническая фармакология ЛП для лечения патологических состояний щитовидной железы и остеопороза**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при заболеваниях щитовидной железы и остеопорозе

### **Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии указанных состояний;
- определить круг ЛП выбора для медикаментозной терапии патологий щитовидной железы и остеопороза

### Клинически значимые группы ЛП:

***ЛП для профилактики йододефицита:*** калия йодид

***Синтетические аналоги гормона щитовидной железы:*** левотироксин натрия

***Антитиреоидные ЛП:*** тиамазол

***ЛП, снижающие резорбцию костной ткани:*** эстрогены, комбинация эстроген+гестаген, ралоксифен, кальцитонин, терипаратид, алендроновая кислота, золедроновая кислота, стронция ранелат, деносумаб

***ЛП, влияющие на процессы костного ремоделирования:*** холекальциферол, альфакальцидол, комбинация холекальциферол+кальция карбонат

### **Краткая теоретическая часть**

**Щитовидная железа – железа внутренней секреции, основной функцией которой является продукция тиреоидных гормонов, регулирующих метаболизм. Функции щитовидной железы, как и всей эндокринной системы, контролируются головным мозгом (рис. 25).**

**Высвобождение тиреоидных гормонов регулируется гипофизарным гликопротеидом (ТТГ – тиреотропный гормон или TSH), выделение которого, в свою очередь, контролируется гипоталамическим трипептидом тиролиберином (ТРГ или TRH). Секреция ТТГ снижается при повышении уровня тиреоидных гормонов в крови. Посредством этого механизма отрицательной обратной связи происходит автоматическая коррекция продукции гормона по необходимости.**

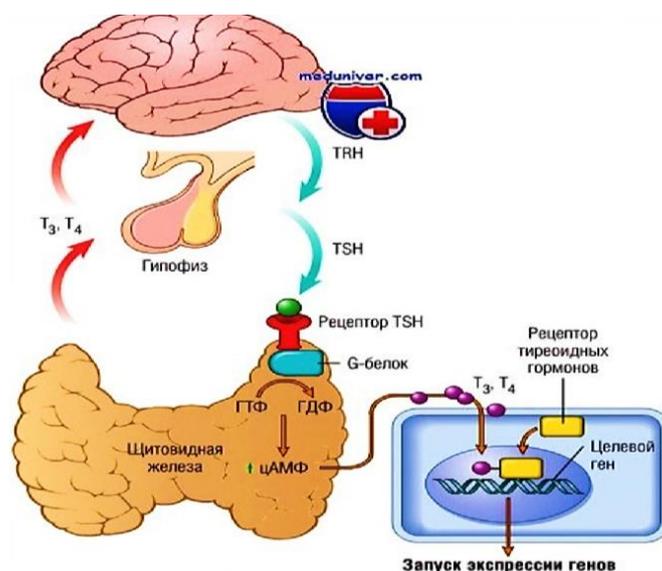


Рис. 25. Регуляция функции щитовидной железы  
(<https://bookonline.ru/lecture/>)

Щитовидная железа высвобождает преимущественно тироксин или  $T_4$ . Активной формой является трийодтиронин ( $T_3$ ).  $T_4$  превращается в  $T_3$  через дейодирование, образовавшийся  $T_3$  в 3 – 4 раза активнее тироксина и аффинитет рецепторов в органах-мишенях у  $T_3$  в 10 раз выше, чем у  $T_4$ . Эффект  $T_3$  развивается быстрее и имеет меньшую продолжительность, чем у  $T_4$ . Период полувыведения  $T_4$  из плазмы составляет около 7 дней, а у  $T_3$  – 1,5 дня. При превращении тироксина в трийодтиронин высвобождается йод: 150 мкг  $T_4$  содержит 100 мкг йода.

**Патологию щитовидной железы** обычно, в зависимости от причины, рассматривают как **гипофункцию (гипотиреоз)**, либо как **гиперфункцию (гипертиреоз или тиреотоксикоз)**. Ниже приводится схема ориентировочной диагностики эутиреоидных состояний в зависимости от показателей лабораторной диагностики (количество ТТГ,  $T_4$  и  $T_3$ ).



\*мМЕ/л – миллимеждународных единиц в литре

Субклинический гипотиреоз или эутиреоидный зоб возникает в результате дефицита йода в воде и пище. Дефицит йода обеспечивает снижение концентрации тиреоидных гормонов, в результате чего по принципу отрицательной обратной связи повышается концентрация ТТГ, и повышается активность щитовидной железы, направленная на усвоение йода до уровня, который предотвращает развитие гипотиреоза. При сниженном поступлении йода в организм это приводит к увеличению размера щитовидной железы и истощению запасов йода в самой железе. Активность щитовидной железы снижается при введении  $T_4$  в дозах эквивалентных эндогенному суточному высвобождению ~150 мкг в сутки и железа уменьшается в размерах. Если продолжительность такого состояния недолгая, то коррекции его можно добиться увеличением количества поступающего в организм йода в форме йодида.

При длительной максимальной стимуляции фолликулы щитовидной железы теряют зависимость от регуляции ТТГ: формируется автономная ткань, содержащая мутантные рецепторы ТТГ со спонтанной неуправляемой активностью. При увеличении количества поступающего йода увеличивается продукция тиреоидных гормонов, снижается секреция ТТГ, а автономная ткань щитовидной железы сохраняет при этом высокий уровень активности,  $T_4$  высвобождается в избытке, что приводит к йодиндуцированному гипотиреозу. Подобная клиническая картина наблюдается у пожилых пациентов с эутиреоидным зобом при повышении приема йода.

Таблица 4

**Состояния, ассоциированные с йододефицитом  
у взрослых и детей**

<i>Категории пациентов</i>	<i>Основные виды нарушений и патологий</i>
Женщины репродуктивного возраста	Бесплодие, угроза прерывания беременности, дискоординации родовой деятельности, нарушения менструального цикла
Гестационный период (плод)	Формирование неврологического кретинизма, аномалии, связанные с психомоторными нарушениями, повышение перинатальной смертности, угроза выкидыша, увеличение процента мертворождения
Новорожденные и дети раннего возраста	Неонатальный зоб. Гипотиреоз, задержка умственного развития, появление иммунодефицита, внутриутробные пороки развития, аномалии развития ЦНС
Дети, подростки	Зоб, гипотиреоз, нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб, гипотиреоз, нарушение интеллекта, повышение способности щитовидной железы к поглощению радиоактивного йода

Профилактика дефицита йода представляется актуальной задачей, особенно в регионах с содержанием недостаточного количества йода в окружающей среде (эндемический зоб). Профилактические меры сводятся либо к использованию в пище йодированной соли, либо к увеличению в рационе доли свежих морепродуктов, что не всегда представляется возможным или использованию калия йодида в таблетированной форме с целью восполнения его дефицита.

В клинике снижение функции щитовидной железы проявляется в виде повышенной утомляемости, сонливости, непереносимости холода, появления сухости кожи и слизистых, увеличения массы тела, брадикардии, частых смен настроения, т.е. указанные симптомы нельзя назвать специфическими.

**Основные цели фармакотерапии состояний, связанных с гипofункцией щитовидной железы:**

- ❖ *Восполнение дефицита йода;*
- ❖ *Заместительная терапия синтетическими аналогами тиреоидных гормонов с целью моделирования влияний эндогенных гормонов;*
- ❖ *Повышение качества жизни пациентов через купирование симптомов, связанных с нарушением деятельности других систем и органов.*

Избыточная активность щитовидной железы связывается с образованием антител IgG, которые связываются с рецепторами ТТГ и активируют их. Это приводит к избыточной продукции гормона с уменьшением секреции ТТГ. В некоторых случаях гипертиреоз связывают с гормонпродуцирующей морфологически доброкачественной аденомой щитовидной железы, предпочтительным методом лечения которой является удаление ткани как оперативным путем, так и введением йода-131 в достаточной дозе. Радиоактивный йод накапливается в клетках щитовидной железы и разрушает несколько миллиметров ткани за счет выделения  $\beta$ -частиц во время радиоактивного распада.

Клинически гипертиреоз может проявляться комплексом разнообразных симптомов, связанных с избыточным влиянием тиреоидных гормонов на ЦС, ССС и другие системы и органы: у таких пациентов наблюдается снижение массы тела при сохранении нормального аппетита, повышенная утомляемость, потливость, непереносимость повышенных температур, нарушения сердечного ритма в виде тахикардии, боли в области сердца, повышенная возбудимость, тремор и др. Частота и степень выраженности симптомов зависит от индивидуальных особенностей пациента.

**Основные цели фармакотерапии состояний, связанных с гиперфункцией щитовидной железы:**

- ❖ *Снижение синтеза тиреоидных гормонов;*
- ❖ *Повышение качества жизни пациентов через купирование симптомов, связанных с нарушением деятельности других систем и органов.*

В клинической практике нередко случаи сочетания изменения функции щитовидной железы с заболеваниями других систем и органов, а это значит, что пациенты вынуждены соблюдать рекомендованные схемы лечения и одновременно принимают несколько различных ЛП. Этот факт делает актуальным вопрос о возможностях влияния разных классов ЛП на функции щитовидной железы, в частности на секрецию, транспорт, метаболизм тиреоидных гормонов и ТТГ (табл. 5).

Таблица 5

### Возможное влияние ЛП на функции щитовидной железы

<i>Характер действия</i>	<i>Номенклатура лп</i>
Снижение секреции ТТГ (тиреотропного гормона)	<b>Допамин, глюкокортикостероиды</b>
Снижение секреции тиреоидных гормонов	<b>Препараты йода, аминоклутетимид</b>
Снижение абсорбции Т <sub>4</sub> (тироксина)	<b>Холестирамин, алюминия гидроксид, железа (II) сульфат, сукральфат</b>
Блокада превращения Т <sub>4</sub> в Т <sub>3</sub> (тироксин → трийодтиронин), компенсаторное увеличение ТТГ	<b>Амиодарон, β-адреноблокаторы (повышают образование малоактивной формы – реверсивного Т<sub>3</sub>)</b>
Нарушение транспорта Т <sub>4</sub> и Т <sub>3</sub> в сыворотке: – повышение концентрации сывороточного тироксинсвязывающего глобулина  – снижение концентрации сывороточного тироксинсвязывающего глобулина  – конкуренция с Т <sub>4</sub> за сайты связывания с тироксинсвязывающим глобулином	<b>Эстрогенные гормоны, тамоксифен, 5-фторурацил</b>  <b>Андрогенные гормоны, анаболические стероиды, глюкокортикостероиды</b>  Мефенамовая кислота, <b>салицилаты (в больших дозах)</b>
Ускорение печёночного метаболизма Т <sub>4</sub> и Т <sub>3</sub>	<b>Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин</b>

**ОСТЕОПОРОЗ** – системное заболевание скелета, которое характеризуется уменьшением массы костной ткани в единице объема и нарушением ее матрикса, приводящее к патологическому повышению хрупкости костей и высокому риску переломов.

Различают факторы риска возникновения остеопороза:

- Генетические: европейская раса, низкая масса тела, хрупкость костей у родственников первой степени родства;
- Гормональные: женский пол, ранняя менопауза, бесплодие, овариоэктомия;
- Социальные: злоупотребление алкоголем, никотином, низкое потребление кальцийсодержащих продуктов;

- Наличие некоторых заболеваний: ревматизм, заболевания почек, печени, крови;
  - Длительный прием некоторых медикаментов: глюкокортикостероиды.
- Костный матрикс постоянно обновляется (рис. 26).

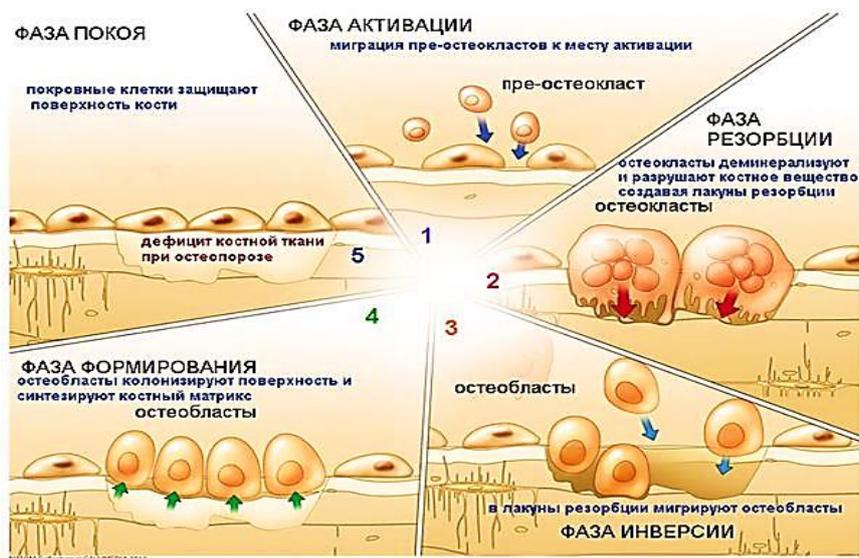


Рис. 26: Цикл обновления костного матрикса

(<https://www.sweli.ru/zdorove/meditsina/revmatologiya/stroenie-i-obnovlenie-kostnoy-tkani.html>)

Равновесие между образованием и резорбцией костной ткани регулируется: цикл обновления запускается остеобластами, которые стимулируют безъядерные клетки-предшественницы остеокластов, в результате они переходят в крупные многоядерные клетки – остеокласты. Стимуляция опосредуется RANK-лигандом на поверхности остеобластов и его рецептором на клетках-предшественниках, а также цитокинами, секретируемыми остеобластами. Этот процесс ингибируется эстрогенами и остеопротегерином (специфический белок, который продуцируется остеобластами). Остеокласт формирует кислую среду, в которой растворяются минералы, и матрикс кости подвергается фагоцитозу. После того как определенное количество костной ткани разрушено, остеобласты включаются в синтез костного матрикса. **В зависимости от количественного соотношения между резорбцией и синтезом масса костной ткани увеличивается (детский и подростковый возраст), снижается (пожилой возраст) или остается неизменной.** Процесс этот регулируется гормонами: в частности, паратиреоидный гормон (паратгормон) стимулирует обновление костной ткани. При гипокальциемии (недостатке кальция) его секреция увеличивается, что приводит

к ускорению высвобождения ионов кальция и разрушению костной ткани. Соответственно, адекватное поступление кальция в организм и его усвоение создает условия для баланса процессов синтеза и разрушения костной ткани.

Кальцитонин переводит активные остеокласты в состояние покоя. *Эстрогены замедляют резорбцию костной ткани, подавляя активацию остеокластов остеобластами и усиливая апоптоз остеокластов.* У женщин в постменопаузе в течение нескольких лет снижается эстрогензависимая часть костной массы (рис. 27).

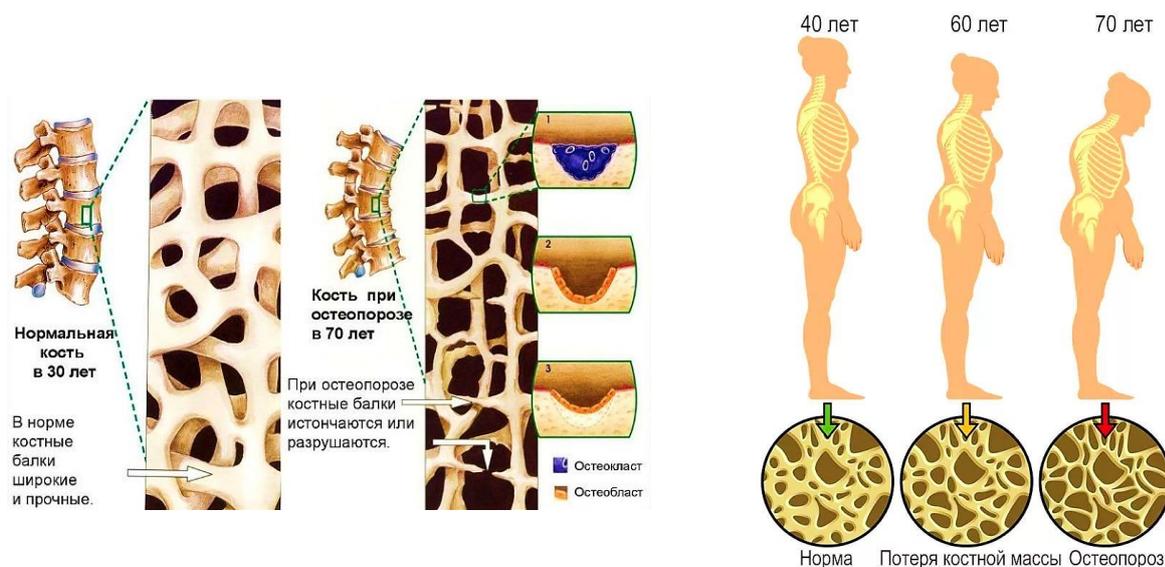


Рис. 27: Изменения в кости при остеопорозе и эстрогензависимая потеря костной массы у женщин в постменопаузе (<https://artrologia.ru/>)

Вслед за этим развивается атрофия кости (сенильный остеопороз), которым также страдают и мужчины пожилого возраста.

#### **Основные цели фармакотерапии остеопороза:**

- ❖ *Нормализация процессов костного ремоделирования;*
- ❖ *Замедление или прекращение потери массы кости;*
- ❖ *Предотвращение возникновения новых переломов костей;*
- ❖ *Уменьшение болевого синдрома и увеличение двигательной активности;*
- ❖ *Повышение качества жизни пациентов.*

**Патогенетический принцип является основным при лечении остеопороза.** Соблюдение этого принципа позволяет решать терапевтические задачи: нормализация составляющих костного ремоделирования, подавление повышенной костной резорбции и стимуляция синтеза костного матрикса.

## Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия

- Проведите анализ ЛП из группы синтетических аналогов тиреоидных гормонов и анти тиреоидных ЛП с позиции взаимодействия их с другими группами ЛП

Прочие группы ЛП в рамках полипрагазии	ЛП тиреоидных гормонов (левотироксин натрия)	Анти тиреоидные ЛП (тиамазол)	
Бета-адреноблокаторы (селективные и неселективные)			
Ингибиторы АПФ			
Блокаторы рецепторов АТ <sub>1</sub>			
Блокаторы медленных кальциевых каналов			
Нитраты и нитратоподобные			
Антидиабетические средства (по группам)			
Глюкокортикостероиды системного применения			
Нестероидные противовоспалительные средства			
Противоэпилептические ЛП (разных групп)			

- Проведите сравнительный анализ ЛП разных групп для лекарственной терапии остеопороза

Группа, представитель	Механизм влияния на липидный профиль	Эффективность		Безопасность	
		Клинически значимые эффекты, уровень доказательности	Схема приема, длительность курса	Нежелательные реакции	Нежелательные взаимодействия
Синтетические эстрогены и т.д.					

*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

## **Занятие № 16: Клиническая фармакология ЛП для лечения патологии почек и мочевыводящих путей**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП разных фармакотерапевтических групп при заболеваниях почек и мочевыводящих путей различного генеза

### **Задачи:**

– сформулировать и обосновать основные цели медикаментозной терапии указанных состояний;

– определить круг ЛП выбора для медикаментозной терапии патологий почек и мочевыводящих путей

### Клинически значимые группы ЛП:

**Антибактериальные ЛП нитрофуранового ряда:** фурадонин, фурагин

**Антибиотики разных групп:** амоксициллин, амоксициллина клавуланат, цефатаксим, цефтриаксон, цефуроксим аксетил, эритромицин, фосфомицина трометамол, цiproфлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин

**Глюкокортикостероиды:** преднизолон, метилпреднизолон

**Иммунодепрессанты:** хлорамбуцил, циклоспорин

**Диуретические ЛП:** гидрохлоротиазид, фуросемид

**Антигипертензивные ЛП разных групп:** каптоприл, эналаприл, рамиприл, лозартан, валсартан, пропранолол, нифедипин

**Антисептические и противовоспалительные средства растительного происхождения:** брусники листья, толокнянки листья, хвоща полевого трава, можжевельника плоды

**Спазмолитики, в т.ч. комбинированные:** неостигмина метилсульфат, дротаверин, метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид

**ЛП камнеизгоняющей терапии:** аллопуринол, блемарен, цистон

### **Краткая теоретическая часть**

**Почки** – парный паренхиматозный орган (рис. 28), составляющий основу мочевыделительной системы организма человека.

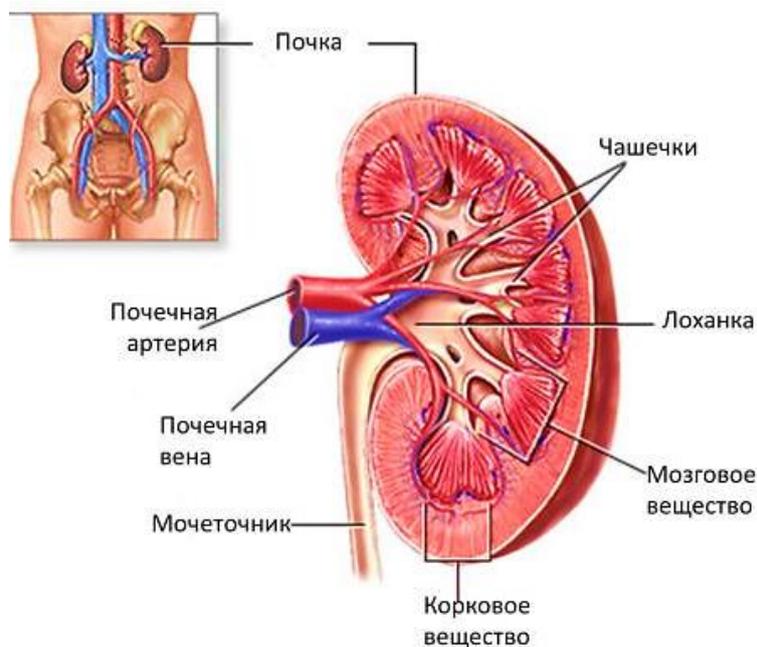


Рис. 28: Строение почки  
(<http://files.school-collection.edu.ru/dlrstore/>)

Почки осуществляют **выделительную функцию** благодаря особому строению стенки клубочковых капилляров, которая позволяет растворенным в крови веществам с молекулярной массой менее 5000 беспрепятственно поступать в мочу. Фильтрация ограничена молекулярной массой 50000 и снижается при молекулярной массе более 70000. Помимо выделительной функции почки осуществляют еще ряд важных функций в организме. **Метаболическая функция:** в почках происходит глюконеогенез и **эндокринная функция:** в почках продуцируется эритропоэтин, активная форма витамина D, ренин, некоторые простагландины.

С точки зрения анатомии заболевания мочевыводящих путей классифицируют:

- заболевания нижних отделов: циститы, уретриты;
- заболевания верхних отделов: пиелиты, пиелонефриты (острый и хронический);
- заболевания почек, характеризующиеся воспалительными изменениями в клетках почек: гломерулонефриты (острый, подострый и хронический).

**ЦИСТИТ** — это инфекционно-воспалительный процесс стенки мочевого пузыря, локализующийся преимущественно в слизистой оболочке. Наблюдается в любом возрасте, но чаще всего у пожилых женщин.

*Ведущим этиологическим фактором является инфекция:* в подавляющем большинстве случаев это кишечная палочка – от 65 до 90 % случаев заболевания, примерно 3–5 % приходится на коагулазонегативные стафилококки (CNS),

оставшиеся несколько процентов распределяются между всеми остальными возбудителями (*Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* и пр.). Проникновение патогенных бактерий в мочевой пузырь у женщин обусловлено особенностями строения мочеполового аппарата – короткая и широкая уретра, близость к влагалищу и прямой кишке.

Возникновению цистита способствуют нарушение оттока мочи из мочевого пузыря, беременность, роды, воспаление половых органов, охлаждение, запор, употребление веществ, раздражающих слизистую оболочку мочевого пузыря, облучение мочевого пузыря при лучевой терапии опухолей органов таза.

Клиническая картина цистита развивается в некоторых случаях внезапно, но чаще всего явления цистита нарастают постепенно. Основными симптомами являются: чувство дискомфорта, ощущение жжения и зуда в области уретры и промежности во время мочеиспускания. Эти ощущения остаются и после мочеиспускания. Мочеиспускания частые и болезненные, количество мочи при каждом мочеиспускании уменьшается. В конце акта мочеиспускания иногда моча окрашивается кровью. Позывы на мочеиспускание могут быть императивными, иногда наблюдается недержание мочи. В большинстве случаев при остром цистите температура тела остается нормальной, редко бывает субфебрильной. **Повышение температуры при цистите свидетельствует о том, что инфекция распространилась за пределы мочевого пузыря, чаще всего на верхние мочевые пути.** Как и при других формах инфекции мочевых путей, при цистите важна степень бактериурии. Обнаружение в 1 мл мочи более 100 000 микробных тел свидетельствует об остром процессе.

Причиной хронического цистита как у мужчин, так и у женщин являются камни, опухоль, туберкулез мочевого пузыря, но такой «хронический цистит» является вторичным, в основе его лежит другое заболевание мочевого пузыря, которое должно быть своевременно распознано врачом.

Первичных хронических циститов практически не бывает, под маской хронического цистита скрывается обычно другое урологическое заболевание. В этиологии цистита у детей важную роль играют аномалии развития мочеиспускательного канала, его сужения, клапаны и т. д., возможно и гематогенное проникновение инфекции в мочевой пузырь.

#### **Основные цели фармакотерапии цистита:**

- ❖ *Устранение причины воспалительного процесса: инфекционного агента т.е. проведение адекватной этиотропной терапии;*
- ❖ *Устранение симптомов и улучшение качества жизни: противовоспалительная фитотерапия, устранение болевого синдрома;*

❖ *Полное клиническое выздоровление.*

**ПИЕЛОНЕФРИТ** – неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, который характеризуется одновременным или последовательным поражением чашечно-лоханочной системы и паренхимы почек (преимущественно интерстициальная ткань). Пиелонефрит бывает одно- и двусторонним, первичным и вторичным, острым (серозный или гнойный), хроническим или рецидивирующим.

Чаще всего пиелонефрит вызывается кишечной палочкой, энтерококком, протеем, стафилококками, стрептококками. Часто у больных острым пиелонефритом и у больных хроническим пиелонефритом микрофлора смешанная. Во время лечения микрофлора и ее чувствительность к антибиотикам меняются, что требует повторных посевов мочи для определения адекватных уроантисептиков. Необходимо помнить о роли протопластов и L-форм бактерий в возникновении рецидивов пиелонефрита. Если инфекция в почке поддерживается протопластами, то посев мочи их не обнаруживает. Развитие пиелонефрита в значительной степени зависит от общего состояния макроорганизма, снижения его иммунобиологической реактивности. Инфекция проникает в почку, лоханку и ее чашечки гематогенным или лимфогенным путем, из нижних мочевых путей по стенке мочеточника, по его просвету – при наличии ретроградных рефлюксов (рис. 29). Важное значение в развитии пиелонефрита имеют стаз мочи, нарушения венозного и лимфатического оттока из почки. Пиелонефриту часто предшествует латентно протекающий интерстициальный нефрит.

Клиническая картина острого пиелонефрита включает симптомы: высокая (до 40<sup>0</sup> С) температура и озноб, проливной пот, боль в поясничной области; на стороне пораженной почки – напряжение передней брюшной стенки, резкая болезненность в реберно-позвоночном углу; общее недомогание, жажда, пассаж мочи нарушен. О быстро нарастающей интоксикации свидетельствуют головная боль, тошнота, рвота.



Рис. 29: Этиология, факторы риска и патогенез пиелонефрита  
(<https://kingmed.info/articles>)

Лабораторная диагностика выявляет нейтрофильный лейкоцитоз, анэозинофилию, пиурию с умеренной протеинурией и гематурией. Иногда при ухудшении состояния больных лейкоцитоз сменяется лейкопенией, что служит плохим прогностическим признаком.

Хронический пиелонефрит может быть следствием неизлеченного острого пиелонефрита (чаще) или первично-хроническим, т. е. может протекать без острых явлений с начала заболевания. Односторонний хронический пиелонефрит характеризуется тупой постоянной болью в поясничной области на стороне пораженной почки. Дизурические явления у большинства больных отсутствуют. В период обострения лишь у 20% больных повышается температура. **Одним из симптомов заболевания у большинства больных является бактериурия.** Если число бактерий в 1 мл мочи превышает 100 000, то необходимо определить их чувствительность к антибиотикам и химиопрепаратам. Артериальная гипертензия – частый симптом хронического пиелонефрита, особенно двустороннего.

### **Основные цели фармакотерапии пиелонефритов:**

- ❖ *Устранение причин, вызывающих нарушение пассажа мочи или нарушения почечного кровообращения, т.е. этиотропная терапия осуществляется после устранения обструкции и восстановления пассажа мочи;*
- ❖ *Устранение этиологического фактора (бактериальная флора);*
- ❖ *Патогенетическая/симптоматическая терапия направлена на устранение клинических симптомов и предупреждения острой почечной недостаточности, хронизации процесса;*
- ❖ *Профилактика рецидивов.*

**ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ (ГН)** – представляют **собой неоднородные по этиологии, иммуновоспалительные заболевания почек** с начальным и преимущественным поражением клубочков, в дальнейшем поражаются и канальцы, и межубочная ткань.

**Острый ГН** – характерно внезапное развитие гематурии, протеинурии, артериальной гипертензии и отёков, в части случаев с преходящим нарушением функции почек, которые морфологически сочетаются с картиной острого диффузного пролиферативного гломерулонефрита.

**Хронический ГН** – протекает в виде хронического и постоянно прогрессирующего воспаления клубочков с возможным развитием почечной недостаточности.

**Подострый диффузный ГН** – имеет злокачественное течение и, как правило, заканчивается смертью пациентов через 0,5–2 года от начала заболевания. Решающее значение для возникновения злокачественного течения подострого ГН, по-видимому, имеет активность иммунологических реакций.

**Возникает заболевание чаще всего после ангины, тонзиллитов, инфекций верхних дыхательных путей, скарлатины, т.е. имеет инфекционную природу.**

Важную роль в возникновении ГН играет **стрептококк, особенно тип 12 бета-гемолитический стрептококк группы А**. В странах с жарким климатом чаще других острому ГН предшествуют стрептококковые кожные заболевания. Он может также развиваться после пневмоний (в том числе стафилококковых), дифтерии, сыпного и брюшного тифа, бруцеллеза, малярии и некоторых других инфекций.

Возможно возникновение ГН под влиянием вирусной инфекции, после введения вакцин и сывороток (сывороточный, вакцинный нефрит после АКДС-вакцины), некоторых ЛПП. К числу способствующих факторов относится и охлаждение организма во влажной среде. Предполагают, что охлаждение вызывает рефлекторные расстройства кровоснабжения почек и влияет на течение иммунологических реакций.

На сегодняшний день общепринятым является представление об остром ГН как об иммунокомплексной патологии. Появлению симптомов ГН после перенесенной инфекции предшествует длительный латентный период, во время которого изменяется реактивность организма, образуются антитела к микробам или вирусам. Комплексы антиген – антитело, взаимодействуя с комплементом, оседают на поверхности базальной мембраны капилляров преимущественно клубочков (т.е. заболевание носит аутоиммунный характер). Развивается генерализованный васкулит с нарушением целостности и функции сиалопротеинового слоя стенки капилляра.

Адгезия иммунокомплекса на базальной мембране клубочков (БМК) приводит к уменьшению или исчезновению постоянного электрического заряда стенки капиллярной петли клубочка и разрушению сиалопротеина. В результате исчезновения электростатической «ловушки» белки выходят в мочу, т.е. постепенно происходит срыв процесса реабсорбции белков в проксимальных канальцах нефрона. Нерабсорбированные белки, выходя в мочу обуславливают неселективный или селективный характер протеинурии (альбумин, высокомолекулярные белки). Формируется патогенетическая цепочка (рис. 30), которая обуславливает появление основных клинических признаков: **↓ альбумина → ↓ коллоидно-осмотического давления плазмы крови в сосудах клубочка → ↓ почечного кровотока → гиповолемия → ↑ продукции АДГ, ренина и альдостерона с гиперреабсорбцией натрия → ОТЁКИ**

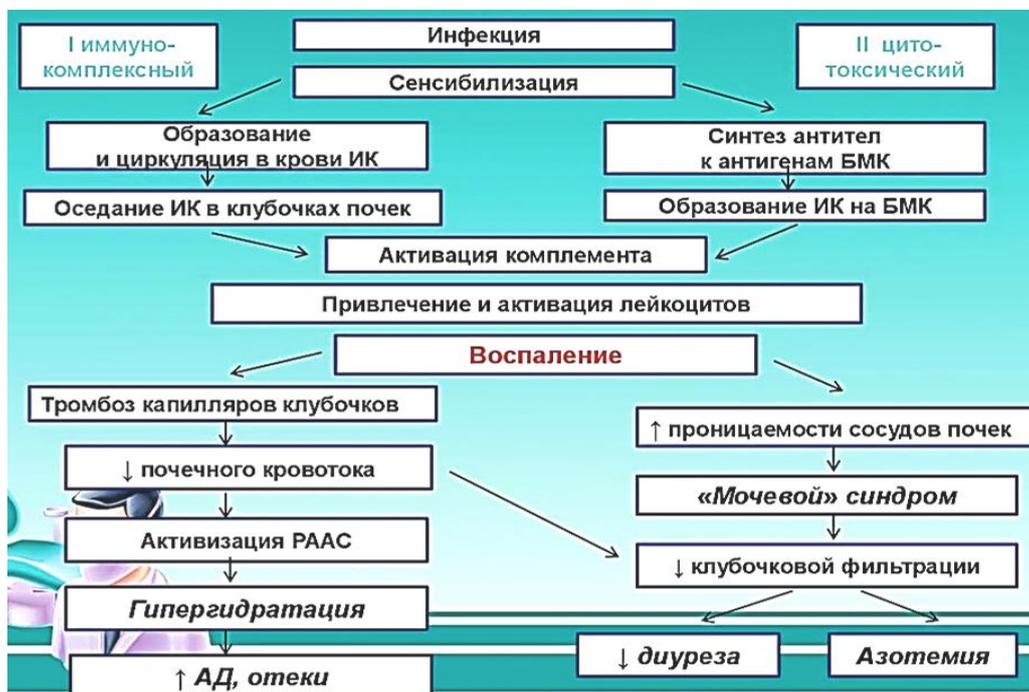


Рис. 30. Патогенез гломерулонефритов

(<https://farmf.ru/lekci/glomerulonefrity-klassifikatsiya-patogenez-dagnostika-lechenie/>)

Гломерулонефрит характеризуется тремя синдромами, которые могут быть различной степени выраженности и сроков проявления в зависимости от формы заболевания:

- **отечный:** отеки служат ранним признаком заболевания у 80 – 90% пациентов; располагаются они преимущественно на лице и вместе с бледностью кожи создают характерное «лицо нефротика», на лодыжках. Часто жидкость накапливается в полостях (плевральной, брюшной, полости перикарда);
- **гипертонический:** артериальная гипертензия, наблюдается у 70 – 90% пациентов, остро возникшая артериальная гипертензия может привести к развитию острой сердечной недостаточности, особенно левожелудочковой, что приводит к развитию гипертрофии левого желудочка сердца и ХСН;
- **мочевой:** в моче белок и эритроциты. Количество белка в моче обычно колеблется от 1 до 10 г/л, но нередко достигает 20 г/л и более.

В клинике часто встречаются и неспецифические симптомы: общее недомогание, слабость, тошнота, тупые боли в поясничной области (связаны с отеком паренхимы и растяжением почечной капсулы). Неизлеченный в течение года острый гломерулонефрит считают перешедшим в хроническую форму.

#### **Основные цели фармакотерапии гломерулонефритов:**

- ❖ *Устранение причины, вызвавшей заболевание (этиотропная терапия): подбор антибактериальных ЛП с минимальным нефротоксическим действием и с учётом чувствительности флоры (показано при явной установленной связи заболевания с инфекцией)*
- ❖ *Устранение отёков*
- ❖ *Устранение артериальной гипертензии*
- ❖ *Подавление аутоиммунной агрессии (при затянувшемся течении)*
- ❖ *Профилактика и терапия возможных осложнений (нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции, судорожный синдром).*

**ПОЧЕЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ** связана с образованием в почках, вернее в чашечках и лоханках, конкрементов, что вызывает разнообразные патологические изменения почек и мочевых путей. Причины возникновения камней в почках изучены недостаточно. Определенную роль играют нарушения обмена: фосфорно-кальциевого, щавелевой кислоты, мочевой кислоты и реже аминокислот. Важными факторами образования мочевых камней являются инфекции и нарушения уродинамической функции почек и мочевых путей.

Камни из фосфата кальция образуются при рН мочи около 7,0. Усиленное выделение солей щавелевой кислоты и образование камней из оксалата кальция обусловлены избыточным эндогенным образованием оксалатов и избыточным поступлением с пищей щавелевой кислоты или веществ, формирующих оксалаты в результате метаболизма (например, прием больших доз аскорбиновой кислоты). Оксалаты выпадают в осадок при рН мочи около 5,5 и повышении концентрации ионов кальция. Уратурия и образование уратов наблюдаются при нарушении обмена мочевой кислоты (подагра), при заболеваниях, сопровождающихся распадом собственных белков, и при избыточном поступлении с пищей пуриновых оснований. Уратные камни образуются при рН мочи ниже 5,5, а при рН выше 6,2 они растворяются. Реже образуются конкременты из цистина при цистинурии и камни другого химического состава. Часто мочевые камни имеют смешанный состав.

Как уже было отмечено, для образования конкрементов необходимы определенные условия – **мочевая инфекция и мочевой стаз.**

В клинике заболевание протекает скрыто и обнаруживается случайно при рентгенологическом исследовании по другому поводу или первые признаки появляются тогда, когда камень имеет большие размеры, а пациент отмечает лишь тупые неопределенные боли в поясничной области. Чаще всего при небольшом камне **заболевание проявляется приступами почечной колики**, а в период между приступами **тупыми болями**, изменениями мочи, отхождением камней и песка. **Тупая боль в поясничной области усиливается при длительной ходьбе, во время тряской езды, после поднятия тяжестей, но чаще без определенных причин.**

**Основные цели фармакотерапии почечнокаменной болезни:**

- ❖ *Купирование приступов почечной колики;*
- ❖ *Удаление камня;*
- ❖ *Лечение инфекции;*
- ❖ *Предупреждение рецидивного камнеобразования.*

### **Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия**

- Проведите анализ ЛП из группы антибиотиков с позиции целесообразности их назначения при различных заболеваниях почек и мочевыводящих путей, приведите схемы и длительность терапевтических курсов

<b>Нозология</b>	<b>Группы антибиотиков</b>	<b>Схема приема и длительность курса</b>	<b>Ограничения к применению</b>	<b>Нежелательные взаимодействия в рамках полипрагмазии</b>
Цистит... и т.д.				

- Проведите анализ ЛП патогенетической/симптоматической терапии с позиции целесообразности их назначения при различных заболеваниях почек и мочевыводящих путей, приведите схемы и длительность терапевтических курсов

<b>Нозология</b>	<b>Группа ЛП, клинически значимый эффект</b>	<b>Схема приема и длительность курса</b>	<b>Ограничения к применению</b>	<b>Нежелательные взаимодействия в рамках полипрагмазии</b>
Цистит... и т.д.				

*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

## **Занятие № 17: Клиническая фармакология ЛП для лечения железодефицитных, В<sub>12</sub>- и фолиеводефицитных анемий**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП при анемиях (железо-, В<sub>12</sub> и фолиеводефицитные)

**Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии указанных состояний;
- определить круг ЛП выбора для медикаментозной терапии железо-, В<sub>12</sub> и фолиеводефицитных анемий

Клинически значимые группы ЛП:

*ЛП неорганические соли:* железа сульфат + аскорбиновая кислота

*ЛП органические соли:* железа fumarat + фолиевая кислота, железа глюконат

*ЛП комплексных соединений:* железа сукцинилат, железа гидроксид полимальтозат+фолиевая кислота, железа карбоксимальтозат

*Прочие ЛП:* фолиевая кислота, цианокобаламин

### **Краткая теоретическая часть**

**АНЕМИЯ** – это клинико-гематологический синдром, который характеризуется уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови, чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов, что приводит к развитию кислородного голодания тканей. Единой классификации анемий не существует в силу широкого круга причин их вызывающих, и разнообразия заболеваний, приводящих к анемии.

АНЕМИЯ ПОСТГЕМОРАГИЧЕСКАЯ ОСТРАЯ возникает вследствие острой кровопотери в течение короткого срока. Минимальная кровопотеря, представляющая опасность для здоровья взрослого человека – 500 мл.

Причиной кровопотери могут быть травмы, хирургическое вмешательство, кровотечение при язве желудка или двенадцатиперстной кишки, из расширенных вен пищевода, при нарушении гемостаза, внематочной беременности, заболеваниях легких и т. п.

**Патогенез** складывается из явлений **острой сосудистой недостаточности, обусловленной в первую очередь острым опустошением сосудистого русла, потерей плазмы**; при массивной кровопотере наступает и гипоксия из-за потери эритроцитов, когда эта потеря уже не может быть компенсирована ускорением циркуляции за счет учащения сердечных сокращений.

Клиническая картина характеризуется сосудистыми нарушениями: сердцебиение, одышка, падение артериального и венозного давления, бледность кожных покровов и слизистых оболочек. Выраженность этих изменений не находится в четкой связи только со степенью кровопотери, так как нередко коллапс появляется и в ответ на боль, травму, вызвавшую кровопотерю. Существенный признак внутреннего кровотечения – внезапная сухость во рту. Тяжесть клинической картины определяется не только количеством потерянной крови, но скоростью кровопотери.

Лечение начинают с остановки кровотечения. Быстрое снижение содержания гемоглобина ниже 80 г/л (8 г%) гематокрита ниже 25%, белков плазмы ниже 50 г/л (5 г%) является основанием для трансфузионной терапии, при этом потерю эритроцитов достаточно восполнить на 1/3; **первоочередная задача – восстановление объема циркулирующей крови путем переливания коллоидных растворов**. Для возмещения потери эритроцитов используют эритроцитную массу. Показанием к переливанию эритроцитов является очевидная массивность кровопотери (более 1 л), сохранение бледности кожи и слизистых оболочек, тахикардии и одышки, несмотря на восстановление объема циркулирующей крови с помощью плазмозаменителей.

**ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ (ЖДА)** – клинико-гематологический синдром, который характеризуется **нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа** и проявляется симптомами анемии и сидеропении.

*ЖДА является широко распространённым патологическим состоянием: по данным различных авторов ЖДА страдает 5–10% населения, латентный дефицит железа (синдром дефицита железа без анемии) выявляется у 12–15% обследованных, при этом среди женщин репродуктивного возраста – у 50%. Наиболее часто ЖДА наблюдается среди детей, подростков, женщин репродуктивного возраста, пожилых людей*

Общее содержание железа в организме человека составляет в среднем 4,5–5 г. Ежедневно с пищей человек получает 15 – 20 г железа. Железо содержится в продуктах животного (мясо, печень, рыба, яйца) и растительного происхождения (соя, петрушка, горох, шпинат, изюм, рис и др.) При этом в продуктах животного происхождения железо двухвалентное, оно легко растворяется в щелочной среде тонкой кишки и хорошо всасывается. Железо из растительных продуктов трехвалентное, не растворимо в среде тонкого кишечника и, только окислившись до двухвалентного под влиянием соляной кислоты, всасывается в тонком кишечнике. В слизистой оболочке двенадцатиперстной

кишки и верхних отделах тощей кишки с помощью транспортных систем всасывается в среднем 1–1,5 мг железа в сутки. В крови железо циркулирует в комплексе с плазменным трансферрином (рис. 31).

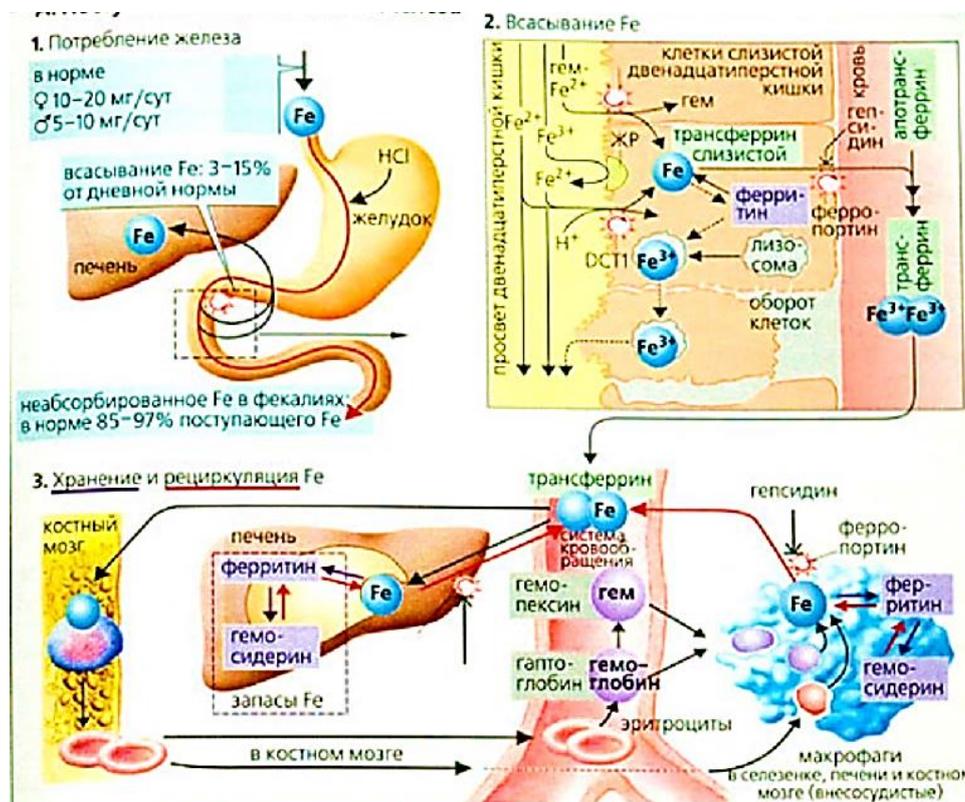


Рис. 31: Поступление и метаболизм железа  
<https://biokhimija.ru/metabolizm-zheleza/regulation.html>

Железо участвует в регуляции обмена веществ, в процессах переноса кислорода, тканевом дыхании и оказывает влияние на состояние иммунологической реактивности. Железо существует в двух основных формах: гемовое (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, ферменты) и негемовое (ферритин, гемосидерин, трансферрин, ферменты). Депонирование железа осуществляется в составе белков ферритина и гемосидерина. Физиологические потери железа составляют около 1 мг в сутки, обусловлены выделением железа с калом, мочой, слущиванием эпителия кожи.

Дефицит железа развивается постепенно и закономерно проходит несколько этапов: прелатентный дефицит железа, латентный дефицит железа и собственно ЖДА. Таким образом, в первую очередь снижается количество железа, депонированного в органах и тканях, затем уменьшается количество транспортного железа, позже – железа гемосодержащих ферментов и железа, необходимого для синтеза гемоглобина.

Клиническая картина при ЖДА характеризуется наличием двух синдромов:

- ✓ **Анемический синдром связан со снижением содержания гемоглобина, недостаточным обеспечением тканей кислородом:** общая слабость, повышенная утомляемость, сонливость, головокружение, шум в ушах, мелькание мушек перед глазами, непереносимость физических нагрузок, одышка и сердцебиение;
- ✓ **Сидеропенический синдром обусловлен тканевым дефицитом железа, что приводит к снижению активности многих ферментов:** извращение вкуса и обоняния, дистрофические и атрофические явления в коже и мышечной ткани, сухость и ломкость волос и ногтей, субфебрилитет, склонность к инфекционным заболеваниям и пр.

Лабораторная диагностика выявляет отклонения от нормальных показателей содержания и обмена железа (табл. 6).

Таблица 6

### Показатели обмена железа в норме

Параметры обмена железа	Мужчины	Женщины
Сывороточное железо (мкмоль/л)	12–29	9–27
Общая железосвязывающая способность сыворотки (мкмоль/л)	46–90	
Трансферрин (мкмоль/л)	23–45	
Насыщение трансферрина железом (%)	15–45	
Ферритин (мкг/л)	20–250	12–150
Гемоглобин (г/л)	130–170	120–160
Среднее содержание гемоглобина в эритроците – МСН (пг Hb)	28–32	
Средний объем эритроцита – MCV (фл)	80–95	

**В<sub>12</sub>-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ** – это мегалобластная анемия, которая обусловлена нарушением синтеза ДНК и РНК в эритрокариоцитах вследствие дефицита витамина В<sub>12</sub>.

*Распространенность составляет 1500 на 1 млн населения. Болеют преимущественно лица старшей возрастной группы. Соотношение женщин и мужчин составляет 10:7.*

В организме здорового человека содержится около 2–5 мг витамина В<sub>12</sub>. Суточный полноценный рацион включает 30 мкг витамина В<sub>12</sub>. При этом суточная потребность составляет 2–7 мкг, а физиологическая потеря с мочой и калом 2–5 мкг. **Витамин В<sub>12</sub> поступает в организм с пищей, животного происхождения: мясо, печень, почки, яичный желток, сыр, молоко, черная икра.** Высвободившись из связи с белками пищи под воздействием кулинарной обработки, соляной кислоты, протеолитических ферментов, в желудке витамин В<sub>12</sub> связыва-

ется с «белками-R». В двенадцатиперстной кишке под воздействием протеолитических ферментов комплекс распадается и витамин В<sub>12</sub> связывается с гастромукопротеином – внутренним фактором Кастаны, биосинтез которого осуществляется париетальными клетками желудка (рис. 32). В подвздошной кишке происходит взаимодействие комплекса «витамин В<sub>12</sub> + гастромукопротеин» со специфическими рецепторами, после чего витамин В<sub>12</sub> поступает в клетки слизистой оболочки. Затем, связываясь с транспортными белками – транскобаламинами, В<sub>2</sub> доставляется в костный мозг и печень.

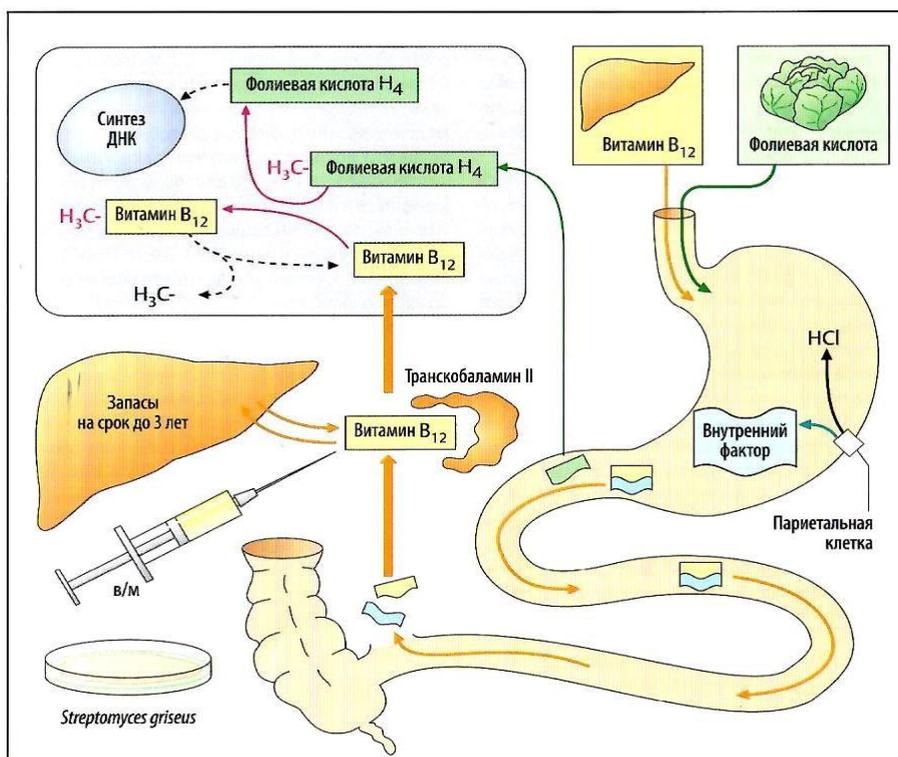


Рис. 32: Метаболизм витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты (Фармакология: атлас/Х. Люлльман, К. Мор, Л. Хайн, 2016)

**Свою биологическую роль витамин В<sub>12</sub> выполняет в виде двух коферментов: метилкобаламина и дезоксиаденинозилкобаламина. Первый участвует в процессе размножения, созревания гемопоэтических клеток, эпителия желудочно-кишечного тракта. Второй кофермент участвует в расщеплении и синтезе жирных кислот, что обеспечивает нормальный метаболизм миелина в нервной системе.**

Патогенез развития этого вида анемии обусловлен дефицитом витамина В<sub>12</sub> и нарушением биосинтеза тимидина, вследствие чего нарушается биосинтез ДНК, следовательно, процессы митоза в клетке. В большей степени от дефицита витамина В<sub>12</sub> страдают быстрорастущие ткани: клетки костного мозга и эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта. Для красного роста

кроветворения характерно появление мегалобластного типа кроветворения с задержкой созревания ядер эритрокариоцитов по сравнению со степенью насыщения гемоглобином, сокращение продолжительности жизни красных кроветворных клеток. Одновременно наблюдается снижение гранулоцитопоеза и тромбоцитопоеза. **Недостаток витамина В<sub>12</sub> приводит к нарушению обмена жирных кислот с накоплением токсичных для нервной системы метилмалоновой и пропионовой кислот.** Как следствие – нарушается синтез миелина. Повреждение затрагивает задние и боковые столбы спинного мозга.

**ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ**, сходная в основных проявлениях с В<sub>12</sub>-дефицитной анемией; развивается при дефиците фолиевой кислоты. Фолиевой кислотой богаты листовые овощи и печень. Минимальная потребность в ней составляет около 50 мкг в сутки. Дефицит фолиевой кислоты может быть обусловлен недостаточным поступлением с пищей, нарушением всасывания в кишечнике и повышенной потребностью во время беременности.

Применение фолиевой кислоты может скрывать дефицит витамина В<sub>12</sub>. Витамин В<sub>12</sub> необходим для превращения метилтетрагидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, которая важна для синтеза ДНК. Угнетение этой реакции можно компенсировать за счет увеличения приема фолиевой кислоты с пищей. Анемия корректируется, однако дегенерация нервных волокон прогрессирует, причем на фоне нормальных гематологических показателей, и найти причину довольно сложно. Это лишний раз демонстрирует тот факт, что беспорядочный и бессистемный прием поливитаминных ЛП, содержащих повышенные дозы фолиевой кислоты, может нанести вред. В табл. 7 приведена сравнительная характеристика видов анемий.

Таблица 7

### Сравнительная характеристика видов анемий

Вид анемии	Причины возникновения	Изменения в периферической крови	Симптомы
<b>Постгеморрагическая острая</b>	Кровопотеря (травма, внутреннее кровотечение)	↓ цветового показателя 0,6 – 0,4, ↓ уровня железа в плазме, изменение формы эритроцитов (анизоцитоз)	Тахикардия, профузное потоотделение – шоковое состояние, потеря сознания (первая помощь, неотложная – восстановление кровопотери!)

Вид анемии	Причины возникновения	Изменения в периферической крови	Симптомы
<b>Железодефицитная</b>	Нарушение синтеза гемоглобина (недостаток железа): недостаток его поступления с пищей, либо нарушение всасывания железа	↓MCV (средний объем эритроцитов), ↓MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), ↑ RDW (индекс распределения эритроцитов по величине), микроцитоз, гипохромия, тромбоцитоз, ↓ железа в сыворотке, ↑ общей железосвязывающей способности, ↓ ферритина	Слабость, быстрая утомляемость, частые обмороки, одышка при незначительных нагрузках, трофические изменения кожи и слизистых, мышечная слабость
<b>Фолиево-и В<sub>12</sub> – дефицитная (мегалобластная)</b>	Нарушение синтеза ДНК, вследствие недостатка витамина В <sub>12</sub> : нарушение функции слизистой желудка (например, атрофический гастрит)	↑ цветной показатель, ↓ тромбоцитов, сывороточное железо в норме, ↓ количества эритроцитов, макроцитоз, ↓ ретикулоцитов, ↑ RDW (индекс распределения эритроцитов по величине – дегенеративные формы эритроцитов)	Слабость, быстрая утомляемость, частые обмороки, одышка при незначительных нагрузках, трофические изменения кожи и слизистых, мышечная слабость, отвращение к некоторым видам пищи, неврологические нарушения

### Основные цели фармакотерапии анемий:

- ❖ Устранение дефицита железа, витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты через увеличение их поступления с пищей: однако известно, что, например, при сбалансированном и полноценном питании коррекция железодефицитной анемии представляет собой сложную терапевтическую задачу. Устранение же дефицита витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты через прием соответствующих ЛП при отсутствии, например, нарушения их всасывания, дает хороший терапевтический результат.
- ❖ Патогенетическая/симптоматическая терапия: в случае ЖДА купирование анемии – восстановление нормального уровня гемоглобина: 1,5 – 2 месяца 120 – 150 мг/сутки; терапия насыщения – восстановление запасов железа: 3 – 6 месяцев 40 – 60 мг/сутки, поддерживающая терапия – сохранение нормального уровня всех фондов железа.

Следует иметь в виду, что некоторые ЛП способствуют развитию анемии:

- Ингибиторы АПФ и антагонисты к рецепторам ангиотензина приводят к снижению образования и активности ангиотензина, который является мощным стимулятором биосинтеза эритропоэтина, а, значит, могут уменьшать продукцию эритропоэтина и чувствительность к нему костного мозга;

- Непосредственный миелотоксический эффект с подавлением функции костного мозга могут вызывать следующие ЛП: нестероидные противовоспалительные препараты (метамизол), тиреостатики (мерказолил);
- Нарушение восстановления присутствующего в пище трехвалентного железа до двухвалентного, связанного с относительной гипоацидностью, обусловлено применением антисекреторных (блокаторы протонной помпы, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы) или антацидных препаратов.

### Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия

- Проведите сравнительный анализ ЛП для терапии анемий

Группа, представитель	Состав и дозы активных компонентов	Эффективность		Безопасность	
		Клинически значимые эффекты, уровень доказательности	Схема приема, длительность курса, путь введения	Нежелательные реакции	Нежелательные взаимодействия
ЛП двухвалентного железа: железа сульфат+аскорбиновая кислота... и т.д.					

- Проведите анализ возможностей применения разных групп ЛП железа при заболеваниях других систем и органов

Патологические состояния	Обоснование необходимости использования на основе патогенеза	Предпочтительные ЛП	Путь введения и длительность терапевтического курса	Клинически значимые эффекты
Сердечная недостаточность (ХСН)				
Хроническая почечная недостаточность				
Злокачественные новообразования				

**Занятие № 18: Клиническая фармакология ЛП  
для лечения заболеваний центральной и периферической НС:  
болевые синдромы (головная боль напряжения,  
кластерная головная боль, мигрень)**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП при мигрени и других видах головной боли

**Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии указанных состояний;
- определить круг ЛП выбора для медикаментозной терапии болевых синдромов

Клинически значимые группы ЛП:

***Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства:*** ацетилсалициловая кислота, парацетамол, ибупрофен, напроксен, кетопрофен

***Агонисты серотонина:*** суматриптан

***Бета-адреноблокаторы:*** пропранолол, метопролол

***Антагонисты кальция:*** нормодипин

***Антидепрессанты:*** amitриптилин, флуоксетин, миансерин

**Краткая теоретическая часть**

У большинства людей периодически возникает **ГОЛОВНАЯ БОЛЬ (ЦЕФАЛГИЯ)**, и это можно расценивать как вариант нормы. Головная боль в определенный период жизни становится проблемой примерно для 40% европейцев. **Наиболее часто встречаются четыре типа первичной головной боли, каждая из которых имеет нейробиологическую основу.** Все эти цефалгии в той или иной степени вызывают дезадаптацию и снижают качество жизни пациентов. У одного пациента может быть несколько типов головной боли (табл. 8).

Кроме этого, существует понятие вторичной головной боли, т.е. случаи, когда они выступают в качестве симптома прочих патологических состояний (рис. 33)

### Виды первичных по генезу головных болей

<b>Мигрень</b>	Обычно эпизодическая, возникает у 12–16% общей популяции, соотношение мужчин и женщин 1:3
<b>Головная боль напряжения (ГБН)</b>	Обычно эпизодическая, время от времени возникает более чем у 80% людей; по крайней мере у 10% возникает часто, у 2–3% взрослых и иногда у детей может быть хронической, то есть наблюдаться большую часть времени
<b>Пучковая (кластерная) головная боль (ПГБ)</b>	Интенсивные и часто повторяющиеся, но кратковременные приступы головной боли, которыми страдают 3 из 1000 мужчин и 1 из 2000 женщин
<b>Головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов (лекарственно индуцированная или абзусная головная боль)</b>	Синдром хронической ежедневной головной боли, возникающий у 3% взрослых, соотношение женщин и мужчин 5:1; в детской и подростковой популяции встречается у 1%; этот тип цефалгии относится к вторичным формам головной боли и возникает как осложнение предшествующей первичной головной боли, обычно мигрени или головной боли напряжения



Рис. 33: Международная классификация головных болей

(<https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/>)

### **МИГРЕНЬ – пароксизмальные боли в одной половине головы**

Различают две основные формы мигрени: мигрень с аурой и мигрень без ауры. У одного и того же пациента могут наблюдаться сразу два типа мигрени.

#### Мигрень без ауры

Взрослые с этим заболеванием обычно отмечают:

- Повторяющиеся эпизодические головные боли умеренной или высокой интенсивности, которые:
  - чаще односторонние и/или пульсирующие «...ужасная, обжигающая, пылающая, адская, злая... страшная» – у Понтия Пилата в романе М.А. Булгакова «Мастер и Маргарита»;
  - длятся от 4 часов до 3 дней – обычно сопровождаются тошнотой и/или рвотой;
  - усиливаются при обычной физической нагрузке
- Во время приступов головной боли повседневная активность пациентов ограничена, они предпочитают находиться в темноте и тишине
- В межприступном периоде отсутствует какая-либо симптоматика.

#### Мигрень с аурой

Отмечается у трети пациентов с мигренью, составляет 10% от всех типов мигренозных атак и характеризуется:

- Наличием ауры, предшествующей развитию головной боли и включающей неврологические симптомы, которые развиваются постепенно на протяжении > 5 минут и разрешаются в течение часа:
  - зрительные нарушения по типу гемианопсии или распространяющаяся мерцающая скотома (если попросить пациента нарисовать зрительный феномен, то это будет зигзагообразный полумесяц);
  - и/или односторонние парестезии в кисти, руке и/или лице;
  - и/или (редко) нарушение речи (дисфазия).

Прекрасной иллюстрацией ауры при мигрени служит описание зрительных феноменов у прокуратора Понтия Пилата перед развитием головной боли: «...у прокуратора что-то случилось со зрением. Так, померещилось ему, что голова арестанта уплыла куда-то, а вместо нее появилась другая... показалось, что исчезли розовые колонны балкона и кровли Ершалаима вдали, внизу за садом, и все утонуло вокруг в густейшей зелени Капрейских садов...» (М.А. Булгаков «Мастер и Маргарита»)

- Остальные проявления аналогичны таковым при мигрени без ауры.

У пациентов, имеющих в анамнезе мигрень с аурой, может возникать типичная аура без головной боли.

Источник боли при мигрени – кровеносные сосуды мозговых оболочек (рис. 34). Само вещество головного мозга нечувствительно к боли, она возникает в результате расширения артерий и артериол в сочетании с местной воспалительной реакцией – нейрогенное воспаление. Этот процесс запускается посредни-

ками (нейрогенные пептиды), которые выделяются в избытке нервными окончаниями сосудов. Важную роль играет также снижение плотности серотониновых рецепторов в ЦНС, регулирующих ноцицептивную и антиноцицептивную передачу импульсов. Это 5-НТ<sub>1В</sub> и 5-НТ<sub>1D</sub> типы рецепторов, представленные в окончаниях тройничного нерва и иннервируемых ими сосудах мозга.

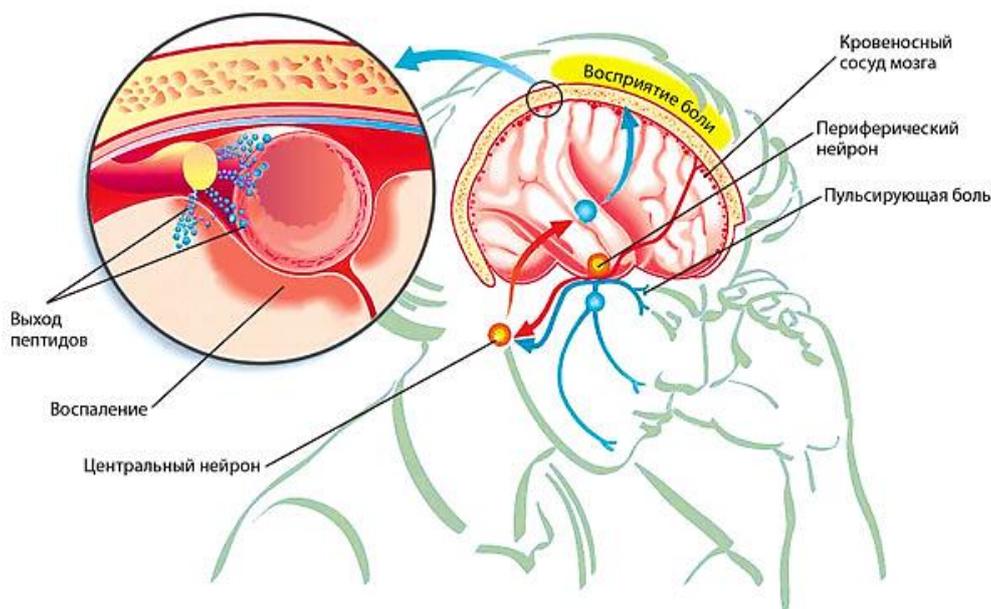


Рис. 34: Патофизиология мигрени  
(<https://probolezny.ru/vestibulyarnaya-migren/>)

Считают, что нарушения чувствительности, которыми сопровождаются приступы, являются результатом нарушения функции ионных каналов в нейронах ствола головного мозга. Можно предположить, что имеется генетически обусловленная вариация последовательности аминокислот, составляющих основу белковой макромолекулы ионного канала, которая и является причиной его дисфункции, что при определенных условиях проявляется клинически.

#### **Основные цели фармакотерапии мигрени:**

- ❖ *Профилактика и уменьшение симптомов*
- ❖ *Снижение утраты трудоспособности*
- ❖ *Повышение качества жизни пациента*

**ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ (ГБН) ИЛИ ТЕНЗИОННАЯ** часто хроническая, и обусловлена напряжением перикраниальных мышц, вследствие стрессового воздействия (рис. 35).



Рис. 35: Патогенез ГБН – снижение активности антиноцицептивной системы  
(<https://meduniver.com/Medical/Neurology/69.html>)

Существует три подтипа этой формы головной боли. Однако с медицинской точки зрения важными являются две из них: частая эпизодическая головная боль напряжения и хроническая головная боль напряжения.

#### *Частая эпизодическая ГБН (ЭГБН)*

- Возникает приступообразно, не реже 1 раза в месяц, длится от нескольких часов до нескольких дней;
- Может быть односторонней, но чаще генерализованная (диффузная);
- Обычно описывается как сдавливающая или сжимающая подобно тискам (обручу) или тугой повязке (каска) вокруг головы или в области шеи;
- Не характерны типичные для мигрени сопутствующие симптомы.

*Хроническая ГБН* – возникает  $\geq 15$  дней в месяц на протяжении  $> 3$  месяцев и может быть ежедневной и постоянной. Остальные проявления схожи с такими при частой ЭГБН.

#### **Основные цели фармакотерапии головной боли напряжения:**

- ❖ *Устранение напряжения скелетных мышц головы и шеи, ишемии, отека и конкурентного сужения артерий;*
- ❖ *Устранение хронического эмоционального стресса.*

**ПУЧКОВАЯ (КЛАСТЕРНАЯ) ГОЛОВНАЯ БОЛЬ (ПГБ)** – легко распознаваемая первичная головная боль бывает двух подтипов: эпизодическая ПГБ и хроническая ПГБ.

*Эпизодическая ПГБ* возникает в виде сгруппированных во времени приступов – болевых периодов или пучков (кластеров) – обычно продолжительностью 6–12 недель, с частотой один раз в год или в два года, затем наступает ремиссия до следующего пучка. *Хроническая ПГБ*, которая протекает без ремиссий, встречается реже. Она может развиваться из эпизодической формы и/или претерпевать обратное развитие в эпизодическую ПГБ.

*Кластерная головная боль имеет следующие характеристики:*

- наблюдается в основном у мужчин;
- строго односторонняя боль чрезвычайной интенсивности, локализованная в перiorбитальной области;
- возникает часто, обычно один и более раз в сутки, типично возникновение атак в ночное время;
- приступы кратковременные, 15–180 (обычно 30–60 мин);
- чрезвычайно характерны вегетативные симптомы, возникающие на стороне боли, которые включают: покраснение глаза и слезотечение, заложенность носа или ринорею, птоз;
- болевой приступ сопровождается выраженной ажитацией (психомоторным возбуждением): пациент не может находиться в постели, перемещается по комнате, даже выходит на улицу.

Патогенез кластерной головной боли не до конца выяснен, поэтому **фармакотерапия этих состояний предполагает купирование приступов, однако специфических «идеальных» ЛП нет.** ЛП, отлично купирующий болезненное состояние у одного пациента, может не обнаруживать эффекта у другого пациента. Даже у одного пациента ЛП может оказаться эффективным при одном приступе и оказаться бесполезным при другом.

**ЛЕКАРСТВЕННО ИНДУЦИРОВАННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ (ЛИГБ)** – разновидность синдрома хронической ежедневной головной боли – является осложнением существовавшей ранее головной боли (как правило, мигрени или ГБН), возникшим в результате хронического злоупотребления ЛП для лечения головной или другой боли. ЛИГБ может возникать при злоупотреблении любыми ЛП, купирующими головную боль. **Важнейшими факторами риска развития этой формы цефалгии являются частота, регулярность и длительность приема препарата.** В анамнезе можно выявить нарастающую частоту эпизодов приступов головной боли и учащение приема ЛП для купирования приступов на протяжении от нескольких месяцев до многих лет.

### *Лекарственно индуцированная головная боль:*

- вызывается приемом:
  - простых анальгетиков  $\geq 15$  дней в месяц;
  - опиоидов, препаратов эрготамина или триптанов, а также любой комбинацией этих препаратов  $\geq 10$  дней в месяц
- возникает ежедневно или практически ежедневно
- присутствует, и обычно наиболее выражена, при пробуждении утром
- первоначально усиливается при попытке отмены препаратов для купирования головной боли.

Для абюзусного фактора известны примерные дозы и определен класс ЛП, способных вызвать эти головные боли: эрготамин – не менее 2 мг в сутки, ацетилсалициловая кислота – не менее 50 мг в месяц, комбинация любых анальгетиков – не менее 100 таблеток в месяц; некоторые бензодиазепины, например, диазепам – не менее 300 мг в месяц.

### **Основные цели фармакотерапии абюзусной головной боли:**

- ❖ *отмена хронически употребляемого ЛП, что в той или иной степени улучшает состояние пациента;*
- ❖ *снижение стрессового воздействия в результате отмены ЛП.*

Симптомы отмены наблюдаются в первые 2 – 10 дней и включают «головную боль отмены», может быть тошнота, рвота, нарушения сердечного ритма, артериальная гипотензия, нарушения сна, тревожность. Купирование этих симптомов необходимо осуществлять ЛП иных классов, т.е. не являющимися «абюзусным» фактором.

### **Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия**

- Проведите сравнительный анализ групп ЛП для терапии головных болей различного генеза

Группа	Наименование ЛП	Эффективность		Безопасность	
		Клинически значимые эффекты, уровень доказательности	Схема приема, длительность курса, путь введения	Нежелательные реакции	Нежелательные взаимодействия
Ненаркотические анальгетики... и т.д.					

- Составьте матрицу алгоритма лечения и использования ЛП для пациентов, страдающего мигренью



- Проведите сравнительный анализ применения ЛП при терапии различных видов головной боли: укажите рекомендуемые дозы ЛП и схему приема

Цели применения ЛП	Мигрень	Головная боль напряжения	Кластерная головная боль	Абузусная головная боль
Купирование болевого синдрома				
Купирование вегетативных расстройств				
Купирование тошноты, рвоты				
Устранение тревожности				
Предупреждение приступов				

*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

## Занятие № 19: Клиническая фармакология ЛП

### Для лечения заболеваний центральной и периферической НС (невротические и депрессивные состояния)

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП при разных формах неврозов и депрессивных состояниях

**Задачи:**

– сформулировать основные цели медикаментозной терапии указанных состояний;

– определить круг ЛП выбора для медикаментозной терапии невротических и депрессивных состояний

Клинически значимые группы ЛП:

**Транквилизаторы:** диазепам, феназепам, оксазепам, тофизопам, буспирон, тетраметилтетраазабициклооктандион, фабомотизол, аминофенилмасляная кислота

**Антидепрессанты:** амитриптилин, флуоксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам

**Седативные средства:** глицин, комбинированные на растительной основе – персен, ново-пассит

**Снотворные средства:** нитразепам, гидроксизин, зопиклон, доксиламин, мелатонин

**Ноотропные средства:** пирацетам, ницерголин, этилметилгидроксипиридина сукцинат

### Краткая теоретическая часть

**НЕВРОЗЫ** – наиболее распространенный вид психогений (болезненных состояний, обусловленных воздействием психотравмирующих факторов); **они характеризуются парциальностью психических расстройств (навязчивые состояния, истерические проявления и др.), критическим отношением к ним, сохранностью сознания болезни, наличием соматических и вегетативных нарушений.**

Развитие неврозов происходит по-разному. Наряду с кратковременными невротическими реакциями нередко наблюдается их затяжное течение, которое не сопровождается выраженными нарушениями поведения. Невротические реакции обычно возникают на относительно слабые, но длительно действующие раздражители, приводящие к постоянному эмоциональному напряжению или внутренним конфликтам (события, требующие трудных альтернативных решений, ситуации, порождающие неопределенность положения, представляющие

угрозу для будущего). Наряду с психогенными воздействиями важная роль в генезе неврозов принадлежит конституциональному предрасположению.

А.И. Куприн так охарактеризовал внутренний мир такого человека (повесть «Молох»): *«Его нежная, почти женственная натура жестоко страдала от грубых прикосновений действительности, с ее будничными, но суровыми нуждами. Он сам себя сравнивал в этом отношении с человеком, с которого заживо содрали кожу. Иногда мелочи, не замеченные другими, причиняли ему глубокие и долгие огорчения...»*

Выделяют три типа неврозов:

- Неврастения;
- Невроз навязчивых состояний;
- Истерия.

При неврозах в отличие от психозов всегда сохраняются ощущение чуждости болезненных расстройств, стремление им противостоять.

### ***Неврастения (астенический невроз)***

Клиническая картина включает:

- **Астенические проявления**: повышенная психическая и физическая утомляемость, рассеянность, рассредоточенность, снижение работоспособности, потребность в длительном отдыхе, не дающем, однако, полного восстановления сил. Наиболее типичны жалобы на упадок сил, отсутствие бодрости, энергии, на пониженное настроение, разбитость, слабость, непереносимость обычных нагрузок;
- **Повышенная психическая истощаемость** сочетается с чрезмерной возбудимостью, гиперестезией;
- Головная боль, нарушения сна, многообразные **соматовегетативные расстройства** (гипергидроз, нарушения функций сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, половой функции и др.).

### ***Невроз навязчивых состояний***

Характеризуется произвольными, непреодолимыми состояниями у пациента, который понимает их бессмысленность, нелепость, но не может от них избавиться. Преобладают **обсессивно-фобические расстройства**:

- клаустрофобия
- боязнь транспорта
- публичных выступлений
- нозофобии (кардиофобия, канцерофобия и др.).

Невроз навязчивых состояний по сравнению с другими неврозами обнаруживает значительно более выраженную **тенденцию к затяжному течению**.

## *Истерия*

В клинике проявляется:

- **расстройствами вегетативных функций**, имитирующие соматические и неврологические заболевания (конверсионная истерия);
- **двигательными расстройствами** (истерические парезы и параличи, гиперкинезы, тики, ритмический тремор, усиливающийся при фиксации внимания), возможны истерические припадки;
- **сенсорными расстройствами**: анестезии (чаще возникающие по «ампутированному типу» – в виде «чулок», «перчаток»), гиперестезии и истерические боли (наиболее типична головная боль, определяемая как «обруч, стягивающий лоб и виски», «вбитый гвоздь» и др.).

Отличительной чертой истерической симптоматики является театральность, демонстративность проявлений. Их возникновение нередко сопровождается бурным, обычно неадекватным силе психогенного раздражителя выражением чувств и чрезмерной аффектацией – истерическим припадком, который длится от нескольких минут до нескольких часов и характеризуется разнообразными двигательными проявлениями, криками и рыданиями, вегетативными расстройствами и помрачением сознания.

### **Принципы фармакотерапии неврозов**

1. Лечение неврозов должно быть комплексное, которое включает МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ, психотерапию, имеющую целью разрешить конфликтную ситуацию, физиотерапию
2. Показано санаторно-курортное лечение
3. При стойких невротических состояниях, сопровождающихся аффективными (депрессивными) расстройствами и резистентных к амбулаторной терапии, показана госпитализация.

**Важно понимать, что НЕВРОТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ОБРАТИМЫ.**

**Основные цели фармакотерапии невротических состояний:**

- ❖ *Восстановление физиологической активности ЦНС (баланс между возбуждающим и ингибирующим механизмами)*
- ❖ *Купирование вегетативных и соматических нарушений (головные боли, нарушения сна, сердечно-сосудистые расстройства и др.)*

Термин «**ДЕПРЕССИЯ**» используется для различных состояний, характеризующихся понижением настроения от лёгкой до самой тяжёлой степени.

***Выделяют основные типы таких состояний:***

- 1) эндогенная депрессия;
- 2) дистимия (невротическая депрессия), т.е. состояние в рамках невротических расстройств;
- 3) реактивная депрессия как чрезмерная реакция на психическую травму или соматическое заболевание.

**ЭНДОГЕННАЯ ДЕПРЕССИЯ** имеет фазовое течение с промежутками нормального настроения. Наблюдаются только эпизоды сниженного настроения, тогда говорят об **УНИПОЛЯРНОЙ ДЕПРЕССИИ**. Может быть смена эпизодов и тогда говорят о **БИПОЛЯРНОМ РАССТРОЙСТВЕ**. Депрессивное состояние очень часто сопровождается соматическими симптомами.

Важной характеристикой таких состояний с точки зрения прогноза является факт, что они **НЕ ПРИВОДЯТ К ФОРМИРОВАНИЮ ПСИХИЧЕСКОГО ДЕФЕКТА**.

Дискуссия в профессиональном сообществе привела к тому, что на современном этапе имеется представление о возможных причинах возникновения и развития депрессивных состояний. Большую роль играют наследственное предрасположение и конституциональные факторы. Чаще всего, заболевают лица циклоидного и психастенического склада. Есть мнение, что определенное значение имеют также дисфункция подбугорной области и патология эндокринной системы. По наблюдениям, женщины болеют чаще мужчин.

В причинах развития **РЕАКТИВНОЙ (ПСИХОГЕННОЙ) ДЕПРЕССИИ** ведущая роль принадлежит утрате, повреждающей сферу индивидуальных личностных ценностей. Психическая травма выступает в качестве дезадаптирующего «фокуса», определяющего на длительное время нарушение поведения и социального функционирования пациента.

Патогенез развития перечисленных состояний сложен и недостаточно изучен, поэтому, несмотря на значительный арсенал ЛП, которыми располагает современная медицина, терапия депрессивных состояний представляет собой непростую терапевтическую задачу. Сформулировано несколько теорий (рис. 36), объясняющих механизмы возникновения депрессий. Однако ни одна из предложенных теорий не объясняет тот факт, что около 40% пациентов не откликаются на терапию известными группами ЛП, и по-прежнему сложно оценить преимущество одной группы ЛП перед другими.

Теория депрессии	Возможные механизмы	Терапевтический потенциал
Моноаминовая гипотеза	Дефицит серотонина и норадреналина	Клинически эффективные антидепрессанты восполняют дефицит моноаминов
Нарушение нейропластичности	Стресс опосредованное нарушение нейропластичности	Почти все антидепрессанты стимулируют нейрогенез, но этот эффект нестабилен Перспектива создания препаратов на основе нейротрофинов (BDNF)
Теория о ведущей роли глутамата	Эксайтотоксичность, вызванная избыточным действием глутамата	<b>Rapasintel</b> – антидепрессант нового поколения, блокатор NMDA-рецепторов. Завершена II фаза клинических исследований.
Теория о ведущей роли ГАМК	Дефицит ГАМК и его рецепторов в коре мозга	Эсзопиклон – позитивный модулятор ГАМК-рецептора, облегчающий симптомы депрессии.

Рис. 36: Теории возникновения депрессий, обосновывающие применение разных групп ЛП ([http://mprj.ru/archiv\\_global/](http://mprj.ru/archiv_global/))

Клиническая картина депрессивных состояний включает нарушения эмоциональной, двигательной и когнитивной сферы (рис. 37), и, как правило, дополняется соматовегетативными симптомами.



Рис. 37: Клиническая картина депрессий (<https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/>)

Отсутствие адекватной терапии затяжной реактивной депрессии может привести к хроническому течению.

При биполярных расстройствах может развиваться маниакальный эпизод. Маниакальный эпизод характеризуется болезненно повышенным настроением, сочетающимся с необоснованным оптимизмом, ускоренным мышлением и чрезмерной активностью. Таким пациентам свойственны переживания радости, счастья, переоценка собственных возможностей. Легкость образования ассоциаций, гипермнезия (обострение памяти с наплывом воспоминаний) сочетаются с повышенной отвлекаемостью, поверхностностью суждений. Отмечаются многоречивость, стремление к постоянному расширению сферы деятельности и контактов. Сон нарушен (сокращение часов сна с ранним пробуждением), аппетит повышен; нередко повышается сексуальность; нарушается менструальный цикл. Нерезко выраженная мания часто может сочетаться с многообразными соматическими симптомами.

Согласно статистике

– треть успеха лечения умеренно тяжелой депрессии связана с эффектом плацебо;

– треть с интенсивной психотерапией;

– треть с использованием антидепрессантов.

Интересно, что фармакотерапия тяжёлых депрессий приносит более убедительный результат.

Основное рабочее правило применения ЛП при депрессивных состояниях заключается в следующем: при тяжелых эндогенных депрессиях назначают ЛП из группы трициклических антидепрессантов, при умеренно тяжелых и легких случаях – селективные ингибиторы обратного захвата биогенных аминов.

### ***Задания для самостоятельной работы***

#### ***в рамках практического занятия:***

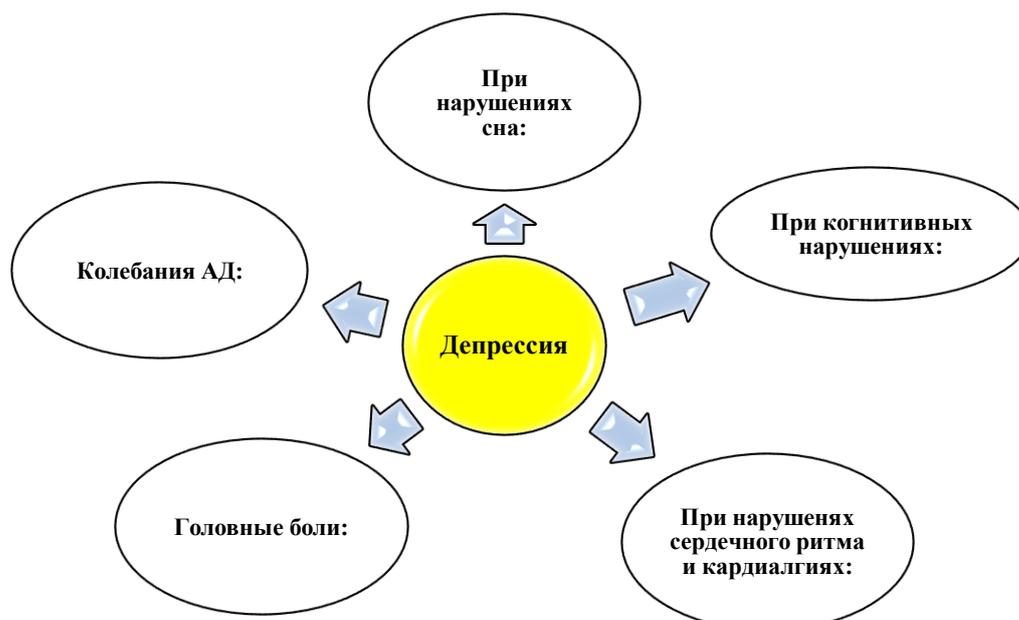
- Проанализируйте клинический потенциал ЛП, влияющих на ЦНС с точки зрения возможностей их использования для решения конкретных терапевтических задач

Группа ЛП, представители	Мишень	Механизм изменения клеточной функции	Основные показания к клиническому применению	Клинически значимые эффекты	Противопоказания и ограничения к применению
<b>Анксиолитики (транквилизаторы)</b> – бензодиазепины – небензодиазепинового ряда... и т.д.					

- Проведите сравнительный анализ профиля безопасности ЛП группы антидепрессантов

Группа антидепрессантов	Наличие латентного периода	Основные побочные эффекты	Нежелательные взаимодействия с другими группами ЛП
I поколение: – ингибиторы МАО – трициклические... и т.д.			

- Составьте схему использования разных групп ЛП для купирования соматовегетативных симптомов и когнитивных нарушений при депрессиях



*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

## **Занятие № 20: Клиническая фармакология ЛП для лечения заболеваний центральной и периферической НС (эпилепсия)**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП при эпилепсии

### **Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии эпилепсии;
- определить круг ЛП выбора для медикаментозной терапии эпилепсии

### Клинически значимые группы ЛП:

**Противоэпилептические средства, повышающие тормозную активность ЦНС:** клоназепам, габапентин, вигабатрин, диазепам

**Противоэпилептические средства, угнетающие эффекты возбуждения в ЦНС:** фенобарбитал, фенитоин, ламотриджин, карбамазепин, вальпроевая кислота, этосуксимид, перампанел, топирамат, леветирацетам

**Нейролептики:** левомепромазин, трифтазин, галоперидол

### **Краткая теоретическая часть**

**ЭПИЛЕПСИЯ** – хроническое полиэтиологическое заболевание головного мозга, которое характеризуется судорожными, бессудорожными и смешанными припадками, а также эмоциональными и психопатическими расстройствами.

В происхождении эпилепсии играет роль сочетание предрасположенности и органического поражения мозга (нарушение внутриутробного развития, родовая асфиксия, механические повреждения при родах, инфекции, черепно-мозговая травма и др.). В связи с этим нецелесообразно разделение эпилепсии на наследственно обусловленную и «симптоматическую» (результат органического поражения мозга).

Эпилептический припадок обусловлен распространением чрезмерных нейронных разрядов из очага эпилептической активности на весь мозг (генерализованный припадок) или его часть (парциальный припадок) (рис. 38). Эпилептический очаг может возникать на короткое время при острых заболеваниях мозга, например, при нарушениях мозгового кровообращения, менингитах, что сопровождается так называемыми случайными эпилептическими припадками. При хронически текущих мозговых заболеваниях (опухоли, паразитарные заболевания и др.) эпилептический очаг более стойкий, что ведет к появлению повторяющихся припадков (эпилептический синдром). При эпилепсии

как болезни повторные припадки обычно являются результатом действия **стойкого эпилептического очага** в виде склеротически-атрофического фокуса.

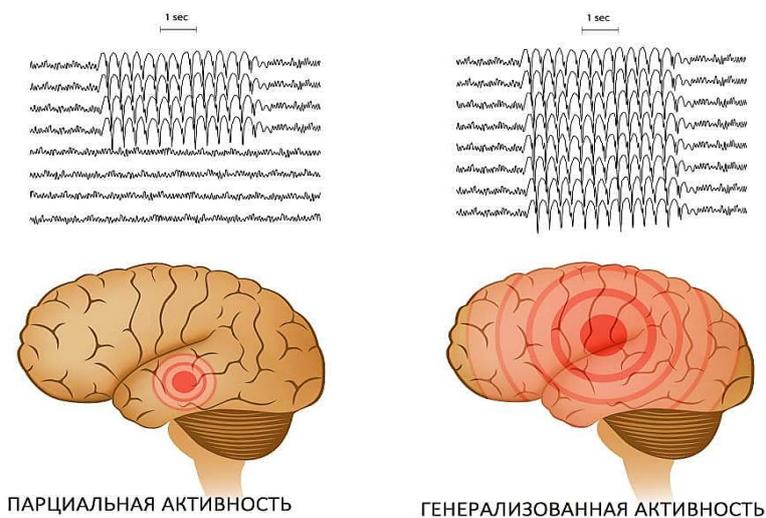


Рис. 38: Электроэнцефалограмма пациента с эпилептическим припадком (<http://proepilepsy.ru/diagnostika/eeg-veeg>)

Группы нейронов, образующие эпилептический очаг генерируют высоко-синхронизированные разряды и отличаются от других нейронов нестабильным мембранным потенциалом покоя: это проявляется тем, что деполяризация мембраны сохраняется даже после того, как потенциал действия уже закончился.

Важным звеном патогенеза является ослабление функциональной активности структур, оказывающих антиэпилептическое влияние (ретикулярное ядро моста мозга, хвостатое ядро, мозжечок и др.), что и ведет к периодическому «прорыву» эпилептического возбуждения, т. е. к эпилептическим припадкам.

Поскольку различны как поражённые участки головного мозга, так и причины патологической возбудимости, то эпилептические судороги принимают разнообразные формы. Их классифицируют:

- Генерализованные и парциальные (очаговые) судорожные припадки;
- Припадки с потерей или без потери сознания;
- Припадки со специфической этиологией или неспецифическими формами припадков.

Генерализованные припадки сопровождаются утратой сознания, вегетативными симптомами (мидриаз, покраснение или побледнение лица, тахикардия), в ряде случаев судорогами. **Судорожный генерализованный припадок проявляется общими тонико-клоническими судорогами (большой судорожный припадок, grand mal), хотя могут быть только клонические или только тонические судороги.** Во время припадка пациенты падают и нередко получают

значительные повреждения, часто прикусывают язык, происходит непроизвольное опорожнение мочевого пузыря. Припадок обычно завершается так называемой эпилептической комой, но может наблюдаться и эпилептическое возбуждение с сумеречным помрачением сознания.

**Бессудорожный генерализованный припадок (малый припадок, petit mal, или абсанс)** характеризуется выключением сознания и вегетативными симптомами (простой абсанс) либо сочетанием этих симптомов с легкими непроизвольными движениями (сложный абсанс). Пациент на короткое время прерывает совершаемые им действия, а затем после припадка продолжает их, при этом воспоминание о припадке отсутствует.

**При парциальных эпилептических припадках** симптоматика может быть элементарной, например, **очаговые клонические судороги** – джексоновский припадок, поворот головы и глаз в сторону – адверсивный припадок и др., или сложной – **пароксизмальные расстройства памяти**, приступы навязчивых мыслей, психомоторные припадки-автоматизмы, психосенсорные припадки – сложные расстройства восприятия. В последних случаях имеются **галлюцинаторные феномены, явления деперсонализации и дереализации** – состояния «уже виденного», «никогда не виденного», ощущение отчуждения внешнего мира, собственного тела и пр.

Любой парциальный припадок может перейти в генерализованный (вторично генерализованный припадок). К вторично генерализованным припадкам также относятся припадки, которым предшествует аура (предвестник) – моторные, сенсорные, вегетативные или психические феномены, с которых начинается припадок, и о которых сохраняет воспоминание пациент.

У взрослых течение эпилепсии без лечения в большинстве случаев прогрессирующее, что проявляется постепенным учащением припадков, возникновением иных типов пароксизмов (полиморфизм), присоединением к ночным припадкам дневных, склонностью к развитию серий припадков или эпилептического статуса, возникновением характерных изменений личности, определяемой как эпилептическое слабоумие.

Среди ЛП, которые применяются в медицинской практике есть ряд способных повлиять на состояние пациентов, страдающих эпилепсией, а именно – снижать порог эпилептической готовности (рис. 39).

- Антигистаминные средства
- Антидепрессанты
- Антагонисты дофамина и L-допа
- Индометацин
- Интерферон
- Изониазид
- Хлорохин
- Местные анестетики
- Нейролептики
- Пирацетам
- Церебролизин
- Простагландины
- Симпатомиметики
- Цитостатики
- β-лактамы антибиотики
- Производные ксантина (кофеин, теофиллин, эуфиллин)

**Эпилептическая готовность** – это вероятность увеличения эпилептиформного возбуждения в коре головного мозга сверх порога, на котором функционирует противосудорожная система мозга. Даже небольшая активность в очаге может привести к появлению развёрнутого судорожного приступа.

Рис. 39: ЛП, снижающие порог эпилептической готовности

### Основная цель фармакотерапии эпилепсии:

- ❖ Стабилизация потенциала покоя в нейронах эпилептического очага, т.е. снижение возбудимости (реактивности).

Реактивность можно снизить двумя способами: либо подавлением возбуждающих нейронов, либо активацией тормозящих нейронов.

Лечение проводится непрерывно и длительно. Подбор медикаментов и их дозировок должен быть индивидуальным в зависимости от особенностей припадков, их частоты, периодичности, возраста пациента. Критерием отмены противэпилептического лечения является не менее чем трехлетняя ремиссия при благоприятной динамике ЭЭГ. ЛП отменяют постепенно в течение 1 – 2 лет. Отмена производится постепенным снижением по 1/8 суточной дозы на протяжении 6–12 мес.

При эпилепсии могут возникать ургентные состояния, требующие незамедлительных действий в связи с угрозой для здоровья и жизни пациента или окружающих. К таким состояниям относят эпилептический статус (серия припадков, чаще больших судорожных, между которыми сознание полностью не восстанавливается) и острые психотические состояния. При эпилептическом статусе показана в/в инъекция 10 мг диазепама в 20 мл 40% раствора глюкозы или в/м 5–10 мл 10% раствора тиопентала натрия либо гексенала.

При острых психотических состояниях, протекающих с расстройством сознания или без них (дисфории, сумеречные состояния и др.), показаны нейролептики, а именно, трифтазин в/м по 1–2 мл 0,2% раствора, левомепромазин (тизерцин) по 1–3 мл 2,5% раствора в/м с 0,5% раствором новокаина или с 20–40% раствором глюкозы в/в, галоперидол по 1 мл 0,5% раствора в/м.

При тяжелых депрессиях используют антидепрессанты: мелипрамин по 2 мл 1,25% раствора в/м, амитриптилин в/м или медленно в/в 2–4 мл 1% раствора. **Все указанные ЛП применяют только в сочетании с антиэпилептическими препаратами.**

### Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия

- Проанализируйте клинический потенциал разных групп противоэпилептических ЛП с точки зрения возможностей их использования для решения конкретных терапевтических задач

Группа ЛП, представители	Мишень	Механизм изменения клеточной функции	Основные показания к клиническому применению	Клинически значимые эффекты	Противопоказания и ограничения к применению
ЛП, повышающие тормозную активность ЦНС: – диазепам... и т.д.					

- Проведите сравнительный анализ профиля безопасности противоэпилептических ЛП выбора: вальпроевая кислота, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, клоназепам, ламотриджин

ЛП	Уровень доказательности, уровень рекомендаций	Основные побочные эффекты	Нежелательные взаимодействия с другими группами ЛП

*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

## **Занятие № 21: Клиническая фармакология ЛП для лечения функциональных нарушений мужской и женской репродуктивной сферы**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП при функциональных нарушениях репродуктивной сферы у мужчин и женщин

**Задачи:**

– сформулировать основные цели медикаментозной терапии указанных состояний;

– определить круг ЛП выбора для медикаментозной терапии репродуктивных нарушений

Клинически значимые группы ЛП:

*Андрогенные гормоны:* тестостерон и его эфиры

*Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы:* финастерид, дутастерид

*Селективные ингибиторы цГМФ-специфичной ФДЭ:* силденафил, тадалафил

*Альфа-адреноблокаторы:* доксазозин, тамсулозин

*Эстрогенные и гестагенные гормоны и их синтетические аналоги, комбинации эстроген+гестаген:* эстрадиол, этинилэстрадиол, эстрадиол в комбинации с гестагеном, прогестерон, дидрогестерон, дезогестрел, диеногест, дроспиренон

*Антиэстрогены и антигестагены:* анастрозол, тамоксифен, мифепристон

### **Краткая теоретическая часть**

Репродуктивная функция в организме человека обусловлена и обеспечивается выработкой женских и мужских половых гормонов, а также регуляцией их системой гипоталамус-гипофиз. Любые нарушения регуляторной или других функций, а также гормонального баланса при наличии сопутствующих факторов могут приводить к функциональным нарушениям репродуктивного статуса.

**Мужские половые гормоны (андрогены):** эндогенным гормоном является **ТЕСТОСТЕРОН**, который образуется интерстициальными клетками яичка Лейдига. Секреция тестостерона стимулируется лютеинизирующим гормоном (ЛГ) гипофиза (рис. 40), высвобождение которого контролируется гонадорелином гипоталамуса. Высвобождение гормонов ингибируется циркулирующим тестостероном по принципу обратной связи.

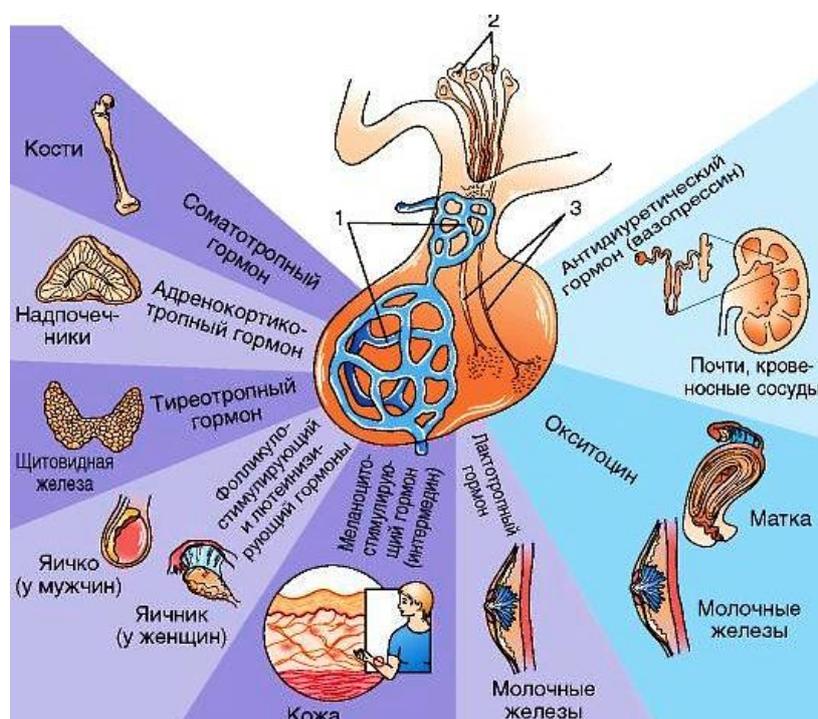


Рис. 40: Регуляция выработки гормонов гипофизарными факторами  
<https://meduniver.com/Medical/Physiology/1352.html>

Восстановление тестостерона до дигидротестостерона (ДГТ) происходит в большинстве органов мишеней. В простате локализовано большое количество андрогеновых рецепторов, которые обладают высоким аффинитетом к андрогенным гормонам, в особенности к ДГТ. В остеобластах тестостерон превращается в эстрадиол, с участием фермента ароматазы, что стимулирует развитие костной ткани.

Основной формой функционирования репродуктивной системы мужчины является генеративная способность. Клиническими проявлениями нарушений мужской репродуктивной сферы являются:

- Подавление сперматогенеза;
- Эректильная дисфункция;
- Мужской климакс;
- Дисфункция простаты.

**Основные цели фармакотерапии функциональных нарушений мужской репродуктивной сферы:**

- ❖ Устранение дефицита эндогенной продукции тестостерона;
- ❖ Устранение эректильной дисфункции;
- ❖ Восстановление дисфункционального мочеиспускания;
- ❖ Устранение инфекционного фактора (при наличии) и противовоспалительная терапия;
- ❖ Повышение качества жизни пациента.

В женском организме созревание фолликула и овуляция, а также связанная с этим процессом продукция **женских половых гормонов (эстрогенов)** также контролируется гонадотропинами гипофиза фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) и ЛГ (рис. 40). В первой половине менструального цикла ФСГ стимулирует рост и созревание третичных фолликулов яичников, которые реагируют ускоренным синтезом **ЭСТРАДИОЛА**. Эстрадиол стимулирует рост эндометрия и повышает проницаемость слизистой оболочки шейки для сперматозоидов, так работает эволюционно сложившийся механизм, обеспечивающий подготовку женского организма к оплодотворению. При достижении определенной концентрации эстрадиола в крови высвобождение ФСГ ингибируется по принципу отрицательной обратной связи передним гипофизом. В связи с тем, что рост фолликула и продукция эстрадиола связаны между собой, гипофиз и гипоталамус контролируют фолликулярную фазу овариального цикла через эстрогеновые рецепторы в органах мишенях. Непосредственно перед овуляцией, когда почти зрелые третичные фолликулы продуцируют эстрадиол в высокой концентрации, регуляция переключается на положительную обратную связь. При этом секреция ЛГ временно повышается до пикового уровня и запускает овуляцию. Через несколько часов после овуляции третичный фолликул превращается в желтое тело, которое высвобождает **ПРОГЕСТЕРОН** в ответ на повышение уровня ЛГ. Это инициирует секреторную фазу эндометриального цикла и снижает проницаемость слизистой оболочки шейки матки. Неразорвавшиеся фолликулы продолжают секретировать эстрадиол под влиянием ФСГ. Через две недели продукция прогестерона и эстрадиола прекращается, вызывая отслойку секреторного слоя эндометрия (менструация).

Функциональная состоятельность женской репродуктивной системы проявляется в стабильности менструального цикла и эффективной генеративной функции с высокой степенью фертильности. **Основной формой функционирования репродуктивной системы женщины по зрелому фертильному типу является овуляторный, гормонально обеспеченный менструальный цикл.**

**ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (ПМС)** – расстройство функций нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной системы во второй половине менструального цикла. Наблюдается чаще в возрасте 16–20 лет и после 35 лет. Нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы приводит к изменениям второй фазы цикла (недостаточность гормона желтого тела) и повышенному выделению антидиуретического гормона, что ведет к расстройству функции надпочечников: повышению выделения альдостерона, задержке жидкости в организме, накоплению натрия, обеднению калием.

Клиническим проявлением ПМС является **ДИСМЕНОРЕЯ** – боль, сопровождающая менструацию. У некоторых пациенток за 7–10 дней до начала менструации наблюдаются мигренозные атаки, бессонница, снижение трудоспособности, раздражительность, увеличение массы тела, отеки; реже наблюдаются тахикардия, сердечные аритмии, кардиалгия, удушье, субфебрилитет. С началом менструации все эти симптомы идут на убыль.

**ЭНДОМЕТРИОЗ** – патологический процесс, характеризующийся образованием эктопических очагов функционирующей ткани эндометрия. В первую очередь поражаются органы малого таза: яичники, фаллопиевы трубы, прямокишечно-маточные связки, ректосигмоидный отдел толстой кишки, мочевого пузыря. Эндометриоз в местах, отдаленных от области таза, может быть следствием переноса фрагментов эндометрия по кровеносным и лимфатическим сосудам. Распространенный эндометриоз и спайки органов в малом тазу являются механическими факторами, влияющими на осуществление репродуктивной функции: нарушается овуляция, обратный захват оплодотворенного яйца и функционирование труб. Эктопический эндометрий реагирует на циклическую секрецию гормонов также, как и нормальный, т.е. *гормональное подавление менструации может рассматриваться в качестве метода терапии эндометриоза.*

У женщины в репродуктивный период большая часть циркулирующих эстрогенов образуется в яичниках. После менопаузы яичники не функционируют. Тем не менее эстрогены полностью не исчезают из крови, и продолжают поступать в кровоток из некоторых других тканей, в частности подкожной жировой ткани, которая продуцирует **ЭСТРОН**. С течением времени концентрация эстрогенов неуклонно снижается. Наступление менопаузы связывают с развитием **КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА**, который обычно выражается в **КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ**. Климакс обусловлен возрастной перестройкой женского организма. Процессы инволюции охватывают ЦНС и эндокринные железы.

У большинства женщин климактерический период протекает без выраженных расстройств. Однако нередко его течение осложняется, что выражается в повышенной возбудимости, лабильности настроения, нарушении сна, головокружениях, повышении АД, вегетативно-сосудистых расстройствах (приливы и др.). По статистике, у 8–10% женщин климакс протекает патологически: частые приливы (до 10–20 раз в сутки и более), внезапное ощущение жара, значительное повышение АД, формирование метаболического синдрома, нарушения водно-солевого и других видов обмена, нервно-психические изменения, развитие остеопороза.

## Основные цели фармакотерапии функциональных нарушений женской репродуктивной сферы:

- ❖ Устранение нарушения гормонального обеспечения менструального цикла;
- ❖ Восполнение или замещение дефицита эндогенных гормонов (заместительная гормональная терапия в период менопаузы);
- ❖ Купирование болевого синдрома, вегетососудистых нарушений;
- ❖ Восстановление репродуктивной функции и терапия воспалительных заболеваний внутренних половых органов;
- ❖ Сохранение качества жизни и трудоспособности женщины.

## Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия

- Проанализируйте клинический потенциал разных групп ЛП с точки зрения возможностей их использования для решения конкретных терапевтических задач

Группа ЛП, представители	Мишень	Механизм изменения клеточной функции	Основные показания к клиническому применению	Клинически значимые эффекты	Противопоказания и ограничения к применению
Андрогены: -тестостерон... и т.д.					

## Проблемно-ориентированные ситуационные задачи для самостоятельной работы в рамках практического занятия

**Задание 1:** Пациентка, 17 лет. Обратилась с жалобами в поликлинику: приступы сильной головной боли, тошнота, рвота в период менструации, выраженный болевой синдром. Рекомендации врача включает ЛОГЕСТ® по схеме, НАПРОКСЕН ситуативно при головной боли, НИМЕСУЛИД 100 мг для купирования боли в животе. Прокомментируйте и обоснуйте сделанные назначения.

**Задание 2:** Пациент, 51 год. Обратился в поликлинику с жалобами на учащенное и затрудненное в течение дня мочеиспускание, нарушения эректильной функции. Симптомы появились с наступлением холодной погоды. Диагноз: хронический простатит. Назначено лечение: ПРОСТАМОЛ УНО® по 1 капсуле 2 раза/сутки, суппозитории ДИКЛОВИТ® 1 раз/сутки вечером. Прокомментируйте и обоснуйте сделанные назначения.

**Задание 3:** Пациентка, 52 года. Обратилась к врачу с жалобами на чрезмерную утомляемость, колебания АД, бессонницу, нерегулярные менструации. Рекомендации врача включают: БИСОПРОЛОЛ 5 мг 1 раз/сутки, ФЕНАЗЕПАМ 1 мг на ночь. Прокомментируйте и обоснуйте сделанные назначения, при необходимости откорректируйте схему.

**Задание 4:** Пациент 65 лет, страдает ИБС (стенокардия напряжения). Постоянно принимает изосорбида динитрат. Диагноз: хронический простатит, снижение потенции. Лечебные назначения включают НОРФЛОКСАЦИН 400 мг 2 раза/сутки в течение 1 месяца, СИЛДЕНАФИЛ 25 мг. Прокомментируйте и обоснуйте сделанные назначения, при необходимости предложите коррекцию.

**Задание 5:** Пациентка, 56 лет. Страдает АГ, II стадия. Постоянно принимает ЛОЗАРТАН 50 мг 1 раз/сутки. Обратилась к врачу с жалобами на резкие колебания АД, учащённое сердцебиение, повышенную потливость, периодически приходящее внезапное чувство «жара». В лечебную схему добавлен МЕТОПРОЛОЛ 50 мг 1 раз/сутки, РЕГУЛОН®. Прокомментируйте и обоснуйте сделанные назначения.

## Занятие № 22: Клиническая фармакология ЛП для лечения инфекций урогенитального тракта

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП при урогенитальных инфекциях у мужчин и женщин

**Задачи:**

– сформулировать основные цели медикаментозной терапии указанных состояний;

– определить круг ЛП выбора для медикаментозной терапии урогенитальных инфекций

Клинически значимые группы ЛП:

**Антибиотики:** доксициклин, азитромицин, цефтриаксон, цефотаксим, офлоксацин, цiproфлоксацин, клиндамицин

**Противовирусные средства:** ацикловир, валацикловир

**Противопротозойные средства:** метронидазол, орнидазол, тинидазол

**Противогрибковые средства:** нистатин, леворин, натамицин, кетоконазол, клотримазол, миконазол, флуконазол

**Иммуномодуляторы:** тилорон, циклоферон, полиоксидоний, ликопад, лактобактерин

### Краткая теоретическая часть

Бактериальные урогенитальные инфекции достаточно распространены в клинической практике. Чаще всего проявляются в форме **УРЕТРИТОВ** – инфекционного воспаления мочеиспускательного канала. Спектр возбудителей весьма разнообразен: хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, гонококки и пр. В последнее время возросла роль хламидийной инфекции: по статистике диагностируется у 15–20% женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, бесплодием и эктопической беременностью.

**УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ** вызывается возбудителем *Chlamydia trachomatis*. Инфицирование происходит при сексуальных контактах, возможно инфицирование плода при прохождении новорожденного через родовые пути женщины, страдающей хламидиозом. Инкубационный период составляет от 10 до 30 дней. Трудность диагностики состоит в том, что заболевание протекает бессимптомно: пациенты не знают о заболевании и продолжают вести обычный образ жизни и являться источником распространения инфекции. Урогенитальный хламидиоз не имеет специфических клинических проявлений. Очагом

инфекции является слизистая оболочка уретры у мужчин и канала шейки матки у женщин.

При дальнейшем распространении в патологический процесс вовлекаются органы мочеполовой, желудочно-кишечной, дыхательной систем, что рассматривается как осложнение инфекции, наиболее значимым из которых является развитие воспаления в органах малого таза, приводящее к нарушениям репродуктивной функции.

**УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ**, как правило, проявляются в следующих формах: уретрит, цервицит, вагинит, цистит. Клиническое значение имеют четыре вида вируса герпеса: простой герпес 1 и 2 типа, цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр.

**Клинически проявляются явлениями интоксикации: головная боль, лихорадка, общее недомогание и боли в мышцах.** Эти проявления чаще встречаются у женщин. Локально поражаются наружные половые органы: вход во влагалище, устье мочеиспускательного канала, но встречаются и экстрагенитальные проявления в области бедер и ягодиц, у женщин часто диагностируется цервицит. У мужчин типичные поражения локализованы на теле полового члена, в уретре или анальной области. Иногда обнаруживаются высыпания в промежности, на бедрах и ягодицах. Характерными для генитального герпеса являются неврологические нарушения: светобоязнь, головные боли, ригидность затылочных мышц – отмечаются у 30–35% пациентов на 3–12 день от появления герпетической сыпи.

**Пациенты, страдающие урогенитальным герпесом, как правило, обнаруживают специфический иммунодефицит.** Считается, что он связан с уникальной способностью активных и реплицирующихся герпес-вирусов вырабатывать белки, блокирующие рецепторы I и II классов системы HLA, что приводит к разрушению каскада передачи сигналов пролиферации и дифференцировки во всей системе специфического иммунного ответа (антителообразование, образование интерферонов и пр.).

**КАНДИДОЗЫ** – инфекционные заболевания гениталий, вызываемые грибковой флорой. У женщин кандидоз характеризуется следующими клиническими симптомами: густые, творожистые выделения и зуд в области вульвы, гиперемия и отек слизистых. Принято различать три клинических формы генитального кандидоза: кандидоносительство, острый урогенитальный кандидоз, рецидивирующий (хронический) урогенитальный кандидоз. Нередко кандидоз гениталий сочетается с кандидозом мочевой системы, что сопровождается развитием вульвита, вагинита, эндоцервита, уретрита, цистита.

**ТРИХОМОНАДНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ** – инфекционное заболевание, вызванное *T. vaginalis*. Клинически проявляется в виде характерных обильных выделений из влагалища желто-зеленого цвета с неприятным запахом. В случае инфицирования пациентов необходимо предупредить о необходимости исключения половых контактов до излечения в связи с возможностью реинфицирования.

**ЭНДОМЕТРИТ** – воспаление эндометрия и **САЛЬПИНГООФОРИТ** – воспаление маточных труб и яичников, могут быть вызваны инфекционными агентами, в случае хронизации процессов наиболее вероятным возбудителем является *Chlamydia trachomatis*.

**Основные цели терапии урогенитальных инфекций:**

- ❖ Эрадикация инфекционного возбудителя (вирусы, бактериальные агенты, грибы, простейшие, смешанная инфекция);
- ❖ Устранения дисфункции иммунной системы;
- ❖ Восстановление функций урогенитальной системы;
- ❖ Восстановление трудоспособности, социальной и сексуальной активности пациента;
- ❖ Предупреждение возможных осложнений и профилактика рецидивов.

**Задания для самостоятельной работы  
в рамках практического занятия**

- Проведите анализ ЛП выбора этиотропной терапии при урогенитальных инфекциях

Патология	Возбудитель	Лекарственный препарат выбора, в т.ч. ЛП альтернативной терапии	Схема приёма	Длительность курса лечения
Уретрит негонokokковый	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>			
Уретрит гоноккокковый	<i>N. gonorrhoeae</i>			
Бактериальный вагиноз	Полимикробная этиология: <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i>			
Урогенитальный хламидиоз	<i>Chlamydia trachomatis</i>			

Патология	Возбудитель	Лекарственный препарат выбора, в т.ч. ЛП альтернативной терапии	Схема приёма	Длительность курса лечения
Урогенитальная герпесвирусная инфекция	Вирус простого герпеса 1 и 2 типа Вирус варицелла зостер Цитомегаловирус Вирус Эпштейна-Барр			
Кандидозы (острый урогенитальный кандидоз, хронический урогенитальный кандидоз)				
Трихомонадный вульвовагинит				

- Проведите анализ ЛП выбора иммуномодулирующей терапии при урогенитальных инфекциях

Патология	Возбудитель	Лекарственные препараты	Схема приёма	Длительность курса лечения
Уретрит негонokokковый	Chlamydia trachomatis Mycoplasma hominis Ureaplasma urealyticum	Ронколейкин Тилорон Циклоферон  Полиоксидоний		
Уретрит гонокokokковый	N. gonorrhoeae	Вакцина гонокokokковая		
Бактериальный вагиноз	Полимикробная этиология: Per-tostreptococcus, Prevotella, Fusobacterium	Ликопид  Интерферон  Солкотриховак		
Урогенитальный хламидиоз	Chlamydia trachomatis			

- Составьте таблицу сравнительной характеристики комбинированных ЛП для терапии урогенитальных инфекций у женщин

<b>ЛП</b>	<b>Состав, дозы действующих веществ</b>	<b>Клинически значимые эффекты, спектр действия</b>	<b>Основные показания к применению</b>	<b>Продолжительность курса лечения, режим дозирования</b>	<b>Наличие или отсутствие влияния на нормофлору, методы коррекции</b>
ГЕКСИКОН®					
ЛИВАРОЛ®					
БАГИФЕРОН®					
КЛИОН-Д®					
ТЕРЖИНАН®					
ЭЛЬЖИНА®					
МАКМИРОР-КОМПЛЕКС®					
НЕО-ПЕНАТРАН®					

**Занятие № 23: КОНТРОЛЬНОЕ МЕРОПРИЯТИЕ № 2:**  
**Клиническая фармакология ЛП для лечения эндокринной патологии и нарушений обмена веществ, патологии почек и мочевыводящей системы, нервной системы, репродуктивной системы**

**Цель занятия:** осуществить текущий контроль усвоения теоретической части дисциплины по заданным тематикам

**Задачи:**

- сформировать навык самостоятельной подготовки к мероприятию по контролю усвоения пройденного материала, сформировать навык критического мышления и оценки собственных результатов по освоению учебной дисциплины;
- выявить основные затруднения при изучении теоретической части дисциплины.

Форма проведения: тестовый контроль

Вариант проведения: письменный в пределах учебной аудитории или онлайн-тестирование на платформе ПГНИУ

Время решения текущего контроля: 90 минут

*Техническое задание по выполнению задания текущего контроля*

1. Вариант задания письменного контроля состоит из заданий двух типов: 1 тип – тестовые задания с выбором вариантов ответов, 2 тип – открытые письменные задания.
2. Тестовый блок предполагает ответы на 20 вопросов тестового типа с одним или множественными ответами. За правильный ответ присваивается 1 балл. Общая сумма баллов по тестовой части составляет 20 баллов.
3. Во втором блоке в открытой части требуется закончить пять предложений или высказываний (написать определение, указать группу ЛП или ЛП, указать клинически значимые эффекты и т.п.). За каждое задание присваивается 2 балла, общая сумма по данному блоку составляет 10 баллов.
4. Общая сумма баллов складывается из баллов, полученных за две части задания: максимальное количество баллов – 30, минимальное – 0, проходной балл – 15.
5. При проведении текущего контроля в онлайн-формате на платформе ПГНИУ, тестирование осуществляется отдельно по согласованию расписания тестирования. В этом случае 2 блок контроля выполняется в учебной аудитории в виде письменной контрольной. Результаты текущего контроля при таком варианте проведения суммируются: баллы, полученные при онлайн-тестировании+баллы, полученные за письменную работу. Оценка письменной работы осуществляется согласно п. 3 и 4.

## ТИПОВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К КОНТРОЛЬНОМУ МЕРОПРИЯТИЮ № 2

### Раздел 1: Клиническая фармакология метаболического синдрома, сахарного диабета, атеросклероза

- 1. Симптомокомплекс метаболического синдрома включает:**
  - А. снижение аппетита
  - Б. повышение аппетита
  - В. одышка при физической нагрузке
  - Г. ИМТ выше 25
  - Д. слабость, быстрая утомляемость
- 2. Сочетание каких факторов, с основными маркерами абдоминального ожирения, позволяет диагностировать у пациента метаболический синдром?**
  - А. ЧСС 70 ударов в минуту
  - Б. уровень триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л
  - В. уровень глюкозы (натощак)  $\geq 6,5$  ммоль/л
  - Г. уровень артериального давления 100/70 мм. рт. ст.
  - Д. уровень артериального давления 130/85 мм. рт. ст.
- 3. Регуляция и контроль приема пищи в норме реализуется в следующих механизмах:**
  - А. падение уровня глюкозы в крови
  - Б. нарушение активности эндогенных каннабиноидов
  - В. продукция слизистой желудка белка гастрин
  - Г. продукция слизистой желудка белка грелина
  - Д. продукция эндотелием тонкого кишечника гастроинтестинальных гормонов
- 4. Укажите клинические состояния, ассоциированные с метаболическим синдромом:**
  - А. гипергликемия, сахарный диабет II типа
  - Б. гипергликемия, сахарный диабет I типа
  - В. инсулинорезистентность
  - Г. гиперлипидемия
  - Д. гиполипидемия
- 5. Контроль и коррекцию избыточной массы тела целесообразнее осуществлять следующими методами:**
  - А. медикаментозная терапия (прием ЛП)
  - Б. коррекция нарушений пищевого поведения
  - В. сбалансированная физическая активность
  - Г. хирургическими методами
  - Д. сбалансированная по содержанию основных питательных веществ диета
- 6. Механизм действия сибутрамина связан со следующими процессами:**
  - А. ингибирование обратного захвата дофамина в нейронах
  - Б. ингибированием обратного захвата норадреналина в нейронах
  - В. ингибированием обратного захвата серотонина в нейронах
  - Г. блокадой каннабиноидных рецепторов СВ<sub>1</sub>-типа
  - Д. индукция каннабиноидных рецепторов СВ<sub>1</sub>-типа

7. **Клиническая эффективность ЛП лираглутид при медикаментозной терапии ожирения обусловлена его способностью:**
- А. уменьшать массу жировой ткани
  - Б. усиливать чувство наполнения желудка и насыщения
  - В. стимулировать секрецию инсулина
  - Г. уменьшать секрецию глюкагона
  - Д. снижать концентрацию глюкозы натощак и после приема пищи
8. **Клиническая эффективность орлистата обусловлена:**
- А. формированием ковалентной связи с инсулином
  - Б. формированием ковалентной связи с активным радикалом серина желудочной и панкреатической липаз
  - В. формированием ковалентной связи с глюкагоном
  - Г. уменьшением гидролиза триглицеридов жиров пищи
  - Д. увеличением гидролиза триглицеридов жиров пищи
9. **Укажите ЛП выбора для лечения пациентов с ожирением в сочетании с сахарным диабетом II типа:**
- А. сибутрамин+метилцеллюлоза
  - Б. орлистат
  - В. лираглутид
  - Г. глибенкламид
  - Д. вилдаглиптин
10. **Механизм действия орлистата связан со следующими процессами:**
- А. ингибирование фермента, способствующего распаду ГПП-1
  - Б. индукция фермента, способствующего распаду глюкагоноподобного пептида-1
  - В. ингибирование липазы поджелудочной железы
  - Г. индукция липазы поджелудочной железы
  - Д. индукция рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом
11. **Основные звенья патогенеза сахарного диабета I типа:**
- А. снижение чувствительности тканей к инсулину
  - Б. аутоиммунная атака  $\alpha$ -клеток островков Лангерганса
  - В. аутоиммунная атака  $\beta$ -клеток островков Лангерганса
  - Г. повышение секреции глюкагона
  - Д. снижение секреции глюкагона
12. **Основные звенья патогенеза сахарного диабета II типа:**
- А. снижение чувствительности тканей к инсулину
  - Б. повышение секреции инсулина в поджелудочной железе
  - В. повышение реабсорбции глюкозы в почках
  - Г. снижение усвоения глюкозы в мышцах
  - Д. утрата  $\beta$ -клетками способности продуцировать эндогенный инсулин
13. **Факторы риска возникновения инсулинорезистентности:**
- А. возраст (подростковый, старше 70 лет)
  - Б. женский пол
  - В. мужской пол
  - Г. ИМТ  $\geq 25$  и ОТ  $> 100$
  - Д. наследственность

**14. Симптомокomплекc сахарного диабета I типа включает:**

- А. избыточная масса тела
- Б. сухость во рту
- В. жажда
- Г. чувство голода после еды
- Д. кожный зуд

**15. Симптомокomплекc сахарного диабета II типа:**

- А. избыточная масса тела
- Б. недостаточная масса тела
- В. жажда
- Г. кожный зуд
- Д. сухость во рту

**16. Объективные признаки гипогликемии:**

- А. тахикардия
- Б. брадикардия
- В. бледность кожных покровов
- Г. гиперемия кожных покровов
- Д. обильное потоотделение

**17. ЛП первой помощи при гипогликемической коме:**

- А. декстроза (в/в)
- Б. маннит (в/в)
- В. инсулин лизпро (п/к)
- Г. инсулин деглудек (п/к)
- Д. гепарин (в/в)

**18. Усиление гипогликемического эффекта инсулина детемира наблюдается у пациентов при совместном применении его с ЛП:**

- А. гидрохлоротиазид
- Б. ацетазоламид
- В. верапамил
- Г. карведилол
- Д. теofilлин

**19. Для создания базального уровня у пациентов с сахарным диабетом I типа целесообразнее применять ЛП:**

- А. инсулин деглудек
- Б. инсулин гларгин
- В. инсулин аспарт
- Г. инсулин глулизин
- Д. инсулин детемир

**20. Укажите ЛП, позволяющие пациентам с сахарным диабетом I типа осуществлять контроль глюкозы крови в период приема пищи:**

- А. инсулин аспарт
- Б. инсулин растворимый человеческий генно-инженерный
- В. инсулин лизпро
- Г. инсулин деглудек

- Д. инсулин деглудек+инсулин аспарт (70/30)
- 21. Основные принципы лечения сахарного диабета II типа включают:**
- А. сахароснижающая терапия
  - Б. заместительная терапия инсулином
  - В. диета с пониженным содержанием быстросасываемых углеводов
  - Г. диета с пониженным содержанием белка
  - Д. коррекция микроциркуляторных нарушений
- 22. Механизм сахароснижающего действия через ингибирование АТФ-зависимых калиевых каналов реализуется у ЛП следующих групп:**
- А. ингибиторы  $\alpha$ -гликозидаз
  - Б. инсулиновые сенситайзеры
  - В. бигуаниды
  - Г. прандиальные регуляторы гликемии
  - Д. производные сульфонилмочевины
- 23. Риск развития гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом II типа, принимающих глибенкламид, повышается при совместном применении:**
- А. лизиноприла
  - Б. бисопролола
  - В. каптоприла
  - Г. валсартана
  - Д. пентоксифиллина
- 24. ЛП метформин характеризуется следующими клинически значимыми эффектами:**
- А. повышение периферической утилизации глюкозы
  - Б. снижение глюконеогенеза
  - В. увеличение секреции инсулина  $\beta$ -клетками
  - Г. снижение секреции инсулина  $\beta$ -клетками
  - Д. уменьшение содержания триглицеридов, холестерина и ЛПНП
- 25. Ослабление гипогликемического эффекта метформина у пациентов с сахарным диабетом II типа наблюдается при совместном его применении с ЛП:**
- А. торасемид
  - Б. хлорпромазин
  - В. преднизолон
  - Г. ранитидин
  - Д. фуросемид
- 26. Сахароснижающее действие алоглиптина реализуется через следующий механизм:**
- А. агонизм рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
  - Б. антагонизм рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
  - В. ингибирование дипептидилпептидазы-4
  - Г. индукция дипептидилпептидазы-4
  - Д. деструкция глюкагоноподобного пептида-1
- 27. Сахароснижающее действие дулаглутида реализуется через следующий механизм:**
- А. антагонизм рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
  - Б. агонизм рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
  - В. агонизм рецепторов активатора пролиферации пероксисом  $\gamma$ -подтипа

- Г. ингибирование  $\alpha$ -глюкозидазы  
Д. деструкция глюкагоноподобного пептида-1
- 28. Повышение секреции эндогенного инсулина наблюдается у пациентов с сахарным диабетом II типа получающих ЛП:**
- А. вилдаглиптин  
Б. алоглиптин  
В. глибенкламид  
Г. гликлазид  
Д. метформин
- 29. Рациональными комбинациями при фармакотерапии сахарного диабета II типа являются:**
- А. репаглинид+глибенкламид  
Б. алоглиптин+дулаглутид  
В. метформин+глибенкламид  
Г. метформин+вилдаглиптин  
Д. гликлазид+метформин
- 30. Побочные эффекты в виде метеоризма и диарейного синдрома при применении ЛП акарбоза объясняются:**
- А. замедлением расщепления глюкозы в кишечнике  
Б. замедлением всасывания глюкозы в кишечнике  
В. повышенной ферментацией углеводов кишечными бактериями  
Г. замедлением переваривания жиров  
Д. ускорением переваривания жиров
- 31. Укажите факторы риска возникновения атеросклероза:**
- А. бронхиальная астма  
Б. ожирение  
В. сахарный диабет  
Г. гиподинамия  
Д. все варианты верны
- 32. Укажите вторичные заболевания, ассоциированные с атеросклерозом:**
- А. сердечная недостаточность  
Б. ишемическая болезнь сердца  
В. почечная недостаточность  
Г. ишемический инсульт  
Д. геморрагический инсульт
- 33. Гиполипидемическое действие холестирамина реализуется через механизм:**
- А. индукция липазы поджелудочной железы  
Б. ингибирование липазы поджелудочной железы  
В. связывание желчных кислот в кишечнике  
Г. блокада переносчика стерола в щеточной каемке энтероцитов  
Д. связывание с рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом

- 34. Клиническая эффективность розувастатина у пациентов с атеросклерозом обусловлена:**
- А. активацией лимитирующей стадии синтеза холестерина
  - Б. угнетением лимитирующей стадии синтеза холестерина
  - В. увеличением числа рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов
  - Г. уменьшением числа рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов
  - Д. повышением захвата и катаболизма ЛПНП
- 35. Применение аторвастатина у пациентов с атеросклерозом обеспечивает следующие клинически значимые эффекты:**
- А. снижение уровня холестерина, ЛПНП и триглицеридов в крови
  - Б. снижение уровня холестерина в печени
  - В. стабилизации атеросклеротической бляшки
  - Г. снижение уровня глюкозы в крови
  - Д. повышение базального уровня инсулина в крови
- 36. Основные противопоказания к применению аторвастатина у пациентов:**
- А. гиполипидемия
  - Б. гиперхолестеринемия
  - В. хронический гепатит
  - Г. печеночная недостаточность
  - Д. ишемическая болезнь сердца
- 37. Риск повышения частоты побочных эффектов у пациентов, получающих симва-статин, увеличивается при комбинации с ЛП:**
- А. варфарин
  - Б. итраконазол
  - В. кетоконазол
  - Г. клофибрат
  - Д. эзетимиб
- 38. Укажите клинические состояния, при которых липидснижающая терапия является необходимым компонентом и улучшает прогноз:**
- А. нестабильная стенокардия
  - Б. ишемическая болезнь сердца
  - В. артериальная гипертензия
  - Г. метаболический синдром
  - Д. сахарный диабет
- 39. Снижению уровня триглицеридов в крови способствует включение в схему комплексной терапии пациентов с атеросклерозом коронарных артерий следующих ЛП:**
- А. ацетилсалициловой кислоты
  - Б. коэнзим Q10
  - В. омега-3-полиненасыщенных жирных кислот
  - Г. никотиновой кислоты
  - Д. аскорбиновой кислоты
- 40. Клиническая эффективность фенофибрата обусловлена:**
- А. ингибированием рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом
  - Б. активацией рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом

- В. уменьшением липолиза и накоплением в плазме атерогенных липопротеинов
- Г. увеличением липолиза и выведением из плазмы атерогенных липопротеинов
- Д. снижением фракции ЛПНП и ЛПОНП

## **Раздел 2: Клиническая фармакология ЛП для лечения анемий и йододефицитных состояний**

### **1. Клинические признаки постгеморрагической анемии**

- А. ломкость ногтей
- Б. выпадение волос
- В. тахикардия
- Г. одышка
- Д. бледность кожных покровов

### **2. Клинические признаки железодефицитной анемии**

- А. ломкость ногтей
- Б. выпадение волос
- В. бледность кожных покровов
- Г. одышка при незначительной физической нагрузке
- Д. тахикардия

### **3. Основные причины возникновения $B_{12}$ – и фолиеводефицитной анемии**

- А. массивная кровопотеря
- Б. атрофический гастрит
- В. энтероколит
- Г. беременность
- Д. лактация

### **4. Развитие железодефицитной анемии возможно в следующих случаях:**

- А. нарушение всасываемости железа
- Б. недостаток железа в пище
- В. при беременности
- Г. при хронической сердечной недостаточности
- Д. при нарушениях кроветворения

### **5. Укажите ЛП на основе полимальтозного комплекса железа (III)**

- А. ферроплекс<sup>®</sup>
- Б. сорбифер<sup>®</sup>
- В. тардиферон<sup>®</sup>
- Г. феррум лек<sup>®</sup>
- Д. ферлатум<sup>®</sup>

### **6. При пероральном назначении ЛП железа (II) желателно рекомендовать режим приема**

- А. за 1 ч до еды
- Б. через 2 ч после еды
- В. за 1 ч до еды или через 2 ч после еды в зависимости от переносимости
- Г. во время еды
- Д. любой вариант, переносимость не зависит от приема пищи

- 7. Мероприятия первой помощи при острой постгеморрагической анемии**
- А. внутривенное введение феррум лек®
  - Б. переливание эритроцитарной массы
  - В. внутривенная инфузия плазмозаменителей
  - Г. внутривенное введение феринжекта®
  - Д. внутримышечное введение цианокобаламина®
- 8. Пациентам, получающим ЛП двухвалентного железа, желателно отменить на время курса лечения прием следующих ЛП**
- А. фамотидин
  - Б. викаир
  - В. магния карбонат+ кальция карбонат
  - Г. уголь активированный
  - Д. соли альгиновой кислоты
- 9. Укажите противопоказания к парентеральному применению железа (III) гидроксид полимальтозата**
- А. беременность II, III триместр
  - Б. гиперчувствительность
  - В. декомпенсированный цирроз печени
  - Г. инфекционный гепатит
  - Д. мегалобластная анемия
- 10. Укажите ЛП двухвалентного железа для перорального применения**
- А. мальтофер®
  - Б. ферлатум Фол®
  - В. ферро-Фольгама®
  - Г. тотема®
  - Д. фенюльс®
- 11. Этиология развития эндемического зоба**
- А. наследственность для взрослого человека
  - Б. инфекции
  - В. недостаточность йода в воде
  - Г. недостаточность йода в пище
  - Д. психическая травма
- 12. Клинические проявления эндемического зоба**
- А. увеличение размеров щитовидной железы
  - Б. уменьшение размеров щитовидной железы
  - В. повышенная утомляемость
  - Г. нарушения сердечного ритма
  - Д. колебания артериального давления
- 13. Клинические проявления диффузного токсического зоба**
- А. увеличение размеров щитовидной железы
  - Б. уменьшение размеров щитовидной железы
  - В. увеличение массы тела
  - Г. нарушения сердечного ритма
  - Д. колебания артериального давления

- 14. Основные физиологические функции тиреоидных гормонов**
- А. развитие костно-мышечного аппарата
  - Б. контроль за частотой сердечных сокращений
  - В. контроль за силой сердечных сокращений
  - Г. контроль за функцией нервной системы
  - Д. регулирование репродуктивной функции
- 15. Ежедневная профилактическая доза калия йодида для взрослого человека в районах с природным йододефицитом составляет**
- А. 10 – 15 мкг
  - Б. 100 – 150 мкг
  - В. 1 – 2 мкг
  - Г. 100 – 150 мг
  - Д. 200 – 250 мкг
- 16. Укажите мероприятия по профилактике йододефицита**
- А. использование в пищу йодированной соли
  - Б. пероральный приём калия йодида в дозе 100 мг в сутки
  - В. пероральный приём калия йодида в дозе 100 мкг в сутки
  - Г. ежедневный приём ЛП тиреоидных гормонов
  - Д. приём ЛП тиреоидных гормонов 1 раз в неделю
- 17. Основные звенья патогенеза диффузного токсического зоба**
- А. изменение чувствительности тканей к тиреоидным гормонам
  - Б. нарушение обмена тиреоидных гормонов
  - В. гиперплазия тироцитов
  - Г. гиперфункция тироцитов
  - Д. гипертрофия тироцитов
- 18. Укажите основные показания к применению калия йодида**
- А. злокачественные образования щитовидной железы
  - Б. профилактика йододефицита
  - В. эндемический зоб
  - Г. кашель при заболеваниях верхних дыхательных путей
  - Д. фурункулёз
- 19. К нежелательным сочетаниям при приёме калия йодида относятся следующие ЛП**
- А. периндоприл
  - Б. левотироксин натрия
  - В. каптоприл
  - Г. спиронолактон
  - Д. ацетилсалициловая кислота
- 20. Укажите ЛП заместительной терапии при гипотиреозе**
- А. гидрокортизон
  - Б. мерказолил®
  - В. левотироксин натрия
  - Г. калия йодид
  - Д. тирозол®

21. *Ежедневная профилактическая доза калия йодида для беременных и женщин в период лактации составляет*
- А. 1 мкг
  - Б. 4 мкг
  - В. 150 мг
  - Г. 250 мкг
  - Д. 100 мг
22. *Физиологически активной формой тиреоидных гормонов в организме является*
- А. тиреотропный гормон
  - Б. тиролиберин
  - В. трийодтиронин
  - Г. тетраiodтиронин
  - Д. тиреоглобулин
23. *Клиническая эффективность калия йодида при гипертиреозе обусловлена следующими эффектами*
- А. прекращение поглощения щитовидной железой радиоактивного йода
  - Б. развитие реактивной гиперемии слизистой бронхов и разжижение мокроты
  - В. включение в синтез трийодтиронина (Т3)
  - Г. включение в синтез тетраiodтиронина (Т4)
  - Д. снижение секреции тиреотропного гормона
24. *Клиническая эффективность левотироксина натрия при гипотиреозе обусловлена следующими эффектами*
- А. превращением в организме в трийодтиронин
  - Б. повышением потребности тканей в кислороде
  - В. замедление обмена белков, жиров и углеводов в тканях
  - Г. снижение выработки тиреотропин-рилизинг гормона
  - Д. снижение секреции тиреотропного гормона
25. *Клиническая эффективность тиамазола при тиреотоксикозе обусловлена следующим механизмом*
- А. включение в синтез трийодтиронина (Т3)
  - Б. включение в синтез тетраiodтиронина (Т4)
  - В. блокада тиреоидной пероксидазы при синтезе три- и тетраiodтиронина
  - Г. ингибирование высвобождения тиреоидных гормонов из фолликулов щитовидной железы
  - Д. связывание и активация рецепторов тиреотропного гормона

### **Раздел 3: Клиническая фармакология ЛП для лечения заболеваний инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей**

1. *Основные симптомы острого цистита*
- А. частое мочеиспускание
  - Б. болезненное мочеиспускание
  - В. гематурия

- Г. повышение артериального давления
  - Д. протеинурия
- 2. Основные симптомы острого пиелонефрита**
- А. боль в поясничном отделе
  - Б. лихорадка до 400С
  - В. отёки на лодыжках
  - Г. лейкоцитоз
  - Д. повышение артериального давления
- 3. Основные клинические проявления хронического гломерулонефрита**
- А. полиурия
  - Б. почечная колика
  - В. отёки
  - Г. вторичная артериальная гипертензия
  - Д. протеинурия
- 4. Фармакотерапия заболеваний мочевыводящих путей предполагает использование ЛП следующих групп**
- А. антибактериальные ЛП
  - Б. противовирусные ЛП
  - В. антисептические средства для инстилляций
  - Г. противогрибковые ЛП
  - Д. анальгетики
- 5. Основные направления фармакотерапии острого цистита**
- А. устранение отёчного синдрома
  - Б. восстановление пассажа мочи
  - В. антибактериальная терапия
  - Г. купирование болевого синдрома
  - Д. устранение воспалительной реакции
- 6. Основные направления фармакотерапии острого пиелонефрита**
- А. эрадикация возбудителя
  - Б. устранение отёчного синдрома
  - В. восстановление пассажа мочи
  - Г. подавление аутоиммунной реакции
  - Д. профилактика рецидивов
- 7. Основные направления фармакотерапии хронического гломерулонефрита**
- А. эрадикация возбудителя
  - Б. устранение отёчного синдрома
  - В. устранение вторичной артериальной гипертензии
  - Г. подавление аутоиммунной реакции
  - Д. профилактика рецидивов
- 8. Клиническая картина приступа мочекаменной болезни включает**
- А. боль в поясничном отделе
  - Б. полиурия
  - В. гематурия
  - Г. боль в суставах

- Д. почечная колика
- 9. Укажите ЛП для этиотропной терапии острого пиелонефрита**
- А. канефрон®
  - Б. фитолизин®
  - В. амоксициллина клавуланат
  - Г. норфлоксацин
  - Д. цистон®
- 10. Этиотропная терапия цистита при беременности возможна с использованием антибиотиков**
- А. фосфомицина трометамол
  - Б. тетрациклин
  - В. нитрофурантоин
  - Г. амоксициллин клавуланат
  - Д. цефуроксим аксетил
- 11. В период ремиссии хронического пиелонефрита пациентам показана противовоспалительная терапия фитопрепаратами**
- А. настой травы горца птичьего
  - Б. настой травы горца перечного
  - В. отвар листьев толокнянки
  - Г. отвар листьев брусники
  - Д. настой травы хвоща полевого
- 12. Терапевтическая схема в период почечной декомпенсации хронического гломерулонефрита может включать следующие ЛП**
- А. амоксициллина клавуланат, преднизолон, торасемид, рамиприл
  - Б. амоксициллина клавуланат, торасемид, рамиприл, фитолизин®
  - В. нитрофурантоин, рамиприл, фитолизин®, канефрон®
  - Г. фитолизин®, канефрон®, рамиприл
  - Д. амоксициллина клавуланат, рамиприл, торасемид
- 13. Клиническая эффективность фосфомицина трометамола при цистите обусловлена следующим механизмом**
- А. ингибирование ДНК-гиразы возбудителя
  - Б. ингибирование синтеза белков клеток возбудителя
  - В. ингибирование синтеза пептидогликана клеточной стенки возбудителя
  - Г. ингибирование процесса полимеризации ДНК клеток возбудителя
  - Д. ингибирование окислительно-восстановительных процессов в клетке возбудителя
- 14. Укажите ЛП для снятия приступа почечной колики**
- А. неостигмина метилсульфат
  - Б. цефоперазон+сульбактам
  - В. дротаверин
  - Г. амоксициллина клавуланат
  - Д. метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид
- 15. Для поддержания кристалло-коллоидной стабильности мочи при мочекаменной болезни целесообразно использовать ЛП**
- А. цистон®

- Б. уролесан®
  - В. нитрофурантоин
  - Г. фуразидин
  - Д. канефрон®
- 16. Снижение антибактериального действия левофлоксацина при фармакотерапии циститов может наблюдаться при совместном его применении с ЛП**
- А. сорбифер дурулес®
  - Б. мелоксикам
  - В. варфарин
  - Г. алгедрат+магния гидроксид
  - Д. дигоксин
- 17. Коррекция дозы аллопуринола требуется пациентам, страдающим мочекаменной болезнью, в случае совместного применения его с ЛП**
- А. варфарин
  - Б. фуросемид
  - В. индапамид
  - Г. амоксициллин
  - Д. ацетилсалициловая кислота
- 18. При мочекаменной болезни основанием для назначения антибактериальных ЛП служат следующие клинические проявления**
- А. микрогематурия
  - Б. пиурия
  - В. боли в пояснице
  - Г. повышение артериального давления
  - Д. отёки
- 19. В детской практике при комплексном лечении острого цистита предпочтение следует отдавать следующим фитопрепаратам**
- А. отвар плодов можжевельника
  - Б. отвар листьев брусники
  - В. отвар почек сосны
  - Г. отвар листьев толокнянки
  - Д. настой травы эрвы шерстистой
- 20. Ограничение в применении или противопоказания к применению фосфомицина трометамола**
- А. почечная недостаточность
  - Б. лактация
  - В. беременность
  - Г. детский возраст старше 5 лет
  - Д. период новорожденности

**Раздел 4: Клиническая фармакология ЛП для лечения заболевания НС (болевого синдрома, невротические и депрессивные состояния, эпилепсия, нарушения когнитивных функций)**

1. *Укажите первичные по генезу головные боли*
  - А. боль при черепно-мозговой травме
  - Б. головная боль напряжения
  - В. мигрень (гемикрания)
  - Г. боль при опухолевых заболеваниях ГМ
  - Д. кластерная головная боль
2. *Ведущее звено патогенеза головной боли напряжения*
  - А. напряжение перикраниальных мышц
  - Б. выброс нейрогенных пептидов в сосудах ГМ
  - В. спазм артерий ГМ
  - Г. возникновение очага ишемии
  - Д. общая интоксикация
3. *Купирование боли через механизм снижения чувствительности болевых рецепторов достигается применением ЛП из группы*
  - А. транквилизаторы
  - Б. антидепрессанты
  - В. нестероидные противовоспалительные средства
  - Г. местные анестетики
  - Д. наркотические средства
4. *Купирование боли через механизм прерывания проводимости в чувствительных нервах достигается применением ЛП из группы*
  - А. наркотические средства
  - Б. местные анестетики
  - В. антидепрессанты
  - Г. наркотические анальгетики
  - Д. транквилизаторы
5. *Укажите ЛП, которые позволяют купировать болевой синдром посредством действия их на уровне ЦНС*
  - А. ибупрофен
  - Б. парацетамол
  - Г. гексенал
  - В. ацетилсалициловая кислота
  - Д. лидокаин
6. *ЛП выбора при терапии головной боли напряжения являются*
  - А. ибупрофен
  - Б. ацетилсалициловая кислота
  - В. толперизон
  - Г. напроксен
  - Д. декскетопрофен

7. **Клиническая эффективность транквилизаторов при головной боли напряжения обусловлена следующим механизмом**
- А. снижение чувствительности ГАМК-рецепторов к медиатору
  - Б. повышение чувствительности ГАМК-рецепторов к медиатору
  - В. стимуляция BDNF-нейтрофинового фактора роста мозга
  - Г. ингибирование BDNF-нейтрофинового фактора роста мозга
  - Д. антагонизм к N- метил-D-аспаратным рецепторам
8. **Клиническая эффективность ибупрофена при головной боли напряжения обусловлена следующим механизмом**
- А. ингибирование циклооксигеназы 1
  - Б. ингибирование циклооксигеназы 2
  - В. индукция циклооксигеназы 1 и 2
  - Г. ингибирование циклооксигеназы 1 и 2
  - Д. ингибирование липоксигеназы
9. **ЛП выбора при головной боли напряжения у пациентов, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, является**
- А. суматриптан
  - Б. ибупрофен
  - В. парацетамол
  - Г. габапентин
  - Д. целекоксиб
10. **Укажите клинические признаки, характерные для пациентов, страдающих мигренью**
- А. аура
  - Б. отсутствие ауры
  - В. искажение зрения
  - Г. пароксизмальные боли чёткой локализации
  - Д. рвота
11. **Укажите «триггеры» мигренозной атаки**
- А. громкий звук
  - Б. стресс
  - В. повышение АД
  - Г. переутомление
  - Д. приём алкоголя
12. **Ведущими звеньями в патогенезе мигрени являются**
- А. спазм кровеносных сосудов мозговых оболочек
  - Б. дилатация кровеносных сосудов мозговых оболочек
  - В. дисфункция ионных каналов в стволе головного мозга
  - Г. выход нейрогенного пептида в просвет сосуда
  - Д. развитие нейрогенного воспаления
13. **Для предупреждения приступов мигрени ЛП выбора являются**
- А. напроксен
  - Б. ибупрофен
  - В. суматриптан

- Г. метопролол  
Д. парацетамол
- 14. При мигрени, ассоциированной с артериальной гипертензией, нежелательным является приём следующих ЛП**
- А. атенолол  
Б. пропранолол  
В. ибупрофен  
Г. парацетамол  
Д. суматриптан
- 15. Укажите ЛП симптоматической терапии мигрени**
- А. amitриптилин  
Б. суматриптан  
В. домперидон  
Г. эрготамина  
Д. ацетилсалициловая кислота
- 16. Невротические состояния характеризуются**
- А. изменением личности  
Б. сохранностью критического отношения к ним  
В. наличием соматической симптоматики  
Г. наличием вегетативной симптоматики  
Д. необратимостью течения
- 17. К причинам, обуславливающим развитие неврозов, следует отнести**
- А. психогенные воздействия (травмы)  
Б. тип высшей нервной деятельности  
В. врождённые пороки развития  
Г. злоупотребление алкоголем  
Д. злоупотребление наркотическими средствами
- 18. К соматовегетативным расстройствам при неврастении следует отнести**
- А. головная боль  
Б. рассеянность  
В. непереносимость обычных нагрузок  
Г. тахикардия  
Д. бессонница
- 19. Невроз навязчивых состояний характеризуется**
- А. полиморфизмом проявлений  
Б. длительным течением  
В. приспособляемостью к фобиям  
Г. причудливым содержанием фобий  
Д. когнитивными расстройствами
- 20. Укажите виды невротических состояний**
- А. обсессивно-фобическое расстройство  
Б. эндогенный психоз  
В. неврастения  
Г. истерия

- Д. мании
21. **Медикаментозная терапия невротических состояний включает**
- А. беседы с психотерапевтом
  - Б. физиотерапевтические процедуры
  - В. приём нейролептиков
  - Г. приём транквилизаторов
  - Д. приём седативных ЛП
22. **К характеристикам бензодиазепинов следует отнести**
- А. центральное миорелаксирующее действие
  - Б. угнетение дыхательного центра
  - В. повышение чувствительности рецептора к тормозному медиатору
  - Г. снижение чувствительности рецептора к тормозному медиатору
  - Д. угнетение сосудодвигательного центра
23. **Выраженным снотворным действием обладают следующие представители бензодиазепинов**
- А. тофизопам
  - Б. медазепам
  - В. диазепам
  - Г. зопиклон
  - Д. нитразепам
24. **Транквилизирующее (анксиолитическое) действие оксазепам реализуется через следующий механизм**
- А. блокада бензодиазепиновых рецепторов
  - Б. блокада серотониновых рецепторов
  - В. аллостерическая модуляция эффекта ГАМК в рецепторе
  - Г. ингибирование обратного захвата норадреналина
  - Д. ингибирование фермента моноаминооксидазы
25. **Усиление основного эффекта наблюдается при совместном применении диазепам с ЛП следующих групп**
- А. седативные средства
  - Б. бета-адреноблокаторы
  - В. противосудорожные средства
  - Г. психостимуляторы
  - Д. барбитураты
26. **Ослабление анксиолитического действия наблюдается при совместном применении тофизопама со следующими ЛП**
- А. итраконазол
  - Б. кетоконазол
  - В. фенобарбитал
  - Г. карбамазепин
  - Д. фенитоин
27. **Активирующий эффект наряду с транквилизирующим действием присущ ЛП из группы бензодиазепинов**
- А. оксазепам

- Б. медазепам
  - В. тофизопам
  - Г. фабомотизол
  - Д. феназепам
28. *Аминофенилмасляная кислота при совместном применении усиливает эффекты следующих групп ЛП*
- А. психостимуляторы
  - Б. нейролептики
  - В. снотворные
  - Г. наркотические анальгетики
  - Д. ненаркотические анальгетики
29. *Укажите ЛП из группы транквилизаторов, не обладающие миорелаксирующим и снотворным действием*
- А. диазепам
  - Б. феназепам
  - В. зопиклон
  - Г. буспирон
  - Д. оксазепам
30. *Укажите ЛП, анксиолитический эффект которого связан с действием на ГАМК-, серотонин-, холин- и адренергическую системы*
- А. буспирон
  - Б. тофизопам
  - В. аминофенилмасляная кислота
  - Г. зопиклон
  - Д. тетраметилтетраазабициклооктандион
31. *ЛП выбора для терапии невротических состояний в пожилом возрасте являются*
- А. аминофенилмасляная кислота
  - Б. хлорпротиксен
  - В. медазепам
  - Г. зопиклон
  - Д. карбамазепин
32. *Применение нейролептиков при невротических расстройствах обосновано для купирования следующей симптоматики*
- А. повышенная тревожность
  - Б. сенсорные расстройства
  - В. стойкие навязчивые состояния
  - Г. снижение памяти
  - Д. бессонница
33. *ЛП выбора при нарушениях сна у пациентов, страдающих невротическими расстройствами, являются*
- А. диазепам
  - Б. нитразепам
  - В. карбамазепин

- Г. доксиламин  
Д. амитриптилин
- 34. К нарушениям когнитивной сферы при депрессивных состояниях следует отнести следующие**
- А. нарушения сна  
Б. снижение аппетита  
В. ангедония (потеря интереса к окружающему миру)  
Г. формирования негативного образа себя и мира  
Д. двигательная заторможенность
- 35. Теория нарушения нейропластичности в генезе депрессий основывается**
- А. на формировании дефицита в ЦНС моноаминов  
Б. на формировании дефицита ГАМК и рецепторов ГАМК в ЦНС  
В. на формировании дефицита нейротрофинов, повышающих устойчивость нейронов  
Г. на формировании накопительного эффекта глутамата в ЦНС  
Д. на снижении активности процессов нейрогенеза в ЦНС
- 36. К характеристикам трициклических антидепрессантов следует отнести**
- А. лёгкость проникновения через липидные мембраны  
Б. неспособность проникать через липидные мембраны  
В. агонизм к Н1-рецепторам ЦНС  
Г. антагонизм к Н1-рецепторам ЦНС  
Д. развитие основного эффекта без латентного периода
- 37. Укажите ЛП не блокирующие рецепторы ацетилхолина, норадреналина и дофамина в ЦНС**
- А. венлафаксин  
Б. флуоксетин  
В. имипрамин  
Г. ниаламид  
Д. амитриптилин
- 38. Противопоказания к применению сертралина**
- А. эндогенная депрессия  
Б. реактивная депрессия  
В. неконтролируемая эпилепсия  
Г. печеночная недостаточность  
Д. детский возраст до 6 лет
- 39. ЛП выбора при биполярных расстройствах являются**
- А. лития карбонат  
Б. флуоксетин  
В. вальпроевая кислота  
Г. имипрамин  
Д. сертралин
- 40. Показания к применению бензодиазепинов у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, включают**
- А. нарушения сна  
Б. снижение аппетита

- В. повышенная тревожность
  - Г. фобии
  - Д. снижение памяти
- 41. Большой эпилептический припадок включает следующие симптомы:**
- А. клонические судороги
  - Б. тонические судороги
  - В. сенсорные расстройства
  - Г. потеря сознания
  - Д. мидриаз
- 42. К факторам, снижающим эпилептический порог, относятся**
- А. механическая травма
  - Б. психическая травма
  - В. алкоголь
  - Г. приём психостимуляторов (чай, кофе)
  - Д. приём снотворных
- 43. К ЛП, снижающим порог эпилептической активности, относятся**
- А. симпатомиметики
  - Б. антигистаминные средства
  - В. психостимуляторы
  - Г. местные анестетики
  - Д. антидепрессанты
- 44. К противоэпилептическим ЛП, усиливающим ГАМК-ергическую активность ЦНС, относятся**
- А. фенобарбитал
  - Б. ламотриджин
  - В. диазепам
  - Г. этосуксимид
  - Д. габапентин
- 45. К противоэпилептическим ЛП, подавляющим эффекты возбуждения в ЦНС, относятся**
- А. фенобарбитал
  - Б. ламотриджин
  - В. диазепам
  - Г. этосуксимид
  - Д. габапентин
- 46. Усиление противосудорожного эффекта при применении вальпроевой кислоты наблюдается в случае комбинации с ЛП**
- А. этосуксимид
  - Б. карбамазепин
  - В. клоназепам
  - Г. нитразепам
  - Д. феназепам

47. *Клиническая эффективность ламотриджина при больших эпилептических припадках обусловлена следующим механизмом*
- А. антагонизм NMDA-рецепторам в нейронах
  - Б. агонизм NMDA-рецепторам в нейронах
  - В. ингибирование высвобождения глутамата в возбуждающем нейроне
  - Г. индукция высвобождения глутамата в возбуждающем нейроне
  - Д. повышение чувствительности рецепторов к ГАМК через аллостерическую модуляцию
48. *Клиническая эффективность вальпроевой кислоты при больших эпилептических припадках обусловлена следующим механизмом*
- А. антагонизм NMDA-рецепторам в нейронах
  - Б. агонизм NMDA-рецепторам в нейронах
  - В. ингибирование высвобождения глутамата в возбуждающем нейроне
  - Г. индукция высвобождения глутамата в возбуждающем нейроне
  - Д. повышение чувствительности рецепторов к ГАМК через аллостерическую модуляцию
49. *Для купирования нейропатической боли используют ЛП из группы противосудорожных средств*
- А. вальпроевая кислота
  - Б. этосуксимид
  - В. прегабалин
  - Г. карбамазепин
  - Д. габапентин
50. *Основные нежелательные побочные эффекты при приёме фенобарбитала*
- А. сонливость
  - Б. психомоторная заторможенность
  - В. нарушение концентрации внимания
  - Г. кожная сыпь
  - Д. головная боль
51. *Метаболическая терапия когнитивных нарушений осуществляется с применением следующих ЛП*
- А. винпоцетин
  - Б. циннаризин
  - В. этилметилгидроксипиридина сукцинат
  - Г. экстракт гинкго двулопастного
  - Д. церебролизин
52. *Лучший профиль безопасности среди ЛП, назначаемых при дементных состояниях средней и тяжелой степени выраженности демонстрируют*
- А. мемантин
  - Б. галантамин
  - В. хлорпротиксен
  - Г. диазепам
  - Д. холина альфосцерат

**53. Применение ЛП в рамках метаболической концепции «мини-пептидов» основано на их свойствах**

- А. улучшение церебрального кровотока через расширение мозговых сосудов
- Б. подавление нейрогенного воспаления
- В. модуляция ГАМК- и глутаматэргических рецепторов в ЦНС
- Г. улучшение нейропластичности, нейропротекции и регуляция нейрогенеза
- Д. пополнение эндогенного пула нейротрансмиттеров в ЦНС

**Раздел 5: Клиническая фармакология ЛП для лечения функциональных нарушений менструального цикла, воспалительных заболеваний женской, мужской половой сферы и инфекций урогенитального тракта**

**1. К гипоталамическим релизинг-гормонам, регулирующим функциональную активность половых гормонов, относится**

- А. ФСГ (фолликулостимулирующий гормон)
- Б. ЛГ (лютеинизирующий гормон)
- В. гонадорелин
- Г. протирелин
- Д. гонадотропин хорионический

**2. К гипофизарным гормонам, регулирующим овариаальный цикл, относятся**

- А. ФСГ (фолликулостимулирующий гормон)
- Б. ЛГ (лютеинизирующий гормон)
- В. гонадорелин
- Г. прогестерон
- Д. тестостерон

**3. К эндогенным половым гормонам относятся**

- А. этинилэстрадиол
- Б. эстрадиол
- В. тестостерон
- Г. прогестерон
- Д. норэтистерон

**4. Укажите основные органы-мишени тестостерона**

- А. гипофиз
- Б. гипоталамус
- В. скелетные мышцы
- Г. остеобласты
- Д. простата

**5. Основные показания к применению ЛП, содержащих эстрогены и гестагены**

- А. предменструальный синдром
- Б. климактерический синдром
- В. гормонзависимые опухоли молочной железы
- Г. угрожающий выкидыш
- Д. гормональная контрацепция

- 6. Цели фармакотерапии предменструального синдрома**
- А. устранение болевого синдрома
  - Б. устранение вегетативных расстройств
  - В. коррекция гормонального дисбаланса
  - Г. подавление овуляции
  - Д. подавление фолликулогенеза
- 7. Клиническая эффективность комбинации эстроген+гестаген при фармакотерапии климактерических расстройств обусловлена**
- А. восполнением дефицита гормонов, вызванного снижением стероидогенеза в яичниках
  - Б. снижением содержания липопротеидов низкой плотности
  - В. увеличение содержания липопротеидов высокой плотности
  - Г. снижением сывороточного холестерина
  - Д. стимуляцией развития костной ткани
- 8. Укажите противопоказания к использованию ЛП, содержащих комбинацию эстроген+гестаген**
- А. лактация
  - Б. тромбозмболия
  - В. злокачественные новообразования
  - Г. предменструальный синдром
  - Д. беременность
- 9. Укажите группы ЛП, совместный приём которых с комбинацией эстроген+гестаген может привести к усилению основного фармакологического эффекта**
- А. антидепрессанты
  - Б. анальгетики
  - В. глюкокортикостероиды
  - Г. антикоагулянты
  - Д. β-блокаторы
- 10. Укажите ЛП, совместное применение которых с пероральными контрацептивными средствами приводит к снижению эффекта последних**
- А. парацетамол
  - Б. фенобарбитал
  - В. топирамат
  - Г. фенитоин
  - Д. карбамазепин
- 11. Фармакотерапия эндометриоза предполагает использование ЛП из следующих групп**
- А. анаболические стероиды
  - Б. нестероидные противовоспалительные средства
  - В. гормональные контрацептивы
  - Г. гестагены
  - Д. глюкокортикостероиды
- 12. Укажите основные клинические проявления патологии мужской репродуктивной системы**
- А. рак молочной железы

- Б. эректильная дисфункция
  - В. снижение сперматогенеза
  - Г. хронический простатит
  - Д. остеопороз
- 13. Фармакотерапия хронического простатита предполагает использование ЛП из следующих групп**
- А. ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы
  - Б. иммуномодуляторы
  - В. антибиотики – фторхинолоны
  - Г.  $\alpha_1$ -адреноблокаторы
  - Д. ингибиторы ЦГМФ-специфичной ФДЭ типа 5
- 14. Основные цели фармакотерапии бактериальных урогенитальных инфекций**
- А. элиминация вируса
  - Б. эрадикация бактериального возбудителя
  - В. устранение болевого синдрома
  - Г. устранение дисфункции иммунной системы
  - Д. профилактика рецидивов
- 15. ЛП выбора при этиотропной терапии бактериальных урогенитальных инфекций являются**
- А. метронидазол
  - Б. ацикловир
  - В. клиндамицин
  - Г. ломефлоксацин
  - Д. доксициклин
- 16. Укажите средства иммуномодулирующей терапии при комплексном лечении урогенитальных инфекций**
- А. цефтриаксон
  - Б. тилорон
  - В. полиоксидоний
  - Г. азитромицин
  - Д. циклоферон
- 17. Клиническая эффективность ацикловира при урогенитальном герпесе обусловлена механизмом**
- А. ингибирование нейраминидазы вируса
  - Б. блокада ионных каналов вирусных белков
  - В. ингибирование синтеза вирусной ДНК
  - Г. ингибирование ДНК-полимеразы вируса
  - Д. блокада репликации вируса
- 18. Укажите специфические противогерпетические средства для фармакотерапии урогенитального герпеса**
- А. энтекавир
  - Б. ацикловир
  - В. валацикловир
  - Г. идоксуридин

Д. видарабин

**19. Клиническая эффективность флуконазола при кандидозном вульвовагините обусловлена механизмом**

А. ингибирование ДНК-гиразы

Б. повреждение цитоплазматической мембраны грибов

В. нарушение синтеза белка на рибосомах

Г. нарушение синтеза эргостерола

Д. блокада ферментных систем грибов

**20. Фармакотерапия грибковых инфекций урогенитального тракта (кандидозов) предполагает использование в качестве средств этиотропной терапии, следующих ЛП**

А. орнидазол

Б. метронидазол

В. натамицин

Г. клотримазол

Д. кетоконазол

## **Занятие № 24: Клиническая фармакология ЛП для лечения воспалительно-дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП при воспалительно-дегенеративных заболеваниях суставов

**Задачи:**

– сформулировать основные цели медикаментозной терапии указанных состояний;

– определить круг ЛП выбора для медикаментозной терапии воспалительных заболеваний суставов

Клинически значимые группы ЛП:

**Нестероидные противовоспалительные средства:** диклофенак, индометацин, ибупрофен, кетопрофен, декскетопрофен, мелоксикам, лорноксикам, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб

**Глюкокортикостероиды:** преднизолон, метилпреднизолон, бетаметазон, дексаметазон

**Иммунодепрессанты:** метотрексат

**Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани:** глюкозамин, хондроитина сульфат

**Протезы синовиальной жидкости:** вязкоэластичные гели гиалуроната натрия с молекулярным весом 4000–5000 кДа

### **Краткая теоретическая часть**

Опорно-двигательный аппарат – это опора тела и всех его органов – скелет, который составляют около 206 костей. Осуществляют движения мышцы – их более 7000. Гибкость и прочность опорно-двигательного аппарата обуславливают суставы: их насчитывают в организме 187. Выделяют функционально различные суставы:

- *Синартроз* – эпифизы костей соединены при помощи фиброзного хряща. Движения в них отсутствуют (суставы костей черепа) или объем движений небольшой (лонное сочленение, симфиз);
- *Амфиартроз* (малоподвижный сустав) – кости соединены волокнистой тканью и хрящевыми дисками (межпозвоночные диски, грудино-ключичное сочленение);

- *Диартроз* (синовиальный сустав) – с умеренным или большим объемом движений. Полость сустава покрыта синовиальной оболочкой, продуцирующей синовиальную жидкость (рис. 41)



Рис. 41: Строение синовиального сустава  
(<https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/>)

Заболевания суставов классифицируются по этиологии и некоторым особенностям патогенеза:

- Воспалительные заболевания: ревматоидный, реактивный, псориатический, подагрический артриты, анкилозирующий спондилоартрит, артриты, связанные с инфекциями;
- Обменно-дистрофические заболевания: остеоартроз, метаболический артрит, остеохондропатия;
- Вторичные артропатии: поражения суставов при диффузных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах, при эндокринных и онкологических заболеваниях.

**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ** – системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением сердца. Болеют в основном дети и молодые люди: женщины в 3 раза чаще, чем мужчины. Основной этиологический фактор при острых формах заболевания – бета-гемолитический стрептококк группы А. В развитии ревматизма существенное значение придают иммунным нарушениям, хотя конкретные этапы патогенеза не выяснены (рис. 41). Предполагают, что сенсibiliзирующие агенты (стрептококк, вирус, неспецифические антигены и т. д.) могут приводить на первых этапах к иммунному воспалению в сердце, а затем к изменению антигенных свойств его компонентов с превращением их в аутоантигены и развитием аутоиммунного процесса.

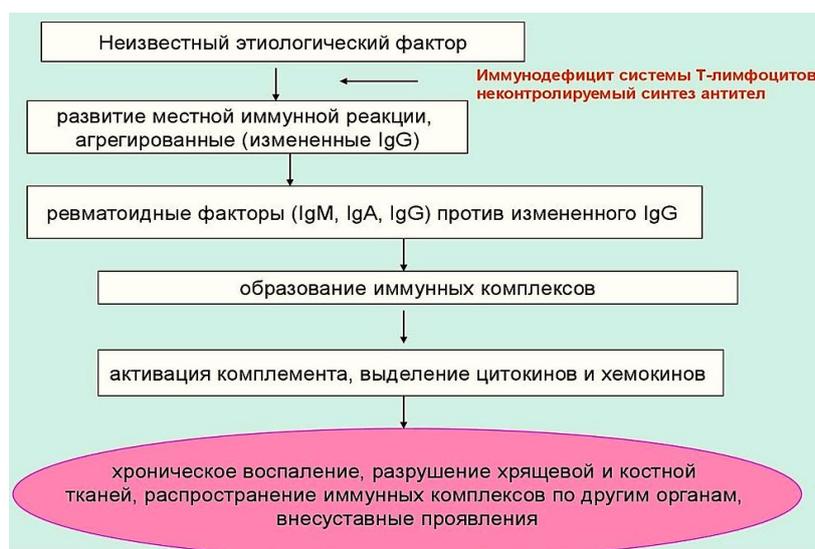


Рис. 42: Патогенез ревматоидного артрита  
(<https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/>)

В клинике наиболее характерным проявлением ревматизма, его «основным синдромом» является сочетание **острого мигрирующего и полностью обратимого полиартрита крупных суставов с умеренно выраженным кардитом**. Обычно начало заболевания острое, бурное, реже подострое. Быстро развивается полиартрит, сопровождающийся лихорадкой до 38–40<sup>0</sup> С и сильным потом, но обычно без озноба. **Первым симптомом ревматического полиартрита является нарастающая острая боль в суставах, усиливающаяся при малейших пассивных и активных движениях и достигающая у нелеченых больных большой выраженности**. К боли быстро присоединяется отечность мягких тканей в области суставов, почти одновременно появляется выпот в суставной полости. **Кожа над пораженными суставами горячая, пальпация их резко болезненна, объем движений из-за боли крайне ограничен**. Характерно симметричное поражение крупных суставов – обычно коленных, лучезапястных, голеностопных, локтевых.

**АРТРИТЫ РЕАКТИВНЫЕ** – термин, принятый для обозначения артритов, развивающихся после инфекций, но не обусловленных попаданием инфекционного агента в полость сустава. Обычно реактивные артриты носят иммунокомплексный характер, т. е. возникают вследствие нарушений иммунитета у генетически предрасположенных лиц из-за недостаточной утилизации комплексов антиген – антитела макрофагальной системой. Реактивные артриты могут развиваться после многих инфекций (бактериальных, вирусных и др.) независимо от их тяжести. **Число пораженных суставов обычно невелико, артрит чаще несимметричен**. Преимущественно воспаляются суставы нижних конечностей, особенно пальцев стоп, где также развивается периартикулярный отек,

распространяющийся на весь палец, и синюшная или багрово-синюшная окраска кожи.

**АРТРИТ ПСОРИАТИЧЕСКИЙ** (артропатия псориатическая, псориатический спондилоартрит) – воспалительное заболевание суставов у больных псориазом. Этиология, патогенез этого заболевания неясны. Артрит чаще развивается при отчетливом поражении кожи, однако полного параллелизма между выраженностью и течением кожного и суставного синдромов нет. Артрит может задолго предшествовать кожным высыпаниям или иметь место при единичных псориатических бляшках. Чаще встречается вариант болезни, напоминающий ревматоидный артрит. **Отличительными особенностями псориатического артрита являются: несимметричный характер поражения суставов, нередко наличие над пораженным суставом багрово-синюшной окраски кожи** (при вовлечении суставов пальцев часто развивается периартикулярный отек, захватывающий весь палец – «палец в виде сосиски»).

**ПОДАГРИЧЕСКИЙ АРТРИТ** рассматривается как проявление подагры. Подагра – болезнь отложения кристаллов уратов в суставах и других тканях, возникающая вследствие нарушений метаболизма пуриновых оснований и мочевой кислоты. Нарушения метаболизма пуриновых оснований (входящих главным образом в состав нуклеиновых кислот) возникают в основном вследствие врожденного или приобретенного ослабления активности ферментов, регулирующих этот процесс. Обязательное для подагры повышение уровня мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) возникает либо вследствие повышенного распада пуриновых оснований, либо из-за снижения экскреции мочевой кислоты почками. **Гиперурикемия способствует накоплению и отложению в различных тканях, прежде всего в хряще суставов, солей мочевой кислоты в виде микрокристаллов. Периодическое попадание кристаллов в синовиальную полость суставов приводит к развитию острой воспалительной реакции.** Болезнь развивается почти исключительно у мужчин среднего возраста. Обычно наблюдаются рецидивирующие острые моно- или олигоартриты суставов нижних конечностей с частым вовлечением 1 плюснефалангового сустава (примерно у 75% больных), суставов плюсны, голеностопных и коленных суставов. Реже наблюдается артрит мелких суставов кистей, лучезапястных и локтевых суставов. **Подагрический артрит имеет характерные особенности: он часто развивается ночью, интенсивность боли нарастает очень быстро и за несколько часов достигает максимума. Боль обычно очень сильная, движения в суставе становятся невозможными, наблюдаются гиперемия кожи и гипертер-**

**мия тканей над суставом.** Может повышаться температура тела. Самостоятельно или под влиянием лечения артрит стихает за несколько дней, не оставляя в большинстве случаев никаких остаточных изменений. **К факторам, провоцирующим возникновение приступа подагрического артрита, относят: чрезмерное употребление в пищу продуктов, богатых пуриновыми основаниями, главным образом мяса, алкогольный эксцесс, операции, травмы, прием мочегонных средств, рибоксина.** В редких случаях может наблюдаться хронический подагрический полиартрит с периодическим усилением и ослаблением воспалительных явлений.

**СПОНДИЛИТ АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ** (болезнь Бехтерева) – **хроническое воспалительное заболевание позвоночника.** При анкилозирующем спондилите **поражаются в основном крестцово-подвздошные, межпозвонковые сочленения, реберно-позвонковые суставы и суставы отростков позвонков.** Хроническое воспаление сочленений и суставов позвоночника имеет тенденцию к развитию анкилоза. Большое значение придается генетическим особенностям иммунной системы. Болеют преимущественно лица мужского пола. Заболевание начинается обычно в конце второго – начале третьего десятилетия жизни. **Поражение позвоночника – обязательный симптом.** **Отмечается боль в том или ином его отделе, чаще в поясничном и крестцовом, иногда во всех отделах, усиливающаяся ночью; утренняя скованность.** Позже присоединяется ограничение движений позвоночника: больной не может достать пальцами рук пола, не сгибая колен, подбородком – грудину, снижается дыхательная экскурсия грудной клетки. Постепенно происходит сглаживание физиологических изгибов позвоночника и формирование кифоза грудного отдела. Течение этой формы болезни обычно медленное, многолетнее, с периодами обострений и ремиссий. При болезни Бехтерева нередко **отмечается артрит суставов конечностей, имеющий некоторые особенности.** **Чаще поражаются крупные суставы нижних конечностей (тазобедренные, коленные, голеностопные), а также плечевые и грудинно – ключичные.**

**ОСТЕОАРТРОЗ** – **заболевание суставов, при котором первичные изменения в основном дегенеративного характера** возникают в суставном хряще. При остеоартрозе в отличие от артрита воспалительный компонент непостоянен, протекает в виде эпизодов и маловыражен. Этиология заболевания разнообразна. Выделяют первичный (идиопатический) и вторичный остеоартроз. Последний вызывается дисплазией суставов и костей, травмой сустава, эндокринными

(например, гипотиреоз) и другими повреждающими суставной хрящ заболеваниями и факторами. В тех случаях, когда их не находят говорят о первичном остеоартрозе.

Патогенез приблизительно одинаков для обеих форм заболевания. Первичная дегенерация хряща приводит к изменениям других тканей сустава: субхондральной кости – с ее уплотнением (остеосклероз) и разрастаниями (остеофиты), синовиальной оболочки – с развитием реактивной гиперемии, очагового воспаления (синовит) и последующим фиброзом (рис. 43). **Все эти изменения взаимословлены, что ведет к прогрессированию заболевания.**



Рис. 43: Изменения в суставе при остеоартрозе  
(<http://travmatolog.info/>)

Симптомы, течение зависят от локализации заболевания. Наиболее часто поражаются плюснефаланговые суставы пальцев стоп, коленные (гонартроз), тазобедренные суставы (коксартроз), а также дистальные и проксимальные межфаланговые суставы кистей. **Наиболее выраженными клиническими проявлениями таких заболеваний является болевой синдром различной степени выраженности и нарушения биомеханики сустава.** На поздних стадиях болезни воспаление в полости обычно становится постоянным, хотя выраженность его остается небольшой, нередко отмечается деформация сустава, его сгибательная контрактура, боль приобретает характер постоянной.

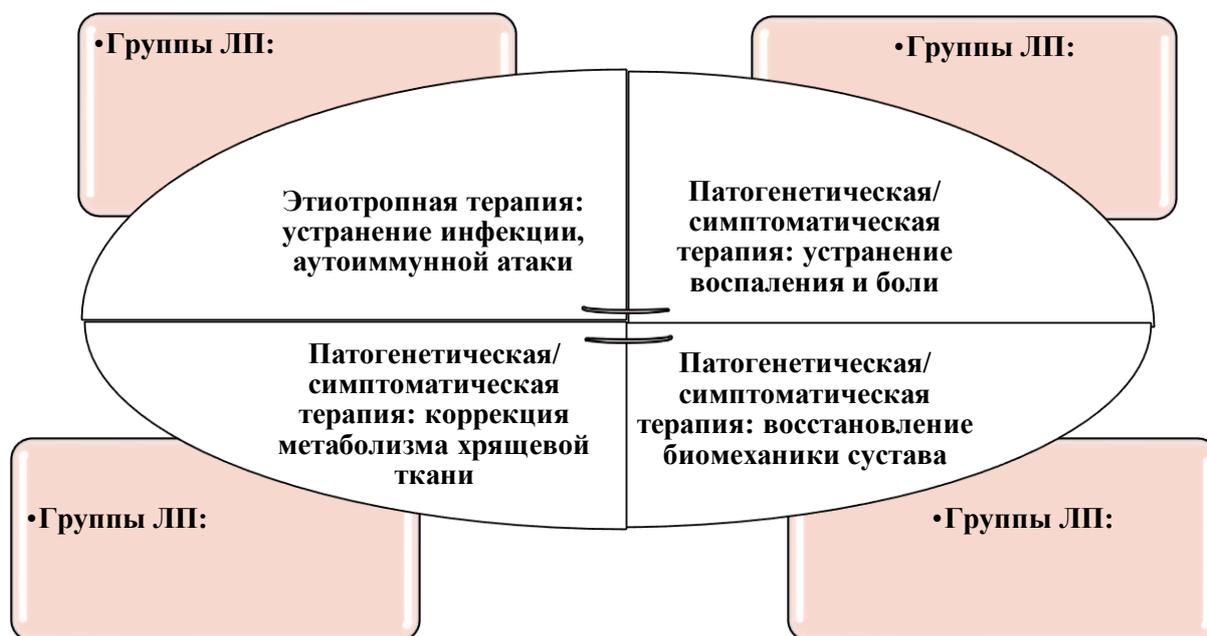
**Основные цели фармакотерапии воспалительных и обменно-дистрофических заболеваний суставов:**

- ❖ *Устранение воспалительной реакции и/или фактора аутоиммунной агрессии;*
- ❖ *Устранение болевого синдрома;*

- ❖ *Восстановление и компенсация обменных процессов в костной и хрящевой ткани и улучшение биомеханики пораженных суставов;*
- ❖ *Повышение качества жизни пациента, замедление прогресса заболевания и восстановление трудоспособности.*

### **Задания для самостоятельной работы в рамках практического занятия**

- Составьте матрицу использования разных групп ЛП в соответствии с целями лекарственной терапии заболеваний суставов



- Проведите сравнительный анализ ЛП, которые используются для контроля и купирования воспалительной реакции, аутоиммунной агрессии и болевого синдрома

<i>Параметры сравнения</i>	<i>НПВС</i>	<i>ГКС</i>
Основной механизм действия		
Клинически значимые эффекты		
Основные показания в группе патологии		
Основные нежелательные реакции		
Взаимодействия с другими группами ЛП		
Противопоказания		

*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

## **Занятие № 25: Клиническая фармакология ЛП для лечения хронической венозной недостаточности (ХВН)**

**Цель занятия:** сформировать представление о клиническом применении ЛП при хронической венозной недостаточности

**Задачи:**

- сформулировать основные цели медикаментозной терапии указанного состояния;
- определить круг ЛП выбора для медикаментозной терапии хронической венозной недостаточности

Клинически значимые группы ЛП:

**Флебопротекторы и венотоники:** рутин, диосмин, микронизированная очищенная фракция флавоноидов, экстракт конского каштана, троксерутин, добезилат кальция

**Антикоагулянты и антитромбоцитарные средства:** гепарин, сулодексид, пентоксифиллин, ацетилсалициловая кислота

**Репаранты, гемостатики:** облепиховое масло, альгинат натрия

**Слабительные средства:** натрия пикосульфат, бисакодил, оболочка семян подорожника блошного

### **Краткая теоретическая часть**

**ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ** – это нарушения венозного кровообращения, которые клинически проявляются различными синдромами и заболеваниями, генез их связан с **ослаблением тонуса вен, венозным стазом и снижением циркуляции венозной крови.**

**ХРОНИЧЕСКАЯ ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (ВАРИКОЗНОЕ РАСШИРЕНИЕ ВЕН)** – синдром, связанный с нарушением кровотока в венозном бассейне нижних конечностей или расширение поверхностных вен, что обусловлено несостоятельностью клапанов и приводит к нарушению кровотока. Способствуют развитию заболевания беременность, ожирение, длительное пребывание в положении стоя, врожденный дефект формирования клапанов и др.

Вены нижних конечностей состоят из трех частей:

- **Поверхностные вены** (10–15% венозной крови);
- **Глубокие вены** (85–90% венозной крови);
- **Перфорантные вены.**

**Перфорантные вены обеспечивают сообщение поверхностной и глубокой венозных систем.** Они имеют клапаны, которые ориентированы только в одном направлении: из поверхностной в глубокую венозную систему. Отток крови снизу-вверх обеспечивается рядом факторов, важнейший из которых сокращение мышц при физической нагрузке. **Под действием силы тяжести кровь стремится вниз, но обратному току препятствуют венозные клапаны.** Движение крови против силы тяжести возможно при сохранении клапанного аппарата, стабильном тоне вен и физиологическом изменении их просвета в зависимости от положения тела. При нарушении всех этих элементов запускается патологический процесс.

### ***Физиология венозного кровообращения нижних конечностей***

Ток венозной крови к сердцу обеспечивается сокращением мышц голени и бедра (мышечная помпа) и пульсацией артерий. При сокращении мышц голени и бедра происходит сдавление глубоких вен конечности, и кровь из них поступает в проксимальные отделы конечности и вены таза. Состоятельные клапаны перфорантных вен не позволяют крови проникать в поверхностную венозную систему. При расслаблении мышц при условии состоятельности клапанов глубоких вен возврата крови из вен таза нет, в глубокие вены поступает кровь из поверхностной системы через перфорантные вены и из системы мышц голени (рис. 44).

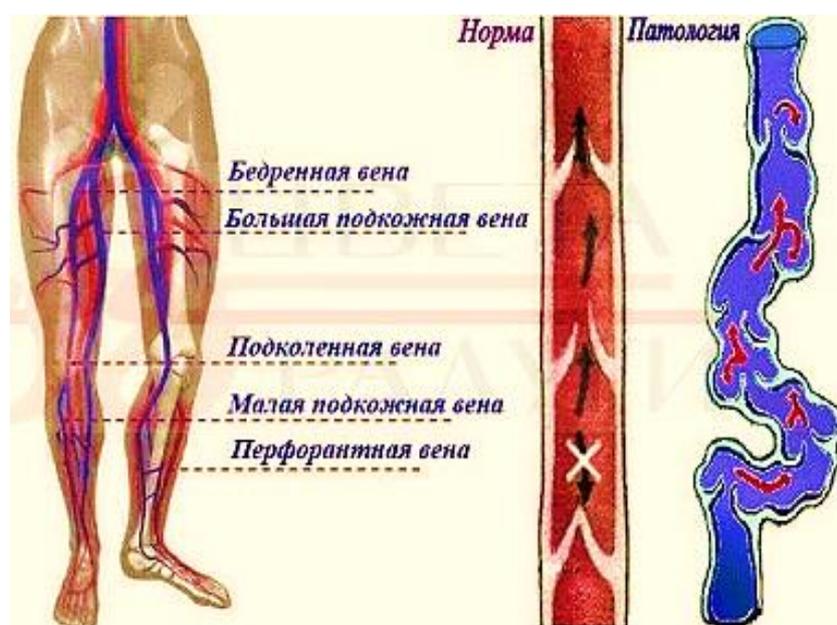


Рис. 44: Клапанный аппарат перфорантных вен: норма и патология

(<https://garininor1978.webnode.ru/news/varikoz-glubokikh-ven-nizhnikh-konechnostej-simptomy/>)

При варикозном расширении вен **повышение давления в венах приводит к недостаточности клапанов перфорантных вен**, в результате чего при мышечных сокращениях кровь под большим давлением поступает из глубокой системы в поверхностную. **Возникает локальная венозная гипертензия**, более выраженная в нижней трети голени, где перфорантные вены наиболее мощные. Повышение давления в поверхностных венах приводит к их расширению. В то же время **повышение давления в венозном отделе микроциркуляции приводит к появлению отеков** (при длительном повышении давления возникает индурация и пигментация кожи), а также к **открытию артериовенозных шунтов. Это вызывает значительное снижение кровотока в капиллярах, уменьшение перфузии, гипоксию тканей и возникновение язв.** В табл. 9 приведены степени ХВН.

Таблица 9

**Степень ХВН во взаимосвязи с патогенезом  
и клиническими проявлениями**

<i>Степени ХВН</i>	<i>Патогенез</i>	<i>Клиническая картина</i>
0	Функциональное изменение венозной стенки, расслабление дистальнее клапана → дефект клапана → изменение кровотока → стаз (застой) → венозная гипертензия и механическое сдавливание → нарушение трофики → увеличение проницаемости → воспалительная реакция	Клинических проявлений нет
1		Симптом тяжести в ногах
2		Отеки, стойкие отеки
3		Появление пигментации. Дерматиты, экземы, Липодерматосклероз. Варикозные язвы. Выпуклые вздувшиеся вены

При расширении венозных сосудов и формировании язв характерно образование тромбов.

**Основные цели фармакотерапии хронической венозной недостаточности вен нижних конечностей:**

- ❖ Устранение факторов риска через коррекцию образа жизни пациента;
- ❖ Улучшение флебогемодинамики в венозном бассейне;
- ❖ Нормализация функции венозной стенки (устранение отеков, тяжести, боли);
- ❖ Коррекция нарушений микроциркуляции, гемореологии и лимфотока (устранение судорожного синдрома).

**ГЕМОРРОЙ** – заболевание прямой кишки, при котором происходит расширение прямокишечного венозного сплетения. Заболеванием страдает до 80% взрослого населения. К предрасполагающим факторам развития заболевания относят:

- Дефицит пищевых волокон в пище;
- Запоры и натуживание при дефекации;
- Подъем тяжестей, беременность и роды;
- Сидячий образ жизни;
- Сердечная недостаточность;
- Портальная гипертензия и пр.

**Образованию геморроидальных узлов способствует застой венозной крови**, возникающий вследствие механических препятствий (твердый кал, его постоянное присутствие в ампуле прямой кишки) и отсутствия релаксации внутреннего сфинктера во время дефекации. Обратный ток венозной крови усугубляется открытием артериовенозных шунтов и спазмом прекапиллярных артериол. Это приводит к появлению боли и ректальных кровотечений. Выделяют наружные и внутренние формы геморроя.

**На клеточном уровне** наблюдается **гипоксия клеток эндотелия**, выстилающего внутреннюю поверхность геморроидальных вен, которая развивается вследствие длительного застоя крови в сосудах сплетений. **Повреждение эндотелия и активация эндотелиальных факторов** запускает каскад биохимических реакций, приводящих к развитию воспаления венозной стенки и **тромбозу вены**, с последующим ее **склерозированием и образованием узлов** в местах наибольшего повреждения.

Клинически геморрой проявляется следующими симптомами: выделение крови из заднего прохода и выпадении геморроидальных узлов, боль и анальный зуд.

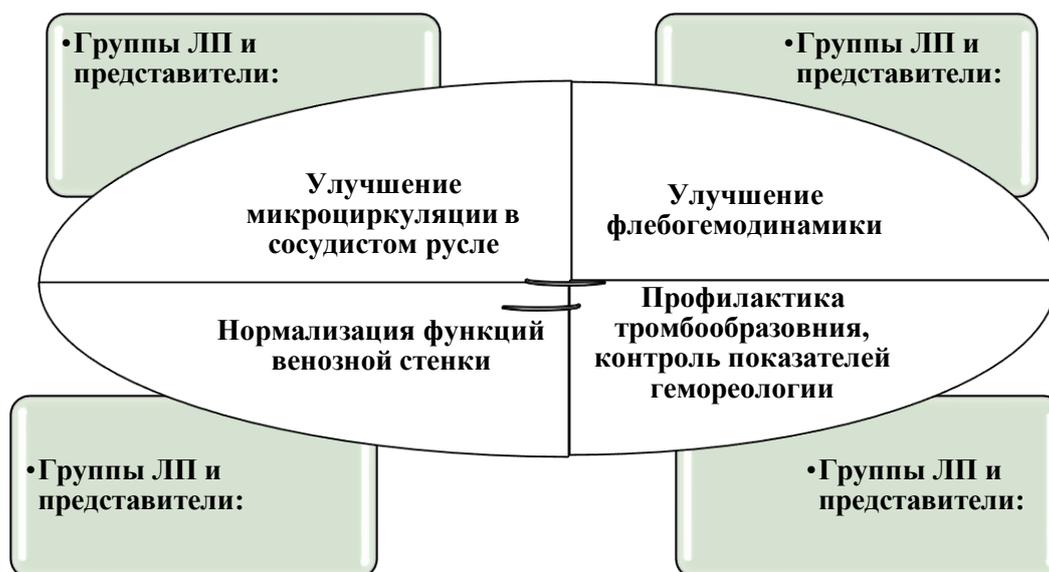
#### **Основные цели фармакотерапии геморроя:**

- ❖ *Нормализация процесса опорожнения кишечника и устранение запоров;*
- ❖ *Устранение нарушений венозного кровообращения путем улучшения микроциркуляции и улучшения кровотока в геморроидальных узлах;*
- ❖ *Улучшение качества жизни пациента через уменьшение болевого синдрома, купирование воспаления, предотвращение и остановку кровотечений.*

#### **Задания для самостоятельной работы**

##### **в рамках практического занятия:**

- Составьте матрицу использования разных групп ЛП в соответствии с целями терапии хронической венозной недостаточности вен нижних конечностей. Среди представителей групп выделите ЛП, имеющие больший уровень доказательности положительного влияния на течение заболевания



➤ Проведите сравнительный анализ ЛП флебопротекторов разных групп

Группа, представитель	Механизм влияния на поврежденную венозную стенку	Эффективность		Безопасность	
		Клинически значимые эффекты, уровень доказательности	Схема приема, длительность курса	Нежелательные реакции	Нежелательные взаимодействия
Диосмин ... и т.д.					

➤ Составьте матрицу применения ЛП разных групп для фармакотерапии геморроя. Укажите группы ЛП и рекомендованных представителей, обозначьте их основные клинически значимые эффекты и цель применения



*Выходной контроль по теме занятия: тестовые задания*

## **Занятие № 26: Фармакоэкономика и фармакоэкономический анализ. Формулярная система: понятие и назначение**

**Цель занятия:** сформировать представление о фармакоэкономике как практически направленной дисциплине, ее роли в системе медицинской и фармацевтической помощи населению, ее методах и инструментах

### **Задачи:**

- освоить основные понятия фармакоэкономики, ее задачи и направления практического использования;
- ознакомиться и освоить некоторые элементы фармакоэкономического анализа

### **Краткая теоретическая часть**

**ФАРМАКОЭКОНОМИКА** – это наука, изучающая в сравнительном плане соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни пациентов при различных схемах лечения или профилактики заболевания.

**Фармакоэкономика в практике здравоохранения – это мультидисциплинарный подход, базирующийся на доказательной медицине**, целью которого является обеспечение лиц, принимающих решение, полным объемом необходимой информации об **экономических последствиях использования лекарственных средств (ЛС) и их связи с соответствующими клиническими исходами**. При этом основополагающими принципами фармакоэкономики, в рамках которых происходит синтез информации, в дальнейшем направляемой лицами, принимающими решения, в области здравоохранения, являются:

- смещение фокуса в оценке использования ресурсов системы здравоохранения со стоимости самого лечения к стоимости результата лечения;
- наиболее полный учет затрат с позиции анализируемого уровня системы здравоохранения и рассматриваемой точки зрения участника системы здравоохранения;
- количественное определение фармакоэкономических показателей, основанное на доказательной медицине (использование достоверных данных об эффективности ЛС и статистического аппарата при расчете фармакоэкономических показателей).

Поиск путей оптимального использования ресурсов, направленных на функционирование системы здравоохранения, на сегодняшний день является всемирной проблемой. Это обусловлено выраженной диспропорцией между

ограниченными финансовыми ресурсами стран и постоянно увеличивающимися государственными затратами на медицинскую помощь населению.

***Факторы, способствующие росту затрат на здравоохранение:***

- старение населения;
- увеличение спектра и стоимости медицинских услуг и их территориальная недоступность;
- изменения в образе жизни населения, связанные с распространением факторов риска (курение, злоупотребление алкоголем) и социально обусловленных заболеваний;
- возрастание общеобразовательного и жизненного уровня населения, который требует предоставления полного спектра медицинских услуг в комфортных условиях;
- рост цен на лекарственные препараты и средства медицинской помощи;
- низкая платежеспособность части населения;
- недостаточный уровень работы системы здравоохранения (например, отсутствие профилактических мероприятий, направленных на предупреждение заболеваний и др.).

**Одним из подходов, позволяющих снизить и оптимизировать бюджетные затраты на здравоохранение, является проведение фармакоэкономических исследований, которое предусматривает определение оптимального варианта фармакотерапии или диагностики заболевания на основе одновременной оценки клинических результатов (эффективности и безопасности) и затратности альтернативных медицинских технологий.** При этом одна из технологий может быть связана с фармакотерапией, а другая, кроме фармакотерапии, может дополнительно включать иные лечебные подходы (например, массаж, физиотерапию).

В РФ разработаны общие подходы к клинико-экономическим исследованиям, они приняли статус официального нормативного документа (Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001–2002). В этом документе освещены общие принципы и подходы фармакоэкономического анализа.

**Фармакоэкономические исследования** представляют интерес не только для государства, но и для больного и других участников фармацевтического рынка (департаментов здравоохранения различного уровня, страховых компаний, фармацевтических и дистрибьюторских компаний, производителей ЛП, научных лабораторий, занимающихся разработкой новых лекарственных

средств, врачей). Такие исследования **позволяют определить пути решения таких вопросов, как снижение стоимости и срока лечения, количества случаев перехода заболевания в хроническую форму, количества побочных эффектов, повышение эффективности терапии.**

Фармакоэкономика способствует усилению роли специалиста фармацевтического профиля. Специалистам фармацевтического профиля, занятым отпускком ЛП в аптечных организациях, часто приходится проводить «интуитивный фармакоэкономический анализ», например, когда пациент, узнав о стоимости назначенных лекарств, просит заменить их более дешевыми, но эффективными: провизор, исходя из продолжительности курса лечения и учитывая содержание активного вещества в ЛП, а также кратность приема, может предложить приобрести другой препарат более выгодно. Стоимость упаковки предложенного провизором препарата может быть выше, чем препарата, выписанного врачом, но затраты на лечение оказываются заметно ниже. Другая сложная проблема, которую приходится решать сотрудникам аптек, заключается в следующем: врач назначает ЛП, указав его международное непатентованное название (МНН), который представлен на рынке несколькими торговыми названиями – препаратами как отечественного, так и зарубежного производства.

Фармакоэкономика является наукой на стыке экономики и медицины, изучающей клинические и экономические преимущества ЛП и схем лекарственной терапии. Оценивая экономические аспекты применения того или иного лекарственного препарата, следует принимать во внимание все элементы затрат – безотносительно к тому, к каким категориям эти затраты относятся. Так, например, применение какого-либо нового лекарства может увеличить смету расходов на ЛП, однако по прошествии времени его использование может дать экономию по другим бюджетным статьям. К ним может относиться снижение расходов на содержание пациентов в стационаре и ведение за ними врачебного наблюдения, что частично или полностью компенсирует упомянутый выше рост расходов на лекарственные препараты. Фармакоэкономика позволяет сравнить несколько альтернативных технологий лечения или несколько альтернативных ЛП с точки зрения их эффективности и отдаленных последствий их применения, например, влияния на продолжительность и качество жизни. Зачастую при принятии решения о закупке препарата оценивается его курсовая стоимость, но часто значительно большие затраты требуются не на лекарственную терапию, а на лечение побочных эффектов, реабилитацию, пребывание пациента в стационаре, а также на не прямые расходы – затраты на оплату больничных, пособий по инвалидности. Все эти возможные последствия анализирует фармакоэкономика.

*Она позволяет оценить не стоимость лекарства, а стоимость результата лечения.*

**Фармакоэкономический анализ – совокупность способов и приемов, позволяющих дать оценку экономических преимуществ при сравнении медицинских и фармацевтических объектов.** Фармакоэкономический анализ – это инструмент фармакоэкономического исследования, который позволяет **выявить затраты и преимущества медицинских технологий, получаемые при различном использовании ограниченных ресурсов.**

### *Методы фармакоэкономического анализа*

#### Основные методы:

- ✓ Анализ затраты – эффективность (Cost-effectiveness analysis – CEA)
- ✓ Анализ минимизации затрат (Cost-minimization analysis – CMA)
- ✓ Анализ затраты – полезность (Cost-utility analysis – CUA)
- ✓ Анализ затраты – выгода (Cost-benefit analysis – CBA)

#### Дополнительные методы:

- ✓ Анализ стоимости болезни (Cost of illness – COI)

**ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ:** Метод используется для **оценки альтернативных технологий**, при условии, что два или более метода вмешательства дают **различный уровень эффективности**, измеряемый в одинаковых единицах. Метод позволяет одновременно учесть и сопоставить расходы, эффективность и безопасность вмешательства. Одномоментно оценивает только один показатель эффективности.

**МИНИМИЗАЦИЯ ЗАТРАТ:** Метод используется для оценки альтернативных технологий, в том случае, когда все методы вмешательства имеют **одинаковый клинический эффект**. Анализ **выявляет наиболее экономный метод вмешательства.**

**ЗАТРАТЫ-ПОЛЕЗНОСТЬ:** Метод служит для определения эффективности медицинской помощи (вариант анализа «затраты – эффективность»). Используется для оценки альтернативных технологий с различным клиническим эффектом. **Результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности»**, при этом, наиболее часто используется интегральный показатель «сохраненные годы качественной жизни» (QALY).

**ЗАТРАТЫ-ВЫГОДА:** Метод используется для определения эффективности медицинской помощи при условии, что методы вмешательства дают **различный (неравноценный) клинический эффект**. Имеется возможность сравнивать экономическую эффективность различных программ с результатами, выраженными в

различных единицах (например, программу вакцинации против гриппа с программой закупки противовирусных ЛС для лечения гриппа). **Затраты и результаты вмешательств в этом анализе оцениваются в денежном выражении.**

**СТОИМОСТЬ БОЛЕЗНИ:** Метод используется для расчета затрат, связанных с лечением, профилактикой, реабилитацией заболевания без соотнесения с результатами (эффективностью) вмешательства, на этапах стационарного и амбулаторного лечения. Наиболее оправдан в рамках отдельных учреждений здравоохранения для определения затрат на медицинскую помощь.

Расходы государства на здравоохранение возрастают год от года. Задача повышения эффективности функционирования системы здравоохранения решается путем реструктуризации учреждений здравоохранения и широкого внедрения стационарозамещающих технологий. **Стандартизация медицинских технологий и внедрение формулярной системы позволяют конкретизировать гарантируемые объемы медицинской помощи и повысить качество медицинских услуг.**

**ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА** – это информационно-методологическая доктрина, целью которой является развитие социально ориентированного здравоохранения в условиях рыночной экономики. Говоря иными словами, формулярная система является системой разработки и внедрения формуляров (перечней, руководств) ЛП в целях повышения качества фармакологического лечения и оптимизации затрат на оказание медицинской помощи.

Формуляр – это ограниченный список ЛП, рекомендованный к применению в конкретной медицинской организации или на территории субъекта Российской Федерации. Формуляр носит ограничительный характер. Формулярный справочник (формулярное руководство, формуляр) – руководство по назначению (и отпуску) отобранных ЛП. Критерий оптимального соотношения стоимости и эффективности фармакотерапии – это необходимое условие включения ЛС в формуляры, финансируемые государством.

Формуляр следует отличать от **перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).** Перечень ЖНВЛП – это систематизированный перечень международных непатентованных наименований (МНН) ЛП, разрабатываемый и регулярно обновляемый Формулярным комитетом Министерства здравоохранения и социального развития РФ и утверждаемый Правительством РФ в целях обеспечения государственного регулирования цен на жизненно необходимые и важнейшие ЛП. Перечень ЖНВЛП утверждается Распоряжением Правительства Российской Федерации. Перечень ЖНВЛП носит, в отличие от формуляра, рекомендательный характер. Органы исполнительной власти, органы здравоохранения, меди-

цинские организации вправе самостоятельно определять объемы ЛП в соответствии с реальной потребностью в них медицинских организаций и конкретных больных.

*Формулярная статья ЛП представляет собой нормативный документ, содержащий стандартизированные по форме и содержанию сведения о применении лекарственного средства при определенном заболевании (синдроме), который разрабатывается в установленном порядке экспертами на основании сложившейся в России медицинской практики, с учетом международных требований, доказательств эффективности ЛП и фармакоэкономических обоснований, и утверждается в установленном порядке, в установленные сроки уполномоченным на то органом. В основе каждой формулярной статьи ЛП – типовая клинико-фармакологическая статья (ТКФС) Государственного реестра лекарственных средств.*

### **Проблемно-ориентированные ситуационные задачи для самостоятельной работы в рамках практического занятия**

**Задача 1.** Больному с определенным заболеванием предстоит прожить 20 лет. Известно, что 10 лет из них он проживет с качеством жизни 1,0, оставшиеся 10 лет – с качеством жизни 0,5. Рассчитайте показатель QALY в данном случае.

**Задача 2.** Препарат А стоит 2 тыс. рублей и излечивает 44% больных. Препарат Б стоит 3 тыс. рублей, но излечивает 68% больных. Применение какого препарата будет наиболее выгодным и оптимальным для эффективного экономического управления лечебным учреждением?

**Задача 3.** Препарат Х стоит 5 тыс. рублей на курс лечения и приводит к излечению 53% больных, препарат Z стоит 20 тыс. рублей на курс лечения и приводит к излечению 95% больных. Применение какого препарата будет экономически целесообразно?

**Задача 4.** С помощью фармакоэкономического метода анализа «затраты-эффективность» проведите сравнение двух альтернативных методов лечения больных, перенесших инфаркт миокарда. Для второго метода лечения определите стоимость дополнительной единицы эффективности. Сделайте вывод по результатам проведенных расчетов.

<b>Показатель</b>	<b>1 метод</b>	<b>2 метод</b>
Прямые затраты на лечение 1 пациента на протяжении года	<b>720 руб.</b>	<b>1800 руб.</b>
Снижение смертности на протяжении года	<b>с 30% до 25%</b>	<b>с 30% до 10%</b>

**Задача 5:** По результатам рандомизированных клинических исследований установлено, что эффективность антимикробной химиотерапии инфекций в хирургическом отделении составляет: для ЛП имипенем/циластатин – 83%, для ЛП меропенем – 96%, для ЛП цефотаксим в комбинации с метронидазолом – 75%, для ЛП левофлоксацин – 71,2%. Определите оптимальную схему антибиотикотерапии с фармакоэкономической точки зрения. При проведении анализа воспользуйтесь данными, приведенными в таблице.

<b>Прямые медицинские затраты, руб.</b>	<b>Имипенем/циластатин</b>	<b>Меропенем</b>	<b>Цефотаксим + метронидазол</b>	<b>Левифлоксацин</b>
Стоимость курса лечения исследуемым антибиотиком	<b>23173</b>	<b>16820</b>	<b>9360</b>	<b>16194</b>
Стоимость лечения дополнительным антибиотиком вне схемы	<b>2703</b>	<b>3477</b>	<b>121</b>	<b>93</b>
Стоимость лечения осложнений	<b>156</b>	<b>148</b>	<b>180</b>	<b>40</b>
Стоимость терапии побочных эффектов	<b>95</b>	<b>141</b>	<b>155</b>	<b>146</b>

## ИТОГОВОЕ КОНТРОЛЬНОЕ МЕРОПРИЯТИЕ (ЭКЗАМЕН)

**Цель:** осуществить промежуточный контроль уровня усвоения теоретической части дисциплины и оценить умение и навык ее применения для решения конкретных практически ориентированных задач

**Задачи:**

– сформировать навык самостоятельной подготовки к промежуточной аттестации, сформировать навык критического мышления и оценки собственных результатов по освоению учебной дисциплины

– выявить основные затруднения при изучении дисциплины, актуальные вопросы дисциплины, которые недостаточно освещены при ее изучении в рамках учебного плана.

Форма проведения: комплексный контроль: тестовые задания + проблемно-ориентированная ситуационная задача

Вариант проведения: письменный в пределах учебной аудитории

Время выполнения промежуточного контроля: 90 минут

*Техническое задание по выполнению задания промежуточного контроля*

1. Вариант промежуточного контроля состоит из заданий двух типов: тестовый блок и ситуационная задача.
2. Тестовый блок предполагает ответы на 30 вопросов с одним правильным ответом. За правильный ответ присваивается 1 балл. Общая сумма баллов по тестовой части составляет 30 баллов.
3. Ситуационная задача представлена модельной клинической ситуацией, которая касается обоснованной терапии лекарственными средствами из разных групп. В задаче представлен исходный вариант лекарственной терапии. Для ответа на ситуационную задачу необходимо проанализировать или обосновать применение тех или иных ЛП, раскрыть их основные клинически значимые эффекты в конкретной данной ситуации, привести или откорректировать схемы, проанализировать возможность взаимодействий в рамках полипрагмазии и пр.
4. К задаче сформулировано пять вопросов на которые необходимо дать развернутые ответы. За каждый верный и обоснованный ответ присваивается 2 балла. За всю ситуационную задачу максимально можно получить 10 баллов.
5. При подсчете общего количества баллов за промежуточный контроль складывается сумма баллов, полученная за тестовый блок и сумма баллов, полученная при анализе ситуационной задачи: максимальное количество баллов – 40, минимальное – 0, проходной балл – 20.

**ПЕРЕЧЕНЬ ЛП ДЛЯ ПОДГОТОВКИ  
К ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ ПО ДИСЦИПЛИНЕ  
«КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ»**

1. Фармакотерапия артериальной гипертензии: клиническая фармакология ЛП, используемых для фармакотерапии артериальной гипертензии
  - 1.1.  $\beta$ -адреноблокаторы: **пропранолол, карведилол, атенолол, бисопролол, метопролол, небиволол**
  - 1.2. блокаторы кальциевых каналов: **амлодипин, нифедипин, лерканидипин**
  - 1.3. ингибиторы АПФ: **каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл**
  - 1.4. блокаторы рецепторов АТ-II: **лозартан, валсартан, кандесартан, телмисартан, ирбесартан**
  - 1.5. диуретики: **гидрохлоротиазид, фуросемид, индапамид, торасемид**
  - 1.6. гипотензивные препараты центрального действия: **моксонидин**
  - 1.7. лекарственные препараты в комбинациях: **амлодипин+валсартан, амлодипин+лизиноприл, лизиноприл+гидрохлоротиазид, периндоприл+индапамид, рамиприл+гидрохлоротиазид, лозартан+гидрохлоротиазид, эналаприл+гидрохлоротиазид**
2. Фармакотерапия ишемической болезни сердца: клиническая фармакология ЛП, используемых для фармакотерапии ишемической болезни сердца
  - 2.1.  $\beta$ -адреноблокаторы: **пропранолол, карведилол, атенолол, бисопролол, метопролол, небиволол**
  - 2.2. блокаторы кальциевых каналов: **верапамил, дилтиазем**
  - 2.3. нитраты и нитратоподобные: **нитроглицерин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат, молсидомин, ранолазин**
  - 2.4. ингибиторы  $I_f$  – каналов: **ивабрадин**
  - 2.5. кардиоцитопротекторы: **триметазидин, этилметилгидроксипиридина сукцинат**
  - 2.6. антиагреганты: **ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, апиксабан, ривароксабан, тикагрелор**
  - 2.7. гиполипидемические средства: **аторвастатин, розувастатин, симвастатин, фенофибрат, омакор**
3. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности: клиническая фармакология ЛП, используемых для фармакотерапии хронической сердечной недостаточности

- 3.1. ингибиторы АПФ: **каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл**
- 3.2. блокаторы рецепторов АТ-II: **лозартан, валсартан, кандесартан, телмисартан, ирбесартан**
- 3.3.  $\beta$ -адреноблокаторы: **карведилол, бисопролол, метопролол, небиволол**
- 3.4. диуретики: **гидрохлоротиазид, фуросемид, индапамид, торасемид, ацетазоламид**
- 3.5. антагонисты альдостерона: **спиронолактон, эплеренон**
- 3.6. сердечные гликозиды: **дигоксин**
- 3.7. лекарственные препараты в комбинациях: **амлодипин+валсартан, амлодипин+лизиноприл, лизиноприл+гидрохлоротиазид, периндоприл+индапамид, рамиприл+гидрохлоротиазид, лозартан+гидрохлоротиазид, эналаприл+гидрохлоротиазид, амлодипин+аторвастатин, сакубитрил+валсартан**
- 3.8. антиаритмические средства разных групп: **пропафенон, соталол, верапамил, дилтиазем, амиодарон**
4. Фармакотерапия заболеваний бронхолёгочной системы: клиническая фармакология ЛП, используемых для фармакотерапии заболеваний бронхолёгочной системы
  - 4.1. противовирусные средства: **римантадин, осельтамивир, интерфероны, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, умифеновир**
  - 4.2. антибактериальные средства: **амоксциллин, амоксицилина клавуланат, феноксиметилпенициллин, цефтриаксон, цефуроксим аксетил, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин**
  - 4.3. топические антисептические средства: **амбазон, повидон-йод, гексэтидин, бензидамин**
  - 4.4. противокашлевые средства центрального и периферического действия: **кодеин, глауцин, бутамират, преноксадиазин**
  - 4.5. отхаркивающие средства: **амброксол, бромгексин, ацетилцистеин, карбоцистеин**
  - 4.6. сосудосуживающие средства: **нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин, тетризолин, фенилэфрин**
  - 4.7. обезболивающие и жаропонижающие средства: **ацетилсалициловая кислота, парацетамол, ибупрофен; комбинированные средства для купирования лихорадочного синдрома: парацетамол+фенилэфрин+аскорбиновая кислота, ибупрофен+парацетамол**

- 4.8. иммунокорректоры: **инозин пранобекс, имудон, ИРС-19, бронхомунал, исмиген, кагоцел, тилорон, ликопад, полиоксидоний**
- 4.9.  $\beta$ -адреномиметики: **сальбутамол, тербуталин, формотерол, сальметерол**
- 4.10. м-холинолитики: **ипратропия бромид, тиотропиум бромид, гликопиррония бромид**
- 4.11. ингаляционные глюкокортикостероиды: **беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, мометазон**
- 4.12. лекарственные препараты в комбинациях: **фенотерол+ипратропия бромид, будесонид+формотерол, флутиказона пропионат+сальметерол**
- 5. Фармакотерапия заболеваний желудочно-кишечного тракта: клиническая фармакология ЛП, используемых для фармакотерапии заболеваний желудочно-кишечного тракта
  - 5.1. антациды: **кальция карбонат+магния карбонат, алгедрат+магния гидроксид, алюминия фосфат, альгинаты**
  - 5.2. блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов: **фамотидин**
  - 5.3. ингибиторы протонной помпы: **омепразол, эзомепразол, рабепразол, пантопразол**
  - 5.4. антихеликобактерные средства: **висмута трикалия дицитрат, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол**
  - 5.5. гастроцитопротекторы: **висмута трикалия дицитрат**
  - 5.6. спазмолитические средства: **гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, мебеверин, дротаверин**
  - 5.7. прокинетики: **домперидон, метоклопрамид, тримебутин**
  - 5.8. противовирусные средства: **ламивудин, рибавирин, ПЭГ-интерфероны, энтекавир**
  - 5.9. гепатопротекторы: **эссенциальные фосфолипиды, эссенциальные фосфолипиды в комбинациях, адеметионин, орнитин, урсодезоксихолевая кислота, тиоктовая кислота, цитофлавин, витамин Е**
  - 5.10. ферментные средства: **панкреатин, панкреатин в комбинациях**
  - 5.11. антидиарейные средства и сорбенты: **лоперамид, смектит диоктаэдрический, кремния диоксид коллоидный, полиметилсилоксана полигидрат**
  - 5.12. слабительные средства: **лактолоза, макрогол, магния сульфат, натрия пикосульфат, бисакодил**

6. Фармакотерапия заболеваний обмена веществ и эндокринной системы: клиническая фармакология ЛП, используемых в фармакотерапии обмена веществ и эндокринной системы
  - 6.1. **инсулины: ультракороткого, короткого, среднего и длительного действия, инсулины двухфазного действия**
  - 6.2. **пероральные антидиабетические средства: глибенкламид, гликлазид, метформин, репаглинид, лираглутид, вилдаглиптин, антидиабетики в комбинациях**
  - 6.3. **средства для лечения остеопороза: кальцитонин, комбинации эстроген+гестаген, колекальциферол, альфакальцидол**
  - 6.4. **средства для лечения заболеваний щитовидной железы: калия йодид, левотироксин натрия, тиамазол**
  - 6.5. **средства для купирования метаболического синдрома и лечения ожирения: сибутрамин в комбинации, орлистат, метформин, лираглутид**
7. Фармакотерапия заболеваний почек и мочевыводящих путей: клиническая фармакология ЛП, используемых для фармакотерапии заболеваний почек и мочевыводящих путей
  - 7.1. **антибактериальные средства: амоксициллина клавуланат, левофлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, фосфомицина трометамол, ко-тримаксазол, уро-ваксом, нитрофурантоин, фуразидин**
  - 7.2. **противовоспалительные средства растительного происхождения: листья брусники, листья толокнянки, плоды можжевельника, трава хвоща полевого, травы эрвы шерстистой, листья ортосифона тычиночного, комбинированные растительные средства на их основе**
  - 7.3. **средства, влияющие на обмен мочевой кислоты: аллопуринол**
  - 7.4. **глюкокортикостероиды: преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон**
8. Фармакотерапия заболеваний центральной и периферической нервной системы: клиническая фармакология ЛП, используемых для фармакотерапии заболеваний центральной и периферической нервной системы
  - 8.1. **средства для лечения болевых синдромов: суматриптан, эрготамин в комбинации, габапентин, парацетамол, ибупрофен, напроксен, кеторолак**
  - 8.2. **антидепрессанты: амитриптилин, флуоксетин**

- 8.3. **транквилизаторы: диазепам, медазепам, тофизопам, гидроксизин, тетраметилтетраазабициклооктандион, фабомотизол**
- 8.4. **снотворные средства: нитразепам, доксиламин, мелатонин**
- 8.5. **противоэпилептические средства: карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, этосуксимид, габапентин, топирамат, фенобарбитал**
- 8.6. **средства нейрометаболического действия: глицин, аминалон, пикамилон, пирацетам, аминоксалициловая кислота**
- 8.7. **средства растительного происхождения для купирования невротических расстройств: женьшень, элеутерококк, левзея, родиола розовая, валериана, пассифлора, гингко билоба и комбинированные средства на их основе**
- 9. **Фармакотерапия заболеваний суставов: клиническая фармакология ЛП, используемых для фармакотерапии заболеваний суставов**
  - 9.1. **нестероидные противовоспалительные средства: неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, ибупрофен, диклофенак, ацеклофенак, кетопрофен, декскетопрофен, мелоксикам, нимесулид, эторикокиб, целекоксиб**
  - 9.2. **глюкокортикостероиды: преднизолон, дексаметазон**
  - 9.3. **миорелаксанты: тизанидин, толперизон**
  - 9.4. **хондропротекторы: хондроитина сульфат, глюкозамин**
  - 9.5. **комбинированные средства: тиамин хлорид+пиридоксин гидрохлорид+цианокобаламин+лидокаин гидрохлорид; толперизон+лидокаин гидрохлорид**

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Анемии*: железодефицитная, В<sub>12</sub>-дефицитная и анемия хронических заболеваний/Информационное письмо для врачей-гематологов, терапевтов, врачей-интернов и врачей – ординаторов. Ростов н/Д., 2013. 20 с.
2. *Артериальная гипертензия у взрослых* // Клинические рекомендации: Разработчик Российское кардиологическое общество, год утверждения 2020. 136 с.
3. *Барканова О.Н.* Современные взгляды на антибактериальную терапию неосложненных инфекций мочевыводящих путей // В помощь практическому врачу. 2012. Вып. 4 (44). С. 108–113.
4. *Бронхиальная астма* // Клинические рекомендации МЗ РФ, год утверждения 2021. 118 с.
5. *Европейские* принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике / Т. Дж. Стайнер и соавт. Практическое руководство для врачей; пер. с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой; науч. ред.: В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. М.: ООО «ОГГИ.РП», 2010. 56 с.
6. *Жировая болезнь печени: современный патогенетический подход к терапии* / В.М. Махов, Т.В. Володина, А.С. Панферов // Медицинский совет. 2014. № 9. С.76–82.
7. *К 110-летию* открытия ренина. Битва титанов: ингибиторы АПФ и сартаны / Малай, А.Н. Мирошниченко, Б.В. Шарыкин, В.В. Конуровский // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. № 4. С.85–92.
8. *Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени* Европейская ассоциация по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver; EASL), Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes; EASD) и Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity; EASO) // Journal of Hepatology. 2016. Vol. 64. P. 1388–1402.
9. *Клинические рекомендации* // Флебология. 2021. Т. 16, № 1. С. 45–69.
10. *Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н.* Краткие положения национальных рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Альманах клинической медицины. 2014. № 33. С.15–22.
11. *Ливзан М.А., Лялюкова Е.А.* Алкогольная болезнь печени: современные аспекты диагностики и лечения // Медицинский совет. 2014. № 13. С. 49–53.

12. *Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение* / Е.А. Черкашина, Л.В. Петренко, А.Ю. Евстигнеева // Ульяновский медико-биологический журнал. 2014. № 1. С. 35–46.
13. *Основы доказательной медицины: учеб. пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей* / под общ. ред. академика РАМН, проф. Р.Г. Оганова. М.: Силицея-Полиграф, 2010. 136 с.
14. *Основы фармакоэкономики: пособие* / М.Р. Конорев, Н.Ю. Лескова, А.А. Солкин (под ред. М.Р. Конорева). Витебск: ВГМУ, 2020. 100 с.
15. *Остроумова О.Д., Голобородова И.В.* Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QT (Обзор) // CONSILIUM MEDICUM. 2019. Т. 21, № 10.
16. *Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых* // Клинические рекомендации МЗ РФ, год утверждения 2021. 65 с.
17. *Полунина Т.Е.* Современная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Медицинский совет. 2011. № 14. С.82–86.
18. *Родичкин П.В., Шаламанов Н.С.* Клиническая фармакология хондропротекторов (Обзор) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012. Т. 10(3). С.18–27.
19. *Романенко В.В., Романенко З.В.* Ингибиторы АПФ – препараты первой линии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Обзор) // Международные обзоры: Клиническая практика и здоровье. 2014. № 3. С. 5–25.
20. *Сахарный диабет 2 типа у взрослых* // Клинические рекомендации МЗ РФ, год утверждения 2019. 228 с.
21. *Семенова И.В., Понежева Ж.Б.* Современные принципы терапии хронических гепатитов различной этиологии (Обзор) // АрхивЪ внутренней медицины. 2015. № 6 (26). С.14–20.
22. *Современный взгляд на проблему лечения гломерулонефритов* / Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Айдаров З.А. // The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium». 2017. Vol. 19, № 12. P. 25–36.
23. *Спектр фармакологических эффектов антител к белку S100 в релизактивной форме и механизмы их реализации* / Г.Р. Хакимова, Т.А. Воронина, Ю.Л. Дугина, И.А. Эртузун, О.И. Эпштейн // Журнал неврологии и психиатрии. 2016. № 4. С.100–113.
24. *Стабильная ишемическая болезнь сердца* // Клинические рекомендации МЗ РФ, год утверждения 2020. 114 с.

25. Трисветова Е.Л. Новые антиишемические средства в лечении стабильной стенокардии (Обзор) // Медицинские новости. 2014. № 6. С.11–13.
26. *Фармакоэкономика: учеб. пособие* / Г. Н. Андрианова, А. А. Каримова, Ф. И. Бадаев; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2017. 196 с.
27. *Фаизова Л.П.* Современные подходы к терапии хронического панкреатита // Консилиум. Гастроэнтерология: ноябрь, 2015. № 9 (139). С. 13–16.
28. *Филатова Е.Г.* Профилактическая терапия мигрени: от клинических рекомендаций к клинической практике // Консилиум. Неврология: январь–февраль, 2018. № 1 (161). С. 26–29.
29. *Филлипенко Н.Г., Поветкин С.В.* Алгоритмы антиаритмической терапии. Курск: КГМУ, 2008. 109 с.
30. *Хроническая обструктивная болезнь легких* // Клинические рекомендации МЗ РФ, год утверждения 2021. 91 с.
31. *Хроническая сердечная недостаточность* // Клинические рекомендации МЗ РФ, год утверждения 2020. 155 с.
32. *Хронический пиелонефрит у взрослых* // Клинические рекомендации МЗ РФ, год утверждения 2016. 32 с.
33. *Язвенная болезнь* // Клинические рекомендации: Разработчик клинических рекомендаций Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество колоректальных хирургов, год утверждения: 2019. 37 с.
34. *Медицинская энциклопедия*. URL: <https://medportal.ru/enc/> (Дата обращения: 27.05.2023)
35. *Энциклопедия лекарств*. URL: <https://www.rlsnet.ru/> (Дата обращения: 27.05.2023)
36. *Справочник лекарственных средств*. URL: <https://www.vidal.ru/> (Дата обращения: 27.05.2023)
37. *Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник, 3-е издание дополн. и перераб.*, М.: ГОЭТАР-медиа, 2012. URL: <http://bmfk-birsk.ru/about/book/klinfarm.pdf> (Дата обращения: 20.04.2023)
38. *Стандарты медицинской помощи*. URL: <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=standarts3> (Дата обращения: 20.04.2023)
39. *Кокрановская Библиотека*. URL: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html> (Дата обращения: 20.04.2023)

*Учебное издание*

**Луткова** Татьяна Александровна

## **Клиническая фармакология**

Учебное пособие

Редактор *Е. В. Шумилова*

Корректор *В. Е. Пирожкова*

Компьютерная верстка: *Т. А. Луткова*

---

Объем данных 5,17 Мб

Подписано к использованию 26.12.2023

---

Размещено в открытом доступе

на сайте [www.psu.ru](http://www.psu.ru)

в разделе НАУКА / Электронные публикации  
и в электронной мультимедийной библиотеке ELiS

Управление издательской деятельности  
Пермского государственного  
национального исследовательского университета  
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15