федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Клинический институт детского
здоровья имени Н.Ф. Филатова

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

Методические материалы по дисциплине:

Клиническая фармакология

основная профессиональная образовательная программа высшего профессионального образования - программа специалитета

33.05.01 - Фармация

Тестовые задания для прохождения промежуточной аттестации

1.	ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН «ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» ОТ 12 АПРЕЛЯ 2010 № 61 РЕГУЛИРУЕТ ПОРЯДОК А. **государственной регистрации ЛС** Б. выписывания рецептов на наркотические ЛС В. выписывания рецептов на ЛС для льготных категорий пациентов Г. порядок применения 5 и более ЛС одномоментно
2.	ПОРЯДОК НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОКАЗАНИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ РЕГУЛИРУЕТ А. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 № 61 ФЗ **Б. приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 ноября 2021 №1094 н** В. порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология» Г. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ
3.	ПОРЯДОК И СРОКИ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, ИХ ПЕРЕСМОТРА УТВЕРЖДАЕТ А. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 № 61 ФЗ **Б. приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 №103н** В. Распоряжение Правительства РФ от 23 декабря 2021 г. No 3781-р Г. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ
4.	ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЕН А. Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 № 61 ФЗ Б. приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 №103н В. Распоряжением Правительства РФ от 12 октября 2019г. No 2406-р Г. Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ
5.	ПРИ ОКАЗАНИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ ОДНОВРЕМЕННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ОДНОМУ ПАЦИЕНТУ ПЯТИ И БОЛЕЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕЧЕНИЕ ОДНИХ СУТОК НЕОБХОДИМО А. согласование с заведующим отделением Б. согласование с заместителем главного врача по медицинской части В. согласование с врачом-клиническим фармакологом **Г. решение врачебной комиссии**
6.	ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ ОДНОВРЕМЕННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ОДНОМУ ПАЦИЕНТУ ПЯТИ И БОЛЕЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕЧЕНИЕ ОДНИХ СУТОК НЕОБХОДИМО А. решение врачебной комиссии Б. согласование с заместителем главного врача по медицинской части **В. согласование с заведующим отделением, а также, при наличии, с врачом-клиническим фармакологом** Г. согласование с заведующим аптекой

7.	ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОТИРОКСИНА У БОЛЬНОГО С ГИПОТИРЕОЗОМ ЯВЛЯЕТСЯ А. симптоматической фармакотерапией Б. патогенетической фармакотерапией В. профилактическойфармакотерапией **Г. заместительной фармакотерапией**
8.	ПРИМЕНЕНИЕ ГОРМОНОВ У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ АДДИСОНА ЯВЛЯЕТСЯ А. блокирующей фармакотерапией Б. патогенетической фармакотерапией В. фармакодинамической фармакотерапией **Г. заместительной фармакотерапией**
9.	ПРИМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНА У БОЛЬНОГО С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА ЯВЛЯЕТСЯ А. симптоматической фармакотерапией Б. патогенетической фармакотерапией В. этиотропной фармакотерапией **Г. заместительной фармакотерапией**
10.	ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭТО РАЗДЕЛ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ, ИЗУЧАЮЩИЙ А. влияние генетических особенностей пациентов на фармакологический ответ Б. механизм действия, локализация действия, виды действия **В. процессы всасывания, распределения, биотрансформации, выведения лекарственных средств** Г. влияние ЛС на геном человека
11.	ФАРМАКОДИНАМИКА ЭТО РАЗДЕЛ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ, ИЗУЧАЮЩИЙ А. влияние генетических особенностей пациентов на фармакологический ответ **Б. механизм действия, локализацию и виды действия ЛС** В. процессы всасывания, распределения, биотрансформации, выведения ЛС Г. влияние ЛС на геном человека
12.	ПРИМЕНЕНИЕ АМОКСИЦИЛЛИНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ ЯВЛЯЕТСЯ ФАРМАКОТЕРАПИЕЙ А. симптоматической Б. этиотропной **В. эмпирической** Г. заместительной
13.	КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ/РУКОВОДСТВА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ МЕДИЦИНС АССОЦИАЦИЙ СОСТАВЛЯЮТСЯ НА ОСНОВЕ ПРИНЦИПОВ **А. доказательной медицины** Б. персонализированной медицины В. трансляционной медицины Г. паллиативной медицины
14.	ОФИЦИАЛЬНЫМ ИСТОЧНИКОМ ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ ЯВЛЯЕТСЯ А. информация на сайте Европейского медицинского агенства Б. статья из справочника «Реестр лекарственных средств России» В. статья из справочника «Лекарственные средства» под редакцией М.Д. Машковского **Г. инструкция по медицинскому применению на сайте Государственного реестра лекарственных средств**

15.	РАЗДЕЛ «ФАРМАКОДИНАМИКА» ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА СОДЕРЖИТ ИНФОРМАЦИЮО А. метаболизме ЛС **Б. механизме действия ЛС** В. межлекарственных взаимодействиях Г. способе применения ЛС
16.	РАЗДЕЛ «ФАРМАКОКИНЕТИКА» ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА СОДЕРЖИТ ИНФОРМАЦИЮ О **А. процесах элиминации ЛС** Б. механизме действия ЛС В. межлекарственных взаимодействиях Г. нежелательных реакциях
17.	ИНФОРМАЦИЯ ИЗ РАЗДЕЛА ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ» НЕОБХОДИМА ДЛЯ А. контроля эффективности **Б. контроля безопасности** В. выбора режима дозирования при наличии у пациента почечной дисфункции Г. выписки рецепта
18.	НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «OFF LABEL» ОЗНАЧАЕТ ПРИМЕНЕНИЕ А. с отклонением от клинических рекомендаций Б. для повышения эффективности другого лекарственного средства **В. по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами или не упомянутым в инструкции по применению** Г. не зарегистрированного в Российской Федерации препарата
19.	ПРОМЕЖУТОК ВРЕМЕНИ, НЕОБХОДИМЫЙ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ РАВНОВЕСНОГО СОСТОЯНИЯ (РАВНОВЕСНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ), ОБЫЧНО РАВЕН А. одному периоду полувыведения Б. двум периодам полувыведения **В. пяти периодам полувыведения** Г. шести периодам полувыведения
20.	О ХОРОШЕМ ПРОНИКНОВЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ТКАНИ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ А. большая степень связи с белками плазмы **Б. большой объем распределения** В. низкий объем распределения Г. общий клиренс
21.	ИЗОФЕРМЕНТОМ ЦИТОХРОМА Р450, КОТОРЫЙ МЕТАБОЛИЗИРУЕТ 40% ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЕТСЯ А. **CYP 3A4** **Б.** CYP 2C9 В. CYP 1A2 Г. CYP 2C19
22.	ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ КРИВАЯ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ЗАВИСИМОСТЬ **А. концентрации препарата в крови от времени** Б. скорости выведения препарата от времени В. метаболизма ЛС от времени Г. частоты развития НПР от максимальной концентрации ЛС в плазме крови

23.	В ПОНЯТИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ВХОДИТ СРАВНИТЕЛЬНАЯ **А. фармакокинетика оригинального/ референтного и воспроизведенного/генерического препаратов** Б. фармакодинамика оригинального/референтного и воспроизведенного/генерического препаратов В. переносимость оригинального/референтного и воспроизведенного/генерического препаратов Г. безопасность оригинального/референтного и воспроизведенного/генерического препаратов
24.	РАЗЛИЧИЯ В ДОЗАХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ И ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ МОГУТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕНЫ А. активной секрецией ЛС почками Б. влиянием пищи на всасывание ЛС В. высоким связыванием ЛС с альбуминами крови **Г. низкой биодоступностью**
25.	ПРИ ГИПОАЛЬБУМИНЕМИИ НЕОБХОДИМО ПРОВОДИТЬ КОРРЕКЦИЮ ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТСЯ С БЕЛКА ПЛАЗМЫ КРОВИ А. 0–20% Б. 20–40% В. 40–60% **Г. > 90%**
26.	Р-ГЛИКОПРОТЕИН ВЫПОЛНЯЕТ ФУНКЦИЮ **А.** транспортного белка плазмы Б. фермента биотрансформации фазы I В. фермента биотрансформации фазы II Г. **транспортного мембранного белка**
27.	КАПТОПРИЛ ЯВЛЯЕТСЯ ИНГИБИТОРОМ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕ КОТОРЫЙ МОЖЕТ ПРИМЕНЯТЬСЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ ИЗ-ЗА А. метаболизма в печени под действием CYP2D6 при пероральном применении **Б. короткого времени достижения максимальной концентрации в плазме крови при сублингвальном применении** В. наличия эффекта первого прохождения через печень Г. отсутствия сродства к Р-гликопротеину
28.	БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОР АТЕНОЛОЛ МОЖЕТ НАЗНАЧАТЬСЯ БОЛЬНЫМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ВСЛЕДСТВИЕ ТОГО, ЧТО А. является кардиоселективным β-адреноблокатором Б. имеет длительный период выведения **В. не подвергается метаболизму в печени и выводится в неизмененном виде почками** Г. обладает гепатопротекторным эффектом
29.	ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МОЖЕТБЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАН ДЛЯ РАСЧЕТА А. поддерживающей дозы ЛС **Б. нагрузочной дозы ЛС** В. суточной дозы ЛС Г. курсовой дозы ЛС

30.	ДЛЯ РАСЧЕТА НАГРУЗОЧНОЙ ДОЗЫ ИСПОЛЬЗУЮТ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПАРАМЕТР А. период полувыведения **Б. объем распределения** В. почечный клиренс Г. биодоступность
31.	КОРРЕКЦИЯ ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВКЛЮЧАЕТ ВСЕ. КРОМЕ **А. увеличения суточной дозы** Б. снижения суточной дозы В. уменьшения разовой дозы Г. увеличения интервала между приемом препарата
32.	ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИНИМАЛЬНОЙ РАВНОВЕСНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЗАБОР КРОВИ ПАЦИЕНТА НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ А. сразу после приема очередной дозы препарата **Б. перед приемом очередной дозы препарата** В. через 2 часа после приема очередной дозы препарата Г. в любое время на фоне применения препарата
33.	ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОЙ РАВНОВЕСНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЗАБОР КРОВИ ПАЦИЕНТА НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ А. перед введением очередной дозы препарата Б. **сразу после окончания введения очередной дозы препарата** В. через 2 часа после введения очередной дозы препарата Г. через пять периодов полувыведения после отмены препарата
34.	ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ ВАНКОМИЦИНА ПРОВОДИТСЯ НЕ РАНЕЕ, ЧЕМ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ А. 2 доз препарата Б. 3 доз препарата **В. 4 доз препарата** Г. 5 доз препарата
35.	ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ ОТБОРА КРОВИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПИКОВОЙ РАВНОВЕСНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ВАНКОМИЦИНА ЦЕЛЕСООБРАЗНО ПРОВОДИТЬ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ИНФУЗИИ ЧЕРЕЗ **А. 1 час** Б. 2 часа В. 3 часа Г. 6 часов
36.	ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ ОТБОРА КРОВИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ОСТАТОЧНОЙ РАВНОВЕСНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ВАНКОМИЦИНА ЦЕЛЕСООБРАЗНО ПРОВОДИТЬ **А. непосредственно перед введением очередной дозы** Б. непосредственно после введения очередной дозы В. через 3 часа после завершения инфузии Г. через 6 часов после завершения инфузии

37.	СМЕРТНОСТЬ И ЧИСЛО ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МОЖЕТ БЫТЬ УМЕНЬШЕНЫ ПРИ ДОСТИЖЕНИИ КОНЦЕНТРАЦИЙ ДИГОКСИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ А. 0,2–0,4 нг/мл **Б. 0,5–0,9 нг/мл** В. 1–1,5 нг/ мл Г. 1,6–2,0 нг/мл
38.	ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ОПТИМАЛЬНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ДИГОКСИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ СОСТАВЛЯЕТ А. 2,1 - 4,0 нг/мл **Б. 0,8 - 1,1 нг/мл** В. 4,5 - 8,0 нг/мл Г. 8,5 - 12,0 нг/мл
39.	ОТБОР ПРОБ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАВНОВЕСНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ДИГОКСИНА В ПЛАЗМЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНО ПРОВОДИТЬ ПОСЛЕ НАЧ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА ЧЕРЕЗ А. 3–4 дня Б. 5–6 дней **В. 7–10 дней** Г. 11–14 день
40.	ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ИНТОКСИКАЦИЮ СЕРДЕЧНЫМ ГЛИКОЗИДОМ ВЗЯТИЕ КРОВИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ДИГОКСИНА ЦЕЛЕСООБРАЗНО ПРОВОДИТЬ А. сразу после приема препарата Б. через 6 часов после приема препарата В. через 8 -12 часов после приема препарата **Г. при появлении симптомов интоксикации**
41.	НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ТИПА А ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ **А. обусловлены фармакологическими свойствами ЛС и зависят от дозы** Б. непредсказуемые, аллергические и не зависят от дозы В. развиваются при длительной терапии (привыкание, зависимость, синдром отмены) Г. возникают отсрочено (тератогенность, мутагенность, канцерогенность)
42.	НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ТИПА В ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВСЕМИРН ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ А. обусловлены фармакологическими свойствами ЛС и зависят от дозы **Б. непредсказуемые, аллергические и не зависят от дозы** В. развиваются при длительной терапии (привыкание, зависимость, синдром отмены) Г. возникают отсрочено (тератогенность, мутагенность, канцерогенность)
43.	СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА ОТНОСЯТ К НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПОБОЧНЫМ РЕАКЦИЯМ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТИПА А. A **Б. B** В. C Г. D

44.	ДЛЯ СИНДРОМА ЛАЙЕЛЛА ВСЕ УТВЕРЖДЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ ВЕРНЫМИ, КРОМЕ А. развивается после приема лекарственного препарата Б. относится к неблагоприятным побочным реакциям по классификации ВОЗ к типу В В. является вариантом токсического эпидермального некролиза **Г. характерно повреждение менее 30% кожных покровов**
45.	СИНДРОМ СТИВЕНСА–ДЖОНСОНА ОТНОСЯТ К НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПОБОЧНЫМ РЕАКЦИЯМ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТИПА А. A **Б. B** В. C Г. D
46.	ДЛЯ СИНДРОМА СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА ВСЕ УТВЕРЖДЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ ВЕРНЫМИ, КРОМЕ А. развивается после приема лекарственного препарата Б. относится к неблагоприятным побочным реакциям по классификации ВОЗ к типу В В. является вариантом токсического эпидермального некролиза **Г. характерно повреждение менее 10% кожных покровов**
47.	КАКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ МОГУТ БЫТЬ ПРИЧИНОЙ ТОКСИЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЗА А. парацетамол **Б. аллопуринол** В. метопролол Г. маннитол
48.	СИНДРОМ ОТМЕНЫ ОТНОСЯТ К НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПОБОЧНЫМ РЕАКЦИЯМ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТИПА А. B Б. C В. D **Г. E**
49.	СИНДРОМ ОТМЕНЫ МОЖЕТ РАЗВИВАТЬСЯ ПОСЛЕ РЕЗКОГО ПРЕКРАЩЕНИЯ ПРИЕМА А. амлодипина Б. эналаприла **В. фамотидина** Г. амиодарона
50.	ТЕРАТОГЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ОТНОСЯТ К НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПОБОЧНЫМ РЕАКЦИЯМ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТИПА А. A Б. B В. C **Г. D**
51.	ПРИ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ КОНЦЕНТРАЦИЯ ОДНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ДРУГОГО А. повышается Б. изменения зависят от функции печени В. снижается **Г. не изменяется**

52.	МОЖНО ИЗБЕЖАТЬ МЕЖЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ АБСОРБЦИИ, РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ПО МЕХАНИЗМУ ОБРАЗОВАНИЯ НЕВСАСЫВАЮЩИХСЯ ХЕЛАТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ИНТЕРВАЛОМ В А. 30 минут Б. 1 час **В. ≥2 часов** Г. ≥ 12 часов
53.	БИОДОСТУПНОСТЬ ДИГОКСИНА, МЕТАБОЛИЗИРУЮЩЕГОСЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА, ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С АНТИБИОТИКАМИ ШИРОКОГО СПЕКТРА МОЖЕТ А. уменьшаться **Б. увеличиваться** В. не изменяться Г. изменяться в зависимости от принимаемой пищи
54.	АБСОРБЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ, УСИЛИВАЮЩИМИ МОТОРИКУ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА **А. снижается** Б. увеличивается В. зависит от нарушения функции почек Г. не изменяется
55.	БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ СУБСТРАТАМИ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА (НАПРИМЕР, ДИГОКСИН), ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ПРИМЕНЕНИИ С ИНГИБИТОРАМИ ЭТОГО БЕЛКА-ТРАНСПОРТЕРА (НАПРИМЕР, ВЕРАПАМИЛ) А. уменьшается **Б. увеличивается** В. изменяется в зависимости от времени приема пищи Д. не изменяется
56.	МЕТАБОЛИЗМ (БИОТРАНСФОРМАЦИЯ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ СУБСТРАТАМИ ОПРЕДЕЛЕННОГО ФЕРМЕНТА БИОТРАНСФОРМАЦИИ, ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ-ИНГИБИТОРАМИ **А. снижается** Б. увеличивается В. не изменяется Г. изменяется в зависимости от функции печени
57.	ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ СЛАБЫМИ КИСЛОТАМИ, ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ, ПОВЫШАЮЩИМИ РН МОЧИ МОЖЕТ А. снижаться **Б. увеличиваться** В. изменяться в зависимости от состояния почек Г. не изменяться
58.	ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В КОМБИНАЦИИ С АНТАГОНИСТОМ АЛЬДОСТЕРОНА СПИРОНОЛАКТОНОМ В ДОЗЕ> 25 МГ/ СУТКИ МОЖЕТ БЫТЬ ПРИЧИНОЙ А. гиперкалиемии **Б. гипокалиемии** В. гипернатриемии Г. гиперкальциемии

59.	ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В СОЧЕТАНИИ С СИМВАСТАТИНОМ В ДОЗЕ > 20 МГ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К РАЗВИТИЮ А. нефротоксичности Б. гепатотоксичности **В. миопатии** Г. аритмий по типу «пируэт»
60.	ПРИМЕНЕНИЕ ВЕРАПАМИЛА В СОЧЕТАНИИ С СИМВАСТАТИНОМ В ДОЗЕ > 10 МГ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К РАЗВИТИЮ **А. миопатии** Б. гепатотоксичности В. токсическому эпидермальному некролизу Г. аритмий по типу «пируэт»
61.	ПРИМЕНЕНИЕ ДИЛТИАЗЕМА В СОЧЕТАНИИ С СИМВАСТАТИНОМ В ДОЗЕ > 10 МГ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К РАЗВИТИЮ **А. миопатии** Б. гепатотоксичности В. токсическому эпидермальному некролизу Г. аритмий по типу «пируэт»
62.	ПРИМЕНЕНИЕ АМЛОДИПИНА В СОЧЕТАНИИ С СИМВАСТАТИНОМ В ДОЗЕ > 20 МГ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К РАЗВИТИЮ А. нефротоксичности Б. гепатотоксичности В. токсическому эпидермальному некролизу **Г. миопатии**
63.	ПРИМЕНЕНИЕ АМИОДАРОНА В СОЧЕТАНИИ С СИМВАСТАТИНОМ В ДОЗЕ> 20 МГ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К РАЗВИТИЮ А. нефротоксичности Б. гепатотоксичности **В. миопатии** Г. аритмий по типу «пируэт»
64.	ФРУКТОВЫМ СОКОМ, ЗАМЕДЛЯЮЩИМ БИОТРАНСФОРМАЦИЮ РЯДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ CYP3A4, ЯВЛЯЕТСЯ А. персиковый Б. апельсиновый **В. грейпфрутовый** Г. вишневый
65.	ЛЕКАРСТВЕННЫМ РАСТЕНИЕМ, УСКОРЯЮЩИМ БИОТРАНСФОРМАЦИЮ РЯДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПУТЕМ ИНДУКЦИИ CYP3A4, ЯВЛЯЕТСЯ А. боярышник Б. пустырник В. пион Г. **зверобой продырявленный**
66.	ЛЕКАРСТВЕННЫМ РАСТЕНИЕМ - ИНДУКТОРОМ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА, ЯВЛЯЕТСЯ А. боярышник Б. пустырник В. пион Г. **зверобой продырявленный**

67.	ЛЕКАРСТВЕННЫМ РАСТЕНИЕМ - ИНДУКТОРОМ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА, ЯВЛЯЕТСЯ А. боярышник Б. пустырник **В. зеленый чай** Г. пион
68.	РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ ПОВЫШАЕТСЯ ПРИ ПРИЕМЕ ВАРФАРИНА И СОКА **А. клюквенного** Б. апельсинового В. березового Г. морковного
69.	ОДНОВРЕМЕННОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ МОЛОКА И ПРИЕМ КАКИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИВОДИТ К ОБРАЗОВАНИЮ НЕВСАСЫВАЮЩИХСЯ ХЕЛАТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ А. аминопенициллинов Б. цефалоспоринов **В. фторхинолонов** Г. макролидов
70.	В ПОНЯТИЕ ПОЛИПРАГМАЗИЯ ВХОДИТ **А. одновременное назначение пациенту большого количества ЛС и процедур (часто необоснованное)** Б. необходимость использования нескольких стандартов лечения В. наличие у пациента нескольких показаний к применению ЛС Г. применение фиксированных комбинаций ЛС
71.	ПРАКТИКУ ЗАПЛАНИРОВАННОЙ ОТМЕНЫ, СНИЖЕНИЯ ДОЗЫ ИЛИ ЗАМЕНЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА БОЛЕЕ БЕЗОПАСНОЕ НАЗЫВАЮТ **А. депрескрайбинг** Б. деэскалация В. эскалация Г. прескрайбинг
72.	В РАМСКАХ СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РЕКОМЕНДОВАНО РЕГУЛЯРНО ПРОВОДИТЬ А. депрескрайбинг антимикробной терапии **Б. деэскалация антимикробной терапии** В. эскалацию антимикробной терапии Г. прескрайбинг антимикробной терапии
73.	ПРИ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ КОНЦЕНТРАЦИЯ ОДНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ДРУГОГО А. повышается Б. снижается **В. не изменяется** Г. изменяется в зависимости от состояния печеночного метаболизма
74.	БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ СЛАБЫМИ КИСЛОТАМИ, ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ, ПОВЫШАЮЩИМИ РН ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО (ИНГИБИТОРАМИ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ИЛИ БЛОКАТОРАМИ Н2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ) **А. снижается** Б. увеличивается В. не изменяется Г. изменяется в зависимости от наличия или отсутствия *Helicobacter pylori* в желудке

75.	АБСОРБЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ СЛАБЫМИ ОСНОВАНИЯМИ, ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ, ПОВЫШАЮЩИМИ РН ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО (ИНГИБИТОРАМИ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ, БЛОКАТОРАМИ Н2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ) А. снижается **Б. увеличивается** В. не изменяется Г. изменяется в зависимости от наличия или отсутствия *Helicobacter pylori* в желудке
76.	АБСОРБЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИХСЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА, ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ А. снижается **Б. увеличивается** В. не изменяется Г. изменяется в зависимости от лекарственной формы препарата
77.	АБСОРБЦИЯ БОЛЬШЕЙ ЧАСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ ПРОИСХОДИТ В А. пищеводе Б. желудке **В. тонком кишечнике** Г. толстом кишечнике
78.	БИОДОСТУПНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ, СНИЖАЮЩИМИ МОТОРИКУ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА А. снижается **Б. увеличивается** В. не изменяется Г. изменяется в зависимости от состояния нормальной микрофлоры
79.	ТИП ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА, КОТОРЫЙ АКТИВИРУЕТ РЕЦЕПТОР ДО МАКСИМАЛЬНО ВОЗМОЖНОГО УРОВНЯ А. конкурентный антагонист **Б. полный агонист** В. обратимый агонист Г. частичный агонист
80.	БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ СУБСТРАТАМИ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА, ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ-ИНГИБИТОРАМИ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА А. снижается Б. не изменяется **В. увеличивается** Г. изменяется в зависимости от состояния нормальной микрофлоры в кишечнике
81.	АБСОРБЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ СУБСТРАТАМИ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА, ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ-ИНДУКТОРАМИ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА **А. снижается** Б. не изменяется В. увеличивается Г. изменяется в зависимости от состояния нормальной микрофлоры в кишечнике

82.	МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ЯВЛЯЮЩЕГОСЯ СУБСТРАТОМ ОПРЕДЕЛЕННОГО ФЕРМЕНТА БИОТРАНСФОРМАЦИИ, ПРИ ЕГО СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРЕПАРАТОМ-ИНГИБИТОРОМ ЭТОГО ФЕРМЕНТА А**.** не изменяется Б. ускоряется **В. замедляется** Г. изменяется в зависимости от состояния портального кровотока
83.	МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ЯВЛЯЮЩЕГОСЯ СУБСТРАТОМ ОПРЕДЕЛЕННОГО ФЕРМЕНТА БИОТРАНСФОРМАЦИИ, ПРИ ЕГО СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРЕПАРАТОМ-ИНДУКТОРОМ ЭТОГО ФЕРМЕНТА А. замедляется **Б. ускоряется** В. не изменяется Г. изменяется в зависимости от состояния портального кровотока
84.	ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, АКТИВНАЯ СЕКРЕЦИЯ КОТОРОГО ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ С УЧАСТИЕМ БЕЛКА-ТРАНСПОРТЕРОМ (НАПРИМЕР, ТРАНСПОРТЕРОМ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ ОСТ1), ПРИ ЕГО СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ИНГИБИТОРОМ ЭТОГО ТРАНСПОРТЕРА **А. снижается** Б. ускоряется В. не изменяется Г. изменяется в зависимости от содержания в моче уратов
85.	ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ СЛАБЫМИ КИСЛОТАМИ, ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ, ПОВЫШАЮЩИМИ РН МОЧИ А. снижается Б. не изменяется **В. увеличивается** Г. изменяется в зависимости от содержания в моче уратов
86.	ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ СЛАБЫМИ ОСНОВАНИЯМИ, ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ, СНИЖАЮЩИМИ РН МОЧИ А. замедляется **Б. увеличивается** В. не изменяется Г. изменяется в зависимости от содержания в моче альбумина
87.	ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ИЗ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ (МАО) ПАЦИЕНТА СЛЕДУЕТ ПРЕДУПРЕДИТЬ ОБ ИСКЛЮЧЕНИИ ИЗ РАЦИОНА ПРОДУКТОВ, БОГАТЫХ А. кофеином **Б. тирамином** В. танином Г. витамином К
88.	ПРИ НАЗНАЧЕНИИ НЕПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПАЦИЕНТА СЛЕДУЕТ ПРЕДУПРЕДИТЬ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ А. витамина Д3 Б. витамина А В. **витамина К** Г. витамина В12

89.	ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К ПАЦИЕНТА СЛЕДУЕТ ПРЕДУПРЕДИТЬ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ А. кальция Б. калия В. **витамина К** Г. витамина В12
90.	ПРИ НАЗНАЧЕНИИ НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ (ВАРФАРИНА) ПАЦИЕНТА СЛЕДУЕТ ПРЕДУПРЕДИТЬ О СОХРАНЕНИИ ПРИВЫЧНОГО УПОТРЕБЛЕНИИ В ПИЩУ ЗЕЛЕНЫХ ОВОЩЕЙ (БРОККОЛИ, КАПУСТА, ШПИНАТ, ПЕТРУШКА), БОГАТЫХ А. железом Б. калием В**. витамином К** Г. фолиевой кислотой
91.	БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ТЕОФИЛЛИНА У ПАЦИЕНТОВ - КУРИЛЬЩИКОВ ПО СРАВНЕН С НЕКУРЯЩИМИ **А. ускоряется** Б. замедляется В. не изменяется Г. изменяется в зависимости от сорта табака
92.	БИОТРАНСФОРМАЦИЯ БОЛЬШИНСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПОТРЕБЛЕНИИ АЛКОГОЛЯ В БОЛЬШИХ ДОЗАХ А. ускоряется **Б. замедляется** В. изменяется в зависимости от типа алкогольного напитка Г. изменяется в зависимости от этнической принадлежности
93.	КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ СУБСТРАТАМИ CYP3A4, СНИЖАЕТСЯ ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С А. экстрактом чеснока Б. экстрактом валерианы В. экстрактом пустырника **Г. экстрактом зверобоя**
94.	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ СУБСТРАТАМИ CYP3A4, СНИЖАЕТСЯ ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С А. экстрактом чеснока Б. экстрактом валерианы В. экстрактом пустырника **Г. экстрактом зверобоя**
95.	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ СУБСТРАТАМИ CYP3A4, ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ИНДУКТОРАМИ ЭТОГО ФЕРМЕНТА, А. повышается **Б. снижается** В. не изменяется Г. зависит от времени приема

96.	ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT СПРОВОЦИРОВАТЬ АРИТМИЮ ПО ТИПУ «ПИРУЭТ» МОЖЕТ А. амоксициллин Б. аспирин **В. амитриптилин** Г. амикацин
97.	ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT СПРОВОЦИРОВАТЬ АРИТМИЮ ПО ТИПУ «ПИРУЭТ» МОЖЕТ А. амоксициллин Б. амикацин **В. эритромицин** Г. фосфомицин
98.	ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT НА ЭКГ СПРОВОЦИРОВАТЬ АРИТМИЮ ПО ТИПУ «ПИРУЭТ» МОЖЕТ А. амоксициллин Б. амикацин **В. дроперидол** Г. аспирин
99.	ПАЦИЕНТУ С ПОРФИРИЕЙ В КАЧЕСТВЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА НАИБОЛЕЕ БЕЗОПАСНО ПРИМЕНЯТЬ А. кеторолак Б. диклофенак В.ибупрофен **Г. парацетамол**
100.	ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТА С ПОРФИРИЕЙ ПРОТИВОПОКАЗАНО НАЗНАЧЕНИЕ А. амоксициллина Б. цефуроксима В. левофлоксацина **Г. эритромицина**
101.	В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ АБСОРБЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ А. увеличивается Б. уменьшается В. не меняется **Г. может как увеличиваться, так и уменьшаться**
102.	У НОВОРОЖДЕННЫХ ПО СРАВНЕНИЮ С ДЕТЬМИ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА АБСОРБЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ НАКОЖНОМ ПРИМЕНЕНИИ А. **больше** Б. меньше В. сравнима одинакова Г**.** постепенно повышается
103.	ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГИДРОФИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ВОЗРАСТОМ А. увеличивается **Б. уменьшается** В. не меняется Г. может как увеличиваться, так и уменьшаться

104.	ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК (RR, relative risk) РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ ПРИЕМЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, СОСТАВЛЯЕТ 1.4 А. частота развития ХБП в популяции, обусловленных приемом данного ЛС, составила 1.4% **Б. частота развития ХБП у лиц, принимавших данное ЛС, в 1, 4 раза выше по сравнению с лицами, не принимавших его** В. частота развития ХБП на фоне приема данного препарата составляет 1.4 случая на 1000 человек в год Г. снижение заболеваемости ХБП в 1.4 раза на фоне применения данного ЛС
105.	РАЗНОВИДНОСТЬЮ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЯВЛЯЕТСЯ А. методологиядобавленные годы жизни с поправкой на качество жизни) Б. анализ минимизации затрат **В. расчет DDD (Defined Daily Dose, установленная суточная доза ЛС)** Г. анализ стоимость–эффективность
106.	КОНЦЕПЦИЯ QALY (QUALITY-ADJUSTED LIFE-YEAR, ДОБАВЛЕННЫЕ ГОДЫ ЖИЗНИ С ПОПРАВКОЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ) ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗ А. минимизации затрат Б. стоимости–эффективности **В. стоимости–полезности** Г. стоимости фармакотерапии
107.	УСТАНОВЛЕННУЮ СУТОЧНУЮ ДОЗУ (DDD, DEFINED DAILY DOSE) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОПРЕДЕЛЯЕТ **А. Всемирная организация здравоохранения** Б. Министерство здравоохранения РФ В. Росздравнадзор Г. Роспотребнадзор
108.	МЕТОДОМ ОЦЕНКИ РАЦИОНАЛЬНОСТИ РАСХОДОВАНИЯ ДЕНЕЖНЫХ СРЕДСТВ ПУТЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО ТРЕМ КЛАССАМ В СООТВЕТСТВИИ СО СТЕПЕНЬЮ ИХ ЖИЗНЕННОЙ НЕОБХОДИМОСТИ ЯВЛЯЕТСЯ А. расчет DDD (установленная суточная доза ЛС) **Б. ABC/VEN анализ** В. концепция QALY(quality-adjusted life-year, добавленные годы жизни с поправкой на качество жизни) Г. модель «дерево решений»
109.	ПОНЯТИЕ ФАРМАКОДИНАМИКА ВКЛЮЧАЕТ **А. механизм действия и фармакологические эффекты ЛС** Б. пути введения лекарственных средств В. закономерности абсорбции лекарственных средств Г. закономерности элиминации лекарственных средств
110.	ФАРМАКОКИНЕТИКА – ЭТО РАЗДЕЛ ФАРМАКОЛОГИИ, КОТОРЫЙ ИЗУЧАЕТ А. локализацию, механизм действия ЛС Б. фармакологические эффекты ЛС **В. абсобцию, распределение, биотрансформацию, экскрецию ЛС** Г. силу и длительность воздействия ЛС

111.	ОСНОВНЫМ МЕХАНИЗМОМ ВСАСЫВАНИЯ БОЛЬШИНСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕД В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ ЯВЛЯЕТСЯ А. фильтрация Б. пиноцитоз **В. пассивная диффузия** Г. активный транспорт
112.	АБСОРБЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КИШЕЧНИКЕ ПРОТИВ ГРАДИЕНТА КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОХОДИТ ПУТЕМ А. фильтрации Б. пассивной диффузии **В. активного транспорта** Г. облегченной диффузии
113.	БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА В БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ ЗАВИСИТ ОТ А. фармакодинамических характеристик Б. физико-химических характеристик В. лекарственной формы **Г. технологии изготовления лекарственной формы**
114.	ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПАРАМЕТР БИОДОСТУПНОСТЬ ЭТО А. количество препарата абсорбированного в ЖКТ **Б. доля (в процентном выражении) лекарственного средства, поступившего в системный кровоток, по отношению к принятой дозе** В. время метаболизма лекарственного средства Г. количество препарата, достигшего связи с рецептором
115.	ВЕЛИЧИНА БИОДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ВАЖНА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ **А. пути введения** Б. скорости выведения В. величины нагрузочной дозы Г. скорости всасывания
116.	СКОРОСТЬ БИОТРАНСФОРМАЦИИ БОЛЬШИНСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ УВЕЛИЧИВАЕТСЯ ПРИ **А. индукции микросомальных ферментов печени** Б. ингибировании микросомальных ферментов печени В. ускорении скорости фильтрации Г. снижении скорости фильтрации
117.	ПЕРИОДОМ ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (Т1/2) НАЗЫВАЕТСЯ ВРЕМЯ, В ТЕЧЕНИЕ КОТОРОГО А. концентрация лекарства достигает 50% от максимальной Б. концентрация лекарства в плазме увеличивается на 50% **В. концентрация лекарства в плазме снижается на 50%** Г. концентрация лекарства в плазме снижается на 30%
118.	ВРЕМЕНЕМ ДОСТИЖЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (Тмакс) НАЗЫВАЕТСЯ ВРЕМЯ, В ТЕЧЕНИЕ КОТОРОГО **А. концентрация лекарства достигает 100% от максимальной** Б. концентрация лекарства в плазме увеличивается на 50% В. концентрация лекарства в плазме снижается на 50% Г. концентрация лекарства в плазме снижается на 30%

119.	ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НАЗЫВАЕТСЯ А. терапевтическая доза Б. отношение концентрации ЛС в органе или ткани к концентрации его в плазме крови **В. соотношение между минимальной терапевтической и минимальной токсической концентрациями ЛС в плазме** Г. процент не связанного с белком лекарства
120.	СЕЛЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЗАВИСИТ ОТ А. периода полувыведения Б. общего клиренса В. объема распределения Г. **дозы**
121.	ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ДОЗОЗАВИСИМЫМИ ЯВЛЯЮТСЯ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ **А. фармацевтические (тип А)** Б. химические (тип С) В. аллергические (тип В) Г. лекарственная устойчивость (тип Е)
122.	ОБЪЕМОМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (Vd) НАЗЫВАЕТСЯ А. отношение дозы препарата к объему циркулирующей крови Б. объем жидкости для всего организма В. отношение дозы препарата к объему межтканевой жидкости **Г. гипотетический объем, в котором препарат при распределении имел бы ту же концентрацию, что и в плазме крови**
123.	КЛИРЕНС ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЭТО **А. мера способности организма элиминировать лекарственный препарат** Б. мера длительности нахождения лекарственного препарата в организме В. скорость кровотока через почки Г. скорость метаболизма лекарства в печени
124.	ОРГАНАМИ-МИШЕНЯМИ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЯВЛЯЮТСЯ А. транспортные системы организма, способствующие переносу молекул лекарственного вещества из места введения в ткани Б. ткани, в которых молекулы лекарственного препарата подвергаются метаболическим превращениям В. органы, функции которых влияют на удаление лекарственного препарата из организма **Г. ткани и органы, где расположены рецепторы, реагирующие на данное лекарственное вещество**
125.	БИОДОСТУПНОСТЬЮ (F) НАЗЫВАЕТСЯ А. количество препарата в процентах, выделенного из организма **Б. доля лекарственного средства в процентах, достигающего системного кровотока при вне сосудистом введении** В. эффективная доза препарата, которая оказывает терапевтический эффект Г. количество препарата, связанного с белком

126.	ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ НАЗЫВАЕТСЯ **А. вещество/смесь веществ синтетического или природного происхождения в виде лекарственной формы (таблетки, капсулы, раствора, мази и т. п.), применяемые для профилактики, диагностики и лечения заболеваний** Б. средство в виде одного или нескольких веществ, обладающих фармакологической активностью, вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов В. биологически активные вещества и их композиции, предназначенные для непосредственного приёма с пищей или введения в состав пищевых продуктов Г. средство из растительного сырья, синтетических или токсических веществ, которое получают после многократных разведений и исходное сырьё присутствует в сверхмалых, неизмеримых количествах
127.	МЕЖДУНАРОДНЫМ НЕПАТЕНТОВАННЫМ НАИМЕНОВАНИЕМ (МНН) ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЯВЛЯЕТСЯ **А. уникальное наименование действующего вещества лекарственного средства, зарегистрированное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)** Б. наименование, присвоенное его разработчиком В. химическое название, отражающее состав и структуру лекарственного вещества Г. наименование, характеризующее лекарственную форму, дозировку, фасовку и производителя
128.	МЕЖДУНАРОДНАЯ СИСТЕМА КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, КОТОРАЯ ВЕДЕТСЯ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (ВОЗ) И ИСПОЛЬЗУЕТСЯ В БОЛЬШИНСТВЕ СТРАН ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ОБРАЩЕНИЯ ЛС А. классификация по VIDAL Б. химическая классификация В. **Анатомо-терапевтическо-химическая (АТХ) классификация** Г. терапевтическая классификация
129.	ТОРГОВЫМ НАИМЕНОВАНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НАЗЫВАЕТСЯ А. наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, зарегистрированное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) **Б. наименование, зарегистрированное производителем** В. химическое название, отражающее состав и структуру лекарственного вещества Г. наименование, характеризующее лекарственную форму, дозировку, фасовку и производителя
130.	ХИМИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОМУ СРЕДСТВУ ПРИСВАИВАЕТСЯ В СООТВЕТСТВИИ С А. требованиями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Б. патентом, оформленным разработчиком на данный препарат **В. требованиями Международного союза по чистой и прикладной химии (IUPAC)** Г. требованиями министерства здравоохранения страны-разработчика
131.	ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ОБЛАДАЮТ ВЫСОКОЙ ЛИПОФИЛЬНОСТЬЮ **А. хорошо всасываются в ЖКТ** Б. плохо всасываются в ЖКТ В. выводятся почками в неизмененном виде Г. обладают большим количеством неблагоприятных побочных реакций
132.	ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ОБЛАДАЮТ ВЫСОКОЙ ГИДРОФИЛЬНОСТЬЮ А. равномерно распределяются в органах и тканях **Б. выводятся почками в неизмененном виде** В. подвергаются метаболизму в печени Г. обладают большим количеством неблагоприятных побочных реакций

133.	ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ, ЗАВИСЯЩИЕ ОТ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА, ЯВЛЯЮТСЯ **А. фармакодинамическими** Б. аллергическими В. фармакокинетическими Г. фармацевтическими
134.	РАВНОВЕСНОЙ (СТАЦИОНАРНОЙ) КОНЦЕНТРАЦИЕЙ (Css) НАЗЫВАЕТСЯ **А. концентрация лекарственного препарата в состоянии (периоде), при котором количество поступающего препарата равно количеству выводимого** Б. максимальная концентрация после разового введения препарата В. минимальная концентрация после разового введения препарата Г. концентрация перед очередным введением препарата
135.	ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ОБУСЛОВЛЕНО ИХ ВЛИЯНИЕМ НА А. абсорбцию одного из ЛС **Б. разные этапы патогенеза патологического состояния** В.метаболизм одного из ЛС Г. выведение одного из ЛС
136.	У МЕДЛЕННЫХ МЕТАБОЛИЗАТОРОВ ПРИ ПОЛИМОРФИЗМЕ ГЕНА Р-ГЛИКОПРОТЕИНА РЕКОМЕНДОВАНО А. фармакогенетическое исследование **Б. проведение терапевтического лекарственного мониторинга** В. типирование генов HLA II: локус DQB 1 Г. исследование кариотипа лимфоцитов периферической крови с выявлением хромосомных аберраций
137.	ШИРОТОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАЗЫВАЕТСЯ А. отношение концентрации ЛС в органе или ткани к концентрации его в плазме крови **Б. диапазон между минимальной терапевтической и минимальной токсической концентрациями ЛС в плазме** В. диапазон между минимальной и средней терапевтическими концентрациями ЛС Г. диапазон между минимальной и максимальной терапевтическими концентрациями ЛС
138.	К РЕЦЕПТОРНЫМ СРЕДСТВАМ КОНКУРЕНТНОГО ДЕЙСТВИЯ ОТНОСЯТСЯ А. нестероидные противовоспалительные средства **Б. β-адреноблокаторы** В. петлевые диуретики Г. фторхинолоны
139.	ЕСЛИ КОНЕЧНЫЙ ЭФФЕКТ КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРЕВЫШАЕТ СУММУ ЭФФЕКТОВ КАЖДОГО КОМПОНЕНТА, ТО ЭТО НАЗЫВАЕТСЯ А. антагонизмом Б. **аддитивным эффектом** В. потенцированием Г. сентизацией
140.	ДЛЯ КИНЕТИКИ НАСЫЩЕНИЯ ХАРАКТЕРНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ **А. увеличение периода полувыведения введенной дозы при неизмененном клиренсе** Б. пропорциональность концентрации препарата в плазме и скорости элиминации В. непропорциональность периода полувыведения введенной дозе Г.сужение диапазона между минимальной и максимальной терапевтическими концентрациями лекарства в плазме крови

141.	ФАКТОРОМ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИМ НЕОБХОДИМОСТЬ ПЕРЕРАСЧЕТА РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА У БОЛЬНОГО С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, ЯВЛЯЕТСЯ А. высокая липофильность препарата Б. низкая связь с белками плазмы В. наличие систем активного канальцевого пути экскреции **Г. высокая степень экскреции в неизмененном виде**
142.	ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР С БОЛЬШЕЙ ЛЕГКОСТЬЮ ПРОХОДЯТ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА А. гидрофильные **Б. липофильные** В. проявляющие свойства слабых кислот Г. проявляющие свойства слабых оснований
143.	В ПОНЯТИЕ «ПРЕСИСТЕМНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ» ВХОДИТ БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ В **А. кишечнике, воротной вене и печени** Б. печени В. кишечнике Г. почках
144.	ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ С УЗКИМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ ЯВЛЯЮТСЯ А. природные пенициллины Б. аминопенициллины **В. аминогликозиды** Г. цефалоспорины
145.	ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО С УЗКИМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ А. кларитромицин Б. клиндамицин В. линкомицин **Г. ванкомицин**
146.	ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО С УЗКИМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ А. **циклоспорин** Б. цефтриаксон В. цефепим Г. цианокобаламин
147.	ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО С УЗКИМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ А. **такролимус** Б. тиамин В. тетрациклин Г. тиоктовая кислота
148.	ПРЕПАРАТОМ С УЗКИМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ ЯВЛЯЕТСЯ А. амоксициллин Б. тиамин **В. дигоксин** Г. тиамазол
149.	ПРЕПАРАТОМ С УЗКИМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ ЯВЛЯЕТСЯ **А.теофиллин** Б. тиамин В. тетрациклин Г. тиоктовая кислота

150.	СУБСТРАТАМИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP 3A4 ЯВЛЯЮТСЯ **А. аторвастатин, симвастатин** Б. амитриптилин, циталопрам В. ибупрофен, диклофенак Г. рабепразол, эзомепразол
151.	СУБСТРАТАМИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP 3A4 ЯВЛЯЮТСЯ **А. тестостерон, прогестерон** Б. цетиризин, дезлоратадин В. циклофосфамид, тамоксифен Г. лозартан, ирбесартана
152.	СИЛЬНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP 3A4 ЯВЛЯЮТСЯ А. статины **Б. макролиды** В. аминопенициллины Г. барбитураты
153.	УМЕРЕННЫМ ИНГИБИТОРОМ ИЗОФЕРМЕНТА CYP 3A4 ЯВЛЯЕТСЯ А. спиронолактон Б. фенитоин **В. амиодарон** Г. карбамазепин
154.	СИЛЬНЫМ ИНГИБИТОРОМ ИЗОФЕРМЕНТА CYP 3A4 ЯВЛЯЕТСЯ А. мята перечная Б. календула лекарственная В. зверобой продырявленный **Г. сок грейпфрута**
155.	КАРВЕДИЛОЛ ДЛЯ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА (МЕМБРАННОГО БЕЛКА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ 1) ЯВЛЯЕТСЯ А. индуктором Б. субстратом **В. ингибитором** Г. индифферентным
156.	ИНДУКТОРАМИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP 3A4 ЯВЛЯЮТСЯ А. статины Б. макролиды В. сок грейпфрута **Г. барбитураты**
157.	СТЕПЕНЬ СВЯЗИ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ ВЫСОКАЯ У **А. варфарина** Б. атенолола В. гентамицина Г. амикацина
158.	ИНДУКТОРАМИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP 3A4 ЯВЛЯЮТСЯ А. спиронолактон Б. торасемид В. эплеренон **Г. карбамазепин**

159.	ОСНОВНОЙ ИЗОФОРМОЙ ЦИТОХРОМА Р450, УЧАСТВУЮЩЕЙ В МЕТАБОЛИЗМЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЯВЛЯЕТСЯ А. CYP1A2 Б. CYP2C19 **В. CYP2C9** Г. CYP2D6
160.	ОСНОВНОЙ ИЗОФОРМОЙ ЦИТОХРОМА Р450, УЧАСТВУЮЩЕЙ В МЕТАБОЛИЗМЕ ИБУПРОФЕНА, ЯВЛЯЕТСЯ А. CYP1A2 Б. CYP2C19 **В. CYP2C9** Г. CYP2D6
161.	ОСНОВНОЙ ИЗОФОРМОЙ ЦИТОХРОМА Р450, УЧАСТВУЮЩЕЙ В МЕТАБОЛИЗМЕ МЕТОПРОЛОЛА, ЯВЛЯЕТСЯ А. CYP1A2 Б. CYP2C19 В. CYP2C9 **Г. CYP2D6**
162.	ОСНОВНОЙ ИЗОФОРМОЙ ЦИТОХРОМА Р450, УЧАСТВУЮЩЕЙ В МЕТАБОЛИЗМЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ, ЯВЛЯЕТСЯ А. CYP1A2 Б. CYP2C19 В. CYP2C9 **Г. CYP2D6**
163.	ОСНОВНОЙ ИЗОФОРМОЙ ЦИТОХРОМА Р450, УЧАСТВУЮЩЕЙ В МЕТАБОЛИЗМЕ ВАРФАРИНА, ЯВЛЯЕТСЯ А. CYP3A4 Б. CYP2C19 **В. CYP2C9** Г. CYP2D6
164.	ОСНОВНОЙ ИЗОФОРМОЙ ЦИТОХРОМА Р450, УЧАСТВУЮЩЕЙ В МЕТАБОЛИЗМЕ КЛОПИДОГРЕЛА, ЯВЛЯЕТСЯ А. CYP3A4 **Б. CYP2C19** В. CYP2C9 Г. CYP2D6
165.	У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ОПТИМАЛЬНО НАЗНАЧАТЬ СТАТИН С НАИМЕНЬШИМ ПОЧЕЧНЫМ КЛИРЕНСОМ А. ловастатин Б. розувастатин В. правастатин **Г. аторвастатин**
166.	ТРУДОВОЙ ФУНКЦИЕЙ ВРАЧА КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА ЯВЛЯЕТСЯ А. мониторирование и аудирование клинических и научных исследований, проводящихся в ЛПУ Б. контроль закупок лекарственных препаратов для ЛПУ В. составление плана обследования пациента для уточнения диагноза **Г. консультирование врачей-специалистов/пациентов по вопросам выбора и применения ЛС**

167.	СТЕПЕНЬ АБСОРБЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ МОЖНО ОЦЕНИТЬ ПО ПОКАЗАТЕЛЮ А. объем распределения Б. период «полувыведения» В. клиренс **Г. биодоступность**
168.	ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ НАЗЫВАЕТСЯ А. терапевтическая доза лекарственного препарата **Б. показатель, отражающий отношение средней летальной дозы к средней терапевтической (эффективной) дозе (LD_{50}/ED_{50})** В. соотношение между минимальной терапевтической дозой и концентрацией лекарства в плазме Г. процент не связанного с белком лекарства
169.	ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ДИАПАЗОНОМ (ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ОКНОМ) НАЗЫВАЕТСЯ **А. интервал концентраций от минимальной терапевтической до вызывающей первые признаки токсического действия ЛС** Б. отношение верхней границы терапевтического диапазона к его нижней границе В. соотношение между минимальной терапевтической дозы и концентрации лекарства в плазме Г. интервал между минимальной терапевтической дозой и токсической концентрацией в плазме
170.	ОБЪЕМОМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (Vd) НАЗЫВАЕТСЯ А. отношение дозы препарата к объему циркулирующей крови **Б. объем жидкости, в котором должно распределиться вещество для создания концентрации, равной концентрации, создаваемой им в плазме крови при внутривенном введении и мгновенном распределении по организму** В. отношение дозы препарата к объему межтканевой жидкости Г. такой объем, при распределении в котором препарат имел бы ту же концентрацию, что и в плазме крови
171.	К ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИМ ТИПАМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ОТНОСИТСЯ А. образование невсасывающихся хелатных соединений препаратов с компонентами пищи Б. взаимодействие при введении препаратов «в одном шприце» В. влияние лекарственных веществ на метаболические превращения других средств **Г. потенцирование эффекта**
172.	К ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМ ТИПАМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ОТНОСИТСЯ **А. влияние одних препаратов на метаболизм другого лекарственного средства** Б. взаимодействие при введении препаратов «в одном шприце» В. получение аддитивного эффекта Г. потенцирование эффекта
173.	К ДОЗОНЕЗАВИСИМЫМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТАМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОТНОСЯТ **А. аллергические реакции немедленного и замедленного типа** Б. токсические осложнения в результате абсолютной или относительной передозировками В. вторичные эффекты, обусловленные нарушением иммунобиологических свойств организма Г. предсказуемые реакции, обусловленные фармакологическими свойствами препаратов

174.	СНИЖЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ПОВТОРНЫЕ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ХАРАКТЕРНО ДЛЯ **А. привыкания** Б. функциональной кумуляции В. материальной кумуляции Г. идиосинкразии
175.	МАТЕРИАЛЬНОЙ КУМУЛЯЦИЕЙ НАЗЫВАЕТСЯ НАКОПЛЕНИЕ **А. активного метаболита ЛС** Б. терапевтических эффектов ЛС В. фармакологических эффектов ЛС Г. неактивных метаболитов ЛС
176.	ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КУМУЛЯЦИЕЙ НАЗЫВАЕТСЯ НАКОПЛЕНИЕ **А.** активного метаболита ЛС Б. терапевтических эффектов ЛС В. **фармакологических эффектов ЛС** Г. неактивных метаболитов ЛС
177.	ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПОФИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ А. уменьшается Б. непредсказуемо изменяется В. остается неизменным **Г. увеличивается**
178.	ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГИДРОФИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ А. уменьшается Б. непредсказуемо изменяется В**. остается неизменным** Г. увеличивается
179.	РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ИЗУЧАЕТ А. фармакодинамика Б. фармакогенетика **В. фармакокинетика** Г. хронофармакология
180.	ВНУТРЕННЕЙ АКТИВНОСТЬЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НАЗЫВАЕТСЯ СПОСОБНОСТЬ ЕГО СВЯЗЫВАТЬСЯ СО СПЕЦИФИЧЕСКИМИ РЕЦЕПТОРАМИ И А. разрушать их Б. не вызывать эффект В. блокировать их, препятствуя действию на эти рецепторы эндогенных агонистов **Г. стимулировать их, усиливая действие эндогенных агонистов**
181.	АФФИНИТЕТ (СРОДСТВО) ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА К РЕЦЕПТОРАМ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ А. константой его элиминации из организма Б. константой его ионизации **В. равновесной константой его диссоциации** Г. клиренсом лекарственного препарата
182.	СКОРОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ ГИПОТИРЕОЗЕ А. повышается Б. остается неизменной В. снижается или остается неизменной **Г. снижается**

183.	ОСНОВНЫМИ ПУТЯМИ ЭЛИМИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ИЗ ОРГАНИЗМА ЯВЛЯЮТСЯ **А. почечная и печеночная экскреция** Б. связь с белками плазмы крови В. экскреция с потом и выдыхаемым воздухом Г. кумуляция в жировой и соединительной тканях
184.	ОСНОВНОЙ ЭФФЕКТ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ПУТЕМ А. связывания его с белками плазмы Б. эффекта первого прохождения через печень В. кумуляции его в тканях организма **Г. взаимодействия с молекулами-мишенями**
185.	ЛАТЕНТНЫМ ПЕРИОДОМ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НАЗЫВАЕТСЯ А. длительность терапевтического эффекта **Б. промежуток времени между введением в организм и появлением терапевтического эффекта** В. время, необходимое для осуществления метаболических превращений препарата Г. интервал до введения повторной дозы лекарственного препарата
186.	НЕОБЫЧНАЯ РЕАКЦИЯ НА ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, СВЯЗАННАЯ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ЭНЗИМОПАТИЯМИ И ВОЗНИКАЮЩАЯ ПРИ ПЕРВОМ ВВЕДЕНИИ ПРЕПАРАТА, НЕ СОПРОВОЖДАЮЩАЯСЯ ВЫРАБОТКОЙ АНТИТЕЛ, НАЗЫВАЕТСЯ А. сенсибилизацией Б. тахифилаксией **В. идиосинкразией** Г. абстиненцией
187.	НЕПРЕОДОЛИМОЕ СТРЕМЛЕНИЕ ПАЦИЕНТА К ПОВТОРНЫМ ПРИЕМАМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ХАРАКТЕРНО ДЛЯ А. кумуляции Б. тахифилаксии **В. лекарственной зависимости** Г. психопатии
188.	ВЫБОР КРАТНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЗАВИСИТ ОТ **А. периода полувыведения** Б. объема распределения В. биодоступности Г. времени достижения максимальной концентрации
189.	ФАРМАКОКИНЕТИКА ИЗУЧАЕТ **А. абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение лекарств** Б. механизм действия и фармакологические эффекты ЛС В. токсичность и побочные эффекты ЛС Г. методологию клинических исследований ЛС
190.	ФАРМАКОДИНАМИКА ИЗУЧАЕТ **А. механизм действия и фармакологические эффекты ЛС** Б. пути введения лекарственных средств В. закономерности абсорбции лекарственных препаратов Г. закономерности элиминации ЛС и их метаболитов

191.	В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ СУЩЕСТВУЮТ СЛЕДУЮЩИЕ ВИДЫ АБСОРБЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ А. прямая химическая, физико-химическая, биологическая **Б. фильтрация, диффузия, активный транспорт, пиноцитоз** В. рецепторная и интрарецепторная, канальцевая, индукторная Г. ферментная, ионная, регуляторно-генетическая
192.	АБСОРБЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ КИШЕЧНИКА ПРОТИВ ГРАДИЕНТА КОНЦЕНТРАЦИИ МОЖЕТ ОБЕСПЕЧИВАТЬ А. фильтрация Б. пассивная диффузия **В. активный транспорт** Г. облегченная диффузия
193.	АБСОРБЦИЯ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА СЛАБЫХ ЭЛЕКТРОЛИТОВ ПРИ ПОВЫШЕНИИ СТЕПЕНИ ИХ ИОНИЗАЦИИ А. слабо усиливается Б. значительно усиливается **В. ослабляется** Г. не изменяется
194.	СТЕПЕНЬ АБСОРБЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ ОЦЕНИВАЮТ ПО ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОМУ ПАРАМЕТРУ А. площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) **Б. биодоступность (F)** В. время достижения максимальной концентрации (Тмакс) Г. объем распределения (Vd)
195.	АБСОРБЦИЯ БОЛЬШЕЙ ЧАСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРОИСХОДИТ В А. ротовой полости Б. желудке **В. тонком кишечнике** Г. толстом кишечнике
196.	ФАКТОРАМИ, ВЛИЯЮЩИМИ НА КИШЕЧНУЮ АБСОРБЦИЮ, ЯВЛЯЮТСЯ **А. pH желудочного сока, скорость кровотока, моторика, состояние микрофлоры кишечника** Б. возраст, пол, генетический полиморфизм ферментов метаболизма В. степень связывания с белками плазмы крови, количества альбуминов и кислых альфа-гликопротеидов в крови Г. скорость клубочковой фильтрации, pH мочи, заболевания почек и печени
197.	РЕЗУЛЬТАТОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ СВЯЗЫВАНИЯ ПРЕПАРАТА С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ ЯВЛЯЕТСЯ А. уменьшение $T_{1/2}$ Б. повышение концентрации свободной фракции препарата **В. снижение концентрации свободной фракции препарата** Г. повышение эффективности препарата
198.	В БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ ПОДВЕРГАЮТСЯ МЕТАБОЛИЗМУ В ПЕЧЕНИ ПРЕПАРАТЫ **А. липофильные** Б. гидрофильные В. имеющие кислую реакцию Д. имеющие щелочную реакцию

199.	АУТОИНДУКЦИЯ ИЗОФОРМ CYP 3A4 И CYP 2C9 ВОЗМОЖНА ДЛЯ А.эритромицин Б. ранитидин В. амиодарон **Г. фенобарбитал**
200.	АУТОИНДУКЦИЯ ИЗОФОРМ CYP 3A4 ХАРАКТЕРНА ДЛЯ А.эритромицин Б. ранитидин В. амиодарон **Г. карбамазепин**
201.	НА ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ОКАЗЫВАЮТ ВЛИЯНИЕ **А. почечный и печёночный клиренс** Б. биодоступность В. скорость распределения Г. скорость всасывания
202.	В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ У ЛЮДЕЙ ИЗМЕНЯЮТСЯ **А. всасывание, объем распределения, метаболизм, почечная экскреция** Б. рецепторы, ионные каналы, ферменты В. транспортные системы, аффинитет, сопряжение с G-белками Г. внутренняя активность, антагонизм и агонизм ЛС
203.	ВЕЛИЧИНА БИОДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НЕОБХОДИМА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ А. продолжительности лечения Б. объема распределения В. скорости выведения Г. **пути введения**
204.	БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЗАВИСИТ ОТ А. объема распределения **Б. степени пресистемного метаболизма** В. экскреции почками Г. связи с альбуминами
205.	АУТОИНДУКЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА, ХАРАКТЕРНАЯ ДЛЯ БАРБИТУРАТОВ, ЯВЛЯЕТСЯ ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ А. тошноты и головокружения Б. функциональной кумуляции **В. толерантности при длительном приеме** Г. идиосинкразии
206.	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА СВЯЗЫВАЮТСЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО С **А. альбуминами** Б. ферритином В. фибриногеном Г. трансферрином
207.	К УСКОРЕНИЮ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИВОДИТ А. пожилой возраст Б. **интенсивные занятия спортом** В. хроническое употребление алкоголя Г. вегетарианство

208.	БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПРИВОДИТ К А. уменьшению степени ионизации **Б. уменьшению липофильности** В. повышению липофильности Г. увеличению степени ионизации
209.	РЕЗУЛЬТАТОМ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЕТСЯ ОБРАЗОВАНИЕ А. комплекса ЛС с регуляторной областью гена фермента биотрансформации или транспортёра Б. хелатных соединений, экскретирующихся через желудочно-кишечный тракт В. высокомолекулярных форм, элиминирующихся из организма путем пиноцитоза и фагоцитоза **Г. активных и неактивных метаболитов**
210.	АДДИТИВНЫМ ЭФФЕКТОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЯВЛЯЕТСЯ СИНЕРГИЧНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ, ПРИ КОТОРОМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ А. одного препарата усиливается другим, не обладающим данным фармакологическим эффектом **Б. комбинации больше, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы** В. комбинации равен сумме эффектов Г. комбинации превышает сумму эффектов отдельных препаратов
211.	К ЗАМЕДЛЕНИЮ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИВОДИТ А. курение **Б. пожилой возраст** В. однократное употребление алкоголя Г. интенсивные занятия спортом
212.	ПАРАМЕТР «КАЖУЩИЙСЯ ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ» ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ХАРАКТЕРИЗУЕТ А. скорость всасывания Б. скорость выведения В. **способность проникать в органы и ткани** Г. эффективность
213.	ВЫСОКИЙ ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О А. высоких концентрациях свободного препарата в плазме крови **Б. высоких концентрациях препарата в тканях** В. высоких концентрациях связанного препарата в плазме крови Г. низких концентрациях препарата в тканях
214.	БОЛЕЕ ВЫСОКАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПРИ СУБЛИНГВАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ, ЧЕМ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ, ОБЪЯСНЯЕТСЯ А. размерами молекулы Б. липофильностью **В. отсутствием пресистемного метаболизма** Г. степенью ионизации
215.	ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С МАКСИМАЛЬНОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ А. перорально Б. сублингвально В. внутримышечно **Г. внутривенно**

216.	КОНЦЕНТРАЦИЯ СВОБОДНОЙ ФРАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩИМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНЬЮ СВЯЗИ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ, БУДЕТ ВЫШЕ У БОЛЬНЫХ С А. язвенной болезнью желудка Б. вирусной инфекцией **В. циррозом печени** Г. бронхиальной астмой
217.	КОНЦЕНТРАЦИЯ СВОБОДНОЙ ФРАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩИМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНЬЮ СВЯЗИ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ, БУДЕТ ВЫШЕ У БОЛЬНЫХ С А. язвенной болезнью желудка Б. вирусной инфекцией **В. нефротическим синдромом** Г. бронхиальной астмой
218.	КОНЦЕНТРАЦИЯ СВОБОДНОЙ ФРАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩИМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНЬЮ СВЯЗИ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ, БУДЕТ ВЫШЕ У БОЛЬНЫХ С А. язвенной болезнью желудка Б. вирусной инфекцией **В. обширными ожогами** Г. бронхиальной астмой
219.	К ИНДУКЦИИ ЦИТОХРОМА Р450 И УСКОРЕНИЮ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ХОДЕ МИКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИВОДИТ А. пожилой возраст Б. **курение** В. хроническое употребление алкоголя Г. вегетарианство
220.	АУТОИНДУКЦИЕЙ CYP Р-450 ИЗОФОРМЫ 3А4 ОБЛАДАЕТ А. пенициллин **Б. карбамазепин** В. метронидазол Г. хинидин
221.	АУТОИНДУКЦИЯ ВЫЗЫВАЕТ А. увеличение эффективности препарата при повторном применении Б. появление токсических побочных эффектов при регулярном применении В. резкое повышение активности препарата при первом введении **Г. снижение эффективности препарата при длительном применении**
222.	СИЛЬНЫМ ИНГИБИТОРОМ МИКРОСОМАЛЬНОГО ИЗОФЕРМЕНТА CYP2D6 ЯВЛЯЕТСЯ **А. тербинафин** Б. изосорбида динитрат В. рифампицин Г. эзомепразол
223.	СИЛЬНЫМ ИНГИБИТОРОМ МИКРОСОМАЛЬНОГО ИЗОФЕРМЕНТА CYP2D6 ЯВЛЯЕТСЯ А. амоксициллин Б. изосорбида динитрат **В. флуоксетин** Г. эзомепразол

224.	ДЛЯ ПРЕПАРАТОВ С ВЫСОКОЙ ГИДРОФИЛЬНОСТЬЮ ХАРАКТЕРНО **А. распределение в плазме крови и интерстициальной жидкости, выведение почками в неизменном виде, отсутствие прохождения через гистогематические барьеры** Б. хорошее всасывание в ЖКТ и проникновение через все гистогематические барьеры В. равномерное распределение в организме как во внеклеточной, так и во внутриклеточной жидкостях организма Г. депонирование в тканях и реабсорбция путем пассивной диффузии
225.	ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК ВОЗНИКАЮТ ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЭКСКРЕТИРУЮЩИХСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПОЧКАМИ, В ВИДЕ **А. уменьшения почечной экскреции и связывания с белками плазмы, увеличения концентрации ЛС в плазме и Т1/2** Б. уменьшения биодоступности, метаболизма в тонкой кишке и в печени В. повышения вероятности клеточной мутации, появления взаимодействий: аддитивных, мультипликативных или метаболических Г. нарушений взаимодействия со структурными белками, ионными каналами, связывания лиганда с рецепторами
226.	ХРОНИЧЕСКИЙ ПРИЕМ АЛКОГОЛЯ ПРИВОДИТ К А. увеличению экскреции лекарств Б. увеличению объема распределения ЛС **В. изменению метаболизма ЛС в печени** Г. снижению Т1/2 ЛС
227.	РАВНОВЕСНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ НАЗЫВАЕТСЯ А. средняя концентрация после введения препарата Б. максимальная концентрации после введения препарата В. концентрация перед очередным введением препарата Г. **концентрация ЛС, которая достигается после того, как количество вводимого ЛС равно количеству элиминируемого ЛС**
228.	ИНТЕНСИВНОЕ КУРЕНИЕ ПРИВОДИТ К А. уменьшению абсорбции лекарств Б. увеличению объема распределения лекарств В. увеличению связи с белками плазмы **Г. ускорению метаболизма в печени**
229.	К СИНТЕТИЧЕСКИМ РЕАКЦИЯМ ВТОРОЙ ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ОТНОСИТСЯ А. окисление **Б. ацетилирование** В. восстановление Г. гидролиз
230.	К СИНТЕТИЧЕСКИМ РЕАКЦИЯМ ВТОРОЙ ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ОТНОСИТСЯ А. окисление Б. гидролиз В. восстановление **Г. глюкуронирование**
231.	ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПОФИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ А. уменьшается **Б. увеличивается** В. не изменяется Г. не оценивается

232.	ДЛЯ ПРЕПАРАТОВ С ВЫСОКОЙ ЛИПОФИЛЬНОСТЬЮ ХАРАКТЕРНО А. распределение в плазме крови и интерстициальной жидкости, выведение почками в неизменном виде, отсутствие проникновения через гистогематические барьеры Б. неравномерное распределение в организме, выведение с мочой без реабсорбции **В. хорошее всасывание в ЖКТ, метаболизм в печени, хорошее проникновение через гистогематические барьеры** Г. проникновение только в область мало выраженного гистогематического барьера - в триггер-зону рвотного центра
233.	ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЯВЛЯЕТСЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ А. любое Б. после введения в организм В. фармакокинетическое **Г. до введения в организм**
234.	К ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМ ВИДАМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ОТНОСИТСЯ А. аддитивность Б. взаимодействие в одном растворе **В. влияние на метаболизм других средств** Г. синергизм
235.	В ПОНЯТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВХОДИТ А. вытеснение препарата из связи с белком Б. ингибирование метаболизма в печени **В. инактивация лекарственных препаратов в растворе подготовленном для инфузии** Г. замедление всасывания лекарств
236.	ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ЭЛИМИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ВКЛЮЧАЕТ А. реабсорбцию Б. распределение **В. метаболизм** Г. абсорбцию
237.	ПОЧЕЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЗАВИСИТ А. абсорбции **Б. скорости клубочковой фильтрации** В. пресистемного метаболизм Г. распределения
238.	НА ПОЧЕЧНЫЙ КЛИРЕНС ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВЛИЯЕТ А. пол Б. вес **В. почечный кровоток** Г. заболевания печени
239.	ПРИ ОЩЕЛАЧИВАНИИ МОЧИ (РН 6,0) УВЕЛИЧИВАЕТСЯ ВЫВЕДЕНИЕ А. морфина Б. лоразепама **В. ацетилсалициловой кислоты** Г. диазепама

240.	В ПОНЯТИЕ ОБЩЕГО КЛИРЕНСА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ВХОДИТ **А. мера способности организма его элиминировать** Б. мера длительности нахождения его в организме В. мера способности организма его элиминировать через печень Г. мера способности организма выводить его через почки
241.	ЕСЛИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДВУХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРЕВЫШАЮТ СУММУ ИХ ОТДЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ, ТО ЭТО НАЗЫВАЕТСЯ А. сенситизацией Б. суммарным эффектом В. аддитивным эффектом **Г. потенцированием**
242.	НИЗКАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ, ХОРОШО АБСОРБИРУЮЩИХСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ, СВЯЗАНА С А. низким печеночным клиренсом Б. высоким почечным клиренсом **В. высоким печеночным клиренсом при первом прохождении** Г. низким процентом связывания с белками плазмы крови
243.	УСИЛЕНИЕ РИСКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ДИГОКСИНА ПРИ СОЧЕТАННОМ ПРИЕМЕ С ВЕРАПАМИЛОМ ОБЪЯСНЯЕТСЯ А. увеличением абсорбции **Б. конкуренцией за связь с белками плазмы крови** В. усилением биотрансформации Г. уменьшением экскреции
244.	ВЫБОР РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ЗАВИСИТ ОТ **А. периода полувыведения** Б. объема распределения В. степени связи с белками плазмы Г. общего клиренса
245.	ПРОФИЛЬ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ КРИВОЙ (КРИВОЙ «КОНЦЕНТРАЦИЯ – ВРЕМЯ») ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ХАРАКТЕРИЗУЕТ А. всасывание Б. распределение В. элиминацию **Г. одновременное протекание всех фармакокинетических процессов**
246.	ПРЕИМУЩЕСТВОМ СУБЛИНГВАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЯВЛЯЕТСЯ А. увеличение скорости печеночного метаболизма, ускорение связи с белками крови и распределения в тканях **Б. быстрый эффект, отсутствие воздействия ферментов желудка, кишечника и пресистемного метаболизма** В. снижение связи с белками крови, замедление метаболизма в печени, повышение периода полувыведения Г. увеличение объема распределения, ускорению элиминации
247.	СУБЛИНГВАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ИНТЕНСИВНОМУ ПРЕСИСТЕМНОМУ МЕТАБОЛИЗМУ, ПРИВОДИТ К А. снижению биодоступности **Б. повышению биодоступности** В. замедлению элиминации Г. ускорению элиминации

248.	ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ИНТЕНСИВНОМУ МЕТАБОЛИЗМУ В ПЕЧЕНИ И/ИЛИ КИШЕЧНИКЕ, РЕКТАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРИВОДИТ К А. снижению биодоступности **Б. повышению биодоступности** В. замедлению элиминации Г. ускорению элиминации
249.	ОСНОВНЫМ МЕХАНИЗМОМ ВСАСЫВАНИЯ БОЛЬШИНСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ЯВЛЯЕТСЯ А. фильтрация **Б. пассивная диффузия** В. активный транспорт Г. пиноцитоз
250.	ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ ЭПИТЕЛИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА В БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ ПРОНИКАЮТ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА **А. в неионизированной форме** Б. с кислотными свойствами В. с высокой способностью связывания с белками плазмы крови Г. в ионизированной форме
251.	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ЛЕГКО ПРОХОДЯЩИЕ СКВОЗЬ МЕМБРАНЫ ЭПИТЕЛИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, БУДУТ А. попадать в кровоток, минуя печень **Б. абсорбироваться в зависимости от особенностей кровообращения** В. абсорбироваться вне зависимости от особенностей кровообращения Г. в большей степени связываться с белками плазмы крови
252.	ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ПРИВОДЯЩИХ К СНИЖЕНИЮ КРОВОТОКА В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ, ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЛЕГКО ПРОХОДЯЩИХ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ ЭПИТЕЛИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, БУДЕТ НАБЛЮДАТЬСЯ **А. снижение абсорбции** Б. увеличение скорости и степени всасывания В. увеличение биодоступности Г. снижение биотрансформации
253.	ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЛЕГКО ПРОХОДЯЩИХ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ ЭПИТЕЛИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, БУДЕТ НАБЛЮДАТЬСЯ А. увеличение скорости и степени всасывания Б. увеличение биодоступности **В. снижение скорости и степени всасывания** Г. возрастание метаболизма
254.	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, КОТОРЫЕ МЕДЛЕННО ПРОХОДЯТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, А. в большей степени связываются с белками плазмы крови Б. обладают медленной биотрансформацией В. имеют более высокую биодоступность Г. **абсорбируются путем активного транспорта**

255.	ПРИ ПОВЫШЕНИИ СТЕПЕНИ ИОНИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СТЕПЕНЬ ВСАСЫВАНИЯ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ А. повышается **Б. снижается** В. не изменяется Г. изменяется в соответствии с циркадным ритмом
256.	ПРОНИКНОВЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОПЛАЦЕНТАРНЫЙ БАРЬЕР ОБЫЧНО ПРОИСХОДИТ ПУТЕМ А. фильтрации Б. активного транспорта В. пиноцитоза **Г. простой диффузии**
257.	ЧЕРЕЗ ПЛАЦЕНТАРНЫЙ БАРЬЕР В БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ ПРОНИКАЮТ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ А. высокой степенью ионизации Б. высокой молекулярной массой В. высокой способностью связывания с белками плазмы крови Г. **липофильными свойствами**
258.	НА ПРОНИКНОВЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР ВЛИЯЕТ А. путь введения Б. кратность приема **В. физико-химические свойства препарата** Г. пол пациента
259.	ФАКТОРОМ, ВЛИЯЮЩИМ НА ПРОНИКНОВЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР, ЯВЛЯЕТСЯ **А. степень связывания лекарственного средства с белками плазмы крови** Б. кратность приема В. путь введения Г. пол пациента
260.	ФАКТОРОМ, ВЛИЯЮЩИМ НА ПРОНИКНОВЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР, ЯВЛЯЕТСЯ А. гидрофильность ЛС Б. кратность приема В. пол пациента **Г. состояние гематоэнцефалического барьера**
261.	ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ, БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, ДЕМЕНЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ А. не изменяется В. уменьшается **В. увеличивается** Г. замедляется
262.	ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК В ОТНОШЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ А. снижают проницаемости гематоэнцефалического барьера Б. **увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера** В. не изменяют проницаемость через гематоэнцефалический барьер Г. замедляют проникновение через гистогематический барьер

263.	ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР А. снижается **Б. увеличивается** В. не меняется Г. замедляется
264.	НАЗНАЧЕНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПАЦИЕНТАМ С МИКОЗАМИ ОТНОСЯТ К ВИДУ ФАРМАКОТЕРАПИИ **А. этиотропной** Б. патогенетической В. симптоматической Г. заместительной
265.	КИНЕТИКОЙ ПЕРВОГО ПОРЯДКА НАЗЫВАЕТСЯ **А зависимость скорости выведения ЛС от концентрации в плазме крови – чем больше концентрация, тем выше скорость выведения препарата** Б. выведение ЛС с постоянной скоростью В. зависимость скорости выведения ЛС от концентрации в плазме крови – чем меньше концентрация, тем выше скорость выведения препарата Г. поддержание постоянной концентрации препарата в плазме крови
266.	ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПАРАМЕТР) ЯВЛЯЕТСЯ ОБЪЕМОМ А. циркулирующей крови Б. внутриклеточной жидкости организма **В. гипотетическим, необходимым для распределения лекарственного средства в концентрации, равной его концентрации в плазме** Г. внеклеточной жидкости организма
267.	НА ПОЧЕЧНЫЙ КЛИРЕНС ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВЛИЯЕТ А. пол Б. вес **В. уровень гломерулярной фильтрации** Г. заболевания печени
268.	НА ПОЧЕЧНЫЙ КЛИРЕНС ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВЛИЯЕТ А. пол Б. вес **В. степень связи ЛП с белками плазмы крови** Г. заболевания печени
269.	НА ПОЧЕЧНЫЙ КЛИРЕНС ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВЛИЯЕТ А. пол Б. вес **В. pH канальцевой жидкости** Г. заболевания печени
270.	ОБЩИЙ КЛИРЕНС (ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПАРАМЕТР) ЯВЛЯЕТСЯ **А. объемом крови, который полностью очищается от ЛС в единицу времени** Б. временем нахождения ЛС в организме В. скоростью кровотока через почки Г. скоростью метаболизма ЛС в печени и перемещения лекарств из крови в ткани
271.	ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПАРАМЕТР БИОДОСТУПНОСТЬ А. длительность нахождения ЛС в организме Б. накопление ЛС, поступившего в системный кровоток В. накопление терапевтических эффектов ЛС **Г. доля препарата, достигшую системного кровотока при вне сосудистом введении**

272.	ВЕРНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ УТВЕРЖДЕНИЕ О ТОМ, ЧТО БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ А. происходит в основном в желудочно-кишечном тракте, метаболиты часто активнее, чем принимаемый препарат **Б. происходит в основном в печени, метаболиты чаще менее активны и могут быть токсичными** В. увеличивается при тяжелых заболеваниях печени и почек Г. ниже у женщин, чем у мужчин, так как активность микросомальных ферментов стимулируется эстрогенами
273.	ПЕРИОДОМ ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ($T1/2_2$) ЯВЛЯЕТСЯ ВРЕМЯ, В ТЕЧЕНИЕ КОТОРОГО А. достигается максимальная концентрация лекарственного средства в плазме Б. лекарственное средство достигает системного кровотока В. лекарственное средство распределяется в организме **Г. концентрация лекарственного средства в плазме снижается на 50%**
274.	СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА -СУБСТРАТА ОПРЕДЕЛЕННОГО ФЕРМЕНТА БИОТРАНСФОРМАЦИИ С ДРУГИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ - ИНГИБИТОРОМ ЭТОГО ФЕРМЕНТА МОЖЕТ ПРИВОДИТ К А. ускорению метаболизма **Б. замедлению метаболизма** В. ускорению экскреции Г. улучшению переносимости
275.	РЕЗУЛЬТАТОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ СВЯЗЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ ЯВЛЯЕТСЯ А. уменьшение Т 1/2 Б. повышение концентрации свободной фракции ЛС **В. снижение концентрации свободной фракции ЛС** Г. увеличение эффективности ЛС
276.	БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЗАВИСИТ ОТ А. связи с белками плазмы крови **Б. пресистемного метаболизма** В. экскреции почками Г. объема распределения
277.	ПРИ СУБЛИНГВАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДОСТИГАЕТСЯ БОЛЕЕ ВЫСОКАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ В ПЛАЗМЕ, ЧЕМ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПОТОМУ, ЧТО ОНО **А. не подвергается пресистемному метаболизму** Б. не связывается с белками плазмы В. не связываются с тканями организма Г. увеличивает свою гидрофильность и растворимость
278.	БОЛЬШОЙ ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О А. высоких концентрациях свободного ЛС в плазме **Б. высоких концентрациях ЛС в тканях** В. высоких концентрациях связанного ЛС в плазме Г. низких концентрациях ЛС в тканях

279.	СОГЛАСНО СОВРЕМЕННЫМ ТРЕБОВАНИЯМ НАДЗОРНЫХ ОРГАНОВ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДОЛЖНЫ БЫТЬ В ВНЕСЕНА ИНФОРМАЦИЯ О ВЛИЯНИИ НА А. центральную и периферическую нервные системы, скорость реакции Б. кожные покровы, слизистые оболочки и мягкие ткани В. работу желудочно-кишечного тракта, микробиоту кишечника Г**. беременность, лактацию, женскую и мужскую репродуктивные функции**
280.	НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПЕРВОЙ ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА (ИЗОФЕРМЕНТЫ CYP P-450) ВЛИЯЮТ СОКИ **А. грейпфрутовый, клюквенный** Б. томатный, сельдерейный В. березовый, кокосовый Г. сливовый, вишневый
281.	ТРАНСПОРТНЫЙ БЕЛОК Р-ГЛИКОПРОТЕИН ЭКСКРЕТИРУЕТ СУБСТРАТЫ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ИЗ КЛЕТОК А. бронхов, легких, поджелудочной железы, капилляров кожи Б. **тонкого и толстого кишечника, печени, почек, капилляров мозга, плаценты** В. сердца, перикарда, костного мозга, слюнных желез Г. желчного пузыря, селезенки, мышц, жировой ткани
282.	ТРАНСПОРТНЫЙ БЕЛОК Р-ГЛИКОПРОТЕИН НАХОДИТСЯ НА МЕМБРАНАХ КЛЕТОК А. бронхов, легких, поджелудочной железы, капилляров кожи Б. **тонкого и толстого кишечника, печени, почек, капилляров мозга, плаценты** В. сердца, перикарда, костного мозга, слюнных желез Г. желчного пузыря, селезенки, мышц, жировой ткани
283.	К ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ И ГИПЕРМЕТАБОЛИЗМУ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ (РАБДОМИОЛИЗУ) МОЖЕТ ПРИВЕСТИ ПРИМЕНЕНИЕ А. ингибиторов АПФ (каптоприл, квинаприла) Б. антагонистов рецепторов ангиотензина II (валсартан, телмисартан) В. симпатолитиков (клофелин, моксонидин) Г. **миорелаксанта (сукцинилхолина)**
284.	К ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ И ГИПЕРМЕТАБОЛИЗМУ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ (РАБДОМИОЛИЗУ) МОЖЕТ ПРИВЕСТИ СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ А. ингибиторов АПФ и тиазидоподобных диуретиков Б. антагонистов рецепторов ангиотензина II и тиазидоподобных диуретиков В. симпатолитиков (клофелина, метилдопаа, резерпина) и селективных агонистов I1-имидазолиновых рецепторов (моксонидин) Г. **галогенсодержащих ингаляционных анестетиков (галотана, десфлурана, севофлурана) и миорелаксанта (сукцинилхолина)**
285.	ПОД ИНДУКЦИЕЙ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ПОДРАЗУМЕВАЮТ А. ускорение процесса элиминации препарата почками Б. угнетение активности ферментов метаболизма В**. увеличение активности ферментов метаболизма** Г. изменение химической структуры лекарственного вещества
286.	ПОД ИНГИБИРОВАНИЕМ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ПОДРАЗУМЕВАЮТ А. **угнетение активности ферментов метаболизма** Б. ускорение процесса элиминации препарата почками В. увеличение активности ферментов метаболизма Г. изменение химической структуры лекарственного вещества

287.	РЕЦЕПТОР ПРЕДСТАВЛЯЕТ ИЗ СЕБЯ А. ферменты окислительно-восстановительных реакций, которые активируются лекарственным средством **Б. белковые макромолекулы на клеточной мембране/в цитоплазме, участвующие в передаче химических сигналов внутри клетки и между клетками** В. ферменты синтетической фазы метаболизма (фазы коньюгации) Г. водные поры биологических мембран и межклеточные промежутки, через которые проникают ЛС внутрь клетки
288.	РЕФЛЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ПРОЯВЛЯЕТСЯ ПУТЕМ А. изменения ионного состава плазмы крови **Б. воздействия на экстеро- и интерорецепторы** В. связывания с белками плазмы крови Г. биотрансформации гидрофильных веществ
289.	ТЕРМИН «АФФИНИТЕТ» ОБОЗНАЧАЕТ СРОДСТВО ВЕЩЕСТВА К А. микросомальным ферментам печени **Б. рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса «вещество-рецептор»** В. альбуминам плазмы Г. транспортным белкам
290.	БОЛЕЕ БЕЗОПАСНЫМИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИМЕЮЩИЕ А. высокую активность и высокую токсичность **Б. больший терапевтический индекс** В. узкий терапевтический диапазон Г. широкий спектр одновременного воздействий на многие органы и системы
291.	ТИП ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, СВЯЗАННЫЙ С НАРУШЕНИЕМ ВСАСЫВАНИЯ, БИОТРАНСФОРМАЦИИ, ТРАНСПОРТА, ВЫВЕДЕНИЯ ОТНОСИТСЯ К А. фармакодинамическому Б. функциональному В. фармацевтическому **Г. фармакокинетическому**
292.	ТИП ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА УРОВНЕ РЕЦЕПТОРОВ, ФЕРМЕНТОВ ОТНОСИТСЯ К **А. фармакодинамическому** Б. функциональному В. фармацевтическому Г. фармакокинетическому
293.	РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК МОЖЕТ БЫТЬ АССОЦИИРОВАНО С ПРИМЕНЕНИЕМ А. раствора декстрозы Б. рентгеноконтрастных средств, не содержащих йод В. раствора натрия хлорида **Г. аминогликозидов**
294.	МЕТОДОМ ЛАБОРАТОРНОЙ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ЯВЛЯЮТСЯ А ультразвуковое исследование почек Б. подсчет суточного, ночного и дневного диурезов **В. расчет скорости клубочковой фильтрации** Г. допплерография почечных сосудов

295.	К НАИБОЛЕЕ ТОЧНЫМ КЛИРЕНСОВЫМ МЕТОДАМ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ОТНОСЯТ ИЗМЕРЕНИЕ А. отношения альбумина/креатинина или общего белка/ креатинина в утренней порции мочи Б. клиренса эндогенного креатинина в крови В. объема диуреза за период сна и бодрствования **Г. клиренса экзогенных веществ: инулина, 51Cr-ЭДТА (этилендиамин-тетрауксусная кислота)**
296.	У ВЗРОСЛЫХ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛИРЕНСА КРЕАТИНИНА ИСПОЛЬЗУЮТ ФОРМУЛУ А. MDRD Б. CKD-EPI **В. Кокрофта-Голта** Г. Шварца
297.	У ВЗРОСЛЫХ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ИСПОЛЬЗУЮТ **А. формулы MDRD, CKD-EPI** Б. шкалу Мак-Айзека-Центора В. шкалу HAS-BLED Г. шкалу SCORE
298.	ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛИРЕНСА КРЕАТИНИНА У ДЕТЕЙ РЕКОМЕНДОВАНО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ А. формулы Кокрофта-Голта Б. формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) В. формулы MDRD (Modification of diet in renal disease) **Г. улучшенной формулы Шварца**
299.	РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК МОЖЕТ БЫТЬ АССОЦИИРОВАНО С ПРИМЕНЕНИЕМ А. раствора декстрозы Б. рентгеноконтрастных средств, не содержащих йод В. раствора натрия хлорида **Г. йодсодержащих рентгеноконтрастных средств**
300.	ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК С ОСТОРОЖНОСТЬЮ НЕОБХОДИМО НАЗНАЧАТЬ **А. ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы** Б. блокаторы медленных кальциевых каналов В. ингибиторы протонной помпы Г. петлевые диуретики

Вопросы для прохождения промежуточной аттестации

1.1 Вопрос. Предмет, основные разделы и задачи клинической фармакологии. Разделы клинической фармакологии. Специальность врач – клинический фармаколог.

Ответ. Клиническая фармакология - медицинская дисциплина, которая на научной основе, сочетает фармакологические и клинические знания, с целью

повышения эффективности и безопасности клинического применения лекарственных средств. Основные разделы клинической фармакологии – фармакодинамика, фармакокинетика, фармакогенетика, фармакоэпидемиология, фармаконадзор, фармакоэкономика. В РФ в номенклатуру медицинских специальностей в 1997 году введена специальность «клиническая фармакология». Врач клинический фармаколог – специалист в области фармакотерапии, после прохождения профессиональной переподготовки или обучения в клинической ординатуре. Цель выполнения трудовых функций врача-клинического фармаколога - обеспечение максимально эффективной, безопасной и экономически обоснованной лекарственной терапии пациентов различного профиля в учреждениях здравоохранения различного уровня и специализации. В том числе, повышение уровня здоровья населения страны в целом через совершенствование регуляции в области лекарственных средств, предоставление профессиональной общественности и населению в целом объективной независимой доказательной информации о пользе и вреде лекарств

1.2 Вопрос Нестероидные противовоспалительные препараты, механизм действия и основные фармакодинамические эффекты.

Ответ. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), являются одними из часто назначаемых препаратов для анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего эффекта при воспалении различной этиологии и локализации. Основной механизма фармакологических эффектов НПВС — угнетение синтеза простагландинов, обусловленное ингибированием ЦОГ, ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов. Известно несколько изоформ ЦОГ: структурного изофермента (ЦОГ-1), регулирующего образование простагландинов, участвующих в обеспечении нормальной (физиологической) функциональной активности клеток, и индуцируемого изофермента (ЦОГ-2), экспрессия которого регулируется иммунными медиаторами (цитокинами), принимающими участие в развития иммунного ответа и воспаления и ЦОГ-3, которая присутствует в ЦНС, и ее блокирование обеспечивает жаропонижающие и аналгетическое действие парацетамола.

2.1. Вопрос. Фармакотерапия: определение, цели, виды. Принципы оценки эффективности и безопасности ЛС. Примеры.

Ответ. Фармакотерапия — интегральное понятие, обозначающее совокупность методов лечения, основанных на применении ЛС. Эффективная фармакотерапия опирается, с одной стороны, на точное представление о диагнозе и знание патогенетических основ заболевания, а с другой — на данные клинической фармакологии (фармакокинетики и фармакодинамики

ЛС). Цель фармакотерапии - достижение желаемого лечебного действия при минимальных побочных эффектах. Оценка эффективности фармакотерапии зависит от варианта вида фармакотерапии. Для оценки индивидуальной эффективности применяют клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Профилактическая эффективность рассчитывается по данным статистического учета заболеваемости, госпитализаций.
Выделяют следующие виды фармакотерапии. Этиотропная — медикаментозное лечение, направленное на коррекцию или устранение причины заболевания (назначение цефазолина при инфекционном эндокардите MSSA, назначение ацикловира у больных с герпетической инфекцией). Патогенетическая — воздействие на механизм развития болезни (применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при АГ или ХСН). Симптоматическая — используется тогда, когда не удается воздействовать на причину или патогенез заболевания (например, назначение наркотических анальгетиков пациентам со злокачественными новообразованиями или жаропонижающих больным с лихорадкой). Заместительная фармакотерапия при недостаточности естественных биологически активных веществ (назначение препаратов инсулина больным сахарным диабетом (СД) 1 типа или левотироксина при гипотиреозе). Не устраняя причины заболевания, заместительная фармакотерапия длительно обеспечивает нормальную жизнедеятельность организма. Профилактическая терапия - назначение ацетилсалициловой кислоты больным ишемической болезнью сердца (ИБС)).

2.2. Вопрос. Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) по селективности. Показания к применению НПВП в педиатрии.
Ответ. В зависимости от селективности НПВП к ЦОГ1/ЦОГ2 выделяют: 1) неселективные ингибиторы ЦОГ1/ЦОГ2 (напроксен, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен), селективные ингибиторы ЦОГ1/ЦОГ2 (нимесулид, мелоксикам), высокоселективные ингибиторы ЦОГ1/ЦОГ2 (целекоксиб, аторикоксиб), преимущественные ингибиторы ЦОГ 1 - (ацетилсалициловая кислота в дозе до 150 мг), ингибиторы ЦОГ в ЦНС (без противовоспалительного эффекта) – парацетамол, метамизол. Показания к назначению НПВП в педиатрии: жаропонижающий эффект (парацетамол, ибупрофен, метамизол), воспалительный синдром различной этиологии. НПВП также назначаются для лечения болевого синдрома, обусловленного травмой и воспалением. Кроме того, ибупрофен, индометацин применяют для медикаментозной коррекции открытого артериального протока. Ацетилсалициловая кислота входит в схемы лечения больных с синдромом Кавасаки.

3.1. Вопрос Принципы рациональной фармакотерапии.

Ответ. Принципы рациональной фармакотерапии по рекомендации Всемирной организации здравоохранения включают назначение лекарственного препарата пациента в соответствии с клинической необходимостью, в индивидуальной дозе, в течение адекватного периода времени. Кроме того, стоимость лечения должна быть минимальна для пациента и сообщества.
Цель фармакотерапии - достижение желаемого лечебного действия при минимальных побочных эффектах. В понятие «рациональное применение лекарственных средств» входит как выбор необходимого ЛС, так и определение его дозы. Рациональный подход заключается в объединении принципов фармакодинамики и фармакокинетики, и если фармакодинамика характеризует зависимость «концентрация-эффект», то фармакокинетика изучает связь дозы и концентрации. Алгоритм рациональной фармакотерапии включает оценку врачом: показаний к назначению ЛС (лечение (излечение, купирование приступа или обострения, контроль болезни или профилактика или диагностика); противопоказаний (польза и риск); возможных взаимодействий с другими ЛС, пищей; определение пути введения, режима дозирования (показания, возраст, тяжесть состояния, вес, ППТ, степень дефицита, целевой уровень, функция почек и печени). Далее необходим контроль эффективности и безопасности терапии: клинические, лабораторные, инструментальные методы. Длительность назначения зависит от эффективности и безопасности ЛС.

3.2. Вопрос Показания и противопоказания к применению нестероидных противовоспалительных средств
Ответ. Основными показаниями к назначению НПВП являются 1) воспалительный синдром различной этиологии; 2) уменьшение болевого синдрома, обусловленного травмой и воспалением, 3) лихорадка, 4) лечение больных с острым коронарным синдромом или вторичная профилактика инсульта, инфаркта – АСК в дозе до 150 мг, 5) профилактика преэклампсии у беременных высокого риска - АСК в дозе до 150 мг, 6) медикаментозная коррекция ВПС у новорожденных (ибупрофен).
Противопоказаниями являются непереносимость НПВП в анамнезе, тяжелые нарушения функции печени и почек.

4.1. **Вопрос** Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у новорожденных. Принципы фармакотерапии заболеваний у новорожденных.
Ответ. Фармакологический ответ при применении ЛС у новорожденных детей может значительно отличаться от фамакологического ответа у детей старшего возраста прежде всего из-за «незрелости» органов и тканей, принимающих участие в абсорбции, распределении, метаболизме и выведении ЛС. Например, у новорожденных, величина внутрижелудочного pH относительно повышена

(более 4,0) из-за снижения базальной секреции соляной кислоты. Пероральное применение кислотонеустойчивых ЛС, таких как пенициллины, приводит к бóльшей биодоступности у новорожденных, чем у детей младшего и более старшего возраста. Известно, что для некоторых ЛС скорость всасывания, время достижения максимальной концентрации замедлена у новорожденных по сравнению с детьми более старшего возраста. Активность кишечной микрофлоры у новорожденных значительно снижена. У новорожденных пассивная диффузия ЛС в ЦНС носит зависимый от возраста характер. Скорость клубочковой фильтрации и активность ферментов метаболизма отличается по сравнению с детьми первого года жизни. У новорожденных могут отмечаться патологические состояния, обусловленные врожденной патологией, нарушением антенатального периода или приобретенными заболеваниями. Ранняя диагностика врожденных заболеваний необходима для своевременного начала патогенетической или заместительной терапии. В связи с незрелостью систем организма новорожденных всасывание, распределение, метаболизм и выведение препаратов из организма отличаются от таковых у взрослых. Выбор пути введения лекарственных препаратов имеет особенности по сравнению с детьми старшего возраста.

4.2. Вопрос Неблагоприятные побочные реакции нестероидных противовоспалительных средств

Ответ. Нежелательные лекарственные реакции при приеме НПВП, в основном обусловлены непосредственным влиянием препаратов на синтез простагландинов. Первое место по частоте нежелательных явлений составляет поражение желудочно-кишечного тракта. У больных а фоне приема НПВП развиваются как нетяжелые симптомы поражения ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, запор, так и тяжелые эрозивно-язвенные повреждения ЖКТ – НПВП-гастропатия, НПВП-энтеропатия: подслизистые геморрагии, эрозии, язвы и кровотечения. Чаще поражается желудок и 12 перстная кишка, но при приеме НПВП кровотечение может развиться в любом отделе ЖКТ. НПВП обладают вазодилатирующей активностью в отношении сосудов почек и оказывают прямое натрийуретическое действие. Прием НПВП приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса, клубочковой фильтрации и натрийуреза. Прием НПВП приводит к повышению АД как у лиц с гипертензией, так при нормальном АД. Снижение натрийуреза, приводит к увеличению объема циркулирующей жидкости и ухудшению течения ХСН. Прием АСК и других НПВП может привести к развитию «триады» - риносинусит, полипоз носа и бронхиальная астма. Нарушение функций почек при НПВП обусловлено как ингибирующим влиянием НПВС на синтез вазодилатирующих простагландинов в почках, что приводит к уменьшению клубочковой фильтрации, а также и прямым токсическим действием на ткань почек, с

развитие в ряде случаев папиллярного некроза почки.

5.1. Вопрос Перечислите основные фармакокинетические параметры. Клиническое значение параметра биодоступности. Биодоступность и биоэквивалентность лекарственных средств. Определение термина “пролекарство”, примеры.

Ответ. Основные фармакокинетические параметры – концентрация препарата: максимальная, равновесная, остаточная или минимальная; время достижения максимальной концентрации, период полувыведения, биодоступность, объем распределения, площадь под фармакокинетической кривой, клиренс и другие. Биодоступность (%) - часть дозы препарата, достигшая системного кровотока, после его внесосудистого введения. Биодоступность бывает абсолютной и относительной, и определяют её как отношение значений «площади под кривой» (AUC). Когда данные о внесосудистом введении препарата сравнивают с данными того же препарата при его внутривенном введении, то получают абсолютную биодоступность. Биоэквивалентность— степень подобия фармацевтически эквивалентного лекарственного средства по отношению к референтному препарату (обычно — дженерика к оригинальному патентованному средству). Определяется экспериментально (фармацевтическая), in vivo (исследования фармакокинетической биоэквивалентности у здоровых добровольцев). Возможно проведение клинических исследований для оценки терапевтической эквивалентности. Пролекарство - это неактивное фармакологическое ЛС, которое превращается в организме в фармакологически активное вещество. Например – ингибиторы АПФ, антиагрегант клопидогрел, противовирусные ЛС валацикловир, валганцикловир, малый иммуносупрессант - азатиоприн и др.. Одна из целей создания пролекарств - улучшение фармакокинетических свойств; это ускоряет и увеличивает всасывание веществ. Ещё одна цель создания пролекарств - повышение избирательности действия ЛС; что увеличивает эффективность и безопасность препаратов.

5.2. Вопрос. Механизм развития и виды гастроэнтерологических побочных реакций нестероидных противовоспалительных средств. Факторы риска развития желудочно-кишечных осложнений нестероидных противовоспалительных средств.

Ответ. Нежелательные лекарственные реакции при приеме НПВП, как правило, обусловлены непосредственным влиянием препаратов на синтез простагландинов. У больных а фоне приема НПВП развиваются как нетяжелые симптомы поражения ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, запор, так и тяжелые эрозивно-язвенные повреждения ЖКТ – НПВП-гастропатия, НПВП-энтеропатия: подслизистые геморрагии, эрозии, язвы и кровотечения. Чаще поражается желудок и 12 перстная кишка, но при приеме НПВП кровотечение

может развиться в любом отделе ЖКТ. Развитию эрозивно-язвенных повреждений способствует наличие у больных факторов риска: возраст старше 65 лет, наличие язвенной болезни и желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе, наличие *Helicobacter pylori*, прием больным больших доз НПВП, 2-х НПВП одновременно, кортикостероидов, антикоагулянтов, длительный прием препаратов. Высокая частота нежелательных явлений требует проведения гастропротективной терапии, особенно при наличии факторов риска. В качестве гастропротективной терапии применяют ингибиторы протонной помпы, а также антихелибактерная терапия при наличии показаний.

6.1. Вопрос. Пути введения лекарственных препаратов. Определение и клиническое значение: фармакокинетическая кривая, площадь под фармакокинетической кривой, максимальная концентрация.

Ответ. Выделяют четыре категории путей введения: первая категория – введение ЛС непосредственно в системный кровоток или «парентеральный» или «внутрисосудистый» путь введения. Вторая категория: к этой категории относят ЛС, которые перед достижением системного кровотока должны пройти через тканевой барьер. Цель использования этих внесосудистых путей введения - достижение системного, а не местного эффекта. В эту категорию включают: пероральные пути введения: пероральный, сублингвальный, буккальный, ингаляционный путь, инъекции: подкожные, внутримышечные, внутрикожные; введения через естественные отверстия: назальный, ректальный, интравагинальный. К третьей категории относят местные, или аппликационные внесосудистые пути введения ЛС: трансдермальный, накожный. Цель - достижение системного эффекта посредством нанесения ЛС на кожу. К четвертой категории относят ЛС, имеющие специализированные пути введения, которые предназначены для местной и целевой терапии. Одним из основных факторов, определяющих эффект ЛС, служит его концентрация в зоне рецептора. Определение этой концентрации достаточно затруднительно, поэтому на практике для описания процессов, происходящих с ЛС в организме, используют значения концентрации ЛС в плазме крови. Движение препарата в организме принято изображать в виде фармакокинетической кривой, представляющей собой зависимость концентрации ЛС (или его метаболита) в плазме крови от времени после введения ЛС. По данным фармакокинетических исследований проводят расчет суммарной экспозиции ЛС или площади под фармакокинетической кривой AUC или ПФК. Время достижения максимальной концентрации служит для прогнозирования времени развития максимального фармакологического эффекта ЛС. Достижение максимальной концентрации, ее поддержание зависит лекарственной формы, пути и скорости введения ЛС.

6.2. Вопрос. Алгоритм назначения НПВП при длительном применении их в зависимости от гастроэнтерологических и кардиоваскулярных рисков.

Ответ. Высокая частота нежелательных явлений требует проведения гастропротективной терапии при наличии факторов риска. Развитию эрозивно-язвенных повреждений способствует наличие у больных факторов риска: возраст старше 65 лет, наличие язвенной болезни и желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе, наличие Helicobacter pylori, прием больным больших доз НПВП, 2-х НРВР одновременно, кортикостероидов, антикоагулянтов, длительный прием препаратов. В качестве гастропротективной терапии применяют ингибиторы протонной помпы, также рекомендовано проведение антихелибактерной терапии при наличии показаний для пациентов, у которых предполагается длительный прием НПВП. Прием НПВП способен оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Для оценки риска рекомендовано использовать шкалы SCORE2, SCORE –OP, SCORE –DM. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы: дестабилизацию артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, повышают риск «кардиоваскулярных катастроф» (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями. Риск развития осложнений со стороны указанных органов и систем существенно отличается при использовании различных НПВП. Возможности медикаментозной профилактики кардиоваскулярных осложнений, связанных с приемом НПВП, ограничены. Как показывают данные последних исследований, низкие дозы АСК недостаточно эффективны для первичной профилактики кардиоваскулярных катастроф (т.е. у лиц, не имевших ранее инфаркта и инсульта). При этом комбинация НПВП и АСК резко повышает риск кровотечения. Поэтому специально назначать АСК с профилактической целью пациентам с умеренным или относительно высоким кардиоваскулярным риском, для снижения дополнительной опасности, связанной с назначением НПВП, нецелесообразно. Если же больному требуется прием АСК в дозе до 150 мг в связи с перенесенным инфарктом или инсультом, то использование НПВП в этой ситуации противопоказано из-за крайне высокого кардиоваскулярного риска. Следует помнить, что НПВП могут вступать с АСК в негативное фармакологическое взаимодействие, что определяется их сродством к единой фармакологической «мишени» - ЦОГ-1 тромбоцитов. Эта проблема четко обозначена для ряда неселективных НПВП, но не для селективных НПВП: поскольку в терапевтических дозах они не блокируют ЦОГ-1, у него не может быть конкурентного антагонизма с АСК. Исходя из этого, ряд экспертов считают, что в случае необходимости назначения НПВП больным, нуждающимся в приеме АСК, наиболее целесообразно использовать коксибы.

7.1. **Вопрос.** Клиническая фармакокинетика. Основные пути элиминации

лекарственных средств из организма. Понятие клиренса общего, печеночного и почечного. Период полувыведения. Механизмы почечной экскреции. Методы оценки функции почек.

Ответ. Клиническая фармакокинетика - раздел клинической фармакологии, изучающий пути поступления ЛС в организм человека, распределение, биотрансформацию и выведение. Одним из основных факторов, определяющих эффект ЛС, служит его концентрация в зоне рецептора. Определение этой концентрации достаточно затруднительно, поэтому на практике для описания процессов, происходящих с ЛС в организме, используют значения концентрации ЛС в плазме крови. Процесс экскреции, наряду с метаболизмом и распределением в тканях, определяет продолжительность действия и скорость элиминации ЛС. Почки, гепатобилиарная система, лёгкие и кишечник - основные органы, участвующие в процессе выведения (элиминации) ЛС. Суммарный клиренс или общий клиренс представляет сумму печёночного клиренса и почечного клиренса. Данное уравнение демонстрирует баланс между почечным и печёночным путями выведения. Период полувыведения – фармакокинетический параметр - время, необходимое для снижения концентрации ЛС в плазме крови на 50%. В большинстве случаев для поддержания терапевтической концентрации ЛС в крови режим дозирования определяется с учетом периода полувыведения ЛС из плазмы. В некоторых случаях, быстро покидая плазму, препарат может значительно дольше задерживаться в тканях, что уже не позволяет использовать период полувыведения как подходящий маркер безопасности дозирования. Кроме накопления в тканях подобный эффект может возникать если ЛС, быстро покидая плазму, вступают с рецепторами в сильную и прочную связь, продолжительность которой превышает период их циркуляции в крови. Почечная экскреция ЛС определяется: клубочковой фильтрацией, канальцевой секрецией и реабсорбцией (в основном, путём пассивной диффузии). Методы оценки функции почек – клинические (диурез), лабораторные (проба Реберга-Тареева, расчет СКФ и КК и др.), рентгенологические и др.

7.2. Вопрос. Клиническая фармакология антибактериальных препаратов пенициллинового ряда, применяемых в педиатрии.

Ответ. Пенициллины - это подгруппа бета-лактамных антибактериальных препаратов. Основа химической структуры представлена бета-лактамным и тиазолидиновым кольцами. Препараты отличаются между собой по химической структуре боковой цепи (R-группа), по спектру активности, фармакокинетическим параметрам и, соответственно, по показаниям к медицинскому применению. Механизм действия - блокада ферментов, участвующих в синтезе пептидогликанов клеточной стенки. В отношении большинства чувствительных бактерий пенициллины обладают

бактерицидным эффектом, исключением являются энтерококки (бактериостатический эффект). Классификация пенициллинов: I - препараты пенициллинов, получаемые путем биологического синтеза 1. Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка):- непродолжительного действия: бензилпенициллин (натриевая соль и калиевая соль);- продолжительного действия (для внутримышечного введения): бензилпенициллин (новокаиновая соль), бензатин бензилпенициллин. 2. Для энтерального введения (кислотоустойчивы, не разрушаются при приеме внутрь): феноксиметилпенициллин. II. Полусинтетические пенициллины: 1. Для парентерального и энтерального введения (кислотоустойчивы):- устойчивые к действию пенициллиназы (антистафилококковые): оксациллин (натриевая соль), диклоксациллин, нафциллин, клоксациллин, флуксоксациллин, - широкого спектра действия (аминопенициллины): ампициллин, амоксициллин. 2. Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка):- широкого спектра действия: карбоксипенициллины, уреидопенициллины (пиперациллин). Спектр активности в группах различается. Спектр активности ампициллина и амоксициллина включает чувствительные стафиллококки, стрептококки, энтерококки, энтеробактерии. Путь введения - перорально или внутривенно или внутримышечно. Режим дозирования зависит от показаний. Амоксициллин является препаратом первой линии при лечении инфекций внебольничных инфекций дыхательных путей, мочевыводящего тракта, кожи и мягких тканей. При лечении инфекций легкой степени тяжести рекомендован пероральный прием амоксициллина, так как ампициллин имеет меньшую биодоступность. В клинической практике применяются ингибитор защищенные формы - амоксициллин/ клавуланат и ампициллин/ сульбактам. Препараты пенициллинового ряда характеризуются хорошей переносимостью, разрешены для лечения пациентов всех возрастных групп, беременных и кормящих женщин. Среди НЛР наибольшую опасность представляют реакции гиперчувствительности, обусловленные особенностью химической структуры этой группы. В физиологических условиях структурное кольцо пенициллина метаболизируется с образованием большой и малой детерминант, последняя из которых является фактором, который может приводить к развитию реакции I типа (Ig E опосредованной). Фактором риска аллергической реакции на пенициллин является повторное введение больших доз и/или парентеральное введение препаратов. При использовании новокаиновой соли бензилпенициллина есть риск развития аллергической реакции на анестетик - прокаин. Для аминопенициллинов и цефалоспоринов I поколения возможно развитие перекрестной аллергической реакции немедленного типа на боковую цепь (R-группа). Возраст и наличие атопических реакций не являются факторами риска аллергических реакций. У больных с инфекционным мононуклеозом или принимающих аллопуринол прием аминопенициллина может привести к развитию кожной сыпи.

8.1. Вопрос. Абсорбция лекарственных средств: определение, механизмы. Факторы, влияющие на абсорбцию при пероральном введении лекарственных средств. Примеры.

Ответ. Абсорбция - биологический процесс, играющий важную роль в фармакокинетике ЛС. Абсорбция ЛС в широком смысле – процесс перехода ЛС через мембраны и гистиогематические барьеры. Абсорбция - это перемещение (транспорт) лекарственного средства из места его введения в системный кровоток. Механизмы абсорбции: пассивный транспорт , который включает: облегченную диффузию (крупные, гидрофильные и полярные вещества), транспорт белков (каналы и белки -переносчики), пассивную диффузию (маленькие, липофильные и неполярные). Пассивный транспорт идет по градиенту концентрации. Активный транспорт происходит против градиента концентрации с участием белков транспортеров (АТФ-зависимые). На процессы абсорбции влияют физико-химическая природа ЛС, доза, путь введения в организм, состояние организма, возраст, наличие патологических процессов. При пероральном приеме ЛС имеет значение лекарственная форма, прием пищи, сопутствующий прием других ЛС, состояние моторики и кишечной флоры, генетические факторы, определяющие транспортные белки и ферменты метаболизма.

8.2. Вопрос. Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых при синдроме гипертермии в детском возрасте

Ответ: В соответствии с рекомендациями ВОЗ назначение жаропонижающих препаратов у детей требуется при ректальной температуре выше 39 °С (в подмышечной области- 38,5 °С). Детям из группы риска по развитию осложнений на фоне лихорадки (возраст до 3-х месяцев жизни, с фебрильными судорогами в анамнезе, с заболеваниями ЦНС, хронической патологией органов кровообращения и дыхания, наследственными метаболическими нарушениями), при «бледной» лихорадке или наличии мышечной и головной боли назначение антипиретиков требуется при меньших значениях температуры тела. Препараты выбора ибупрофен или парацетамол перорально или ректально. Возможно применение комбинированного препарата ибупрофена и парацетамола перорально. Доступны лекарственные формы для внутривенного введения. Ибупрофен и парацетамол имеют сопоставимые эффективность и высокий профиль безопасности. Одновременное применение или чередование ибупрофена и парацетамола более эффективно. Допускается назначение метамизола парентерально в случае неэффективности или невозможности применения антипиретиков перорально и ректально. Ибупрофен - неселективный ингибитор ЦОГ1/ЦОГ2. Парацетамол - ингибиторы ЦОГ в ЦНС (без противовоспалительного эффекта). Антипиретики применяются по потребности, плановое назначение не

рекомендуется. При передозировке парацетамола возможен гепатоксический эффект с развитием некроза печени. При использовании ибупрофена могут развиваться эрозивно-язвенные поражения желудка, 12-перстной кишки и пищевода. У детей первых месяцев жизни и у пациентов с обезвоживанием при использовании ибупрофена повышается риск нефротоксического эффекта. При использовании ибупрофена и парацетамола у детей с аллергией к ацетилсалициловой кислоте могут развиваться бронхообструкция и усугубляться симптомы бронхиальной астмы. У детей с лихорадкой на фоне вирусной инфекции (гриппа или герпес) противопоказано применение АСК в связи с риском развития синдрома Рейя. При недостаточной эффективности антипиретиков требуется применение других препаратов, например ГКС. Уточнение причины лихорадки определяет тактику этиотропной или патогенетической терапии. Например, лечение пациента с болезнь Кавасаки включает высокие дозы АСК и введение иммуноглобулина. В случае развития лекарственной лихорадки - отмена препарата приведет к улучшению самочувствия пациента.

9.1. Вопрос. Перечислите основные фармакокинетические параметры. Общий клиренс: определение; основные физиологические факторы, определяющие клиренс; значение показателя для оптимизации фармакотерапии.
Ответ. Основные фармакокинетические параметры – концентрация препарата: максимальная, равновесная, остаточная или минимальная; время достижения максимальной концентрации, период полувыведения, биодоступность, объем распределения, площадь под фармакокинетической кривой, клиренс и другие. Общий клиренс или суммарный клиренс отражает способность организма элиминировать ЛС. Метаболизм и экскреция ЛС может проходить в печени (выведение с желчью), в почках, в легких, со слюной. Клиренс (мл/мин)- это объем жидкости, который очищается от вещества в единицу времени. Суммарный клиренс или общий клиренс представляет сумму печёночного клиренса и почечного клиренса. Данное уравнение демонстрирует баланс между почечным и печёночным путями выведения. Период полувыведения – фармакокинетический параметр - время, необходимое для снижения концентрации ЛС в плазме крови на 50%. Для лекарственных препаратов имеющих двойной путь выведения при нарушении функции почек возможно увеличение печеночного клиренса. В случае нарушения функции печени возможно увеличение почечного клиренса. Для оценки изменений клиренса необходимо оценивать концентрацию ЛС в сыворотке (терапевтический лекарственный мониторинг).

9.2. Вопрос. Влияние на плод жаропонижающих средств (парацетамол, ацетилсалициловая кислота), наиболее часто назначаемых беременным, и

других НПВП.

Ответ. Беременным женщинам при развитии лихорадки или болевого синдрома рекомендован прием парацетамола или ибупрофена. Безопасность применения этих НПВП продемонстрирована по данным ретроспективных наблюдений. Продолжаются исследования - наблюдения с целью изучения проблемы нарушения развития детей (СДВГ, аутизм) у матерей, принимавших парацетамол во время беременности. В 3 триместре после 36 недели прием НПВС должен быть ограничен из-за риска преждевременного закрытия артериального протока. Прием АСК с 12 недели по 36 неделю беременными с высоким риском преэклампсии ассоциирован с улучшением прогноза. Назначение других НПВС беременным женщинам следует избегать.

10.1. Вопрос Экскреция лекарственных средств из организма: основные пути, механизмы. Факторы, влияющие на экскрецию лекарственных средств почками. Примеры, значение для оптимизации фармакотерапии.

Ответ. Процесс экскреции, наряду с метаболизмом и распределением в тканях, определяет продолжительность действия и скорость элиминации ЛС. Почки, гепатобилиарная система, лёгкие и кишечник - основные органы, участвующие в процессе выведения ЛС. Механизмы экскреции включают пассивный и активный транспорт с участием белков-транспортеров. Нарушение почечной экскреции ЛС может происходить за счет пренальных факторов (снижение АД и клубочковой фильтрации), ренальных - развитие гломерулонефрита, постренального уровня - обструкция мочеточников. Почечный клиренс зависит от физико-химических свойств ЛС, в том числе степени ионизации, генетических факторов, определяющих транспорт веществ в канальцах. Нарушение почечной экскреции увеличивает концентрацию ЛС в плазме, период полувыведения, что может быть причиной развития токсических реакций, в тои числе нефротоксичных. Нарушение выведения антикоагулянтов приведет к развитию кровотечения. . Методы оценки функции почек – клинические (диурез), лабораторные (проба Реберга-Тареева, расчет СКФ и КК и др.), рентгенологические и др. Терапевтический лекарственный мониторинг позволяет скорректировать режим дозирования ЛС, имеющих почечный путь выведения и узкий терапевтический индекс, например ванкомицин, колистиметат, аминогликозиды.

10.2. Вопрос. Глюкокортикостероиды, фармакодинамические эффекты.

Ответ. ГКС - это лекарственные средства, составляющие группу гормонально активных веществ стероидной структуры с преимущественно глюкокортикоидной функцией. Рецепторы к ГКС представлены во всех тканях и располагаются внутриклеточно. Комплекс "гормон-рецептор" поступает в ядро клетки и стимулирует образование информационной РНК, что обусловливает синтез различных регуляторных белков. Ряд биологически

активных веществ (катехоламины, медиаторы воспаления) способны инактивировать комплексы "гормон-рецептор", снижая активность ГКС. ГКС имеют в зависимости от препарата и дозы различные фармакодинамические эффекты. Во-первых, это глюкокортикоидная и минералокортикоидная активность, необходимая для поддержания обмена веществ и контроля водно-солевого баланса, ОЦК, АД. При хронической надпочечниковой недостаточности проводится заместительная терапия ГКС (гидрокортизон и флудрокортизон). Среди спектра фармакодинамических эффектов ГКС выделяют фармакотерапевтические (например, противовоспалительный, противоаллергический, противоотечный); клиническая же оценка других (иммуносупрессивное, влияние на функции симпато-адреналовой или эндокринной систем) зависит от ситуации.

11.1. Вопрос. Пресистемная элиминация лекарственных средств. Примеры, значение для оптимизации фармакотерапии.
Ответ. При пероральном приеме часть ЛС подвергается пресистемному метаболизму с участием ферментных систем энтероцитов, крови воротной вены и, в большей степени, печени (эффект первого прохождения). Это приводит к уменьшению биодоступности активного ЛС и выведению неактивных метаболитов с желчью. Следует отметить, что незначительная биотрансформация ЛС может проходить и в других органах (просвете и стенке кишечника, лёгких, плазме крови, почках и других органах). Эффект первого прохождения через печень зависит от процессов биотрансформации ЛС и от функционирования транспортеров ЛС, таких как, гликопротеин-Р, транспортеры органических анионов и катионов. Пресистемный метаболизм той фракции сальбутамола, которая попадает в ЖКТ при ингаляционной терапии, снижает риск нежелательных реакций. Пресистемный метаболизм морфина приводит к необходимости более частого применения ЛС пер ос. В процессе пресистемного метаболизма пролекарства образуются активные метаболиты. Например, клопидогрел, ингибиторы АПФ.

11.2. Вопрос. Лекарственные формы глюкокортикостероидов. Классификации глюкокортикостероидов для ингаляционного и местного применения.
Ответ. Лекарственные формы глюкокортикостероидов представлены - растворами для парентерального введения, лифилизатами для приготовления раствора (метилпреднизолон для проведения пульс терапии), таблетками для приема внутрь, суспензиями для проведения небулайзерной терапии или порошки или аэрозоли для ДПИ или ДАИ, а также формами для топического применения - капли ушные, глазные, спреи, мази и кремы. В разных странах представлены несколько классификаций топических ГКС с выделением классов активности. В США – 7 классов, где 1 класс самый сильный (бетаметазон дипропионат), 7 – самый слабый (гидрокортизона ацетат). В

Европейских странах – 4 класса, в 1 классе – гидрокортизон ацетат (самый слабый), а в 4 классе – бетаметазон дипропионат. Топические ГКС примененяют у детей при обострении атопического дерматита и неэффективности эмолентов и топических ингибиторов кальценеврина. Рекомендуется начинать лечение следует со слабых топических ГКС; при отсутствии эффекта в течение 2-3 недель переходят на более сильное ЛС, после достижения ожидаемого результата снова возвращаются к слабому ГКС; препараты IV класса («очень сильные») назначают только при тяжелых дерматозах. Биодоступность топических ГКС минимальна, риск развития при соблюдении режима нанесения ЛС системных НЛР крайне низкий. Ингаляционные ГКС применяются для контроля БА, при обострении обструктивного бронхита, при остром ларинготрахеите. Для ингаляционных ГКС необходимы приборы доставки: для пациентов до 5-7 лет – небулайзер или дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) со спейсером, для детей старше 7 лет - дозированный порошковый или аэрозольный ингалятор. Системные НЛР при ингаляционной терапиии ГКС маловероятны. При длительном применении возможны осиплость голоса, кандидоз полости рта, пищевода.

12.1. Вопрос. Эффект первого прохождения через печень. Клиническое значение. Примеры лекарственных средств.

Ответ. При пероральном приеме часть ЛС подвергается метаболизму с участием ферментных систем энтероцитов, крови воротной вены и , в большей степени, печени. Это приводит к уменьшению биодоступности активного ЛС и выведению неактивных метаболитов с желчью. Незначительная биотрансформация ЛС может проходить и в других органах (просвете и стенке кишечника, лёгких, плазме крови, почках и других органах). Эффект первого прохождения через печень зависит от процессов биотрансформации ЛС и от функционирования транспортёров ЛС (гликопротеина-Р и транспортёров органических анионов и катионов). Для пролекарств процесс пресистемного метаболизма приводит к их активации. Например, клопидогрел, ингибиторы АПФ. Биотрансформация большинства ЛС осуществляется в печени. ЛС, метаболизм которых протекает в печени, подразделяют на две подгруппы: вещества с высоким печёночным клиренсом и вещества с низким печёночным клиренсом. Для ЛС с высоким печёночным клиренсом характерна высокая степень извлечения (экстракции) из крови, что обусловлено значительной активностью (емкостью) метаболизирующих их ферментных систем. Поскольку такие ЛС быстро и легко метаболизируются в печени, клиренс их зависит от величины и скорости печёночного кровотока. ЛС с низким печёночным клиренсом. Печёночный клиренс зависит не от скорости печёночного кровотока, а от активности ферментов и степени связывания ЛС с белками крови.

12.2. Вопрос. Лекарственные формы глюкокортикостероидов. Классификации глюкокортикостероидов для системного применения.

Ответ. Лекарственные формы глюкокортикостероидов представлены - растворами для парентерального введения, лифилизатами для приготовления раствора (метилпреднизолон для проведения пульс терапии), таблетками для приема внутрь, суспензиями для проведения небулайзерной терапии или порошки или аэрозоли для ДПИ или ДАИ, а также формами для топического применения - капли ушные, глазные, спреи, мази и кремы.

Классификация системных глюкокортикостероидов по продолжительности действия: короткой продолжительности - гидрокортизон, средней продолжительности (преднизолон, метилпреднизолон), длительные (дексаметазон и бетаметазон). Глюкокортикоиды длительного действия относятся к фторированным соединениям. Перечисленные группы имеют различия по степени ГК и минералокортикоидной активности. Для перехода с одного глюкокортикостероида на другой используют данные эквипотентности (достижение одного эффекта). Гидрокортизон 20 мг = Преднизолон 5 мг = метилпреднизолона 4 мг.

13.1. Вопрос. Распределение лекарственных средств в организме. Факторы, влияющие на распределение. Примеры.

Ответ. Распределение - процесс проникновения молекул лекарственного препарата из системного кровотока в ткани. Для оценки степени распределения ЛС в организме оценивают объем распределения. Vd - гипотетический (= кажущийся) объем жидкостей организма, необходимый для равномерного распределения всей введенной дозы ЛС в концентрации, равной его концентрации в плазме крови. Чем меньше Vd, тем меньше степень распределения ЛС по тканям. Объём распределения используют при подборе режима дозирования для расчёта нагрузочной дозы, требуемой для достижения необходимой концентрации препарата в крови. Объем распределения ЛС зависит от способа введения, физико-химических характеристик ЛС, молекулярной массы, уровня белков плазмы, ОЦК, соотношения жировой ткани, патологических процессов, объемов инфузионной терапии. Имеют значение связь ЛС с белками плазмы крови, система транспортеров мембран и гистогематических барьеров. Связанная фракция ЛС с белками выступает в качестве депо, ограничивает распределение ЛС в организме.

Гипоальбуминемия может приводить к появлению токсичности ЛС.

Существенное влияние на характер распределения ЛС оказывают гистогематические барьеры, которые встречаются на пути их распределения. К ним относятся: гематоэнцефалический, гематоофтальмический, гематолабиринтный, гематоовариальный, гематотестикулярный. «Барьерными» свойствами, защищающими развивающийся плод, обладает и

плацента. Основными структурными элементами гистогематических барьеров являются эндотелий кровеносных сосудов, базальная мембрана, в состав которой входит большое количество нейтральных мукополисахаридов, основное аморфное вещество, волокна и т.д. Структура ГГБ определяется в значительной степени особенностями строения органа и варьирует в зависимости от морфологических и физиологических особенностей органа и ткани.

13.2. Вопрос. Варианты (виды) терапии глюкокортикостероидами в зависимости от целей терапии. Показания к применению у детей.
Ответ. При хронической надпочечниковой недостаточности проводится заместительная терапия ГКС (гидрокортизон и флудрокортизон). Режим дозирования гидрокортизона на начальном этапе расчитывается с учетом веса пациента, далее суточная доза корректируется в зависимости от степени компенсаци (клинические и лабораторные критерии). Суточная доза принимается однократно утром. При развитии инфекционных заболеваний необходимо увеличение суточной дозы. Дополнительно назначается флудрокортизон для коррекции водносолевого баланса.
Фармакодинамические варианты терапии: купирование аллергических реакций, противорвотное действие, купирование бронхобструкции, длительное применение в качестве противовоспалительного (ревматоидный артрит) или иммунодепресссивного ЛС при аутоиммунных заболеваниях. Назначение при угрозе преждевременных родов беременной для стимуляции выработки у новорожденного сурфактата. Применение при ОРДС.

14.1. Вопрос. Связывание лекарственных средств с белками крови. Факторы, влияющие на связывание ЛС с белками.
Ответ. Связывание препаратов с белками плазмы значительно влияет на их распределение в организме. Малые молекулы ЛС, связанные с белками, могут легко проникать через барьеры. В связи с этим распределение ксенобиотика, связанного с белком, будет отличаться от распределения несвязанного препарата. Связывание с белком не только затрагивает распределение препарата в организме, но также влияет и на терапевтический результат. Изменения в белковом связывании - результат замещения одного препарата другим в комплексе с белками плазмы. Подобное замещение может также произойти на клеточном уровне с другими белками и ферментами тканей. Замещение служит причиной увеличения свободной фракции препарата в плазме и ее накопления на участках рецептора пропорционально концентрации препарата. Изменение белкового связывания препаратов - важная проблема, особенно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Альбумин - основной белок плазмы и тканей, ответственный за связывание с препаратами, который синтезируется исключительно гепатоцитами печени. Альбумин

обладает отрицательно и положительно заряженными участками. Препарат взаимодействует с альбумином за счёт водородных связей (гидрофобное связывание) и сил Ван дер Вальса. Некоторые факторы, такие как беременность, хирургическое вмешательство, возраст, межэтнические и расовые различия - могут влиять на взаимодействие препаратов с альбумином. Почки не фильтруют альбумин, и поэтому препараты, которые связаны с альбумином, также не фильтруются. Степень связывания с белком влияет не только на распределение препарата, но и на почечную элиминацию, метаболизм препарата. Только свободный препарат может быть захвачен гепатоцитами печени. Поэтому, чем больше процент связанного с белком препарата, тем ниже печёночное поглощение и уровень метаболизма препарата. Другие белки плазмы - фибриноген, глобулины (γ- и β1-глобулин - трансферин), церулоплазмин и α- и β-липопротеины. Трансферин участвует в транспорте железа, церулоплазмин вовлечён в обмен меди, а α- и β-липопротеины - транспортеры жирорастворимых компонентов.

14.2. Вопрос. Нежелательные лекарственные реакции при системной и топической глюкокортикостероидной терапии.

Ответ. Частота НЛР ГКС зависит от пути введения, лекарственного препарата и возрастает с увеличением дозы и/или длительности лечения и составляет от 20 до 100%. Прерывистые схемы и местное применение (наружное, ингаляционное, внутрисуставное и др.) позволяют снизить риск осложнений ГКС-терапии. Для системного кратковременного применения по жизненным показаниям единственным ограничением является повышенная чувствительность к ГКС. Длительные курсы ГКС, особенно в период роста, должны проводиться только по абсолютным показаниям и под особо тщательным наблюдением лечащего врача. При проведении заместительной терапии у пациентов с надпочечниковой недостаточностью вероятность НЛР минимальна, учитывая физиологический режим дозирования.

В начале лечения ГКС с целью фармакодинамического эффекта возможно развитие ранних реакций, которые, как правило, невозможно избежать: нарушения сна, эмоциональная лабильность, повышение аппетита, массы тела, нейтрофильный лейкоцитоз. У больных групп риска и при сопутствующем применении других препаратов возможно появление АГ, гипергликемии (вплоть до развития диабета), эрозивного поражения ЖКТ, угревой сыпи.

При поддерживающей или интенсивной терапии (риск снижается при использовании минимальных доз и щадящих режимов) возможно разитие синдрома Кушинга, угнетение ГГНС, склонность к инфекциям, остеонекроз, миопатия, нарушение заживления ран. К поздним реакциям относят остеопороз, атрофию кожи, развитие катаракты, задержку роста у детей.

Осложнения, обусловленные отменой системного ГКС: синдром отмены (обострение заболевания, по поводу которого назначались ГКС,

«псевдоревматизм», «панмезенхимальная реакция»), различные клинические проявления острой и хронической надпочечниковой недостаточности.

При ингаляционной терапии ГКС возможно изменение тембра голоса (дисфония), что связано с развитием миопатии мышц гортани, и орофарингеальный кандидоз, обусловленный изменениями в составе микрофлоры ротовой полости. Ингаляции через спейсер и полоскание рта после ингаляции достоверно снижают риск дисфонии и кандидоза. Все остальные нежелательные явления при приеме ИГКС встречаются существенно реже. Одним из дискутабельных вопросов является задержка роста у детей, принимающих ИГКС.

При применении топических ГКС: парестезии, жжение, зуд, фолликулит, угревидные высыпания, признаки атрофии кожи, раздражение, гипертрихоз, гипопигментация, периоральный дерматит. При применении интраназальных применением ГКС: сухость слизистой оболочки полости носа, ощущение жжения в носу, раздражение слизистой оболочки носа, чихание, носовые кровотечения, нарушение обоняния, головная боль, фарингит, кандидомикоз слизистых оболочек носоглотки.

15.1 Вопрос. Особенности фармакокинетики при применении лекарственных средств с модифицированным высвобождением, принципы выбора лекарственных средств с модифицированным высвобождением. Хирально чистые препараты.

Ответ. Лекарственные средства с модифицированным высвобождением отличаются от обычных форм по фармакокинетическим параметрам абсорбции (биодоступность, скорости абсорбции), выведения. Изменения лекарственной формы (модификация) позволяет изменить время достижения максимальной концентрации, увеличить продолжительность действия лекарственного препарата и изменить режим дозирования. Например, метопролол сукцинат (ZOC – zero order kinetics), кларитромицин CR (controlled release), нифедипин XL (extra long), индапамид ретард. Режим дозирования лекарственных форм с модифицированным действием отличается от простых форм этого ЛС. Другие варианты модификации - таблетки солютаб - увеличение биодоступности активного вещества. Диспергируемые таблетки - скорость растворения таблетки до 30 сек в полости рта, быстрое достижение эффекта. Хирально-чистые лекарственные препараты - это оптические энантиомеры, выделенные из рацемической смеси лево- (S) и правовращающих (D или R) оптических энантиомеров. Хирально-чистые лекарственные препараты обладают большим сродством к мишени действия. Лекарственные средства с активным S-энантиомером представлены антигипертензивными, антиангинальными, антиаритмическими, анальгезирующими препаратами. Лекарственные средства с активным R-энантиомером чаще являются бронхолитическими и противогрибковыми препаратами. Для большинства препаратов мишенью

воздействия являются белки. Примеры - эзомепразол, левотироксин, леводопа, дексрабепразол, левоцетиризин.

15.2 Вопрос. Принципы формирования антибактериальной резистентности, пути ее преодоления. Контроль эффективности терапии антибактериальными препаратами.

Ответ. Нерациональное применение в клинической практике системных АБП является одним из факторов, определяющих появление резистентных штаммов патогенов к используемым АБП и «параллельным ущербом», т.е. селекцией резистентности не только среди микроорганизмов, против которых была направлена антибактериальная терапия, но и среди микроорганизмов, не имеющих большого этиологического значения, а также даже не входящих изначально в спектр действия АБП. В феврале 2017 года Всемирная Организация Здравоохранения опубликовала список наиболее значимых патогенов, рост резистентности которых требует активных исследований с целью поиска новых АБП. В стационарах серьезную проблему представляют представители группы ESKAPE. Резистентность или устойчивость микроорганизмов к АБП может быть природная или приобретенная. Для патогенов с приобретенной резистентностью отмечается увеличение значений МПК и МБК по сравнению с чувствительными штаммами. Механизмы резистентности включают: снижение концентрации АБП в области мишени действия, нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, активное выведение из микробной клетки (эффлюкс) , продукция ферментов, которые разрушают АБП, модификация мишени действия (снижение сродства к АБП), формирование метаболического "шунта".

Для контроля эффективности АБТ необходим контроль клинического состояния, лабораторных и микробиологических исследований, а также инструментальные методы исследований (рентгенологические, УЗИ). Объем, сроки контроля, длительность терапии зависят от степени тяжести и локализации бактериальной инфекции, эффективности эмпирической терапии. Как правило, клиническое и лабораторное улучшение отмечается через 24-48 часов.

16.1. Вопрос. Выведение лекарственных средств из организма почками. Факторы, влияющие на почечный клиренс ЛС. Примеры.

Ответ. Почечная экскреция ЛС определяется тремя основными процессами, происходящими на уровне нефрона: клубочковой фильтрацией, канальцевой секрецией и реабсорбцией (в основном, путём пассивной диффузии). Процесс клубочковой фильтрации носит избирательный характер; это предотвращает фильтрацию белков плазмы (в том числе альбумина) и способствует поддержанию осмотического градиента плазмы. Форму и размер молекулы, а также её электрический заряд относят к факторам, ограничивающим

клубочковую фильтрацию. Преимущественно за счёт клубочковой фильтрации происходит удаление из организма таких лекарственных веществ, как дигоксин, гентамицин, прокаинамид (новокаинамид*) и метотрексат. Скорость клубочковой фильтрации оценивают по величине клиренса креатинина. Нарушение одного из этих процессов может привести к существенным изменениям клинических эффектов того или иного лекарственного вещества. В итоге, количество ЛС, содержащегося в моче, представляет баланс между ультрафильтрацией, реабсорбцией (пассивной или активной) и секрецией. Продолжительность действия и выраженность фармакологического эффекта большинства препаратов определяет функциональный статус почек, так как именно они играют ключевую роль в процессе выведения лекарственных веществ. Нарушение функционирования почек влечёт за собой необходимость корректирования режима дозирования ЛС, с учётом степени почечной дисфункции. Большое влияние на скорость почечной экскреции оказывает возраст больного. Так, у пожилых людей обнаруживают заметное снижение количества ЛС, активно выделяемых в канальцевом аппарате почек, по сравнению с молодыми. Отмечают также снижение скорости клубочковой фильтрации некоторых ЛС (пенициллины, метилдопа, дигоксин). У детей, особенно на первом году жизни, выведение ЛС почками также снижено (по сравнению со взрослыми людьми). Эти особенности необходимо учитывать при выборе препаратов и подборе режима дозирования. При лечении больных, страдающих почечной недостаточностью, дозы многих лекарственных веществ необходимо снижать.

16.2. Вопрос. Клиническая фармакология ингибиторов АПФ, особенности применения в педиатрии.

Ответ. Являются одним из 5 основных классов антигипертензивных препаратов, применяемых для лечения АГ у детей и взрослых. Являются препаратами первого выбора для лечения АГ у детей. У детей для лечения артериальной гипертонии из группы ИАПФ применяют каптоприл, эналаприл, лизиноприл, фозиноприл, рамиприл. Применение этих препаратов у детей проводится по решению ВК - off label (вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний). У взрослых ингибиторы АПФ входят в протоколы лечения больных с ИБС, ХСН. По данным экспериментальных и клинических исследований ИАПФ оказывают положительный эффект на функцию эндотелия сосудов, обладают кардио и нефропротективным эффектом. Тормозят превращение циркулирующего ангиотензина I в ангиотензин II и синтез ангиотензина II в тканях. Угнетают тканевую ренин-ангиотензиновую систему, в т.ч. и сосудистой стенки. Тормозят высвобождение норадреналина из окончаний нейронов, что ослабляет вазоконстрикторные реакции, обусловленные повышением нейрогуморальной активности. Понижают секрецию альдостерона и деградацию брадикинина.

Расширяют почечные сосуды, индуцируют реверсию гипертрофии левого желудочка и патологического ремоделирования в сердечно-сосудистой системе. Кардиопротективный эффект является следствием влияния на биосинтез простагландинов (ПГ) и стимуляции образования оксида азота (NO) в эндотелии. Уменьшают общее периферическое сопротивление (ОПСС), особенно в почечных сосудах, в меньшей степени — во внутренних органах, в т.ч. печени, коже и незначительно — в мышцах и мозге. Увеличивают регионарный кровоток в этих органах. Повышают чувствительность тканей к инсулину. ИАПФ различаются по химической структуре, представлены таблетками для перорального приема, являются пролекарствами. Исключение эналаприлат для внутривенного введения. Имеют длительный период полувыведения. Назначаются под контролем АД. Нежелательные реакции – сухой кашель (снижение деградации брадикинина), редко аллергические реакции, необходим контроль креатинина и калия при подборе дозы. Противопоказаны беременным из-за возможного тератогенного действия на плод.

17.1. Вопрос. Режим дозирования лекарственных препаратов у больных с нарушением функции почек. Нефротоксичность лекарственных средств. Примеры.

Ответ. Продолжительность действия и выраженность фармакологического эффекта большинства препаратов определяет функциональный статус почек, так как именно они играют ключевую роль в процессе выведения лекарственных веществ. Нарушение функционирования почек влечёт за собой необходимость корректирования режима дозирования ЛС, с учётом степени почечной дисфункции. У детей используют расчетные формулы Шварца, у взрослых клиренс креатинина по Кокрофту-Голту или скорость КФ по EPI. Существенное влияние на скорость почечной экскреции оказывает возраст больного. Так, у пожилых людей обнаруживают заметное снижение количества ЛС, активно выделяемых в канальцевом аппарате почек, по сравнению с молодыми. Отмечают также снижение скорости клубочковой фильтрации некоторых ЛС (прокаинамид, пенициллины, метилдопа, СГ). У детей, особенно на первом году жизни, выведение ЛС почками снижено (по сравнению со взрослыми людьми). Эти особенности необходимо учитывать при выборе препаратов и подборе режима дозирования. При лечении больных, страдающих почечной недостаточностью, дозы многих лекарственных веществ необходимо снижать. Снижение клубочковой фильтрации, нарушение процессов секреции и реабсорбции приводят к задержке выведения ЛС и их метаболитов, а также к повышению концентрации препаратов в плазме крови.

Токсичность ЛС или их метаболитов возрастает у больных почечной недостаточностью вследствие нарушения функционального состояния основных систем. При почечной недостаточности нередко происходит

нарушение метаболизма ЛС, в результате снижается также скорость элиминации. В настоящее время известны ЛС, которые обладают нефротоксичностью: аминогликозиды, ванкомицин, НПВС, амфотерицин, цефалоспорины, полимиксины.

17.2. Вопрос. Клиническая фармакология блокаторов рецепторов ангиотензина II, особенности применения в педиатрии.
Ответ. Являются одним из 5 основных классов антигипертензивных препаратов, применяемых для лечения АГ у детей. Применяются как альтернатива при непереносимости ИАПФ. У детей для лечения артериальной гипертонии из группы БРА применяют лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан. Применение этих препаратов у детей off label (вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний) по решению врачебной комиссии. Противопоказаны беременным. Механизм действия. Блокируют рецепторы ангиотензина II (подтип АТ1) в различных тканях, включая корковое вещество надпочечников, мозг, почки, печень, гладкую мускулатуру сосудов, сердце и препятствуют развитию эффектов ангиотензина II. Уменьшают артериальную вазоконстрикцию, общее периферическое сопротивление (ОПСС), давление в малом круге кровообращения, понижают давление заклинивания в легочных сосудах, тормозят высвобождение альдостерона, предупреждают задержку натрия и воды в организме. Доступны лекарственные формы для приема внутрь. Новый класс ЛС – ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина – валсартан/сакубитрил. Область применения – АГ, ХСН. Нежелательные реакции отмечаются редко – гипотензия, слабость, повышение креатинина (преренальный механизм).

18.1. Вопрос. Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики. Клиническое применение фармакокинетических параметров.
Ответ. Во взаимосвязи двух этих дисциплин находится суть взаимодействия организма с лекарственными веществами. Так, фармакологический эффект ЛС зависит в первую очередь от его дозы: чем она выше, тем больше выражен эффект. Однако, не всегда повышение дозы приводит к однозначным эффектам, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к препарату рецепторы оказывает только часть ЛС, достигшая молекул-мишеней. Концентрация ЛС определяется фармакокинетикой, возможность воздействия этой концентрации на организм-последовательность биологических реакций характеризует фармакодинамику ЛС. Существует несколько терминов, отражающих взаимосвязь эффекта и концентрации ЛС в крови. Минимальная терапевтическая концентрация ЛС - концентрация препарата в крови, вызывающая эффект, равный 50% максимального (ЕС50). Терапевтический диапазон (коридор безопасности, терапевтическое окно) -

интервал концентраций от минимальной терапевтической до вызывающей появление первых признаков побочных действий. Терапевтический эффект развивается после достижения терапевтического диапазона концентрации ЛС в крови и сохраняется до тех пор, пока концентрация препарата не станет ниже минимальной терапевтической. Терапевтическая широта ЛС - отношение верхней границы терапевтического диапазона к нижней. Средняя терапевтическая концентрация - промежуточное (среднее) значение терапевтического диапазона. Препараты с широким терапевтическим диапазоном (например, пенициллинового ряда) демонстрируют большую свободу в подборе эффективных доз, а препараты с узким терапевтическим диапазоном (теофиллин, сердечные гликозиды, аминогликозиды, противоаритмические препараты, цитостатические препараты и др.) требуют при подборе доз особой осторожности. Помимо общей концентрации ЛС в крови имеет значение непосредственная концентрация его в области рецепторов-мишеней, на что могут влиять такие показатели организма, как кровоснабжение органа мишени, генетические особенности системы цитохромов, играющей огромное значение в метаболизме, и другие факторы.

18.2. Вопрос. Клиническая фармакология противовирусных лекарственных средств, применяемых при лечении герпетической инфекции у детей.

Ответ. Для лечения герпетической инфекции зарегистрированы несколько противовирусных ЛС. Ацикловир обладает способностью ингибировать вирусы герпеса человека всех типов путем нарушения репликации вирусной ДНК. Тимидинкиназа клеток, инфицированных вирусами герпеса, превращает ацикловир в ацикловира монофосфат — аналог нуклеозида, который затем последовательно превращается в дифосфат и трифосфат под действием клеточных ферментов. Включение ацикловира трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшую репликацию. При приеме внутрь ацикловир имеет низкую биодоступность. С белками плазмы крови ацикловир связывается в незначительной степени (9-33%), поэтому лекарственные взаимодействия вследствие вытеснения из участков связывания с белками плазмы крови маловероятны. Концентрация ацикловира в спинномозговой жидкости составляет приблизительно 50% от его концентрации в плазме крови. Почечный клиренс ацикловира значительно превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о выведении ацикловира посредством не только клубочковой фильтрации, но и канальцевой секреции. У пациентов с хронической почечной недостаточностью период полувыведения ацикловира увеличивается и составляет 19,5 ч. Валацикловир - пролекарство, в организме человека метаболизируется с образованием ацикловира. При лечении тяжелых форм ветряной оспы, опоясывающего герпеса применяется парентеральное введение ацикловира без ограничений по возрасту

Для лечения больных с цитомегаловирусной инфекцией применяются парентерально ганцикловир - синтетический аналог 2'-дезоксигуанозина, который подавляет репликацию вирусов герпес всех типов и перорально валганцикловир. В ЦМВ-инфицированных клетках под действием вирусной протеинкиназы ганцикловир фосфорилируется с последующим подавлением синтеза вирусной ДНК. При длительном приеме валганцикловира могут появиться вирусы, устойчивые к ганцикловиру. Валганцикловир представляет собой L-валиловый эфир (пролекарство) ганцикловира, после приема внутрь быстро превращающийся в ганцикловир под действием кишечных и печеночных эстераз. Ганцикловир – имеет спектр НЛП, таких как миелотоксичность, нефротоксичность. Назначение ганцикловира в педиатрии только по решению врачебной комиссии и информированному согласию родителей ребенка.

19.1. Вопрос. Основные фармакокинетические процессы. Выведение лекарственных средств из организма печенью. Метаболизм лекарственных средств. Факторы, влияющие на печеночный клиренс ЛС.

Ответ. Процессы биотрансформации большинства ЛС происходят в печени. Однако биотрансформация ЛС может протекать и в других органах, например, в пищеварительном тракте, лёгких, почках. В целом, все реакции биотрансформации ЛС можно отнести к одной из двух категорий, обозначаемых как фаза биотрансформации I и фаза биотрансформации II. Основные реакции I фазы - реакции окисления. Гидроксилирование - наиболее распространённая реакция окисления - присоединение гидроксильного радикала (-OH). Реакции II фазы биотрансформации, или синтетические реакции, представляют соединение (конъюгацию) ЛС и/или его метаболитов с эндогенными веществами, в результате образуются полярные, хорошо растворимые в воде конъюгаты, легко выводимые почками или с желчью. Следует отметить, что препарат в процессе биотрансформации может превращаться только за счёт реакций I фазы, либо - исключительно за счёт реакций II фазы. Иногда часть ЛС метаболизируется путём реакций I фазы, а часть - путём реакций II фазы. Кроме того, существует возможность последовательного прохождения реакций I и II фазы. Ферменты I фазы Цитохром P-450, CYP, представляет группу ферментов, осуществляющих не только метаболизм ЛС и других ксенобиотиков. Глюкуронирование - наиболее важная реакция II фазы метаболизма лекарственных веществ. Глюкуронирование представляет присоединение (конъюгацию) к субстрату уридиндифосфат-глюкуроновой кислоты (УДФ-глюкуроновой кислоты) с участием «УДФ-глюкуронилтрансферазы» и обозначаемых как UGT. Для некоторых ферментов биотрансофрмации и белков транспортеров существует возможность определения генетического полиморфизма, определяющего фенотип метаболизма. Печеночный клиренс ЛС может изменяться в результате

патологических процессов и в результате воздействия индукторов или ингибиторов ферментов биотрансформации и белков транспортеров. В результате печеночный клиренс ЛС – субстрата может увеличиваться (индукция) или снижаться (ингибирование метаболизма), что может приводить либо к снижению эффективности или риску токсичности.

19.2. Вопрос. Клиническая фармакология бета-адреноблокаторов, особенности применения в педиатрии.
Ответ. Классификация β-Адреноблокаторы (БАБ) учитывает степени селективности, наличие внутренней симпатомиметической активности и свойства блокирования альфа-адренергических рецепторов. Бета-адреноблокаторы являются классом антаритмических ЛС. β-адреноблокаторы обладают способностью блокировать действие катехоламинов на скорость спонтанной диастолической деполяризации водителей ритма СА-узла, что приводит к снижению ЧСС. БАБ замедляют проведение импульса и увеличивают рефрактерный период АВ-узла. БАБ эффективны при аритмиях, возникающих в отделах сердца, находящихся под прямым симпатическим контролем, и наджелудочковых аритмиях. Препараты этого класса являются антиангинальными и антигипертензивными ЛС, входят в протоколы лечения больных с ХСН. Нежелательные лекарственные реакции – гипотензия, нарушение проводимости, брадикардия, редко бронхоспазма.

20.1. Вопрос. Режим дозирования лекарственных препаратов у больных с нарушением функции печени. Гепатотоксичность лекарственных средств. Примеры.
Ответ. Нарушение функции печени может приводить к изменению фармакокинетики ЛС на уровне распределения (снижение связывания с белками) и элиминации – нарушение печеночного метаболизма, в том числе пресистемного. Таким образом, режим дозирования ЛС с преимущественным печеночным метаболизмом требует коррекции для избежания реакций токсичности. Для оценки безопасности применения ЛС у пациентов с хроническими заболеваниями печени уточняют анамнез, данные осмотра и лабораторных исследований: биохимический анализ крови (альбумин, билирубин, протромбиновое время, трансаминазы). Для оценки функции печени используют классификацию по тяжести цирроза по Child-Pugh или шкалы PELD/ MELD. В инструкции по применению уточняется необходимость коррекции дозы и противопоказания. Некоторые ЛС (парацетамол, нимесулид, статины, макролиды) могут быть гепатотоксичными. Известны случаи обратимых и необратимых состояний. Гепатотоксичность может протекать с развитием цитолиза, холестаза или смешанными вариантами.

20.2. Вопрос. Клиническая фармакология блокаторов кальциевых каналов,

особенности применения в педиатрии.

Ответ. Антагонисты кальция (АК) по своей химической структуре подразделяются на следующие группы: производные дигидропиридина (дигидропиридины); производные бензотиазепина (бензотиазепины); производные фенилалкиламина (фенилалкиламины), и производные дифенилпиперазина (дифенилпиперазины), или группа циннаризина. Химическая структура определяет как основные фармакодинамические эффекты, так и спектр побочных реакций. Так производные фенилалкиламина и бензотиазепина имеют более выраженные кардиотропные эффекты, по смотрению с производными дигидропиридина. Производные фенилалкиламина и бензотиазепина иногда объединяют и описывают как группу "кардиоселективных", или "снижающих ЧСС" . Для производных дигидропиридина характерно большее влияние на гладкую мускулатуру сосудов (вазоселективность) и отсутствием клинически значимого действия на функцию синусового узла и атриовентрикулярное проведение. Блокируют кальциевые каналы, снижают трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты), оказывают прямое вазодилатирующее влияние на гладкие мышцы сосудов, расширяют периферические артерии и артериолы, снижают ОПСС. Поэтому группу АК - производных дигидропиридина - называют *"вазоселективными"* и они являются одним из 5 основных классов антигипертензивных препаратов, применяемых для лечения АГ у детей. У детей для лечения артериальной гипертонии из группы БКК применяют амлодипин, фелодипин и нифедипин замедленного высвобождения. Применение этих препаратов у детей возможно off label (вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний).

Нежелательные лекарственные реакции – гипотензия, нарушение проводимости, брадикардия, запоры.

21.1. Вопрос. Клиническая фармакогенетика. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику или фармакокинетику ЛС. Примеры.

Ответ. Фармакогене́тика изучает роль всех генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС (эффективность и НПР). Фармакогеномика использует последовательность полного генома конкретного человека. Применяют для повышения эффективности лечении эстрогензависимых форм рака молочной железы (тамоксифен, ингибиторы ароматазы), лимфобластных лейкозов (метотрексат, 6-меркаптопурин), ВИЧ-инфекции, выявления потенциальных НПР ЛС (~ 100 лекарств). Будут создаваться «персонифицированные» ЛС для конкретного человека (клеточная терапия, дендритные вакцины, мРНК/ДНК вакцины, пептидные вакцины, геномное редактирование). Гены, полиморфизмы которых влияют на фармакологический ответ: кодирующие ферменты

биотрансформации ЛС I фазы - изоферменты цитохрома Р-450 (CYP 3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19): ферменты II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, тиопуринметилтрансферазы, глутатион SH-S-трансферазы и т. д.); гены транспортеров органических анионов (OATP-C, OAT-1, OAT-3), транспортеров органических катионов (OCT-1), Р-гликопротеина (MDR1), кодирующие «молекулы-мишени» ЛС: рецепторы, ферменты, ионные каналы, факторы свертывания крови, аполипопротеины, антигены гистосовместимости и т. д.

21.2. Вопрос. Клиническая фармакология диуретиков, особенности применения в педиатрии.

Ответ. Осмотические диуретики (маннитол, мочевина) - повышают осмотическое давления крови, увеличивают почечный кровоток, уменьшают реабсорбцию воды и ионов Na в канальцах почек. Показания: для уменьшения отёка мозга, при остром приступе глаукомы; однократно при острой почечной недостаточности. Ингибиторы транспорта Na, K и Cl (петлевые диуретики) в восходящей части пели Генле - фуросемид, торасемид и этакриновая к-та. Фуросемид снижает тонус вен, действие наступает раньше, чем развивается диуретический эффект, что связывают со стимуляцией РААС, увеличивается продукция предсердного натрийуретического фактора. Показания: гипертонический криз, отёк лёгких, кардиогенный шок, ХСН, гиперкальциемия, гиперкалиемия, острая или ХПН. почечная недостаточность. Ингибиторы транспорта ионов Na и Cl (тиазидные и тиазидоподобные диуретики) - гидрохлоротиазид, хлорталидон и индапамид. Блокируют реабсорбцию Na и Cl в дистальных канальцах нефрона. Показания: АГ, ХСН. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов - альдостерона (спиронолактон, эплеренон). Механизм действия обусловлен антагонизмом альдостерона, минералокортикостероидного гормона коры надпочечников, который способствует обратному всасыванию ионов натрия в почечных канальцах и усиливает выведение ионов калия. Показания: спиронолактон при резистентной АГ, в небольших дозах (12,5-50 мг/сут) увеличивает продолжительность жизни при тяжёлой СН, препарат выбора при первичном гиперальдостеронизме и циррозе печени с отёчно-асцитическим синдромом. Ингибиторы почечных эпителиальных натриевых каналов (непрямые антагонисты альдостерона, калий сберегающие диуретики) - триамтерен и амилорид , блокируют Na-каналы в канальцах трубочках. Для профилактика гипокалиемии при использовании петлевых и тиазидных диуретиков.

22.1. Вопрос. Оригинальные и воспроизведенные (генерические) лекарственные препараты, понятие о юридических копиях.

Ответ. Оригинальное ЛС произведено на основе новой активной субстанции с патентованием химической формулы, методов синтеза и производства, с

эксклюзивными правами компании-создателя (6-20 лет). Разработка 10-15 лет, Исследование в доклинических и 3-х фазах клинических исследований по стандартам GCP с доказанным высоким качеством, эффективностью и безопасностью. Регистрируется на основании доказательных данных многоцентровых РКИ. Производство только по правилам GMP, информативная инструкция, высокая стоимость препарата. Воспроизведенное ЛС регистрируется после истечения срока действия патента, нет патентной защиты, регистрируется на основании химического состава и фармакокинетической (и терапевтической) эквивалентности. Не проводятся исследования. Вспомогательные вещества и покрытие таблетки как правило другие. Изменяется технологи изготовления. Сравнительно низкая цена. Не все производятся по правилам GMP. Малоинформативная инструкция. Отличием копированного препарата от дженерика является нарушение юридических правил воспроизводства ЛС (ущемление прав патентообладателя).

22.2. Вопрос. Неблагоприятные побочные реакции при применении антигипертензивных лекарственных средств.

Ответ: Неблагоприятные побочные реакции ИАПФ - ангионевротический отек, сухой кашель, гиперкалиемия, высокая тератогенность для плода, азотемия, гипотония первой дозы. БРА – НПР сравнимы с плацебо. Дигидропиридиновые БКК - головная боль, головокружение, гиперемия лица, периферические отеки, сердцебиение, диспепсия, запоры, слабость, поллакиурия. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид замедленного высвобождения) – гипокалиемия, гиперурикемия, гиперлипидемия, гипергликемия, нарушение потенции у юношей, ортостатическая гипотония. БАБ - брадикардия, A-V блокада, утомляемость, эмоциональная лабильность, бессонница, бронхоспазм, гипергликемия, гиперлипидемия, мышечная слабость, нарушение потенции у юношей.

23.1. Вопрос. Понятие о фармацевтической, био- и терапевтической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств.

Ответ. Фармацевтическая эквивалентность - когда ЛС содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, отвечают требованиям одних и тех же или сходных стандартов. Биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) определяется как идентичность двух фармацевтически эквивалентных ЛС по основным фармакокинетическим параметрам (степени и скорости всасывания лекарства, времени достижения и значению максимальной концентрации в крови, характеру распределения в тканях и жидкостях организма, типу и скорости выведения) в исследованиях с участием здоровых добровольцев. Биоэквивалентность не означает терапевтической эквивалентности. По

рекомендациям ВОЗ дженерик может быть зарегистрирован при отличии биоэквивалентности на 20-25% от оригинала. Лекарственный препарат терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и по результатам клинических исследований обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, эффективность и безопасность которого уже установлены. Терапевтические исследования должны проводиться по правилам GCP двойным слепым методом.

23.2. Вопрос. Клиническая фармакология антигипертензивных лекарственных средств у беременных, влияние их на плод.

Ответ. Препараты первого ряда – перорально Метилдопа или нифедипин замедленного высвобождения. Преэклампсия с отеком легких - препарат выбора нитроглицерин, в/в капельно, длительность ≤ 4 часов из-за отрицательного воздействия на плод и риска развития отека мозга у матери. Диуретики не показаны, т.к. при преэклампсии уменьшается объем циркулирующей крови. Для предотвращения эклампсии и лечения судорог в/в сульфат магния. Для профилактики преэклампсии при ее высоком риске - АСК 150 мг/сут с 12-й и до 36 нед. беременности при условии низкого риска ЖКТ кровотечений. Противопоказаны ИАПФ и БРА -категория D (Ренальная тубулярная дисплазия, маловодие, отставание в развитии, легочная гипоплазия, контрактуры, анемия, внутриутробная смерть); ингибитор ренина алискирен – категория D (нарушение функции почек). Сульфат магия после родов не применять, т.к. увеличивает частоту послеродовых депрессий.

24.1. Вопрос. Перечислите основные фармакокинетические параметры. Клиническое значение параметра биодоступности. Пути введения лекарственных препаратов. Биодоступность и биоэквивалентность лекарственных средств. Определение термина «пролекарство», примеры.

Ответ. Основные фармакокинетические параметры: абсорбция, биодоступность, распределение, биотрансформация, элиминация. Биодоступность - часть дозы ЛС в %, достигшая системного кровотока после внесосудистого введения. При в/в введении биодоступность 100 %. При пероральном введении биодоступность уменьшается в результате неполного всасывания ЛС и метаболизма, которому оно подвергается в результате первого прохождения. Это один из существенных параметров в фармакокинетике, учитываемый при расчёте режима дозирования для путей введения ЛС, отличающегося от в/в. Абсолютная биодоступность - показатель, образующийся в результате сравнительного анализа биологической доступности лекарства, введенного любым, кроме внутривенного, способом и доступности препарата, введенного в/в. Отражается в виде площади под кривой «объем – время», сокращенно «ППК». Относительная биодоступность -

это ППК препарата, подвергшаяся сравнению с другой разновидностью этого же препарата, принятого за основу или введенного иным способом. Основа – это в/в способ введения, характеризующийся абсолютной биодоступностью.
Факторы, влияющие на биодоступность: доза лекарственного вещества, путь введения (при в/в введении биодоступность 100%), химическая структура (некоторые препараты разрушаются кислым содержимым желудка, поэтому перорально не назначаются, например, пенициллин, инсулин), состояние ЖКТ (ускоренная перистальтика нарушает всасывание, биодоступность снижается). Пролекарство - ЛС, которое после введения метаболизируется (превращается в организме) в фармакологически активное лекарственное средство. Часто используют для увеличения биодоступности (эналаприл, периндприл, ампициллин, клопидогрел, леводопа и др.)

24.2. Вопрос. Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых при лечении железодефицитных анемий у детей. Препараты железа, переносимость.

Ответ. Препараты железа III-х валентные - железа гидроксид полимальтозат; Комбинированные препараты - железа (II) сульфат сухой + аскорбиновая кислота 60 мг. Монокомпонентные препараты железа (II) - сульфат железа, глюконат железа. Для парентерального введения: железо (III) гидроксид сахарозный комплекс, железа (III) гидроксид-декстрановый комплекс, железа карбоксимальтозат. Поглощение железа клетками слизистой оболочки ЖКТ из солевых соединений в основном происходит в двухвалентной форме, так как апоферритин в энтероцитах, препятствующий избыточному поступлению железа в организм, может связываться только с ионами Fe^{2+}. Поэтому препараты на основе различных солей железа(II) (сульфата, фумарата, глюконата, сукцината, глутамата, лактата и т. п.) обладают большей биодоступностью и более предпочтительны, чем препараты, содержащие соли железа (III). Кроме того, они являются наиболее дешёвыми ЛС на фоне других препаратов железа. Однако солевые препараты железа имеют и существенные недостатки - высокий уровень желудочно-кишечных побочных эффектов (23 %) при использовании высоких дозировок. Биодоступность солей железа (II) может снижаться при взаимодействии с различными компонентами пищи и другими ЛС (фитинами, оксалатами, танинами, антацидами и др.), в связи с чем их назначают натощак, хотя при этом усиливается их негативное воздействие на слизистую кишечника. Парентеральные формы препараты железа используются при наличии патологии кишечника с нарушением всасывания (энтериты, синдром недостаточности всасывания, резекция тонкой кишки, резекция желудка по Бильрот II с формированием «слепой петли»), могут быть средством выбора при плохой переносимости пероральных препаратов железа. Индикаторы эффективности лечения: улучшение аппетита, самочувствия, физической активности, настроения; нормализация цвета кожи и

видимых слизистых; нормализация Hb, ретикулоцитов. НПР: при пероральном введении - тошнота, анорексия, металлический вкус во рту, запоры, понос; при парентеральном введении – тошнота, головная боль, приливы крови, головокружение и гипертония.

25.1. Вопрос. Методы мониторинга побочных эффектов.
Ответ. Спонтанные сообщения - добровольное сообщение врачами органов Фармаконадзора о НПР, отправка листков-извещений о НПР; учитываются НПР любые, на все ЛС, на новые и старые, у госпитализированных и у амбулаторных больных, не ограничивает сроки изучения, достаточно прост и сравнительно недорог. Ннедостаток - низкий показатель регистрации – 10-12%. Пострегистрационные (постмаркетинговые) клинические исследования - проводятся по инициативе фирм-производителей, выявляются новые НПР, взаимодействия ЛС. Активный мониторинг стационара клиническим фармакологом - возможность оценить частоту развития НПР, длительный мониторинг, сбор демографических, социальных и медицинских данных, информация о группах риска развития тех или иных НПР; трудоемок, более дорогой, накапливает данные по ограниченному профилю ЛС, характерному для данного стационара. Рецептурный мониторинг (в США). Метаанализ - статистический метод нескольких независимых РКИ, используют для оценки фармакоэпидемиологических данных безопасности ЛС, простой и дешевый. Анализ тяжелых единичных клинических случаев НПР из публикаций фамакомпанией.
25.2. Вопрос. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при лечении гиперлипидемий. Классификация. Показания к применению в педиатрии.
Ответ. Основные классы. Статины (по убыванию гиполипидемического эффекта) - розувастатин 5, 10, 15, 20 и 40 мг: аторвастатин 10, 20, 30, 40 и 80 мг, питавастатин 1, 2 и 4 мг, симвастатин 10, 20 и 40 мг. Фибраты (только фенофибрат используется в комбинации со статинами). Ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб в комбинации со статинами при неэффективности монотерапия статинами). Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9)- алирокумаб 75 и 150 мг, эволокумаб 140 мг. Ингибитор синтеза белка протеазы PCSK9 - инклисиран п/к 3 раза в первый год, затем 2 раза в год. Омега-3 ПНЖК 2–4 г/сут. Показания для детей: семейная гиперхолестеринемия (СГХС) гомо- или и гетерозиготная. Препараты первой линии - статины, одобренные для педиатрии: при гетеро-СГХС аторвастатин или симвастатин с 10 лет, флувастатин с 9 лет. Аторвастатин и симвастатин гидрофильные, могут назначаться пациентам с ХПН. При не достижении целевого уровня на фоне макс. дозы статинов дополнительно эзетимиб 10 мг/сут; может быть в монотерапии с 10 лет при СГХС с противопоказаниями/ непереносимостью статинов. При гомо-СГХС у

детей > 12 лет к терапии может быть назначен дополнительно эволокумаб 140 мг 2 раза/мес или 420 мг п/к 1 раз/мес. При гомо-СГХС > 12 лет при не достижении целевого ХС ЛНП дополнительно к терапии (статины, эзетимиб, эволокумаб) назначить «золотой стандарт» лечения – иммуносорбцию ЛНП (и увеличить введение эволокумаба 420 мг п/к до 2 раз в мес). При гомо-СГХС лечение начитать сразу, как выявили это заболевание. Плато снижения уровня холестерина на одной дозе достигается через 1-1,5 мес.

26.1. Вопрос. Определение и клиническое значение: фармакокинетическая кривая, площадь под фармакокинетической кривой, максимальная концентрация.

Ответ. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» отражает общее содержание активного вещества в плазме от момента попадания до исчезновения из крови; определяют C max - макс. концентрация вещества, C min - мин. концентрацию вещества, T max – время достижения макс. концентрации вещества, AUC – площадь под фармацевтической кривой. Если ЛС подчиняется законам кинетики первого порядка, при увеличении его дозы (например, в 2 раза) происходит пропорциональное увеличение концентрации ЛС в плазме, а период времени, за которое концентрация ЛС снижается наполовину (период полувыведения), - постоянная величина. Если скорость элиминации не зависит от концентрации ЛС (например, скорость метаболизма ЛС ограничена количеством участвующего в этом процессе фермента), то элиминация происходит в соответствии с кинетикой нулевого порядка (кинетика насыщения). При этом скорость выведения ЛС постоянна, а график «концентрация - время» представляет собой прямую. Кинетика нулевого порядка характерна для алкоголя, фенитоина и НПВП в высоких дозах. Основываясь на величине T1 /2, можно рассчитать время наступления равновесного состояния, время полной элиминации ЛС или предсказать концентрацию ЛС в любой момент (если препарат обладает кинетикой первого порядка). Cmax - применение препарата безопасно только тогда, когда величина Cmax находится в пределах терапевтического диапазона данного ЛС.

26.2. Вопрос. Показания к применению гиполипидемических средств в педиатрии и алгоритм их назначения.

Ответ. Показания для детей: семейная гиперхолестеринемия (СГХС) гомо- или и гетерозиготная. При гомо-СГХС лечение начитать сразу, как выявили заболевание. Препараты первой линии - статины, одобренные для педиатрии: при гетеро-СГХС аторвастатин или симвастатин с 10 лет, флувастатин с 9 лет. При не достижении целевого уровня на фоне макс. дозы статинов дополнительно эзетимиб 10 мг/сут; может быть в монотерапии с 10 лет при СГХС с противопоказаниями/ непереносимостью статинов. При гомо-СГХС у детей > 12 лет к терапии может быть назначен дополнительно эволокумаб 140

мг 2 раза/мес или 420 мг п/к 1 раз/мес. При гомо-СГХС > 12 лет при не достижении целевого ХС ЛНП дополнительно к терапии (статины, эзетимиб, эволокумаб) назначить «золотой стандарт» лечения – иммуносорбцию ЛНП (и увеличить введение эволокумаба 420 мг п/к до 2 раз в мес).

27.1. Вопрос. Абсорбция лекарственных средств: определение, механизмы. Факторы, влияющие на абсорбцию при пероральном введении лекарственных средств. Примеры.

Ответ. Абсорбция - процесс передачи лекарственного препарата от места введения к месту действия. ЛС всасывается по-разному в зависимости от способа введения (пероральный, местный и т. д.) и выбранной формы (например, таблетки, капсулы или раствор). Пассивная (простая) диффузия - по градиенту [С] без затрат энергии через водные поры (фильтрация). Облегченная пассивная диффузия - по градиенту [С] и без затрат энергии , но с участием молекул специфических переносчиков, скорость ее выше. Активный транспорт - против градиента [С] и электрического градиента, сопряжен с затратой энергии с помощью АТФаз- транспортных белков. Пиноцитоз - проникновение ЛС с крупной белковой молекулой путем инвагинации биомембраны с образованием везикулы вокруг вещества. Фагоцитоз сходен с пиноцитозом, происходит перемещение еще более крупных нерастворимых в воде частиц. Абсорбция некоторыми путями, такими как в/в или в/м инъекции, энтеральное питание, достаточно прямолинейна и неизменна, а биодоступность часто близка к 100 %. При в/в и в/а введении абсорбции не происходит, потери ЛС отсутствуют. Самый быстрый путь абсорбции - ингаляция. Факторы, влияющие на абсорбцию при пероральном введении: время расщепления табл./капсулы и растворения, присутствие эксципиентов в таблетке, липофильность или гидрофильность ЛС, скорость опорожнения желудка, время прохождения по тонкой кишке, заболевания ЖКТ (стеноз привратника, ахлоргидрия, панкреатит, постгастроэктомический с-м, болезнь Крона, с-м мальабсорбции), активность ферментов, взаимодействие с другими ЛС, с пищей, метаболизм в стенке кишечника и под действием кишечной микрофлоры.

27.2. Вопрос. Побочные реакции гиполипидемических средств. Контроль уровня липидов и безопасности применения гиполипидемической терапии.

Ответ. НПР статинов: частые (> 1 %): бессонница, тошнота, мышечные симптомы (10 - 15%) - болезненность, ломота, усталость, слабость без повышения уровня КФК; рабдомиолиз – КФК ≥ в 40 раз верхней границы нормы, миоглобинурия и острая почечная недостаточность; обратим при раннем выявлении, частота – 1 : 100 000. СД 2 типа – риск развития при приеме высоких доз статинов в течение 5 лет у пациентов с нарушением толерантности к углеводам. НПР эзетимиба не отличались от плацебо. НПР

ингибиторов протеазы PCSK9: воспаление слизистых оболочек горла и носа, гриппоподобное состояние, местные постинъекционные проявления. НПР фибратов: часто (>1% < 10%) - боль в животе, тошнота, рвота, диарея и метеоризм; иногда - образование желчных камней; редко (>0,01%<0,1%) - миалгия, миозит, мышечная слабость; у 0,1% - рабдомиолиз. Контроль липидов сыворотки через 8 (±4) нед. изменения дозы и гиполипидемических ЛС, далее 1 раз в год. Контроль АЛТ, АСТ, билирубина, КФК через 4–6 нед. после изменения гиполипидемической терапии.

28.1. Вопрос. Перечислите основные фармакокинетические параметры. Общий клиренс: определение; основные физиологические факторы, определяющие клиренс; значение показателя для оптимизации фармакотерапии.

Ответ. Основные фармакокинетические параметры: абсорбция, биодоступность, распределение , метаболизм, элиминация. Общий клиренс - объём плазмы или крови, который полностью очищается от препарата за единицу времени. Это скорость выведения вещества, деленная на его концентрацию. Вещества в организме могут выводиться различными органами, включая почки, печень, легкие и т.д. Общий клиренс в организме равен суммарному клиренсу вещества каждым органом (почечный клиренс + печеночный клиренс + легочный клиренс = общий клиренс в организме). Для многих ЛС средств клиренс зависит исключительно от почечной экскреции. В этих случаях клиренс является почти синонимом почечного клиренса или почечного плазменного клиренса. У каждого ЛС есть клиренс, который зависит от того, как это вещество обрабатывается нефроном. Клиренс является функцией 1) клубочковой фильтрации, 2) секреции из перитубулярных капилляров в нефрон и 3) реабсорбции из нефрона обратно в перитубулярные капилляры. Клиренс является переменной величиной по кинетике нулевого порядка, поскольку за единицу времени выводится постоянное количество ЛС, но он постоянен по кинетике первого порядка, поскольку количество ЛС, выводимого за единицу времени, изменяется в зависимости от концентрации ЛС в крови. Общий клиренс служит для подбора поддерживающей дозы, позволяющей достичь равновесной концентрации в крови. Клиренс более пригоден для оценки выведения ЛС, чем T1/2.

28.2. Вопрос. Клиническая фармакология антиаритмических лекарственных средств, классификация, применение в педиатрии. Критерии безопасности применения.

Ответ. Классификация антиаритмических средств в модификации Д. Гаррисона: I класс - Мембраностабилизирующие препараты (IA - блокаторы Na каналов, применение ограничено из-за аритмогенности: хинидин, новокаинамид, ритмилен, новокаинамид может вызывать лекарственную СКВ.

IB – активаторы K каналов со значительно меньшей аритмогенностью: лидокаин, мексилетин, дифенин; I C- блокаторы Na каналов , наибольшая аритмогенность !!! среди I класса: этмозин, пропафенон, флеканид, этмозин), увеличивают летальность больных с выраженными структурными изменениями сердца и дисфункцией левого желудочка. II класс - БАБ - не обладают аритмогенным эффектом (пропранолол, бисопролол, метопролол, атенолол, надолол). III класс - Средства, увеличивающие продолжительность потенциала действия (амиодарон, соталол). IV класс - Блокаторы кальциевых каналов, аритмогенность низкая (верапамил, дилтиазем). V класс -Прочие средства (препараты К, сердечные гликозиды, трифосаденозин, сульфат магния). Показания для применения антиаритмиков: I класс - купирование пароксизмов желудочковой и наджелудочковой тахикардий, фибрилляции предсердий без выраженных структурных изменений сердца и дисфункции левого желудочка; II класс - БАБ: желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма, уменьшение ЧСС при фибрилляции предсердий, катехоламинзависимая желудочковая тахикардия при синдроме удлиненного QT, синоатриальная и AV-узловая реципрокная тахикардия; III класс – амиодарон - купирование и профилактика фибрилляции предсердий, купирование мономорфной и полиморфной желудочковой тахикардии при нормальном QT, соталол - купирование и лечение суправентрикулярной тахикардии. IV класс - наджелудочковая экстрасистолия, купирование и профилактика пароксизмов AV-узловой реципрокной тахикардии, урежение ЧСС при тахиформе фибрилляции предсердий. Препараты калия при аритмиях, вызванных гипокалиемией. Трифосаденин при наджелудочковых и узловых тахиаритмиях, включая аритмии re-entry. Сульфат магния - препарат выбора для купирования приступа особой желудочковой тахикардии «пируэт» (torsade de pointes). Меры предосторожности: измерение интервалов ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, анализы крови, на фоне амиодарона – гормоны щитовидной железы, рентген легких 1 раз в год.

29.1. Вопрос. Экскреция лекарственных средств из организма: основные пути, механизмы. Факторы, влияющие на экскрецию лекарственных средств почками. Примеры, значение для оптимизации фармакотерапии.

Ответ. Основные пути экскреции: почки (клубочковая фильтрация, реабсорбция путем пассивной диффузии и канальцевая секреция с помощью транспортеров – органических анионов и катионов), печень (элиминация в желчь с помощью транспортера Р-гликопротеина), ЖКТ, легкие, грудное молоко, потовые железы. Легче выводятся при фильтрации ЛС, не связанные с белками плазмы крови или форменными элементами, с небольшой молекулярной массой, гидрофильные, неполярные. При лечении отравлений используют изменение pH мочи на скорость элиминации ЛС: для ускорения выведения слабых кислот - барбитуратов назначают бикарбонаты; для

повышения экскреции оснований - кислые соли в виде аммония хлорида. Через кишечник выводятся вещества, которые не всасываются в ЖКТ (фталазол, активизированный уголь); с желчью всосавшиеся вещества поступают в печень, выводятся желчью в просвет кишечника (противотуберкулезные, некоторые антибактериальные препараты).

Некоторые ЛС, выделяющиеся с желчью, могут повторно всасываться в кровь и в дальнейшем вновь выделяться в кишечник и так несколько раз (кишечно-печеночная циркуляция). Через эпителий ЖКТ может идти секреция веществ из плазмы крови в просвет кишечника (тяжелые металлы, сенна); через легкие– газообразные или летучие вещества (средства для наркоза, NH_4OH, C_2H_5OH); через секреты желез со слюной – эритромецин, иодиды, ампициллин; с потом – пенициллины, гриозеофульвин; со слезами – рифампицин; через кожу – соли тяжелых металлов; с молоком матери – седативные, снотворные, анальгетики, алкоголь, никотин, противомикробные средства, глюкокортикоиды и др. Печеночная и почечная недостаточности требуют коррекции доз препаратов.

29.2. Вопрос. Клиническая фармакология ЛС, применяемых при лечении недостаточности кровообращения в педиатрии.

Ответ. Лечение симптомной СН у детей– препараты выбора ИАПФ (каптоприл, эналаприл) или БРА(только в случае непереносимости ИАПФ – кандесартан, ирбесартан, лосартан) для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти; бета-адреноблокаторы (пропранолол, бисопролол, карведилол – off label, метопролола сукцинат и атенолол только при ГКМП); антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон 25 мг/сут) пациентам с ФВ ЛЖ ≤45%; петлевые диуретики при задержке жидкости (фуросемид, торасемид), иногда добавляют тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гидрохлортиазил, хлорталидон, индапамид).

30.1. Вопрос. Пресистемная элиминация лекарственных средств. Понятие о пролекарстве. Примеры, значение для оптимизации фармакотерапии.

Ответ. Биотрансформация – это биохимические изменения ЛС в организме для успешной его элиминации из организма путем снижения липофильности, повышения гидрофильности, превращения в неактивные метаболиты, иногда в другое активное вещество. Пролекарства - фармакологически неактивные вещества превращаются в организме в результате метаболизма в активные. Для ускорения или увеличения всасывания ЛС - пролекарства в виде сложных эфиров ампициллина (пивампицин, талампицин и бикампицин), в отличие от ампициллина всасываются при приеме внутрь в 98-99%; в печени гидролизуются до ампициллина, который и обладает антибактериальной активностью. Пролекарства ИАПФ, содержащие карбоксильную группу (эналаприл, периндоприл, рамиприл, трандораприл), всасываются при пероральном приеме в 60 -70%, в то время как активные метаболиты в 6-7 раз хуже (например, активный эналаприлат всасывается лишь на 10%). Для

усиления избирательности действия ЛС с повышением эффективности и безопасности: допамин используют для усиления почечного кровотока при острой почечной недостаточности, но он вызывает тахикардию, аритмии, повышение АД. Присоединение к допамину остатка глутаминовой кислоты привело к созданию глутамил-дофа, который гидролизуется до допамина только в почках, поэтому практически не оказывает действие на центральную гемодинамику

30.2. Вопрос. Клиническая фармакология отхаркивающих и противокашлевых лекарственных средств. Классификация. Механизмы действия. Особенности применения в педиатрии.

Ответ. Противокашлевые средства центрального действия в педиатрии (кодеин и декстрометорфан) не рекомендуют использовать (могут вызвать респираторный дистресс-синдром); а бутамират центрального действия можно назначать детям только для подавления сухого мучительного кашля при коклюше, гриппе и т. д. (не вызывает наркотическую зависимость, не угнетает дыхательный центр и моторику ЖКТ). Не рекомендованы безрецептурные отхаркивающие (гвайфенезин) и муколитики (ацетилцистеин, бромгексин, летостеин) детям. Нет доказательств их эффективности. НПР муколитиков: бронхоспазм, ЖКТ-расстройства, лихорадка, у детей младше 2 лет может развиться неконтролируемое выделение жидкой мокроты и аспирационная пневмония. Это же относится к комбинированным препаратам от кашля - не рекомендуется их назначать детям до 4 лет, вызывают серьезные НПР, включая смерть.

31.1. Вопрос. Эффект первого прохождения - пресистемный метаболизм. Клиническое значение. Примеры лекарственных средств.

Ответ. Пресистемный метаболизм - процесс биотрансформации ЛС, который приводит к его инактивации еще до того, как ЛС попадет в системный кровоток. При пероральном приеме ЛС в метаболизме участвуют ферментативные системы в просвете кишечника, стенке кишечника, крови воротной вены, гепатоцитах. Реакции метаболизма I фазы (несинтетические) – происходит взлом молекул ЛС, окисление с присоединением радикала –ОН. Метаболизм II фазы включает в себя связывание молекул ЛС - сульфатирование, глюкуронидацию, метилирование или ацетилирование и др. Часть ЛС подвергается метаболизму II фазы сразу, другие ЛС предварительно проходят через реакции I фазы. Конечные продукты реакций II фазы лучше растворимы в воде и благодаря этому легче выводятся из организма. Продукты реакций I фазы имеют различную активность: чаще всего метаболиты ЛС не обладают фармакологической активностью или их активность снижена по сравнению с исходным веществом. В некоторых случаях метаболиты могут сохранять активность или даже превосходить по активности исходное ЛС:

кодеин в организме человека трансформируется до морфина. Процессы биотрансформации могут приводить к образованию токсичных веществ (метаболиты изониазида, лидокаина, метронидазола и нитрофуранов) или метаболитов с противоположными фармакологическими эффектами, например метаболиты неселективных Р2-адреномиметиков обладают свойствами блокаторов этих же рецепторов. В противоположность этому метаболит фенацетина парацетамол не оказывает присущего фенацетину токсического действия на почки и заменил его в клинической практике. Активные метаболиты постепенно вытесняют предыдущие препараты из употребления. Примеры ЛС, первоначально известных в качестве метаболитов других препаратов, - оксазепам, парацетамол, амброксол. Существуют и пролекарства, которые исходно не дают полезных фармакологических эффектов, но в процессе биотрансформации превращаются в активные метаболиты. Например, леводопа, проникая через гематоэнцефалический барьер, превращается в мозгу человека в активный метаболит допамин. Благодаря этому удается избежать нежелательных эффектов допамина, которые наблюдаются при его системном применении. Некоторые пролекарства лучше всасываются в ЖКТ (талампициллин). На биотрансформацию ЛС в организме влияют возраст, пол, характер питания, сопутствующие заболевания, факторы внешней среды. Поскольку метаболизм ЛС происходит преимущественно в печени, любое нарушение ее функционального состояния отражается на фармакокинетике препаратов. При заболеваниях печени клиренс ЛС обычно уменьшается, а период полувыведения возрастает. Имеет значение полиморфизм генов, кодирующих ферменты системы Р 450 и II фазы метаболизма, взаимодействие ЛС между собой, с пищей, с ПАУ, в результате чего усиливается или замедляется метаболизм, снижается эффективность ЛС или появляются токсические эффекты.

31.2. Вопрос. Клиническая фармакология ЛС, применяемых при бронхиальной астме и синдроме бронхиальной обструкции в педиатрии: бета-2-адреномиметики, глюкокортикостероиды.

Ответ: короткодействующие β2-агонисты: сальбутамол, фенотерол -оказывают выраженный бронходилатирующий эффект, предупреждая или купируя бронхоспазм, снижают сопротивление в дыхательных путях, увеличивают ЖЕЛ, увеличивают мукоцилиарный клиренс, активируют функции мерцательного эпителия, снижают проницаемость кровеносных сосудов, препятствуют дегрануляции тучных клеток и эозинофилов, прекращая выделение гистамина, блокируют синтез лейкотриенов, интерлейкинов, ФНО опухоли тучными клетками и эозинофилами. Длительно действующие β2-агонисты: салметерол, формотерол. Ингаляционные ГКС: беклометазона дипропионат, будесонид, мометазон, флутиказона пропионат, блутиказона фуроат – оказывают противовоспалительное действие: ингибируют

экспрессию генов провоспалительных цитокинов, усиливают экспрессию генов ингибитора липокортина, угнетают эозинофилопоэз и вызывают апоптоз зрелых эозинофилов крови, уменьшают капиллярную проницаемость, стабилизируют лизосомальные мембраны, угнетают пролиферацию фибробластов и их активность в синтезе коллагена ; снижают продукцию иммуноглобулинов Е, повышают гистаминосвязывающую способность крови, стабилизируют мембраны тучных клеток, снижают чувствительность тканей к гистамину и серотонину. Ингаляционные ГКС для ежедневного контроля астмы облегчают симптомы и улучшают легочную функцию, уменьшают потребность в препаратах скорой помощи и частоту обострений, снижают количество госпитализаций по поводу обострений астмы у детей всех возрастов и улучшают качество жизни. Клинический улучшение на ГКС начинается через 7 дней, стабилизация состояния – через 6 недель. Фиксированные комбинации ингаляционных ГКС/ длительно действующие бета2-агонисты: беклометазона дипропионат/формотерол (с 12 лет), будесонид/формотерол (с 6 лет), флутиказона пропионат/салметерол (с 4 лет), лутиказона фуроат/вилантерол (с 12 лет).

32.1. Вопрос. Распределение лекарственных средств в организме. Факторы, влияющие на распределение. Примеры.

Ответ. Распределение – это процесс проникновения препарата из системного кровотока в ткани. Факторы, определяющие полноту и скорость распределения: свойства ЛС, состояние микроциркуляции, способность связываться с белком (альбумины, глобулины и т.д. повышают концентрацию ЛС в крови, создают депо ЛС, снижают концентрацию ЛС в тканях, повышают Т1/2), способность связываться с жировой тканью, проникать через гематоэнцефалический барьер. Распределение ЛС в организме с учетом всех факторов, влияющих на этот процесс, характеризуется фармакокинетическим показателем - объемом распределения -Vd. Это условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем ЛС, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови после однократного в/в введения. Дает представление о фракции вещества, находящейся в плазме крови. Для липофильных соединений, легко проникающих через тканевые барьеры и имеющих широкое распределение, характерно высокое значение Vd. Если вещество в основном циркулирует в крови, Vd имеет низкие величины. Примеры распределения: распределяются только в плазме крови – декстраны, распределение равномерное алкоголя и сульфаниламидов, концентрация больше в определенных тканях - тетрациклины в костной ткани и зубах, йод и медь – в щитовидной железе. Бывает негомогенное распределение.

32.2. Вопрос. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при бронхиальной астме и синдроме бронхиальной обструкции в

педиатрии: кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Примеры.

Ответ. Кромоны (кромогликат, недокромил натрия) дозозависимым образом частично подавляют IgE-опосредованный выход гистамина, лейкотриена С4, простагландина D2 и др. биологически активных веществ из тучных клеток и оказывает супрессивный эффект на «клетки воспаления» эозинофилов, нейтрофилов, макрофилов, тромбоцитов, лимфоцитов. Эти ЛС предупреждают развитие аллергической реакции немедленного типа, обусловленной выделением медиаторов анафилаксии в результате контакта сенсибилизированной тучной клетки с соответствующим аллергеном. Уменьшают бронхоспазм, позволяют уменьшит дозу других препаратов, применяемых для лечения БА. Применяются в виде порошка для ингаляции или раствора в дозированных аэрозолях. Абсорбированная часть не подвергается биотранформации и выводится в течение суток в неизменённом виде, в основном с мочой. Бронхолитики ингалировать до ингаляции кромонов. Монтелукаст и зафирлукаст - конкурентные, высокоселективные и высокоактивные антагонисты пептидных лейкотриенов С4, D4, Е4. Предупреждают LTD4- индуцированную бронхоконстрикцию, препятствуют развитию воспаления и отёка, уменьшают проницаемость сосудов, снижают секрецию слизи за счёт устранения эффектов лейкотриеновых медиаторов (лейкотриены С4, D4, Е4 вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, отёк слизистой оболочки бронхов, привлекают эозинофилов в очаг аллергического воспаления, повышают секрецию слизи, снижают мукоцилиарный транспорт; лейкотриен В4 вызывает хемотаксис эозинофилов, адгезию нейтрофилов к эндотелию, агрегацию и высвобождение протеаз, повышает проницаемость капилляров).Терапевтический эффект в течение первых недель, а иногда и с первых дней приёма антилейкотриенов. Антилейкотриеновые препараты облегчают симптомы БА и являются препаратами для базисной терапии этого заболевания. Монтелукаст рекомендован пациентам, страдающим астмой с сопутствующим аллергическим ринитом, в качестве монотерапии детей с легкой персистирующей БА; приводит к значительному улучшению контроля БА у детей (в том числе и у детей 2–5 лет) и снижает частоту обострений БА, обусловленных вирусной инфекцией; предупреждает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой или холодным воздухом; обладает противовоспалительным эффектом, комплементарным действию ГКС.

33.1. Вопрос. Связывание лекарственных средств с белками крови. Факторы, влияющие на связывание ЛС с белками. Примеры.

Ответ. Связывание ЛС с белками крови влияет на фармакокинетику и фармакологический эффект ЛС. Белки крови связываются с помощью активных центров. Степень связывания зависит от концентрации ЛС и аффинитета лекарственного вещества к конкретному белку. Связанное с

белками ЛС не взаимодействует с рецепторами и ферментами, теряет способность проникать через мембраны. Скорость и прочность связывания зависят от конформации и степени комплементарности (соответствия) этих центров и молекул ЛС, от характера возникающих при взаимодействии физико-химических связей. Прочность связей ЛС с активными центрами белков крови перечислены по степени убывания: ковалентные, ионные , водородные, ван-дер-ваальсовы. Белки: альбумины, липопротеины, кислый а2-гликопротеин, гамма-глобулин служат в качестве депо ЛС. При падении концентрации свободного ЛС недостаток восполняется за счет связанного с белком количества. Связывание белком плазмы аналогично депонированию для увеличения времени действия за счет задержки выделения, но при этом снижается интенсивность эффекта. Если два вещества обладают аффинитетом к одному и тому же участку связывания в молекуле альбумина, они начинают конкурировать за это место. Одно ЛС может вытеснить другое с места связывания и тем самым повысить уровень свободной (действующей) концентрации замещенного ЛС (вид лекарственного взаимодействия). Увеличение свободной концентрации замещенного ЛС повышение эффективности и ускорение выведения. У новорожденных отмечаются нарушения связи ЛС с белками крови, к 3-х месячному возрасту различия становятся незначительными. У пожилых лиц снижена способность связывания ЛС с белками вследствие снижения уровня альбумина. При хронических заболеваниях почек и печени связывание ухудшается.

33.2. Вопрос. Общие принципы антибиотикотерапии. Фармакокинетика и фармакодинамика антибактериальных лекарственных препаратов. Нежелательные реакции. Методы оценки эффективности и безопасности антибактериальной терапии.

Ответ. Выбор антибиотика основан на точном диагнозе, что позволяет определить предполагаемого возбудителя. Избегать необоснованного назначения антибактериальных препаратов, например, при вирусной инфекции. Предпочтение - препаратам с более узким спектром действия, направленным на предполагаемого возбудителя. Антибактериальные препараты необходимо назначать с учетом особенностей их фармакокинетики (биодоступность, распределение, проникновение через физиологические барьеры, концентрация в жидкостях и тканях организма, метаболизм, скорость выведения). Критерии клинической эффективности: нормализация Т тела, исчезновение общих и местных симптомов инфекции. Лабораторная эффективность - снижение лейкоцитов (в первую очередь нейтрофилов), уменьшение С-РБ и СОЭ. При ряде инфекций важную информацию об эффективности лечения можно получить при исследовании пораженных органов (УЗИ, КТ, эндоскопическое исследование). Оценка микробиологической эффективности: эрадикация возбудителя, появление

суперинфекции - нового возбудителя; рецидив; реинфекция - появление нового вида биотипа возбудителя; колонизации - микроорганизмы в месте локализации без признаков активного инфекционного процесса. Контроль безопасности: клинический, лабораторный особенно ЛС, обладающих нефротоксичностью - контроль функции почек (СКФ). Для выявления гепатотоксического действия определяют активность АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина, например, при применении пефлоксацина. Важен терапевтический лекарственный мониторинг - контроль концентрации ЛС в плазме крови с целью подбора индивидуального режима дозирования препарата; используют при приеме аминогликозидов, ванкомицина.

34.1. Вопрос: Период полувыведения и равновесная концентрация: определения, значение этих показателей для оптимизации фармакотерапии.

Ответ. Период полувыведения (T1/2) - это фармакокинетический показатель времени, в течение которого количество ЛС в камере или его концентрация в крови уменьшается на 50%. Равновесная концентрация (Css) - концентрация, которая устанавливается в плазме крови при поступлении препарата в организм с постоянной скоростью. При прерывистом введении препарата через одинаковые промежутки времени в одинаковых дозах выделяют максимальную (Cmax) и минимальную (Cmin) равновесные концентрации. Т ½ служит для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации (обычно 5-7 периодов полувыведения). На фоне равновесной концентрации как правило развивается устойчивый клинический эффект ЛС. Чем короче период полувыведения соединения, тем скорее достигается равновесная концентрация и тем выраженнее будут её колебания. Например, прокаинамид имеет период полувыведения около 2-3 ч и его равновесная концентрация характеризуется большим разбросом значений при его назначении через каждые 6 ч, поэтому для предупреждения и уменьшения указанных колебаний равновесной концентрации в крови в последнее время всё шире используют препараты с замедленным высвобождением.

34.2. Вопрос. Принципы формирования антибактериальной резистентности, пути ее преодоления.

Ответ. Антибиотикорезистентность – это устойчивость микробов к антимикробным химиопрепаратам. Бактерии считаются резистентными, если они не обезвреживаются такими концентрациями препарата, которые реально создаются в макроорганизме. Истинная природная резистентность - отсутствие у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны. Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов. Приобретенная устойчивость - свойство

отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции, не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов. Основную роль в устойчивости принадлежит R-плазмидам, способным передаваться в другие бактерии и формировать генофонд лекарственной устойчивости микроорганизмов. Механизмы формирования: 1. Энзиматическая инактивация антибиотиков – с помощью синтезируемых бактериями ферментов, разрушающих активную часть антибиотиков (бета-лактамаза обеспечивает устойчивость микроорганизмов к беталактамным антибиотикам за счет расщепления беталактамного кольца этих препаратов, аминогликозид-модифицирующие ферменты, хлорамфениколацетилтрансфераза). 2. Изменение проницаемости клеточной стенки для антибиотика или подавление его транспорта в бактериальные клетки. 3. Формирование механизмов активного выведения антибиотика из клетки. 4.Образование бактериями “обходного” пути метаболизма. 5. Изменение структуры мишеней, чувствительных к антибиотику. Пути преодоления: 1. поиск и создание новых химиотерапевтических препаратов; 2. создание комбинированных препаратов, включающих в себя средства различных групп, усиливающих действие друг друга; 3. периодическая смена антибиотиков; 4. соблюдение основных принципов рациональной химиотерапии: антибиотики назначать в соответствии с чувствительностью к ним возбудителей заболеваний; лечение начинать как можно раньше; препараты назначать в максимальных дозах, не давая микроорганизмам адаптироваться.

35.1. Вопрос. Выведение лекарственных средств из организма почками. Факторы, влияющие на почечный клиренс ЛС. Примеры.

Ответ. Путем пассивной диффузии выводятся ЛС с небольшой молекулярной массой, не связанные с белками плазмы крови или форменными элементами. Преимущественно за счёт клубочковой фильтрации происходит удаление из организма таких ЛС, как дигоксин, гентамицин, новокаинамид и метотрексат. Скорость клубочковой фильтрации оценивают по величине клиренса креатинина. Клиренс препаратов, которые элиминируются из организма только благодаря клубочковой фильтрации, рассчитывают как произведение скорости клубочковой фильтрации и количества ЛС, содержащегося в плазме крови в несвязанном виде. Воспаление клубочковых капилляров ускоряет процесс ультрафильтрации. Обратная пассивная диффузия - после прохождения клубочка ЛС концентрируется в дистальных канальцах и собирательных трубочках, где происходит подкисление мочи. По градиенту концентрации ЛС диффундирует через мембраны обратно в кровеносное русло. pH мочи может

существенно влиять на скорость обратной диффузии, однако не влияет на элиминацию неионизированных ЛС, не растворимых в жирах. При лечении отравлений используют влияние pH мочи на скорость элиминации ЛС: для ускорения выведения слабых кислот - барбитуратов назначают бикарбонаты; для повышения экскреции оснований - кислые соли в виде аммония хлорида. Активный транспорт ЛС из крови в просвет происходит в проксимальных канальцев почек ферментом ОАТ - секретирует органические анионы, ОСТ - секретирует органические катионы. Транспортёр гликопротеин-Р и ассоциированный с развитием лекарственной резистентности протеин 2 типа (MRP2), расположенные на апикальной поверхности канальцевого эпителия, отвечают за секрецию части конъюгированных метаболитов молекул ЛС (глюкурониды, сульфаты, коньюгаты глутатиона). Поскольку конъюгаты, как правило, не обладают фармакологической активностью, увеличение скорости их элиминации путём активной секреции не будет оказывать выраженного эффекта на общую продолжительность действия ЛС. Некоторые ЛС в одних дозах ингибируют процесс активной реабсорбции, а в других дозах - активизируют секрецию (АСК в дозах<300 мг/сут снижает выведение уратов, а в дозах >300 мг/сут обладает урикозурическим эффектом).

35.2. Вопрос. Фармакотерапия внебольничной пневмонии. Выбор антибактериальных препаратов. Методы контроля эффективности и безопасности антибактериальной терапии.

Ответ. Препараты первого выбора амбулаторно или в дневном стационаре - Амоксициллин у пациентов без факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивыми и/или β-лактамазообразующими возбудителями (Haemophilus nfluenzae, Staphylococcus aureus, Escherichia coli): дети > 2 лет; не посещающие детское дошкольное учреждение; не имеющие контакт с детьми, посещающими детское дошкольное учреждение; не получавшие антибактериальную терапию (АБТ) в предшествующие 3 мес. Амоксициллин + клавулановая кислота с 3 мес. - с факторами риска инфицирования лекарственно-устойчивыми и/или β-лактамазообразующими возбудителями (Haemophilus nfluenzae, Staphylococcus aureus, Escherichia coli)

Доза 45-60 мг/кг/сут (по амоксициллину) при приеме АБП в течение предшествующих 3 мес.; у посещающих детское дошкольное учреждение, контактирующих с детьми, посещающими детское дошкольное учреждение; госпитализация в предшествующие 3 мес., СД, недавние путешествия. Доза 90 мг/кг/сут (по амоксициллину): при проживании в интернатах, дет. домах, учреждениях круглосуточного пребывания,

иммунодепрессивных заболеваниях, при применение ГКС/иммунодепрессантов, при

хронических заболеваниях органов дыхания. Макролиды: азитромицин, кларитромицин и др. при атипичной этиологии ВП у детей ≥ 5 лет при

нетяжелом течении амбулаторно; при гиперчувствительности 1 типа (анафилаксии) на бета-лактамные АБП, пенициллины. Доксициклин (тетрациклин широкого спектра действия) при аллергии на макролиды (с 8 лет), неэффективности стартовой терапии макролидами. Цефалоспорины II, III поколения: цефуроксим, цефдиторен при гиперчувствительности не-IgE-опосредованной на бета-лактамы (с 12 лет), для госпитализированных в стационар исходно здоровых детей любого возраста с ВП предположительно бактериальной этиологии. Длительность лечения при ВП нетяжелого течения - 5-10 дней, при ВП тяжелого течения ≥14 дней. Клиническое и лабораторное улучшение - через 48-72 час при правильно назначенной АБТ: Т°тела снижается < 38,0°С, появляется аппетит, снижается СРБ.

36.1. Вопрос. Режим дозирования лекарственных препаратов у больных с нарушением функции почек, в том числе у детей. Нефротоксичность лекарственных средств. Примеры.

Ответ. Фармакокинетика многих ЛС при почечной недостаточности изменяется, поэтому при назначении необходимо соблюдать 3 принципа: назначать препараты с внепочечным выведением; использовать номограммы, руководства и рекомендации по выбору доз; осуществлять лекарственный мониторинг. Номограммы составляют на основании концентрации креатинина в сыворотке крови, массы тела и роста больного. «Прикроватная» формула Шварца для детей : рСКФ = 36,5 х Н/CCr, где рСКФ – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин); Н – рост в см; CCr – концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л). Определив клиренс креатинина, применить соответствующие рекомендации по дозированию и/или кратности назначения конкретного ЛС. При ХПН корректировка режима дозирования осуществляется путём расчёта клиренса эндогенного креатинина. В норме КК 80-120 мл/мин. При ХПН или ОПН снижение доз предпочтительнее, чем увеличение интервалов между введениями, т. к. позволяет более длительно поддерживать в сыворотке крови низкую концентрацию ЛС. Состояние почек следует учитывать при использовании ЛС с узким терапевтическим коридором (аминогликозидов, сердечных гликозидов, аминофиллина, антикоагулянтов, прокаина). На концентрацию ЛС влияют также гипоальбуминемия, изменение структуры альбуминов, а также появление соединений, мешающих его связыванию с белками плазмы. Нефротоксичные ЛС (20%): НПВП, аминогликозиды, ванкомицин, амфотерицин В, рентгенконтрастнные ЛС, иммунодепрессанты.

36.2. Вопрос. Клиническая фармакология пенициллинов, классификация, спектр антибактериальной активности и нежелательные лекарственные реакции.

Ответ. Пенициллины - группа антибиотиков, продуцируемых многими видами

плесеней рода Penicillium, активных в отношении большинства грамположительных и некоторых грамотрицательных микроорганизмов (гонококков, менингококков и спирохет). Имеют в структуре молекулы 4-х членное бета-лактамное кольцо. Относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы. Общие свойства: низкая токсичность, широкий диапазон дозировок, перекрестная аллергия между всеми пенициллинами и частично цефалоспоринами и карбапенемами. Антибактериальный эффект бета-лактамов связан с их способностью нарушать синтез клеточной стенки бактерий. При приеме внутрь пенициллины всасываются и распределяются по всему организму, хорошо проникают в ткани и жидкости организма, где быстро достигают терапевтических концентраций. Исключение - спиномозговая жидкость, внутренние среды глаза и секрет предстательной железы. Классификация пенициллинов в соответствии с Федеральным руководством (формулярная система), выпуск VIII. 1. Природные: бензилпенициллин (пенициллин G), феноксиметилпенициллин (пенициллин V), бензатина бензилпенициллин, бензилпенициллин прокаин, бензатина феноксиметилпенициллин. 2. Антистафилококковые: оксациллин. 3. Расширенного спектра (аминопенициллины): ампициллин, амоксициллин. 4. Активные в отношении P.aeruginosa: (карбоксипенициллины: тикарциллин), уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин). 5. Комбинированные с ингибиторами бета-лактамаз - ингибиторозащищенные (амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/сульбактам,тикарциллин/клавуланат).Природные пенициллины - узкого спектра действия, влияющие на грамположительные бактерии и кокки. Естественные пенициллины разрушаются бета-лактамазами, поэтому неэффективны для терапии стафилококковых инфекций. Эффективны преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов (в т.ч. Streptococcus spp., включая Streptococcus pneumoniae, Enterococcus spp.), Bacillus spp., Listeria monocytogenes, Erysipelothrix rhusiopathiae, грамотрицательных кокков (Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae), некоторых анаэробов (Peptostreptococcus spp., Fusobacterium spp.), спирохет (Treponema spp., Borrelia spp., Leptospira spp.). Грамотрицательные микроорганизмы обычно устойчивы, за исключением Haemophilus ducreyi и Pasteurella multocida. Полусинтетические пенициллины устойчивы к действию пенициллиназ (бета-лактамаз); кислотоустойчивы, эффективны при назначении внутрь; обладают широким спектром действия. НПР: крапивница, сыпь, отек Квинке, лихорадка, бронхоспазм, анафилактический шок (чаще при использовании бензилпенициллина); боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит,инфильтрат при в/м введении (особенно бензилпенициллина калиевой соли); повышение АЛТ, АСТ.

37.1. Вопрос. Выведение лекарственных средств из организма печенью. Метаболизм лекарственных средств. Факторы, влияющие на печеночный

клиренс ЛС.

Ответ. Метаболизм - процесс биотрансформации ЛС, который приводит к его инактивации еще до того, как ЛС попадет в системный кровоток. При пероральном приеме ЛС в метаболизме участвуют ферментативные системы в просвете кишечника, стенке кишечника, крови воротной вены, главный этап метаболизма - в печени . В реакциях I фазы метаболизма (несинтетические) – происходит взлом молекул ЛС, окисление с присоединением радикала –ОН; в реакциях II фазы (синтетические) происходит соединение ЛС и/или их метаболитов с эндогенными веществами, образуются полярные хорошо растворимые в воде конъюгаты, легко выводимые почками или с желчью. Незрелость системы метаболизма ЛС может отвечать за возникновение НПР у детей младшего возраста. Яркий пример - развитие сосудистого коллапса, ассоциированного с «серым» синдромом у новорождённых, при применении хлорамфеникола. Экспрессия ферментов I фазы биотрансформации ЛС, таких, как изоферменты цитохрома Р-450 (CYP), заметно меняется в процессе развития ребёнка: CYP3A7 - преобладающий изофермент CYP в печени плода и может защищать плод путём детоксикации таких соединений, как дегидроэпиандростерона сульфата и потенциально тератогенных производных ретиноевой кислоты. Экспрессия CYP3A7 достигает максимального значения вскоре после рождения и затем постепенно снижается до очень низких уровней. В течение нескольких часов после рождения активность CYP2E1 значительно возрастает. Возрастные особенности системы биотрансформации ЛС обуславливают необходимость тщательного подбора режимов дозирования. На печеночный клиренс ЛС оказывают влияние полиморфизмы генов, кодирующих ферменты системы Р 450 и II фазы метаболизма, взаимодействие ЛС , пища, ПАУ, в результате чего усиливается или замедляется метаболизм, снижается эффективность ЛС или появляются токсические эффекты.

37.2. Вопрос. Клиническая фармакология цефалоспоринов, классификация, спектр антибактериальной активности и нежелательные лекарственные реакции.

Ответ. Цефалоспорины - класс β-лактамных антибиотиков, по сравнению с пенициллинами имеют большую резистентность по отношению к β-лактамазам. Для повышения устойчивости цефалоспоринов, расширения спектра антимикробного действия были синтезированы многочисленные полусинтетические производные. Обладают бактерицидным действием. Механизм связан с повреждением клеточной стенки бактерий, находящихся в стадии размножения, и высвобождением аутолитических ферментов, что приводит к их гибели. Поколения: I (Цефалотин Цефазолин, Цефалексин, Цефадроксил), II (Цефуроксим, Цефамандол, Цефокситин, Цефотетан, Цефадроксил, Цефаклор, Цефуроксим аксетил). III

(Цефотаксим, Цефтриаксон, Цефтазидим, Цефоперазон, Цефоперазон/сульбактам, Цефиксим,
Цефтибутен) IV (Цефепим, Цефпиром).От I к III поколению характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов. Общим для всех является отсутствие значимой активности в отношении энтерококков, MRSA и L.monocytogenes. менее чувствительны к цефалоспоринам, чем S.aureus. Хорошо переносятся, что является одной из причин их высокой популярности. НПР: крапивница, кореподобная сыпь, анафилактический шок; дисульфирамоподобный эффект (цефоперазон, цефамандол, цефотетан) при приеме алкоголя; повышение трансаминаз.

38.1. Вопрос. Режим дозирования лекарственных препаратов у больных с нарушением функции печени, в том числе у детей. Гепатотоксичность лекарственных средств. Примеры.

Ответ. Пациентам с циррозом и тяжелой печеночной недостаточностью необходимо осторожно назначать ЛС. Прежде чем назначить ЛС с преимущественной печеночной элиминацией, следует сопоставить их потенциальный терапевтический эффект с риском серьезных токсических реакций. Необходимо жестко придерживаться этих рекомендаций при использовании ЛС с узким терапевтическим индексом, а также седативных, наркотических анальгетиков и анксиолитиков, проницаемость которых через гематоэнцефалический барьер повышается при печеночной энцефалопатии. В случае необходимости лечение этими ЛС у больных циррозом печени следует начинать с минимальных доз с последующим их титрованием с целью получения желаемого терапевтического эффекта. Истинная прямая гепатотоксичность парацетамола при передозировке связана с насыщением его обычного пути метаболизма и включением альтернативного пути с образованием токсичного метаболита, который не может быть эффективно метаболизирован из-за истощения глютатиона в печени. Гепатотоксичные вещества: кетоконазол, парацетамол, метотрексат, дихлорэтан, метиловый эфир.

38.2. Вопрос. Клиническая фармакология карбапенемов, классификация, спектр антибактериальной активности и нежелательные лекарственные реакции.

Ответ. Карбапенемы - класс β-лактамных антибиотиков с широким спектром действий, имеющих структуру, обусловливающую высокую устойчивость к бета-лактамазам. Не устойчивы против нового вида бета-лактамаз NDM1. К Кислотонеустойчивы, применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во

многих тканях и секретах. При воспалении оболочек мозга проникают через гематоэнцефалический барьер. Т½ -1 ч при в/в введении. Не метаболизируются, выводятся преимущественно почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление их элиминации. Биапенем — активен в отношении анаэробов. Эртапенем - активный в отношении большинства возбудителей интраабдоминальных инфекций, отсутствует активность против Ps. aeruginosa, Acinetobacter. Дорипенем - широкого спектра действий, эффективен у пациентов с нозокомиальной пневмонией и пневмонией, связанной с искусственной вентиляцией легких. Фаропенем - используется при остром бактериальном синусите, пневмонии, хроническом бронхите и кожных инфекциях. Меропенем -обладает расширенным спектром антимикробного действия, включающим грамотрицательные и грамположительные аэробные и анаэробные микроорганизмы; спектр действия меропенема аналогичен спектру имипенема. Имипенем/циластатин (тиенам) - имипенемя является первым из класса карбапенемов, имеет широкий спектр антибактериального действия, активен в отношении грамположительных кокков, менее активен в отношении грамотрицательных палочек. Не используется при менингите (обладает просудорожной активностью). К недостаткам относится выраженная инактивация в организме вследствие гидролиза бета-лактамного кольца энзимом почек – дегидропептидазой-1. В связи с этим, как самостоятельный препарат не применяется, а только вместе со специфическим ингибитором почечной дегидропептидазы – циластатином.

НПР: сыпь, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок; местные реакции: флебит, тромбофлебит; гиперсаливация, тошнота, рвота, головокружение, гипотензия при быстром в/в введении.

39.1. Вопрос. Особенности фармакокинетики при применении лекарственных средств с модифицированным высвобождением. Хирально чистые препараты. Примеры.

Ответ. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением – с выходом ЛС с заданной скоростью для поддержания концентрации ЛС в течение определенного периода времени с минимальными НПР. Дозировка с пролонгированным высвобождением состоит либо из формы с замедленным высвобождением (SR), либо с контролируемым высвобождением (CR). SR поддерживает высвобождение препарата в течение длительного периода, но не с постоянной скоростью. CR поддерживает высвобождение препарата в течение длительного периода с почти постоянной скоростью. Преимущество: принимают с меньшими интервалами - комплаентность выше; поддерживается уровень ЛС в пределах терапевтического окна, избегаются опасные пики концентрации. Формы лекарств с контролируемым высвобождением включают гели, имплантаты и устройства (например, вагинальное кольцо и

контрацептивный имплантат) и трансдермальные пластыри. Диффузионные системы - резервуарные с полимерным покрытием. Системы растворения - растворяются медленно, чтобы ЛС замедленно высвобождалось. Когда ЛС покрыто каким-либо медленно растворяющимся слоем, оно в конечном итоге высвобождается. Резервуарное устройство - покрывает ЛС материалом, который будет медленно растворяться. Устройство matrix – ЛС в матрице, которая сама растворяется. Осмотические системы технологии OROS - в виде жесткой таблетки с полупроницаемой внешней мембраной и одним или несколькими маленькими отверстиями, просверленными лазером. Вода всасывается через полупроницаемую мембрану, проталкивает ЛС через отверстия. Хирально чистые препараты, содержащие только эффективный стереоизомер с меньшим риском НПР вместо рацемической смеси (15% препаратов): Леводопа- S-изомер, Левотироксин - S-изомер, Левофлоксацин- S-изомер, Эзомепразол – S-изомер омепразола, ЭсКордиКор - - S-амлодипин –отеки у 2%, вместо 17%; Декскетопрофен- R-изомер кетопрофена.

39.2. Вопрос. Клиническая фармакология макролидов. Классификация, спектр антибактериальной активности и нежелательные лекарственные реакции

Ответ. Макролиды - антибиотики, основой химической структуры которых является макроциклическое 14- 15-или 16-членное лактонное кольцо, к которому присоединены один или несколько углеводных остатков. 14-членные (эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) 16-членные (мидекамицин, джозамицин, рокитамицин, спирамицин, лейкомицин). Тормозят синтез белка в клетках чувствительных микроорганизмов за счет связывания с каталитическим пептидилтрансферазным центром рибосомальной 50S-субъединицы, бактериостатики. Макролиды накапливаются в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхолегочном секрете, плевральной и перитонеальной жидкости, лимфатических узлах, органах малого таза (включая предстательную железу), причем при воспалении проницаемость препаратов в соответствующий очаг увеличивается. Концентрации макролидных антибиотиков, создаваемые в этих органах и средах, превышают их минимальную подавляющую концентрацию для основных патогенов. В отличие от многих других антибиотиков макролиды хорошо проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации, что имеет важное значение при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами (Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Legionella spp. и др.). Активны в отношении грамположительных кокков (S.pyogenes, S.pneumoniae, S.aureus (кроме MRSA). В последние годы отмечено нарастание резистентности, но 16-членные макролиды в некоторых случаях могут сохранять активность в отношении пневмококков и пиогенных стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным

препаратам. Макролиды действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, анаэробы (исключая B.fragilis). Азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении H.influenzae, а кларитромицин - против H.pylori и атипичных микобактерий (M.avium и др.). Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp. и Acinetobacter spp. обладают природной устойчивостью ко всем макролидам. Макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов и хорошо переносятся пациентами. Не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на ЦНС, фотосенсибилизацию. Крайне редко встречаются анафилактические реакции, тяжёлые токсико-аллергические синдромы и антибиотик-ассоциированная диарея.

40.1. Вопрос. Индукция микросомальных ферментов печени. Аутоиндукция. Примеры.

Ответ. Индукторы печеночного метаболизма – ЛС или пищевые компоненты, которые увеличивают количество фермента или повышают его активность и изменяют эффект взаимодействующих препаратов. Аутоиндукция выработана в процессе эволюции для инактивации ксенобиотиков. Механизмы индукции изоферментов с абсолютным увеличением содержания и/или активности изофермента: 1. Аутоиндукция - взаимодействие ЛС с регуляторной областью гена, ответственной за синтез фермента (барбитураты, рифампицин). 2. Посттранскрипционная стабилизация молекулы изофермента (Этанол, Кетоновые тела). 3. Взаимодействие индуктора с R – регуляторами транскрипции ядра клетки (ПАУ – полициклические ароматические углеводороды). Классификация индукторов изоферментов по степени индуцирования: сильные (>80% уменьшение AUC), умеренные (50–80% уменьшение AUC), слабые (20–50% уменьшение AUC). Аутоиндуктор фитонцид чеснока диалил сульфид для подсемейства IIB. Аутоиндукторы барбитураты для подсемейства IIB, CYP 3A4, CYP 2C9.

40.2. Вопрос: Клиническая фармакология фторхинолонов, классификация, спектр антибактериальной активности и нежелательные лекарственные реакции.

Ответ. Фторхинолоны – антибактериальные ЛС широкого спектра действия, полностью синтетические. По широте спектра противомикробного действия, активности, и показаниям к применению они близки к природным антибиотикам, но отличаются от них по химической структуре и механизму действия. 1 поколение: налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидовая кислота (не содержат атома фтора, не относятся к фторхинолонам в строгом смысле).2 поколение: ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин. 3 поколение: спарфлоксацин, левофлоксацин,

марбофлоксацин. 4 поколение: моксифлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин, ситафлоксацин, тровафлоксацин, делафлоксацин. Механизм действия: ингибируют два жизненно важных фермента микробной клетки — ДНК-гиразу и топоизомеразу-4, фторхинолоны нарушают синтез ДНК, что приводит к гибели бактерий (бактерицидный эффект). Влияют на РНК бактерий, стабильность их мембран. Спектр противомикробной активности по сравнению с налидиксовой и оксолиновой кислотой фторхинолоны гораздо более широкий. Препараты 2 поколения активны в отношении большинства грамотрицательных бактерий: синегнойной, гемофильной и кишечной палочке, холерных вибрионов, шигелл, сальмонелл, менингококков, гонококков), активны по отношению к кампилобактеру, легионелле, микоплазмам и хламидиям, и к некоторым грамположительным бактериям: некоторым разновидностям пневмококков и многим штаммам стафилококков. Резистентность S. pneumoniae и других частых возбудителей внутрибольничных пневмоний к препаратам этой группы за последнее десятилетие практически не изменилась. Они не действуют на анаэробные бактерии. Многие фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин и более поздние) эффективны в отношении микобактерий туберкулёза. НПР: изжога, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея; ототоксичность, бессонница, головная боль, сыпь, зуд, ангионевротический отек.

41.1 Вопрос: Ингибиция микросомальных ферментов печени. Аутоингибиция. Примеры.

Ответ: ЛС способны ингибировать как ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома Р-450) и II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансфераза и др.). Снижение активности ферментов биотрансформации ЛС под действием соответствующих ингибиторов ведёт к повышению концентрации в плазме крови ЛС субстратов, что потенциально повышает риски развития побочных эффектов.

Аутоингибирование- это образование промежуточного метаболита субстрата, метаболизирующегося через ферменты I фазы биотрансформации и/или II фазы биотрансформации, который способен ингибировать собственную биотрансформацию.Примеров аутоиндукции в литературе описано крайне мало. Однако, предпологают что кларитромицин обладает свойствами аутоингибирования. Нельзя исключить наличие данных свойств у ингибиторов протонной помпы.

41.2 Вопрос: Классификация, спектр антибактериальной активности и нежелательные лекарственные реакции аминогликозидов.

Ответ: Группа природных и полусинтетических антибиотиков. Выделяют 4 поколения АГ. 1-е поколение – стрептомицин, неомицин, канамицин; 2-е поколение – гентамицин, тобрамицин, с нетилмицин; 3-е поколение –

амикацин; 4-ое поколение Изепамицин (не зарегистрирован в РФ).
Высокочувствительны к АГ Гр- аеробные микроорганизмы в т.ч. семейства Enterobacteriaceae, включая Escherichia coli, Klebsiella spp., Salmonella spp., Shigella spp., Proteus spp., Serratia spp., Enterobacter spp. Активны в отношении грамотрицательных палочек других семейств, в т.ч. Acinetobacter spp., Moraxella spp., Pseudomonas spp. Аминогликозиды I поколения (стрептомицин, канамицин) проявляют наибольшую активность в отношении M. tuberculosis и некоторых атипичных микобактерий. Все аминогликозиды II и III поколения, в отличие от аминогликозидов I поколения, активны в отношении Pseudomonas aeruginosa. По степени антибактериального действия в отношении штаммов Pseudomonas aeruginosa одним из наиболее активных аминогликозидов является тобрамицин
Устойчивы- Neisseria meningitidis, Treponema pallidum, некоторые штаммы Streptococcus spp., анаэробные бактерии.
Умеренно чувствительны к АГ представители ГР + флоры (Staph.spp, Enterococcus spp., Streptococcus spp), внутриклеточных возбудителей.
Потенциальные побочные эффекты зачастую дозозависимы. Нефротоксичность, ототоксичность, нейротоксичность (сонливость, головная боль, парестезии), нервно-мышечная блокада, гематотоксичность (лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия), аллергические реакции, лихорадка

42.1 Вопрос: Клиническая фармакодинамика. Основные понятия.
Ответ: Фармакодинамика — раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных средств, силу и длительность их воздействия. Лекарственные средства, попадая в организм, и взаимодействуя со своими мишенями, модифицируют функции организма через системы различных рецепторов и эффекторов.
Действие лекарственного средства (ЛС) в первую очередь зависит от его химического строения. На фармакодинамику лекарственного препарата будут напрямую влиять особенности организма: его возрастные, половые, ростовесовые и некоторыми генетические характеристики. Механизм действия лекарственных средств — это способ, которым ЛС вызывают те или иные фармакологические эффекты. Это понятие используют для объяснения действия ЛС на молекулярном, органном и системном уровнях.
Местное - эффект ЛС развивается только в месте его применения, без попадания (либо с минимальным попаданием) в системный кровоток. Характерно для местных анестетиков, некоторых ингаляционных препаратов.
Резорбтивное (системное) действие –связано с прохождение лекарственного вещества через кровеносную систему организма. Часто на системное действие оказывает значительное влияние прохождение лекарственных средств через

печень. При этом системы печени, могут как уменьшать эффективность препаратов, так и увеличивать ее.
Главным (основным) называют действие вещества, которое используют в лечебных целях в каждом конкретном случае (в других случаях оно может быть нежелательным). Действие, не имеющее лечебного значения в каком-либо конкретном случае, называют нежелательным.
Обратимость и необратимость действия препаратов связана с обратимостью или необратимостью их связывания с рецепторами.
Прямым действием принято называть тот эффект препарата, ради которого происходит его назначение (например, эффект сердечных гликозидов на сердце), косвенное же действие как правило связано непосредственно с механизмом действия препарата (например, увеличение диуреза при улучшении кровоснабжения почек) и является дополнительным, но не всегда нежелательные.

42.2 Вопрос: Спектр активности и нежелательные лекарственные реакции тетрациклинов.
Ответ:Тетрациклины являются антибиотиками широкого спектра действия. Они проявляют. Активность в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Характер антимикробного действия– бактериостатический.
Выделяют: Природные — тетрациклин; Полусинтетические — доксициклин, миноциклин,тигециклин. В реальной практике тетрациклин доступен только в виде форм для местного применения.
Тетрациклины активны в отношении большинства Гр-: Bartonella bacilliformis, Brucella spp., Francisella tularensis, Haemophilus influenzae , Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Vibrio cholerae, Yersinia pestis; грамположительных бактерий: Streptococcus spp., эффективен также в отношении внутриклеточных: Actinomyces spp., Bacillus anthracis, Balantidium coli, Borrelia recurrentis , Chlamydophila (Chlamydia) psittaci, Chlamydophila (Chlamydia) trachomatis, Clostridium spp., Entamoeba spp., Fusobacterium fusiforme, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsiae, Propionibacterium acnes, Treponema pallidum, Treponema pertenue, Ureaplasma urealyticum.
К тетрациклину устойчивы микроорганизмы: Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp., Serratia spp., большинство штаммов Bacteroides spp. и грибов, вирусы.
Потенциальные побочные эффекты: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, эрозивный эзофагит (для доксициклина гиклат),головокружение, гепатотоксичность, вплоть до развития жировой дистрофии или некроза печени: нарушение образования костной ткани, замедление линейного роста костей (у детей), дисколорация (желтое или серо-коричневое окрашивание), дефекты эмали. Фотосенсибилизация: сыпь и дерматит под влиянием солнечного света, причем поражение кожи нередко сочетается с поражением

ногтей. Аллергические реакции (перекрестные ко всем тетрациклинам): сыпь, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.

43.1 Вопрос: Клиническая фармакодинамика. Механизмы действия лекарственных средств.

Ответ. Клиническая фармакодинамика - раздел клинической фармакологии, изучающий изменения функций организма в ответ на действие введенного лекарственного препарата.

Механизм действия лекарственных средств — это способ, которым ЛС вызывают те или иные фармакологические эффекты. Это понятие используют для объяснения действия ЛС на молекулярном, органном и системном уровнях. Механизмы действия отдельных ЛС изучены в разной степени, исследования в этой области ведут постоянно, причем представления о механизме действия того или иного ЛС по мере получения новых данных не только уточняют, но и существенно изменяют.

Основным видом взаимодействия ЛС с организмом является связывание с рецепторами. Специфические рецепторы могут взаимодействовать с гормонами, нейромедиаторами и нейромодуляторами. Так, гормоны и нейромедиаторы взаимодействуют с четырьмя основными типами рецепторов, причем, три типа рецепторов входят в состав цитоплазматической мембраны, а четвертый тип представлен растворимыми внутриклеточными рецепторами (например, для стероидных и тиреоидных гормонов).

Рецепторы 1-го типа (80% от общего количества рецепторов) представлены адрено- и м-холинорецепторами, опиоидными рецепторами, сопряженными с G-белками. Лиганды этих рецепторов чаще всего гидрофильные. Взаимодействие данных рецепторов со специфическими веществами происходит на наружной стороне цитоплазматической мембраны, что вызывает активацию G-белков, стимулирующих или инактивирующих различные эффекторные системы, например, аденилатциклазную, гуанилатциклазную, инозитолфосфатную и ионные каналы.

Рецепторы 2-го типа – это тирозиновые протеинкиназы (рецепторы инсулина и эпидермального фактора роста). Связывание лиганда с внеклеточным доменом данного рецептора приводит к активации протеинкиназного внутриклеточного домена и фосфорилированию аминокислотных остатков тирозина в различных регуляторных белках.

Рецепторы 3-го типа – это н-холинорецепторы, глициновые и некоторые другие рецепторы, которые являются катионными или анионными каналами. Связывание лигандов с белками мембраны вызывает изменение проницаемости мембраны для различных ионов, что в свою очередь приводит к изменению мембранного потенциала и/или концентрации ионов внутри клетки. Рецепторы 4-го типа представлены внутриклеточными структурами, которые при активации проникают в ядро клетки и изменяют экспрессию тех

или иных генов. Изменения, непосредственно связанные с взаимодействием веществ со специфическими рецепторами, обозначают термином первичная фармакологическая реакция.Соединение ЛС со специфическими рецепторами имеет очень сложный характер, часто обеспечивается одновременно несколькими типами, может быть обратимым или необратимым в зависимости от особенностей препарата и рецептора, а также типа химической связи, которую они образуют. Наиболее прочные связи – это ковалентные, которые обеспечивают длительное и чаще всего необратимое действие препаратов (например, алкилирующее действие противоопухолевых лекарственных препаратов). Прочность связывания вещества с рецепторами обозначают термином «аффинитет». Вещества, действующие на одни и те же рецепторы, могут обладать разным аффинитетом к ним. Чем выше аффинитет препарата, тем с большей вероятностью именно он займет собой рецептор, вытеснив при этом вещества с меньшим аффинитетом.

43.2 Вопрос: Классификация, спектр антибактериальной активности и нежелательные лекарственные реакции препаратов группы 5–нитроимидазола (5–НИМЗ).

Ответ: Высокоактивные антимикробные препараты широкого спектра действия для системного лечения инфекций, вызванных облигатными анаэробными бактериями, и ряда инфекционных заболеваний, вызванных простейшими (т.е. обладают антибактериальным и противопротозойным действием). Представители- метронидазол, орнидазол, тернидазол, тинидазол. Нитроимидазолы активны в отношении большинства анаэробов - как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов (включая B.fragilis), клостридий (включая C.difficile), Fusobacterium spp., Eubacterium spp., Peptostreptococcus spp., P.niger, G.vaginalis. Устойчивым является P.acnes. К нитроимидазолам чувствительны простейшие (T.vaginalis, E.histolytica, G.lamblia, L.intestinalis, E.coli, Leishmania spp.), а также H.pylori.

Потенциальные побочные эффекты- неприятный вкус во рту, боль в животе, тошнота, рвота, диарея,головная боль, головокружение, нарушение координации движений, нарушения сознания, судороги, в редких случаях - эпилептические припадки, антабусные реакции, сыпь, зуд, лейкопения, нейтропения.

44.1 Вопрос: Клиническая фармакодинамика. Понятие об антагонистах, агонистах, частичных агонистах.

Ответ: Фармакодинамика — раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных средств, силу и длительность их воздействия. Лекарственные средства, попадая в организм, и взаимодействуя со своими мишенями, модифицируют функции организма через системы различных рецепторов и эффекторов.

ЛС, обладающие, как аффинитетом, так и внутренней активностью, называют агонистами. Препараты с выраженной внутренней активностью называют полными агонистами, а ЛС с менее выраженной активностью - частичными (парциальными) агонистами.

Вещества, обладающие аффинитетом и не имеющие внутренней активности, но способные препятствовать действию агонистов, называют антагонистами.

Антагонистами полных агонистов могут быть и частичные агонисты (агонисты-антагонисты), при их совместном применении частичный агонист ослабляет или устраняет эффекты полного агониста (например, частичный агонист опиатных рецепторов налорфин действует аналогично полному агонисту этих рецепторов морфину; при их совместном применении налорфин ослабляет действие морфина, в частности, угнетающее действие морфина на дыхательный центр).

При обратимой связи с рецептором антагонист и агонист могут конкурировать за рецептор, согласно закону действующих масс (то есть связь с рецептором будет образовывать то вещество, которого будет в организме больше) – такое состояние называется конкурентный антагонизм (например, несмотря на курсовой прием β-адреноблокаторов, тем не менее, на фоне физической нагрузки увеличивается частота сердечных сокращений, что свидетельствует о способности медиатора симпатической нервной системы норадреналина частично устранять действие β-адреноблокаторов).

Если антагонисты необратимо связываются с рецептором, то в этом случае даже при увеличении концентрации агониста не удается восстановить реакцию на стимуляцию рецептора. Подобный антагонизм получил название неконкурентного.

В организме антагонисты препятствуют влиянию на рецепторы их обычных физиологических стимуляторов (например, антагонист м-холинорецепторов атропин препятствует действию на них агониста ацетилхолина). Агонисты же на против – усиливают действие физиологических стимуляторов. При этом продолжительное воздействие агонистов на специфические рецепторы обычно сопровождается их десенситизацией (снижением чувствительности).

Частичные агонисты или агонисты-антагонисты - ЛС, связывающиеся с тем же рецепторами, что и эндогенные медиаторы. Эффект, регистрируемый при взаимодействии частичного агониста с рецептором, всегда больше нуля, но меньше единицы

44.2 Вопрос: Классификация, спектр противогрибковой активности и нежелательные лекарственные реакции азолов.

Ответ: Азолы являются наиболее представительной группой синтетических антимикотиков, включающей ЛС для системного (кетоконазол, флуконазол, итраконазол) и местного (бифоназол, изоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол) применения.

Азолы обладают широким спектром противогрибковой активности. К итраконазолу чувствительны основные возбудители кандидоза (C.albicans, C.parapsilosis, C.tropicalis, C.lusitaniae и др.), Aspergillus spp., Fusarium spp., C.neoformans, дерматомицеты (Epidermophyton spp., Trichophyton spp., Microsporum spp.), S.schenckii, P.boydii, H.capsulatum, B.dermatitidis, C.immitis, P.brasiliensis и некоторые другие грибы. Резистентность часто встречается у C.glabrata и C.krusei.

Кетоконазол по спектру близок к итраконазолу, но не действует на Aspergillus spp.

Флуконазол наиболее активен в отношении большинства возбудителей кандидоза (C.albicans, C.parapsilosis, C.tropicalis, C.lusitaniae и др.), криптококка и кокцидиоида, а также дерматомицетов. Не действует на аспергиллы.

Азолы, используемые местно, активны преимущественно в отношении Candida spp., дерматомицетов, M.furfur. Действуют на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы. К ним чувствительны также некоторые грамположительные кокки и коринебактерии. Клотримазол умеренно активен в отношении некоторых анаэробов (бактероиды, G.vaginalis) и трихомонад

Потенциальные побочные эффекты; боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор, головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона (чаще при использовании флуконазола),тромбоцитопения, агранулоцитоз.,повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.

45.1 Вопрос: Клиническая фармакодинамика. Типы молекул-мишеней лекарственных средств (рецепторы).

Ответ: ЛС, связываясь с молекулой-мишенью, принадлежащей клетке (или расположенной внеклеточно), модифицирует её функциональный статус, приводя к усилению, ослаблению или стабилизации филогенетически детерминированных реакций организма.

Категории молекул-мишеней ЛС

- Рецепторы (Мембранные (рецепторы I, II и III типов) и Внутриклеточные (рецепторы IV типа).
- Нерецепторные молекулы-мишени цитоплазматической мембраны(Цитоплазматические ионные каналы Неспецифические белки и липиды цитоплазматической мембраны)
- Иммуноглобулиновые молекулы-мишени.
- Ферменты.
- Неорганические соединения (например, соляная кислота и металлы).
- Молекулы-мишени чужеродных организмов (микроорганизмов, животных-паразитов).

Молекулы-мишени обладают комплементарностью к эндогенным медиаторам и соответствующим ЛС, заключающейся в определённом пространственном расположении ионных, гидрофобных, нуклеофильных или электрофильных функциональных групп.

Рецепторы - белковые макромолекулы или полипептиды, нередко соединённые с полисахаридными ветвями и остатками жирных кислот (гликопротеины, липопротеины). Каждое ЛС можно сравнить с ключом, подходящим к своему замку - специфическому рецептору данного вещества. Однако только часть молекулы рецептора, называемая сайтом связывания, представляет «замочную скважину». ЛС, соединяясь с рецептором, потенцирует формирование в нём конформационных изменений, приводящих к функциональным изменениям других частей рецепторной молекулы.

Типичная схема работы рецепторов включает четыре этапа.

- Связывание ЛС с рецептором, расположенным на клеточной поверхности (или внутриклеточно).
- Образование комплекса ЛС-рецептор и, следовательно, изменение конформации рецептора.
- Передача сигнала от комплекса ЛС-рецептор к клетке через различные эффекторные системы, многократно усиливающие и интерпретирующие этот сигнал.

- Клеточный ответ (быстрый и отсроченный).

Выделяют четыре фармакологически значимых типа рецепторов
ЛС.

- Рецепторы - ионные каналы.
- Рецепторы, сопряжённые с G-белками.
- Рецепторы, обладающие тирозинкиназной активностью.
- Внутриклеточные рецепторы. Мембранные рецепторы

Рецепторы I, II и III типов встроены в плазматическую мембрану - трансмембранные белки по отношению к клеточной мембране. Рецепторы IV типа расположены внутриклеточно - в ядре и других субклеточных структурах. Кроме того, выделяют иммуноглобулиновые рецепторы, представляющие гликопротеиновые макромолекулы.

Рецепторы I типа имеют вид и строение ионных каналов, обладают сайтами связывания со специфическим ЛС или медиатором, индуцирующим открытие ионного канала, образованного рецептором. Один из представителей I типа рецепторов - N-холинорецептор - гликопротеин, состоящий из пяти трансмембранных полипептидных субъединиц. собственный ген (однако гены обладают значительной гомологией). Участки связывания ацетилхолина локализуются на «внеклеточных концах» α-субъединиц. При связывании ЛС с этими участками наблюдают конформационные изменения, приводящие к расширению канала и облегчению проводимости ионов натрия, а

следовательно, к деполяризации клетки.

45.2 Вопрос: Спектр активности, показания к применению ванкомицина. Критерии оценки эффективности и безопасности терапии гликопептидных антибиотиков

Ответ: К гликопептидам относятся природные антибиотики - ванкомицин и тейкопланин. В настоящее время гликопептиды являются препаратами выбора при инфекциях, вызванных MRSA, MRSE, а также энтерококками. Гликопептиды активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов: стафилококков (включая MRSA, MRSE), стрептококков, пневмококков (включая АРП), энтерококков, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий (включая C.difficile). Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к гликопептидам.

По спектру антимикробной активности ванкомицин и тейкопланин сходны, однако имеются некоторые различия в уровне природной активности и приобретенной резистентности. Тейкопланин in vitro более активен в отношении S.aureus (в том числе MRSA), стрептококков (включая S.pneumoniae) и энтерококков. Ванкомицин in vitro более активен в отношении Коагулазонегативных стафилококков. Для энтерококков характерно более быстрое развитие резистентности к ванкомицину: в настоящее время уровень резистентности E.faecium к ванкомицину составляет около 10% и более. При этом клинически важно, что некоторые VRE сохраняют чувствительность к тейкопланину.

Потенциальные побочные эффекты: повреждение почек (обратимое нарушение функции почек (увеличение содержания креатинина и мочевины в крови, анурия). Частота нефротоксических реакций зависит от дозы, длительности применения препарата и возраста пациента. Риск увеличивается при сочетанном применении с аминогликозидами, фуросемидом.При использовании тейкопланина нарушение функции почек отмечается значительно реже (менее 1%), головокружение, головная боль, понижение слуха, вестибулярные нарушения при использовании ванкомицина (у больных с нарушенной функцией почек), боль, жжение в месте введения, флебит.Псевдоаллергические реакции (Синдром красного человека), сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок (редко), лейкопения, тромбоцитопения (редко).

46.1 Вопрос: Взаимосвязь клинической фармакодинамики и фармакокинетики

Ответ. Клиническая фармакокинетика изучает пути поступления, биотрансформацию, связь с белками плазмы и других тканей организма, распределение и выведение ЛС в организме – то есть то, как организм действует на лекарство, то фармакодинамика описывает то, что лекарство делает с организмом.Фармакологический эффект ЛС зависит в первую очередь

от его дозы: чем она выше, тем больше выражен эффект, но не всегда повышение дозы приводит к однозначным эффектам, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к препарату рецепторы оказывает только часть ЛС, достигшая молекул-мишеней. Концентрация ЛС определяется фармакокинетикой (всасыванием, биотрансформацией, экскрецией при пероральном применении, и биотрасформацией и экскрецией при парентеральном применении), а возможность воздействия этой концентрации на организм-последовательность биологических реакций характеризует фармакодинамику ЛС.

В клинической фармакологии существует несколько терминов, отражающих взаимосвязь эффекта и концентрации ЛС в крови.

Минимальная терапевтическая концентрация ЛС - концентрация препарата в крови, вызывающая эффект, равный 50% максимального (EC50).

Терапевтический диапазон (коридор безопасности, терапевтическое окно) - интервал концентраций от минимальной терапевтической до вызывающей появление первых признаков побочных действий. Терапевтический эффект развивается после достижения терапевтического диапазона концентрации ЛС в крови и сохраняется до тех пор, пока концентрация препарата не станет ниже минимальной терапевтической.

Терапевтическая широта ЛС - отношение верхней границы терапевтического диапазона к нижней.

Средняя терапевтическая концентрация - промежуточное (среднее) значение терапевтического диапазона.

Чем дольше концентрация ЛС (фармакокинетический показатель) поддерживается в терапевтическом диапазоне, тем продолжительнее фармакологический эффект (фармакодинамический показатель). Помимо общей концентрации ЛС в крови имеет значение непосредственная концентрация его в области рецепторов-мишеней, на что могут влиять такие показатели организма, как кровоснабжение органа мишени, генетические особенности системы цитохромов, играющей огромное значение в метаболизме, и другие факторы. Таким образом, основной задачей фармакокинетики и фармакодинамики является определение оптимальных рекомендаций по режиму назначения препаратов (поддерживающим дозам и кратности приема), способному обеспечить быстрое достижение и длительное поддержание концентрации ЛС в терапевтическом диапазоне.

46.2 Вопрос: Спектр активности, показания к применению линезолида. Критерии оценки эффективности и безопасности терапии группой оксазолидинонов.

Ответ: Из оксазолидинонов, являющихся одной из новых групп синтетических АМП, в клинической практике применяется антибиотики линезолид и тедизолид. Основное значение они имеют как препараты для терапии

инфекций, вызванных грамположительными кокками, устойчивыми ко многим другим антибиотикам, в том числе на MRSA, пенициллинорезистентные пневмококки и ванкомицинорезистентные энтерококки.
Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая Staphylococcus spp. (в том числе MRSA и MRSE), Enterococcus spp. (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), S.pneumoniae ,Streptococcus spp., Nocardia spp., Corynebacterium spp., L.monocytogenes, Clostridium spp., Peptostreptococcus spp.
НЕ действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов, однако проявляет умеренную in vitro активность в отношении M. catarrhalis, H.influenzae, Legionella spp., N. gonorrhoeae, B. pertussis, F. meningosepticum, P. multocida, а также некоторых грамотрицательных анаэробов (Bacteroides spp., Prevotella spp., F. nucleatum).
Потенциальные побочные эффекты: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса.обратимая анемия и тромбоцитопения, повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, увеличение уровня билирубина в крови, головная боль, лихорадка

47.1 Вопрос: Виды взаимодействия лекарственных средств. Определение. Фармакокинетическое взаимодействие на этапе всасывания
Ответ: При одновременном назначении нескольких лекарственных веществ возможно их взаимодействие друг с другом, приводящее к изменению выраженности и характера основного эффекта, его продолжительности, а также к усилению или ослаблению побочных и токсических влияний.
Фармацевтическое и Фармакологическое (Фармакокинетическое и фармакодинамическое). Фармацевтическое взаимодействие – это взаимодействие, которое происходит обычно вне организма, как правило, на этапе хранения или при смешивании лекарственных средств в одном шприце.
Фармакокинетическое взаимодействие - влияние одного ЛС на фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) другого. В результате фармакокинетического взаимодействия изменяется концентрация ЛС в плазме крови, а следовательно, и его взаимодействие со специфическими молекулами-мишенями (рецепторами, ферментами, ионными каналами и др.)
Изменение всасывания через ЖКТ одних ЛС под действием других может происходить по различным механизмам. Основными механизмами, считают: образование хелатных и комплексных соединений; изменение pH желудочного или кишечного содержимого; влияние на нормальную микрофлору кишечника; повреждение слизистой оболочки кишечника или влияние на её функции; изменение моторики ЖКТ; влияние на гликопротеин Р. Эти изменения могут приводить к ослаблению или усилению всасывания ЛС из

ЖКТ. Также выделяю взаимодействия с пищей, с лекарствами, алкоголем, табачным дымом, соками, фитопрепараты.

47.2 Вопрос: Принципы применения противовирусных лекарственных препаратов. Основные классы. Методы оценки эффективности и безопасности терапии противовирусными препаратами.

Ответ: Класс препаратов который может быть использован как для лечения, так и для профилактики вирусных инфекций

Практическая классификация выделяет - противогриппозные, противогерпетические, противоцитомегаловирные, антиретровирусные, противовирусные расширенного спектра.

Также выделяют, По химическому составу и механизму действия противовирусные средства 3 группы:1) химиопрепараты; 2) интерфероны; 3) индукторы интерферонов.

Оценка эффективности и безопасности основана на совокупной оценке объективных, клинически-лабораторных, инструментальных и микробиологических данных.

48.1 Вопрос: Комбинации лекарственных средств: рациональные с повышением эффективности и/или безопасности терапии, нерациональные, потенциально опасные.

Ответ: Комбинации лекарственных средств могут быть рациональными, в результате такой комбинации повышается эффективность проводимой фармакотерапии. Например, сочетание ампициллина с оксациллином повышает эффективность антибактериальной терапии путем расширения спектра действия, а присоединение к фуросемиду амилорида® (калийсберегающего диуретика) предотвращает развитие гипокалиемии. Однако взаимодействие ЛС может приводить и к снижению эффективности лечения, при этом говорят о нерациональном комбинировании ЛС. В частности, практически все НПВС снижают эффективность ингибиторов АПФ при АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кроме того, выделяют потенциально опасные комбинации ЛС - совместное назначение препаратов приводит к увеличению вероятности возникновения НЛР.

48.2 Вопрос: Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при лечении нозокомиальных пневмоний в педиатрии.

Ответ: Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония – пневмония, развивающаяся через ≥ 48 ч после госпитализации при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар. В зависимости от срока развития НП принято выделять: •раннюю НП, возникающую в течение первых 5 дней с момента госпитализации, для которой характерны возбудители чувствительные к традиционно используемым

антибактериальным препаратам (АБП); позднюю НП, развивающуюся не ранее 5го дня госпитализации, которая характеризуется высоким риском наличия полирезистентных бактерий и менее благоприятным прогнозом.
С практической точки зрения для оптимизации стартовой эмпирической терапии более целесообразно подразделение больных в зависимости от наличия факторов риска антибиотикорезистентности возбудителей НП. Существуют следующие факторы риска выделения возбудителей НП с множественной устойчивостью к АБП: АБТ в предшествующие 90 дней; НП, развившаяся через ≥ 5 сут. от момента госпитализации; высокая распространенность антимикробной резистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров; ОРДС; госпитализация в течение ≥ 2 дней в предшествующие 90 дней; пребывание в учреждениях длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.); хронический диализ в течение предшествующих 30 дней; наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями (ПРВ); наличие иммунодефицитного состояния и / или иммуносупрессивная терапия.
НП может вызываться различными возбудителями и иметь полимикробный характер. НП и НПИВЛ наиболее часто вызываются аэробными грамотрицательными микроорганизмами, такими как P. aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae и Acinetobacter spp. Достаточно часто при НП выделяются грамположительные бактерии, включая метициллинорезистентные Staphylococcus aureus (MRSA). При выборе АМП для эмпирической АБТ НП клницисты должны ориентироваться на локальные данные по резистентности возбудителей в тех отделениях лечебного учреждения, где находятся пациенты с НП. Для лечения чаще всего используют: ЦФ 3-4 поколения, антисинегнойные полусинтетическое пенициллины, защищенные аминопенициилины и цефалоспорины (сульбактам) , карбопенемы, полимиксины Е и В, фторхинолоны, аминогликозиды, монобактамы, защищенные карбопенемы. При необходимости (т.е. на наличии MRSA) добавляют гликопептиды или оксазолидиндионы, при наличии данных за Aspergillus spp., другие микромицеты (Mucor spp., Rhizopus spp., Fusarium spp. Pneumocystis juroveci и пр) к терапии могут добавить противогрибковые средства (амфотерицин В, каспофунгин, вориконазол) и/или триметоприм/сульфаметоксазол. Длительность терапии индивидуальна, в отдельных случаях может составлять от 14 до 21 дня.

49.1 Вопрос: Возможности рационального сочетания лекарственных средств.
Ответ. Рациональное сочетание - это применение двух или более препаратов, которое приводит усилению выраженности действия комбинации. Используются для повышения безопасности и эффективности лечения.
Суммация имеет место, если комбинация двух лекарственных препаратов дает эффект, равный простой сумме эффектов каждого из них: АБ=А+Б.

Синергизм характеризуется более выраженным действием комбинации лекарственных препаратов, чем простая сумма эффектов каждого из них.
Аддитивное действие наблюдается при использовании комбинации лекарств, в результате которой эффект меньше суммы, но больше, чем эффект одного из них
Потенцирование – результат взаимодействия лекарств, когда эффект одного из них равен нулю.
Примеры: Комбинация β2 -адреномиметика сальбутамола с эуофиллином приводит к усилению бронхолитического эффекта.
Комбинация ацетилсалициловой кислоты с омепразолом снижает риск возникновения язвы желудка.
ИАПФ+диуретик- усиление гипотензивоного эффекта и положительное влияние на отдаленный прогноз
Б-АБ+ИАПФ= усиление гипотензивного эффекта и положительное влияние на отдаленный прогноз
Инсулин +пероральный гипогликемический препарата= усиление гипогликемического действия + положительное влияние на отдаленный прогноз

49.2 Вопрос: Клиническая характеристика антибактериальных препаратов, используемых при лечении острых тонзиллитов у детей
Ответ: Амоксициллин (аминопенициллин)- полусинтетический препарат, относится к классу Бета-лактамных антибиотиков. Действует на ферменты транс- и карбоксипептидазы, участвующие в синтезе основного компонента наружной мембраны как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов - пептидогликана.= пенициллинсвязывающие белки (ПСБ). Молекулы ПСБ жестко связаны с цитоплазматической мембраной микробной клетки, они осуществляют образование поперечных сшивок. Связывание БЛА с ПСБ ведет к инактивации последних, прекращению роста и последующей гибели микробной клетки.
Streptococcus spp. отличаются высоким уровнем чувствительности к БЛА. При этом наиболее активны природные пенициллины, что дает основание признать их средствами выбора при лечении стрептококковых инфекций. Между отдельными представителями полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов отмечают определенные различия в уровне активности, однако оснований считать их клинически значимыми нет. Среди S. pyogenes до сих пор не обнаружено ни одного штамма, устойчивого к пенициллину и соотвественно к другим БЛА. Среди других стрептококков частота резистентности подвержена значительным вариациям. Во всех случаях она связана с модификацией ПСБ, продукции бета-лактамаз у стрептококков не выявлено.
Цефалоспорины 2-3 поколения (цефуроксим аскетил, цефтриаксон, цефиксим,

цефотаксим)- относятся к классу В-лактамных антибиотиков. Механизм - бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий. Действует на ферменты транс- и карбоксипептидазы, участвующие в синтезе основного компонента наружной мембраны как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов - пептидогликана.= пенициллинсвязывающие белки (ПСБ).
β-лактамы — достаточно безопасные препараты и обычно хорошо переносятся. Чаще всего вызывают аллергические сыпи, эозинофилию; крапивница, лихорадка, боль в суставах, ангионевротический отек, гепатотоксичность, нейротоксичность (для цефалоспоринов), лейкопении, тромбоцитопении, агранулоцитоз, лихорадка.
Азитромицин, джозамицин, кларитромицин - макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин). Основное клиническое значение имеет активность макролидов в отношении грамположительных кокков и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, кампилобактеры, легионеллы). Макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков. Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Как правило, макролиды оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно на БГСА, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии. Макролиды проявляют ПАЭ в отношении грамположительных кокков. Кроме антибактериального действия макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью.
Для макролидов характерны риски ПЭ- диспепсия, лекартсвенные поражения печени, нейротоксические реакции, удлинение интервала Q-T, лейкопения, эозинофилия, лихорадки, аллергические реакции
Клиндамицин –полусинтетический АБП, аналог линкомицина, класс линкозамидов. Клиндамицин ингибирует синтез белков в бактериях путём связывания с 50S-субъединицей бактериальных рибосом (с 23S-субъединицей рРНК). Может иметь бактериостатический или бактерицидный эффект, в зависимости от вида микроорганизмов, концентрации препарата и места развития инфекции Препарат имеет высокую активность в отношении Streptococcus pneumoniae (включая пенициллинорезистентные штаммы), Staphylococcus aureus (включая некоторые метициллинорезистентные штаммы, MRSA), а также многих анаэробных бактерий -Bacteroides fragilis, Peptostreptococcus, Clostridium perfringens. Наиболее характерные побочные эффекты- аллергические реакции, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофиллия, риск Cl.dificille –колита, дисгевзия, токсический

эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона

50.1 Впорос: Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств. Факторы риска взаимодействия. Примеры.

Ответ: Под фармакокинетическим взаимодействием понимают влияние одного ЛС на фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) другого ЛС. Результатом фармакокинетического взаимодействия становится изменение концентрации ЛС в плазме, а следовательно, и на специфических молекулах-мишенях ЛС (рецепторах, ферментах, ионных каналах). Под фармакодинамическим взаимодействием понимают влияние одного ЛС на фармакологическую активность другого, при этом концентрация ЛС в плазме не изменяется. Как правило, при фармакодинамическом взаимодействии одно ЛС изменяет эффективность действия другого. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС может происходить на уровне всасывания, распределения, метаболизма и выведения.

Факторы риска- возраст, применение большого количества ЛС, генетические особенности, не соблюдение рекомендаций в отношении способа хранения, приготовления , назначения ЛС, наличие у пациента патологии ,которая может оказать влияние на фармакокинетические характеристики препарата.

Тетрациклины, фторхинолны взаимодействие с Са содержащими прератами или пищей= образование хелатных соединенйи

Препараты железа+танин= хелатные соединения

Любое ЛС+адсорбенты или обволакивающие средства= снижение юиодоступности

50.2 Вопрос: Клиническая фармакология противогрибковых лекарственных средств (эхинокандины и полиены), применяемых в педиатрии

Ответ: Противогрибковые препараты, или антимикотики, представляют собой достаточно обширный класс разнообразных химических соединений, как природного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, которые обладают специфической активностью в отношении патогенных грибов. В зависимости от химической структуры они разделяются на несколько групп, отличающихся по особенностям спектра активности, фармакокинетике и клиническому применению при различных грибковых инфекциях (микозах).

Механизм действия противогрибковых лекарственных препаратов:нарушение структуры клеточной мембраны,нарушение синтеза компонентов клеточной мембраны, нарушение синтеза белка.

a. Полиены(нистатин, амфотерицин В)
b. Механизм действия нистатина и амфотерицина В заключается в образовании прямой устойчивой связи с эргостеролом, компонентом клеточной мембраны, что приводит к появлению пор, потери жидкого

содержимого клетки и ее гибели. Другой механизм действия полиенов связан с цепью реакций окисления и взаимодействия с липопротеинами клеточной мембраны, в результате чего появляются свободные радикалы, повреждающие клеточную мембрану.

c. Нистатин -Клиническое применение нистатина ограничено лечением больных с кандидозом слизистых полости рта или наружных половых органов. В РФ доступны лекарственные формы для местного применения - таблетки, суппозитории, мазь. Прием таблеток, покрытых оболочкой, разрешен детям старше 3 лет

d. Амфотерицин В обладает широким спектром активности в отношении клинически значимых для человека грибов, в том числе Candida spp., Aspergillus fumigatus, Mucorales spp., Cryptococcus neoformans, возбудителей эндемических микозов (Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatidis, Coccidoides immitis). Амфотерицин В проявляет активность в отношении штаммов грибов, резистентных к азолам или эхинокандинам.

e. Эффективность терапии амфотерицином В была ограничена тяжелыми нежелательными реакциями. В поисках улучшения переносимости лечения были разработаны и зарегистрированы липид-содержащие лекарственные формы амфотерицина В: липидный комплекс и липосомальная форма. Следует помнить, что амфотерицин В фармацевтически несовместим с растворами электролитов, в том числе и раствором натрия хлорида. Для приготовления раствора амфотерицина В (любой формы) необходим раствор глюкозы.

Эхинокандины (микафунгин, анидалофунгин, каспофунгин) Полусинтетические липопептиды, механизм действия которых связан с ингибированием синтеза бета-1,3-D-глюкана и повреждением клеточной стенки чувствительных грибов. Эхинокандины проявляют фунгицидное действие в отношении представителей рода Candida spp. и фунгистатическое в отношении Aspergillus spp.. Эхинокандины являются препаратами выбора для лечения детей с инвазивными микозами, такими как аспергиллез и кандидемия. Для всех эхинокандинов характерна плохая абсорбция из желудочно-кишечного тракта. Для медицинского применения зарегистрированы формы для приготовления растворов для внутривенного введения

51.1 Вопрос: Фамакодинамическое взаимодействие лекарственных средств. Факторы риска взаимодействия. Примеры.

Ответ. Фармакодинамическим называют взаимодействие, при котором одно ЛС изменяет фармакологический ответ организма на другое ЛС. Фармакодинамическое взаимодействие связано с изменением фармакологической активности препарата без изменения его концентрации в крови и на молекулах-мишенях (рецепторах, ферментах, ионных каналах). Клинически значимыми результатами фармакодинамического взаимодействия ЛС может быть антагонизм или синергизм.

Синергизм характеризуется однонаправленным действием ЛС, обеспечивающим более сильный фармакологический эффект, чем действие каждого препарата в отдельности. Различают следующие виды синергизма.

• Сенситизирующее взаимодействие. При этом фармакологический эффект одного ЛС усиливается другим препаратом, не обладающим данным фармакологическим эффектом.

• Аддитивное действие - результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект сочетания препаратов больше, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы.

• Суммация действия - фармакологический эффект сочетания ЛС примерно равен сумме каждого из них.

• Потенцирование - конечный фармакологический эффект сочетания ЛС больше суммы эффектов каждого компонента.

Примеры синергичного фармакодинамического взаимодействия:

a. БАБ пропранолол и блокатор медленных кальциевых каналов верапамил обладают способностью снижать сократимость миокарда (отрицательный инотропный эффект), уменьшать ЧСС (отрицательный хронотропный эффект), угнетать атриовентрикулярную проводимость и т.д. Совместное применение этих препаратов усиливает данные фармакологические эффекты, сочетание пропранолола и верапамила считают потенциально опасным.

b. Гипогликемическое действие препаратов инсулина может значительно усиливаться гипогликемизирующими ЛС группы сульфонилмочевины. И хотя иногда такого рода взаимодействия используют в терапевтических целях, они могут вызывать серьезные НПР (гипогликемию) и требуют более жесткого контроля безопасности проводимого лечения.

Антагонизм характеризуется разнонаправленным действием ЛС, приводящим к устранению части или всех фармакологических эффектов одного или нескольких препаратов.

Примеры антагонистичного фармакодинамического взаимодействия:

1. влияние НПВС на эффективность антигипертензивных ЛС. НПВС угнетают гипотензивный эффект ингибиторов АПФ (ИАПФ), диуретиков, БАБ. Кроме того, назначение НПВС больным ХСН увеличивает частоту декомпенсаций, что, по-видимому, обусловлено снижением эффективности диуретиков и ИАПФ. Механизм этих феноменов связывают с угнетением синтеза вазодилатирующих простагландинов в почках

совместное применение антидепрессантов - ингибиторов МАО с симпатомиметиками (амфетамин, эфедрин) приводит к ГК, который может сопровождаться делирием и нарушениями ритма сердца. Симпатомиметики способствуют избыточному выбросу из симпатических окончаний норадреналина, накапливающегося в них в результате угнетения МАО

51.2 Вопрос: Клиническая фармакология противогрибковых лекарственных средств (азолов), применяемых в педиатрии

Ответ: Азолы.В зависимости от количества атомов азота в азольном кольце выделяют две группы:имидазолы (кетоконазол, клотримазол, миконазол), триазолы (флуконазол, вориконазол, позаконазол, изавуконазол, эфинаконазол).

Клотримазол, миконазол и эфинаконазол -лекарственные препараты для местного применения. Механизм действия азолов - нарушение синтеза эргостерола из ланостерола путем блокады 14-α деметилазы (ланостерол деметилаза) - системы ферментов цитохрома Р450 грибковых микроорганизмов. Нарушение синтеза эргостерола мембран приводит к нарушению роста и гибели клетки. Азолы также могут вызывать избирательное ингибирование некоторых ферментов системы цитохрома Р450 у человека.

По сравнению с имидазолами для триазолов характерна меньшая тропность к ферментам цитохрома Р450 человека, что уменьшает вероятность токсических реакций, в том числе в результате взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

Азолы имеют широкий спектр активности в отношении Candida spp., Cryptococcus neoformans, возбудителей эндемических микозов (Blastomycetes dermatidis, Coccidoides immitis, Histoplasma capsulatum), Pseudallescheria boydii и некоторых дерматофитов. Интраконазол и вориконазол активны в отношении Aspergillus fumigatus.

Флуконазол – имеет преимущества при сравнении с амфотерицином В и имидазолами: предсказуемая линейная фармакокинетика, хорошее распределение по органам и тканям, прохождение через гематоэнцефалический барьер, меньший риск лекарственных взаимодействий и риск развития нежелательных реакций.К флуконазолу природно устойчивы(резистентны) Candida krusei, Candida glabrata, Aspergillus fumigatus, Mucorales Fusarium spp. В клинической практике также встречаются штаммы Candida spp. с приобретенной резистентностью к флуконазолу.

Итраконазол – производное кетоконазола, представлен формами для перорального приема (капсулы и раствор для приема внутрь). По сравнению с флуконазолом имеет активность в отношении Aspergillus fumigatus.

Вориконазол – производное флуконазола, представлен формами для внутривенного введения и перорального приема (таблетки и порошок для приготовления суспензии). Активен в отношении Aspergillus fumigatus и Fusorales spp., а также некоторых штаммов Candida spp. резистентных к флуконазолу.Вориконазол имеет хорошую биодоступность при приеме внутрь. Метаболизм с участием CYP2C19. У детей отмечается ускоренный метаболизм вориконазола, что приводит к недостаточным концентрациям препарата и снижению клинической эффективности.

Позаконазол - производное итраконазола, представлен формами для перорального применения (суспензия и таблетки с продленным высвобождением) для детей старше 13 лет. Форма для внутривенного введения зарегистрирована только для пациентов старше 18 лет. Активен в отношении Aspergillus fumigatus и Fusorales Mucorales, а также некоторых штаммов Candida spp., резистентных к флуконазолу и вориконазолу.

52.1 Вопрос: Взаимодействие лекарственных средств с пищей.

Ответ. ЛС вступают как в фармакокинетическое, так и в фармакодинамическое взаимодействие с пищей, что может существенно влиять на эффективность и безопасность фармакотерапии. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС, принимаемых внутрь, с пищей происходит в основном на уровне всасывания. При этом механизмы взаимодействия ЛС с пищей аналогичны механизмам межлекарственного фармакокинетического взаимодействия при всасывании. Совместный прием с пищей может как замедлять и (или) снижать всасывание одних ЛС, так и ускорять всасывание других. Снижению всасывания некоторых ЛС способствует определенный качественный состав пищи. Это может быть связано с влиянием некоторых продуктов на pH желудочного сока. Так, употребление продуктов, повышающих секрецию соляной кислоты в желудке (томаты, фруктовые соки, кофеинсодержащие напитки), приводит к уменьшению всасывания эритромицина и полусинтетических препаратов пенициллинового ряда (ампициллина, оксациллина, амоксициллина). Продукты, способствующие защелачиванию желудочного сока (молоко и молочные продукты), вызывают ионизацию противогрибковых ЛС - производных имидазола (клотримазола, кетоконазола), снижая всасывание этих препаратов. Кроме того, в состав пищи могут входить компоненты, образующие с ЛС невсасывающиеся хелатные соединения и комплексы. Например, продукты, богатые кальцием (молоко, сыры, мороженое, йогурты и другие молочные продукты), угнетают всасывание тетрациклина и ципрофлоксацина. Преобладание в пище животных жиров может увеличивать всасывание липофильных ЛС. Пища с повышенным содержанием животных жиров способствует более полному всасыванию теофиллина, в то время как богатые углеводами продукты снижают его, что необходимо учитывать при назначении пролонгированных форм теофиллина внутрь.

Компоненты некоторых продуктов влияют на метаболизм ЛС. Например, флавоноиды сока грейпфрута ингибируют изофермент цитохрома Р-450 3А4 (CYP3A4). Следовательно, пациентов следует предупредить о недопустимости совместного применения таких препаратов с грейпфрутовым соком. Одновременный прием ЛС-субстратов CYP3A4 [блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), циклоспорина, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, силденафила, мидазолама] с соком грейпфрута увеличивает их

биодоступность. Это сопровождается повышением риска развития НЛР. Ингибирование CYP3A4 сохраняется в течение 24 ч после приема 200 мл сока грейпфрута. Причем ингибирующая способность сока грейпфрута зависит от сорта: сок белых грейпфрутов - более сильный ингибитор CYP3A4 и гликопротеина-Р, чем красных. Предполагают, что активным компонентом сока грейпфрута, ингибирующим CYP3A4 и гликопротеин-Р, является фумарокумарин 6,7-гидроксибергамоттин и в меньшей степени бергамоттин, нирентинин, фуранокумарин димер. Ингибировать CYP3A4 могут и другие цитрусовые (плоды лаймов и помеллы). Индукторами изофермента цитохрома Р-450 1А2 считают такие продукты питания, как брокколи, брюссельская капуста, хорошо прожаренное мясо (гриль). Эффективность теофиллина (подвергается биотрансформации изоферментом цитохрома Р-450 1А2) у пациентов, регулярно употребляющих эти продукты, будет снижена из-за его интенсивного метаболизма.

52.2 Вопрос: Фармакотерапия гриппа у детей. Характеристика ингибиторов нейронемидаз.

Ответ. Раннее начало (в первые 48 часов) без ожидания лабораторной верификации. Использование препаратов с соответствующим спектром активности → необходимость дифференциальной диагностики гриппа и других ОРВИ.

Ингибиторы нейронимидазы. Рекомендовано назначение осельтамивира, занамивира, как препаратов первой линии с целью инактивации вируса гриппа, препятствующего проникновению и последующую репродукцию вируса в клетках респираторного тракта.

ИН успешно применяются при всех вариантах гриппа - с 1 года осельтамивири с 5 лет занамивир при тяжелых формах гриппа. Увеличение дозы и длительности приема не приводит к усилению эффекта. Не рекомендуется применение данных препаратов при легкой и средней степени тяжести болезни, а также с целью профилактики с целью предотвращения формирования устойчивости вируса к данным препаратам.

Рекомендовано умифеновир как препараты первой линии с целью инактивации вируса гриппа. Умифеновир применяется с 2 лет. Рекомендовано препарат имидазолилэтанамидпентандиовой кислоты. Начинать прием препарата желательно не позднее 2 дня заболевания.

Рекомендовано применение индукторов интерферона, данные препараты применяются у пациентов с лечебной целью или для профилактики гриппа в очаге инфекции. Меглюминаакридонацитат применяется у детей с 4 до 6 лет в зависимости от степени тяжести заболевания и выраженности клинических симптомов

Рекомендовано применение НПВС (парацетамол, ибупрофен)

Рекомендовано применение противокашлевых, муколитических и

отхаркивающих препаратов при развитии трахеита, бронхита, пневмонии.
Ингибиторы нейронемидазы - класс лекарственных препаратов, которые блокируют фермент нейраминидазу и широко используются в качестве противовирусных препаратов против гриппа. Вирусные нейраминидазы необходимы вирусу гриппа для репродукции, облегчая отпочкование вириона от клетки-хозяина. Активны в отношении вирусов гриппа А и В. Показания-лечение и профилактика вируса гриппа.
Осельтамивир (Тамифлю, Номидес, Инфлюцеин, Флустоп, Ринивира, Сельтавир)- пролекарство, разрешен к применению у детей с 1 года.
Общие побочные эффекты ингибиторов нейраминидазы включают тошноту и рвоту. Имеются сообщения об отклонениях от нормального поведения детей после приема осельтамивира, которое может быть продолжением бреда или галлюцинаций, вызванных гриппом. Они происходят на ранних стадиях болезни в течение 48 часов после её начала, аллергические реакции, бронхообструкция (для занамивира).
Препарат первой линии – осельтамивир • Занамивир предпочтителен в случаях: • Резистентности вируса A(H1N1) к осельтамивиру • Отсутствии осельтамивира • Беременности • Тяжёлой почечной недостаточности

53.1 Вопрос: Взаимодействие лекарственных средств с алкоголем, с фитопрепаратами.
Ответ. Алкоголь может вступать как в фармакокинетическое, так и в фармакодинамическое взаимодействие с ЛС. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с алкоголем в основном происходит на уровне метаболизма. При этом как ЛС могут вмешиваться в метаболизм алкоголя, так и сам алкоголь может влиять на метаболизм ЛС. Метаболизм алкоголя происходит преимущественно в печени по трем направлениям. Основным путем метаболизма алкоголя считают окисление в цитоплазме гепатоцитов с помощью алкогольдегидрогеназы до ацетальдегида, который затем под влиянием ацетальдегидрогеназы превращается в ацетат. Часть алкоголя окисляется в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов с участием изофермента цитохрома Р-450 2Е1. Некоторые ЛС, ингибируя ацетальдегидрогеназу, вызывают «синдром ацетальдегида», проявляющийся бурными вегетативными реакциями (покраснением, чувством жара, озноба, ощущением стеснения в груди, затруднением дыхания, шумом в голове, сердцебиением и т.д.) с возникновением страха смерти. К таким ЛС относят: метронидазол, хлорамфеникол, фуразолидон, антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда. Влияние алкоголя на метаболизм ЛС неоднозначно. При однократном приеме алкоголя в больших дозах отмечается неспецифическое ингибирование изоферментов цитохрома Р-450. Например, однократное употребление алкоголя в больших дозах на фоне приема непрямого антикоагулянта варфарина приводит к угнетению метаболизма

последнего путем ингибирования изофермента цитохрома Р-450 2С9. Это приводит к увеличению концентрации варфарина в плазме крови и усилению антикоагулянтного эффекта, что повышает риск геморрагических осложнений. С другой стороны, длительное употребление алкоголя вызывает индукцию изоферментов цитохрома Р-450. При этом индукции могут подвергаться все изоферменты цитохрома Р-450, но наиболее сильно индуцируется изофермент цитохрома Р-450 2Е1. Таким образом, путем индукции изофермента цитохрома Р-450 2С9 на фоне длительного употребления алкоголя равновесная концентрация варфарина снижается, что приводит к недостаточному антикоагулянтному эффекту и требует коррекции дозы препарата. Наибольшее клиническое значение имеет непрямое фармакодинамическое взаимодействие ЛС с алкоголем на различных уровнях: ЦНС, функциональной системы, регулирующей уровень АД, системы гемостаза. Результатом взаимодействия алкоголя с ЛС на уровне ЦНС (наркотические анальгетики, трициклические антидепрессанты, барбитураты, бензодиазепины, блокаторы Н1-рецепторов с седативным эффектом, гризеофульвин, кетотифен, метоклопрамид, нейролептики, противосудорожные препараты) становится потенцирование угнетающего эффекта, вплоть до подавления дыхания. Взаимодействие алкоголя с ЛС на уровне функциональной системы, регулирующей АД (клофелин, нифедипин, БАБ, нитраты), приводит к потенцированию гипотензивного эффекта, вплоть до коллапса. Взаимодействие ЛС с фитопрепаратами.

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с фитопрепаратами на уровне метаболизма может происходить как по механизму индукции, так и по механизму ингибирования изоферментов цитохрома Р-450. Индукторами CYP3A4 считают зверобой продырявленный, эхинацею пурпурную, зеленый чай, розмарин лекарственный и другие лекарственные растения. Известно, что препараты зверобоя продырявленного способны снижать эффективность большого количества ЛС. К ингибиторам изоферментов цитохрома Р-450 относят чеснок (CYP2E1), расторопшу пятнистую (CYP3A4, CYP2C9), лимонник (CYP3A4, CYP2D6), элеутерококк (CYP3A4).

53.2 Вопрос: Клиническая фармакология противовирусных лекарственных средств, используемых для лечения герпетической инфекции у детей.

Ответ. Возбудитель – вирус простого герпеса, относится к семейству герпесвирусов, в настоящее время известно 8 типов герпесвирусов, ДНК-содержащим вирусам семейства Herpesviridae. Простой герпес или герпетическая инфекция— заболевание, обусловленное вирусом простого герпеса (ВПГ) (herpes simplex virus), характеризующееся поражением кожи и слизистых оболочек, реже других органов и тканей. Тяжелые генерализванные формы заболевания характерны для лиц с иммунодуфицитом. Спектр клинических проявлений герпетической инфекции отличается значительным

разнообразием: Врожденная герпетическая инфекция,Приобретенная герпетическая инфекции,Герпетический стоматит, Герпетические поражения кожи, Генитальный герпес,Герпетическое поражение глаз (офтальмогерпес), Поражения центральной нервной системы, Герпетический серозный менингит, Генерализованная форма герпетической инфекции, герпетиформная экзема Капоши.

Ацикловир обладает способностью ингибировать вирусы герпеса человека всех типов. Тимидинкиназа клеток, инфицированных вирусами герпеса, превращает ацикловир в ацикловира монофосфат — аналог нуклеозида, который затем последовательно превращается в дифосфат и трифосфат под действием клеточных ферментов. Включение ацикловира трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшую репликацию вирусной ДНК. Обладает низкой биодоступностью при пероральном применении. Ацикловир только частично абсорбируется из кишечника. С белками плазмы крови ацикловир связывается в незначительной степени (9-33%), поэтому лекарственные взаимодействия вследствие вытеснения из участков связывания с белками плазмы крови маловероятны. После приема ацикловира внутрь период полувыведения из плазмы крови составляет около 3 ч. Большая часть ацикловира выводится почками в неизмененном виде. Применение у детей: внутривенно без возрастных ограничений, таблетки с 3-х лет. Самыми частыми нежелательными явлениями являются: тошнота, рвота, обратимое повышение активности печеночных ферментов, нарушения со стороны кожи, в том числе фотосенсибилизация, нарушения функции почек, в том числе повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, почечная колика (связана с образованием кристаллов в моче) для предотвращения возникновения данных нарушений, необходимо поддерживать надлежащий уровень гидратации организма; при внутривенном введении дополнительно могут развиться нарушения со стороны сосудов – флебит.

Валацикловир-противовирусное действие как у ацикловира. Пролекарство. После приема внутрь валацикловир хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, быстро и почти полностью превращаясь в ацикловир и валин. Это превращение осуществляется ферментом печени валацикловиргидролазой. Валацикловир выводится из организма почками преимущественно в виде ацикловира (более 80 % от принятой дозы) и метаболита ацикловира. Применение у детей: разрешено с 12 лет.

Побочное действие и взаимодействия: аналогичные для ацикловира

54.1Вопрос: Терминология побочных эффектов лекарственных средств: нежелательные явления, побочные эффекты, неблагоприятные (нежелательные) лекарственные реакции, непредвиденные реакции, серьезные нежелательные реакции.

Ответ. Побочные эффекты – любой непреднамеренный эффект фармацевтического продукта, который развивается при использовании в обычных дозах и который обусловлен его фармакологическим действием.
Нежелательные лекарственные реакции – вредные и непредвиденные эффекты вследствие применения лекарственного препарата в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения, диагностики или изменения физиологической функции человека.
Нежелательный случай – любое неблагоприятное событие, которое возникает на фоне лечения лекарственным препаратом и которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с его применением.
Непредвиденная нежелательная реакция (unexpected adverse reaction) – нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в действующей общей характеристике лекарственного препарата. К числу непредвиденных нежелательных реакций относятся свойственные для фармакологического класса эффекты, указанные в общей характеристике лекарственного препарата, которые не были описаны как связанные с непосредственным применением лекарственного препарата
Серьезные неблагоприятные побочные реакции – любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависи-мости от дозы лекарственного средства: приводят к смерти; требуют госпитализации или ее продления; приводят к стойкой потере трудоспособности (инвалидности); или стойкому снижению трудоспособности; являются врожденной аномалией/пороком развития.

54.2 Вопрос: Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.
Ответ. Гастроэзофагеальнаярефлюксная болезнь (ГЭРБ) –хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки с возникновением повреждения слизистой оболочки дистального отдела пищевода и развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагит).
Терапия гастроэзофагальной рефлюксной болезни включает диетотерапию, втом числе применение смесей с загустителем, постуральную, медикаментозную и немедикаментозную терапию, хирургическую коррекцию («степ-терапия»). Выбор метода лечения или их комбинации проводится в зависимости от причин рефлюкса, его степени и спектра осложнений. Лечение строится на трех основных принципах:
Ингибиторы протонной помпы являются препаратами первой линии терапии

для пробного лечения. Рекомендованный курс этих препаратов составляет от 2 до 4 недель

Н2-гистаминоблокаторы (Н2-ГБ) имеют меньшую эффективность, неблагоприятный фармакотерапевтический профиль, а также высокий риск 22 развития тахифилаксии, у детей в качестве антисекреторной терапии использовать не рекомендуется

Антацидные препараты. В состав антацидных препаратов входит одно или несколько веществ, обладающих нейтрализующим действием. Препараты этой группы применяются при I-IV степенях рефлюкс-эзофагита, преимущественно в виде геля или суспензии, как правило, сразу после еды и на ночь. Продолжительность курсовой терапии – не больше 2 недель.

Альгинаты (препараты, содержащие альгинат натрия, бикарбонат натрия и/или карбонат кальция), входят в фармакологическую группу «Антацидные препараты», хотя имеют дополнительные механизмы действия и применяются только при ГЭРБ.

Альгинаты принимают после приема пищи и перед сном.

Прокинетики. Домперидон применяется при I-IV степенях рефлюкс-эзофагита, назначается до еды 3 раза в день. Тримебутин у детей, согласно Инструкции по медицинскому применению, может использоваться только при НЭРБ; назначается 3 раза в день в разных возрастных дозировках

55.1 Вопрос. Классификация неблагоприятных побочных реакций (НПР) экспертов ВОЗ: типы A, B, C, D.

Ответ: Тип А - предсказуемые, частые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС. Токсичность, особенно при использовании высоких доз, вторичные, фармакодинамические НПР, связанные с механизмом действия препарата, и токсичность, связанная с лекарственным взаимодействием. Эти реакции хорошо описаны, возникновение их обусловлено фармакологическим действием ЛС (например - повышенная кровоточивость при приеме антикоагулянтов). Клиническое проявление НПР зависит от основного заболевания. Усиление терапевтического ответа возможно при изменении функции печени и почек, и наличия сопутствующей патологии способной генетически детерминировать особенности лекарственного метаболизма и обменныепроцессыпациента.

Тип В - непредсказуемые, независимые от дозы, не связанные с фармакологическим действием ЛС. НПР этого типа выявляются уже при массовом, широком клиническом использовании препарата. В основе патогенеза НПР лежит индивидуальная чувствительность человека - лекарственная непереносимость, идиосинкразия, аллергические и псевдоаллергические реакции.

Тип С - возникают НПР данного типа при длительном приеме ЛС. Возможно развитие толерантности, синдрома отмены, лекарственной зависимости, кумулятивные эффекты, эффекты подавления выработки гормонов.

Тип D - отсроченные эффекты. Канцерогенные, мутагенные, тератогенные реакции, эмбриотоксическое действие. Диагностировать данные НПР очень сложно из-за длительного временного промежутка отделяющего прием ЛС и развитие опухоли или хромосомных и геномных мутаций.

55.2 Вопрос: Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых при заболеваниях органов пищеварения у детей - ингибиторов протонной помпы.

Ответ: Ингибиторы протоновой помпы (ИПП). В сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток создаются необходимые условия для активации ИПП (образования активных метаболитов). После активации они образуют прочные ковалентные связи с сульфгидрильными группами 813-й аминокислоты (цистеин) Н+-К+-АТФазы и тормозят заключительный этап секреции соляной кислоты. Подавление кислотопродукции этими препаратами не зависит от состояния рецепторов (Н2, м3 и др.) на базальной мембране париетальных клеток. Эффект сохраняется в течение «продолжительности жизни» протонной помпы в среднем 72 часа. Ингибирование протонного насоса омепразолом, лансопразолом, пантопразолом необратимо, рабепразолом — частично обратимо (его комплекс с Н+-К+-АТФазой может диссоциировать). ИПП дозозависимо подавляют секрецию соляной кислоты, как базальную (ночную и дневную), так и стимулированную (вне зависимости от вида стимула). Эффективно предупреждают усиление секреции после приема пищи. Отмена препарата не сопровождается феноменом рикошета, а кислотопродукция восстанавливается в течение нескольких дней (после синтеза новых молекул Н+-К+-АТФазы). ИПП – «пролекарства». Но в печени из них образуются неактивные метаболиты; чем меньше неактивного метаболита образуется при первичном прохождении через печень, тем выше биодоступность препарата.

Применение у детей: эзомепразол разрешен к применению с 1 года; омепразол – с 2 лет; рабепразол – 12 лет; декслансопразол – 12 лет. Остальные ИПП, не разрешены к применению ранее 18 лет.

Нежелательные реакции: ингибиторы протонной помпы являются сравнительно безопасными лекарственными препаратами. Наиболее распространенными НЛР являются головная боль, понос, запор, абдоминальная боль, метеоризм, лихорадка, тошнота, рвота, кожная сыпь. Длительная блокада кислотопродукции ведет к устранению кислотного барьера, препятствующего бактериальной колонизации желудочного содержимого или к нарушению всасывания витаминов и микроэлементов. Считается, что при применении ингибиторов протонной помпы возрастает риск инфекции Clostridium difficile. При длительном (несколько лет) непрерывном применении ингибиторов протонной помпы и других антисекреторных препаратов вследствие нарушения всасывания кальция

возрастает риск переломов. Способность ингибиторов протонной помпы вступать в лекарственные взаимодействия может быть обусловлена следующими причинами: Они ощелачивают внутрижелудочное содержимое, тем самым влияют на растворимость других лекарственных препаратов или их высвобождение из кишечнорастворимых оболочек;Они абсорбируются посредством Р-гликопротеина, замедляющего всасывание своих субстратов в тонком кишечнике; омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол являются ингибиторами Р-гликопротеина;Они являются субстратами и могут ингибировать изоферменты цитохрома Р450 CYP2C19, CYP2C9 CYP3A4.

56.1 Вопрос: Классификация НПР по этиопатогенезу.
Ответ. Токсические реакции (Абсолютное увеличение концентрации ЛС (передозировка ЛС), Относительное увеличение концентрации ЛС обусловленное генетическим изменением либо фармакокинетики, либо фармакодинамики (клеток-мишеней) ЛС. Негенетические изменения фармакокинетики, обусловленные сопутствующей патологией органов и систем, взаимодействием нескольких ЛС при одновременном назначении и фармакодинамики, обусловленное нарушением чувствительности молекул-мишеней, Отдаленные реакции без существенного изменения концентрации ЛС (тератогенные и канцерогенные)).
-Эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС (Прямые неблагоприятные фармакодинамические эффекты , Опосредованные неблагоприятные фармакодинамические эффекты - суперинфекция и дисбактериозы; синдром отмены; лекарственная зависимость).
-Истинные аллергические реакции (медиаторный или реагиновый тип, цитотоксический тип, иммунокомплексный тип, гиперчувствительность замедленного типа).
-Псевдоаллергическая реакция
-Идиосинкразия - генетически обусловленный извращенный фармакологический ответ на первое введение ЛС
-Психогенные побочные реакции
-Ятрогенные побочные эффекты

56.2 Вопрос: Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при лечении язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки у детей.
Ответ. Язвенная болезнь–хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения (чаще сезонных) и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и/или двенадцатиперстной кишки.
Ингибиторы протонной помпы Эзомепразол и омепразол применяются 1 раз в день за 30 минут до завтрака. Рабепразол желательно также применять за 30

минут до завтрака, однако интенсивность его фармакодинамического эффекта не зависит от времени между приемом препарата и пищи. Продолжительность курса терапии этими препаратами 4 недели при язвенной болезни желудка, 8 недель при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. При эрадикационной терапии инфекции H. pylori ингибиторы протонной помпы применяются в течение 14 дней.

Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов. В соответствии с Инструкциями по медицинскому применению препаратов, ранитидин не применяется до 14 лет, фамотидин – до 18 лет.

Антацидные препараты. Применяются как препараты для симптоматической терапии, как правило, через 1-2 ч после еды и на ночь. Продолжительность курсовой терапии – не больше 2 недель.

Препараты висмута. Висмута трикалиядицитрат используется преимущественно при квадротерапии инфекции H. pylori. Препарат может назначаться как гастропротективное средство, но совместное применение с ингибиторами протонной помпы или блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов ликвидирует сильнокислую среду желудка, которая считается обязательным условием для формирования защитной пленки из соединений висмута на поверхности язвенных дефектов. Препарат назначается за 30 мин. до еды. Продолжительность терапии висмута трикалиядицитратом при цитопротективной терапии 2-4 недели, при эрадикационной терапии – 14 дней.

Эрадикационная терапия инфекции H. Pylori.В настоящее время считается, что резистентность H. pylori к кларитромицину не превышает 15%. Для использования в педиатрической практике утверждены следующие комбинации препаратов для эрадикационной терапии:

Терапия первой линии (14 дней). ИПП (омепразол, эзомепразол, рабепразол) + амоксициллин + кларитромицин или ИПП + кларитромицин + метронидазол

Или ИПП + амоксициллин или кларитромицин + нифурате или ИПП + амоксициллин + джозамицин

Терапия второй линии (14 дней). Висмута трикалиядицитрат + ИПП + амоксициллин + кларитромицин или Висмута трикалиядицитрат + ИПП + амоксициллин или кларитромицин + нифурантел

- С целью преодоления устойчивости H. pylori к кларитромицину и снижения побочных эффектов от применения антибактериальных препаратов рекомендовано использовать схему с последовательным назначением антибиотиков: на фоне непрерывного приема ингибитора протонной помпы и висмута трикалиядицитрата в течение 5 дней назначается амоксициллин, а в последующие 5 дней – джозамицин.

57.1 Вопрос: НПР лекарственных средств: факторы риска. Понятие терапевтический индекс и терапевтическое окно. Лекарственные средства с узким терапевтическим индексом.

Ответ. Общие факторы, предрасполагающие к появлению НПР: - назначение ЛС в высоких дозах - дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей больного - длительное лечение - перенесенные ранее НПР, а также возраст, пол, генетические факторы, полипрагмазия, ошибкт в назначениях, сопутсвующие заболевания.
терапевтический индекс – это соотношение между токсической и эффективной дозами лекарства, которые вызывают появление полумаксимального эффекта. Чем больше величина терапевтического индекса, тем более безопасным является лекарство.
В клинической фармакологии существует несколько терминов, отражающих взаимосвязь эффекта и концентрации ЛС в крови.
Минимальная терапевтическая концентрация ЛС - концентрация препарата в крови, вызывающая эффект, равный 50% максимального (EC50).
Терапевтический диапазон (коридор безопасности, терапевтическое окно) - интервал концентраций от минимальной терапевтической до вызывающей появление первых признаков побочных действий. Терапевтический эффект развивается после достижения терапевтического диапазона концентрации ЛС в крови и сохраняется до тех пор, пока концентрация препарата не станет ниже минимальной терапевтической.
Терапевтическая широта ЛС - отношение верхней границы терапевтического диапазона к нижней.. Является более корректным показателем безопасности ЛС, поскольку позволяет учитывать степень нарастания нежелательных эффектов на кривой «доза-эффект
Риск развития опасного фармакокинетического взаимодействия ЛС больше, если препарат имеет небольшую терапевтическую широту (узкий терапевтический диапазон). Для таких ЛС даже небольшое повышение концентрации в крови может привести к серьезным НЛР вплоть до интоксикации.
Препараты, имеющие узкую терапевтическую широту: Непрямые антикоагулянты. Антиаритмические препараты, Аминогликозидные антибиотики, Пероральные сахароснижающие средства, Сердечные гликозиды, Оральные контрацептивы, Противосудорожные препараты, Цитостатики и иммунодепрессанты, Трициклические антидепрессанты

57.2 Вопрос: Классификация пероральных гипогликемических препаратов. Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты препаратов сульфонилмочевины.
Ответ.: Пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) используют преимущественно для лечения СД 2 типа у взрослых. В отличии от СД 1 типа (аутоиммунный диабет) у детей и подростков 10 % случаев составляет группа неиммунных форм («СД не 1 типа»), включающая в себя: СД 2 типа, MODY1-6 – СД «зрелого типа» у молодых, неонатальный СД, СД, ассоциированный с

генетическими синдромами (DIDMOAD, синдром Альстрема, синдром Прадера-Вилли и др.)
-Сенситайзеры (Бигуаниды, Глитазоны)
-Стимуляторы секреции инсулина («секретогоги») (Производные Сульфонилмочевины (ПСМ), глиниды)
-Инкретиноактивные средства (Ингибиторы ДПП-4))
-Средства, нарущающие кишечное всасывание углеводов (Ингибиторы кишечных альфа-гликозидаз).
-Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (Ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2))
Препараты сульфонилмочевины- Стимуляция секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы через рецепторы сульфонилмочевины (SUR1). Глибенкламид имеет два активных центра, один из которых связывается с SUR1, второй с белком АТФ-зависимых К+-каналов.
ПСМ II поколения в зависимости от фармакокинетических характеристик можно разделить на две подгруппы: ЛС с обычной фармакокинетикой и с улучшенной фармакокинетикой. Улучшение фармакокинетических свойств ПСМ направлено на обеспечение длительного поддержания их терапевтических концентраций в крови.
ПСМ показаны для борьбы с постпрандиальной гипергликемией. ПСМ с длительным действием и пролонгированные лекарственные формы показаны и для коррекции нарушений базальной секреции.
ПСМ противопоказаны при печеночной и/или почечной недостаточности, в том числе на диализе (за исключением гликвидона, разрешенного при легкой почечной недостаточности; он противопоказан при острой печеночной порфирии). Не назначают при лейкопении, агранулоцитозе, апластической и гемолитической анемиях, после резекции поджелудочной железы. С осторожностью препараты ПСМ применяют у больных, злоупотребляющих алкоголем, выполняющих тяжелые физические нагрузки (угроза гипогликемии), нерегулярно и/или несбалансированно питающихся, у лиц пожилого возраста, при заболеваниях ССС (в том числе ИБС и атеросклерозе), нарушениях функции щитовидной железы, надпочечниковой или гипофизарной недостаточности, длительной терапии ГКС, лихорадочном синдроме, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Лекарственные формы с замедленным высвобождением требуют осторожности при заболеваниях ЖКТ, приводящих к изменению времени нахождения препарата в кишечнике (запоры, диарея).
Нежелательные лекарственные реакции -метаболические (гипогликемия, повышение массы тела); желудочно-кишечные нарушения (потеря аппетита, отрыжка, изжога, тошнота и изредка рвота, ощущение тяжести в эпигастрии, метеоризм, абдоминальные боли, диарея или запор); кожные реакции (кореподобная сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, крапивница);

дисульфирамоподобная реакция. гематологические нарушения (тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, гемолитическая анемия), порфирия (как острая печеночная, так и поздняя кожная); гепатотоксические эффекты (транзиторное повышение активности печеночных ферментов; гепатит, внутрипеченочный холестаз, печеночная недостаточность)
Ингибиторы соответствующих изоферментов CYP450 способствуют повышению плазменной концентрации препаратов сульфонилмоччевины и их гипогликемизирующей активности. Индукторы соответствующих изоферментов CYP450 способствуют снижению плазменной концентрации соответствующих ПСМ и их гипогликемизирующей активности. Конкурируя за белки крови, сульфаниламиды длительного действия, производные салициловой кислоты, фибраты также повышают плазменную концентрацию ПСМ. Глибенкламид, гликлазид и глимепирид (незначительно), конкурируя с варфарином за CYP2C9 и белки крови, обоюдно повышают плазменные концентрации и активность друг друга; может потребоваться коррекция доз.
Применение у детей: не назначают в возрасте до 18 лет.

58.1 Вопрос: Факторы, повышающие риск развития НПР. Причины возникновения ранее неизвестных НПР.
Ответ. Общие факторы, предрасполагающие к появлению НПР: - назначение ЛС в высоких дозах - дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей больного - длительное лечение - перенесенные ранее НПР, а также возраст (Пожилые, Дети, Беременные и кормящие грудью женщины, Пациенты с нарушениями функции почек и/или печени Лица с иммунодефицитом), пол, генетические факторы, полипрагмазия, ошибкт в назначениях, сопутсвующие заболевания.
Причины возникновения ранее неизвестных побочных реакций: внедрение в клиническую практику новых препаратов
Полипрагмазия, нерациональное использование лекарственных средств, врачебные ошибки, самолечение
сенсибилизация населения к биологически активным и химическим веществам, применение фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств. Недостаточные данные о риске, связанном с приемом препарата:
недостаточность клинических исследований-«сиротские» препараты, применение по незарегистрированным (плохо изученным показаниям), применение у беременных и детей, некачественные лекарственные средства и фальсификаты

58.2 Вопрос: Клиническая фармакология бигуанидов (метформина). Особенности фармакодинамики и фармакокинетики, показания к применению. Методы оценки эффективности и безопасности фармакотерапии сахарного

диабета 2 типа метформином.

Ответ. Метформин. Улучшение связыванияя инсулина с инсулиновыми рецепторами, что приводит к восстановлению эффектов инсулина: – утилизация глюкозы периферическими тканями,– торможение глюконеогенеза в печени.

Биодоступность у здоровых людей при дозах 500-850 мг составляет 50-60%. Метформин быстро распределяется в организме, глубоко проникая в ткани и медленно выводясь. Связь с белками плазмы ничтожно мала. Метаболизму в организме не подвергается. Выделяется почками в неизмененном виде (клубочковая фильтрация и канальцевая секреция). Показанием к применению служит СД типа 2, нарушенная толерантность к глюкозе

Метформин противопоказан при гипоксических состояних любой природы, лактат-ацидозе (в том числе в анамнезе), дегидратации, нарушениях функции печени и почек (включая ситуации с высоким риском развития почечной недостаточности, например при внутрисосудистом использовании рентгеноконтрастных ЛС), сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда, гипокалорийной диете (менее 1000 ккал/сут), склонности к злоупотреблению алкоголем

Нежелательные лекарственные реакции. Со стороны системы пищеварения: в начале приема у 20% больных могут наблюдаться: метеоризм, неприятные ощущения или боль в животе, диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, "металлический" привкус во рту;

выраженность этих явлений уменьшается при снижении дозы; при назначении препарата в минимальной дозе с постепенным ее увеличении они выражены слабее; у 5% больных наблюдается непереносимость даже низких доз.

Со стороны обмена веществ: в отдельных случаях развивается лактат-ацидоз, угроза которого повышается при различных острых состояниях и почечной недостаточности; при длительном применении – нарушение всасывания витамина B12 с развитием гиповитаминоза B12 и в отдельных случаях мегалобластная анемия (B12-дефицитная); аллергические реакции: кожная сыпь.

При совместном применении метформина со стимуляторами секреции инсулина следует снижать дозу последних, что, уменьшая риск гипогликемии, сохраняет резервную функцию бета-клеток поджелудочной железы. Совместное применение с внутрисосудистыми рентгеноконтрастными ЛС, при введении которых имеется риск развития острой почечной недостаточности, увеличивает угрозу возникновения лактат-ацидоза.

Взаимодействие с алкоголем: употребление алкоголя на фоне приема метформина увеличивает риск развития лактат-ацидоза.

Применение у детей: возможно у детей в возрасте 10 лет и старше

59.1 Вопрос: Классификация аллергических реакций. Ненаркотическая и наркотическая лекарственная зависимость. Примеры.

Ответ. Немедленного типа - возникают остро, мгновенно , вплоть до 1 часа, - острая крапивница, приступ бронхоспазма, гемолиз, анафилактический шок.

Замедленного типа: - через несколько часов или 2-3 дней после применения ЛС, - поражение слизистых оболочек и кожных покровов (крапивница, дерматит, эксфолиативный дерматит, конъюнктивит).

Отсроченные или поздние: - от нескольких часов до суток - контактный дерматит, реакция отторжения трансплантанта, лекарственная аллергия, тиреоидит и др.

Также выделяют • Тип I - реагиновый (аллергический ринит, - аллергический конъюктивит, - атопическая БА, - анафилактический шок, - аллергическая крапивница, - отек Квинке); Тип II – цитотоксический (гемолитическая анемия, - тромбоцитопеническая пурпура, - тяжелая псевдопаралитическая миастения, - болезнь Рейно, - синдром Гудпасчера (системный капиллярит с поражением альвеол легких и базальных мембран почек по типу геморрагических пневмонита и гломерулонефр); Тип III – иммунокомплексный (- сывороточная болезнь, - СКВ, - РА, - криоглобулинемия, - реакция Артюса (при введении различных сывороток, ЛС, антибиотиков; местная гиперергическая воспалительная реакция с некрозом тканей вследствие преципитации комплекса аллерген - антитело в сосудистой стенке и тканях;). - крапивница, отек Квинке); Тип IV - гиперчувствительность замедленного типа (контактный дерматит, - реакция отторжения трансплантанта, - лекарственная аллергия, - тиреоидит, - инфекционные и паразитарные болезни: бруцеллез, лейшманиоз, туберкулез, токсоплазмоз, лепра, кандидамикоз).

Лекарственная зависимость Психическое, иногда и физическое состояние, возникающее в результате воздействия ЛС, характеризуется поведенческими и другими реакциями, которые включают желание принимать препарат на постоянной или периодической основе, для того, чтобы избежать дискомфорта, возникающего без приема препарата. Лекарственная зависимость Развитие толерантности: - снижение чувствительности к препарату при повторном применении, требуется повышение дозы ЛС; - в результате изменений в метаболизме препарата; клеточной, физиологической, поведенческой адаптации к ЛС. Синдром психической зависимости: - патологическая потребность организма в приеме психотропного вещества, чтобы избежать нарушений психики или дискомфорта при прекращении применения, но протекает без абстиненции.

Синдром физической зависимости - абстиненция при прекращении приема ЛС или после введения его антагонистов (при опиомании). Синдром отмены - возникает при внезапном прекращении приема ЛС.

Синдром психической и физической зависимости (абстиненции) • Опиоиды (морфин, диаморфин=героин, петидин) . • Средства, угнетающие ЦНС

(барбитураты: фенобарбитал, барбитал; хлорметиазол, хлоалгидрат, алкоголь). • Психостимуляторы (кофеин, амфетамин, дексамфетамин, метилендиоксиметамфетамин =«экстази»). • Эфедрин Транквилизаторы (производные бензодиазепина - диазепам, клоназепам, лоразепам, медазепам, феназепам, триазолам). • Галлюциногены (диэтиламид лизергиновой кислоты = ЛСД, псилоцин, мескалин, диметил-триптамин = ДМТ). • Никотин. • Каннабис (марихуана, гашиш)

59.2 Вопрос: Сахарный диабет: гипергликемическая кома. Алгоритм применения лекарственных средств для фармакотерапии больного с гипергликемической комой. Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии при гипергликемической коме.

Ответ. На сегодняшний день, ведущие эксперты международных Педиатрического Эндокринологического Сообщества Lawson Willkins (the Lawson Willkins Pediatric Endocrine Society – LWPES), Европейского Общества педиатров-эндокринологов (the European Society for Pediatric Endocrinology - ESPE) и ISPAD признали, что не существует определенной стратегии терапии ДКА, которую можно было бы рекомендовать, и которая была бы доказана лучше, чем другая, с учетом основ доказательной медицины, но сформулировали и утвердили основные принципы лечения ДКА на основе всеобъемлющего объема литературы и клинического опыта

Стратегические цели, которые необходимо достичь в процессе лечения ДКА, и их приоритет: 1. ликвидация дегидратации и гиповолемии; 2. ликвидация ацидоза; 3. нормализация электролитного состава сыворотки крови; 4. снижение гликемии и удержание её на оптимальном (безопасном) уровне; 5. предупреждение развития или лечение осложнений; 6. лечение сопутствующих заболеваний.

Выраженная дегидратация, гиповолемия, метаболический ацидоз и электролитные нарушения – это основные факторы, определяющие тяжесть состояния больного.

Гипергликемия, если она не превышает 26 – 28 ммоль/л, не представляет непосредственной угрозы жизни больного. Поэтому следует помнить, что первоочередная цель лечения – не снижение сахара крови, а борьба с ацидозом, дегидратацией, нарушениями электролитного состава крови. Оптимальный (безопасный) уровень сахара крови составляет 12-15 ммоль/л. Уровень гликемии ниже 8 ммоль/л на фоне тяжелого кетоацидоза опасен развитием гипогликемического состояния, особенно при быстром снижении сахара крови (более 5 ммоль/л за час). При этом вероятность развития отёка вещества головного мозга крайне высока, а это может привести к гибели больного.

Гликемия более 26 – 28 ммоль/л может вызывать синдром гиперосмолярности, особенно если ей сопутствуют гипернатриемия и гиперазотемия. Такое состояние требует дополнительных мер в лечебной тактике.

При составлении плана инфузионной терапии следует: 1. Определить суточный объём вводимой жидкости; 2. Определить состав инфузионных сред; 3. Составить почасовой режим введения инфузионных растворов; 4. Определить способ введения инсулина: 4.1.с помощью шприцевого дозатора; 4.2.в инфузионной среде. 4.3.микроструйное болюсное введение каждые 1 – 2 часа; 5. Определить примерные почасовые дозы инсулина (вероятнее всего в процессе лечения потребуется их коррекция). 6. Решить вопрос о необходимости назначения дополнительных медикаментозных средств (сердечные, мочегонные, гормоны, антикоагулянты, антибиотики, витамины) Для определения суточного объёма вводимой жидкости следует учитывать физиологическую потребность, дефицит жидкости (степень дегидратации), продолжающиеся потери. Основными инфузионными растворами являются кристаллоиды. Коллоидные среды применяются исключительно по показаниям. У детей, несмотря на гипергликемию, обязательно постоянное использование глюкозосодержащих растворов в сочетании с солевыми (физиологический раствор, раствор Рингера и т.п.). Постоянное введение глюкозы необходимо для профилактики резкого снижения гликемии и ОГМ на фоне лечения, а также в качестве антилактацидемического средства. Использование у детей в начале лечения только физиологического раствора (до достижения определенного уровня гликемии) не оправдано, так как велик риск развития гипернатремии с синдромом гиперосмолярности и возникновение дополнительных предпосылок для развития ОГМ. В связи с тем, что дети, поступающие в состоянии ДК, исходно имеют нормальный или часто повышенный уровень натрия в сыворотке крови, и дополнительное введение натрия в больших количествах может быть опасным.

Внутривенное введение гидрокарбоната натрия, который ранее (около 15 лет назад) использовался для коррекции метаболического ацидоза, в настоящее время не применяется и не оправдано. Эффект от применения данного препарата нестойкий и кратковременный, а побочные действия неблагоприятные (усугубление гипокалиемии, увеличение проницаемости сосудистой стенки).

Инсулинотерапия – важнейший компонент лечения диабетической комы. Применяется только внутривенное введение инсулина. Рекомендуются только препараты человеческого инсулина короткого действия или инсулиновые аналоги ультракороткого действия. Использовать пролонгированные препараты инсулина для лечения ДКА и ДК нельзя. Важно соблюдать принцип «малых доз». Скорость введения инсулина не должна превышать 0,10 – 0,12 ед/кг/час. Это составляет от 1-2 до 4-6 ед в час в зависимости от возраста ребенка, уровня сахара крови. Не следует резко увеличивать дозы инсулина в ответ на отсутствие снижения сахара крови в первые часы лечения. Гипогликемия на фоне кетоацидоза приводит к быстрому развитию ОГМ и многократно увеличивает риск гибели больного.

В первые сутки после выведения из кетоацидоза назначается питьё (минеральная щелочная вода, разбавленные фруктовые соки, кефир). При отсутствии рвоты в течение 4 – 6 часов начинается щадящее питание гомогенизированной пищей. С этого времени, наряду с продолжающимися инфузионной терапией и внутривенным введением инсулина, можно начать подкожное введение инсулина в зависимости от возраста ребенка и количества съеденной пищи

60.1 Вопрос. Лекарственная идиосинкразия, устойчивость. Ятрогения.
Ответ. Идиосинкразия – это врождённая гиперчувствительность организма к ЛС и характеризуется появлением неблагоприятная реакция на первое введение препарата в фармакологически неожиданной и извращенной форме.
Лекарственная устойчивость – часто встречающаяся во врачебной практике, хотя иногда бывает трудно провести границу между устойчивостью и сниженной чувствительностью к препарату. Лекарственную устойчивость следует считать НЛР только в том случае, когда отсутствие эффекта от препарата не преодолевается увеличением дозы или эффект проявляется только в дозе, вызывающей НЛР. В большинстве случаев речь идет не об устойчивости, а о снижении индивидуальной чувствительности к препарату.
Ятроге́ния — изменения здоровья пациента к худшему, вызванные неосторожным действием или словом врача. В настоящее время термин ятрогения понимается как любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств либо процедур, которые приводят к нарушениям функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидизации или смерти; осложнения медицинских мероприятий, развившееся в результате как ошибочных, так и правильных действий врача. Иными словами, ятрогения в современном употреблении этого термина понимается как «брак медицинской работы». • Риски, связанные с терапевтическим воздействием • Неблагоприятные (побочные) эффекты назначенных лекарственных средств • Избыточное назначение лекарственных средств (например, приводящее к антибиотикорезистентности) • Нежелательные лекарственные взаимодействия • Врачебные ошибки • Неверное выполнение назначений, обусловленное, например, неразборчивым почерком врача или опечатками • Халатность • Недоучёт или недостаток информации, ненадлежащее оснащение, выполнение процедур, техник и методов

60.2 Вопрос: Клинико-фармакологические подходы к терапии больных с СД 1 типа. Препараты инсулина: классификация, особенности фармакодинамики и фармакокинетики. Оценка эффективности и безопасности инсулинотерапии
Ответ. Инсулин – единственный сахароснижающий фактор организма – образуется в бета-клетках поджелудочной железы. По химической структуре

инсулин занимает промежуточное место между белками и полипептидами. Его молекула состоит из двух полипептидных цепей (А-цепь состоит из 21 аминокислотного остатка; В-цепь – из 30), соединенных двумя дисульфидными мостиками. Активный инсулин образуется в бета-клетках из проинсулина, от которого отщепляется концевой фрагмент из четырех аминокислот (С-пептид). Минимальная остаточная секреция инсулина с развитием его недостаточности служит абсолютным показанием к назначению для лечения СД препаратов инсулинов.

Современные инсулины классифицируются по продолжительности их действия, которая ассоциирована со скоростью наступления эффекта и временем достижения его пика

Генно-инженерные препараты в настоящее время считаются средствами выбора. Человеческому инсулину по структуре соответствуют препараты короткой и средней продолжительности действия, а инсулины ультракороткого и длительного действия являются его аналогами.

Инсулины ультракороткого действия имитируют физиологическую секрецию инсулина в ответ на пищевую стимуляцию (постпрандиальную секрецию). Их можно вводить за несколько минут до приема пищи.

Инсулины короткого действия (инсулин растворимый человеческий биосинтетический), подчеркивая их отличие от пролонгированных, часто называют обычными инсулинами или простыми инсулинами, или одним словом «инсулины».

Инсулины средней продолжительности действия – суспензии простого инсулина, действие которого пролонгировано белком протамином, ухудшающим растворимость инсулина, замедляющим его всасывание и создающим подкожное депо (инсулина изофана человеческого биосинтетического суспензия). Эти инсулины созданы для имитации базальной (фоновой) секреции. Обычно их приходится вводить двухкратно.

Точнее всего базальную секрецию поджелудочной железы имитируют аналоги человеческого инсулина длительного действия, при их введении вместо пика наблюдается плато, продолжительность действия удлинняется по сравнению с инсулином средней продолжительности действия.

Комбинированные препараты инсулина (готовые смеси или смешанные инсулины) это суспензии, в которых протаминизированный инсулин сочетается с 25-30% нейтрального растворимого инсулина короткого или ультракороткого действия. Их называют еще двухфазными инсулинами, вводят 2 раза, реже 3 раза в сутки. Гипогликемизирующий эффект начинается также быстро, как и у препаратов короткого или ультракороткого действия, а время достижения максимума и длительность эффекта подобны таковым у препаратов средней продолжительности действия. Эти инсулины улучшают приверженность пациентов к лечению (2 - 3 инъекции вместо 4 - 5), но фиксированность доз может отрицательно сказаться на коррекции гликемии у

некоторых пациентов. В педиатрической практике фиксированные комбинации не используются.

Важнейший физиологический эффект инсулина в организме состоит в уменьшении гликемии, что сопряжено с преобладанием анаболизма над катаболизмом и уменьшением плазменных концентраций калия и магния.

Активность препаратов инсулина выражается в единицах действия. Одна единица действия (ЕД) или международная единица (МЕ) соответствует активности 0,04082 мг кристаллического инсулина.

Инсулин при приеме внутрь разрушается протеолитическими ферментами, поэтому препарат приходится вводить инъекционно.

Инсулин до настоящего времени остается основным сахароснижающим средством. Его используют во многих клинических ситуациях с различными целями.

Инсулин ультракороткого действия применяется при постпрандиальной гипергликемии в случае ускоренной локальной деградации инсулина, а также при непереносимости человеческого инсулина.

Противопоказания. Гипогликемия. Инсулинома. Индивидуальная повышенная чувствительность к соответствующему инсулину или любому из компонентов препарата. Непереносимость инсулинов ультракороткого и короткого действия не является противопоказанием при ургентных состояниях, когда они назначаются по жизненным показаниям.

Беременность и лактация. Применявшиеся до беременности инсулины продолжают использовать с учетом измененной в них потребности, которая обычно снижается в I триместре и возрастает во II-III триместрах. В период родов и непосредственно после них потребность в инсулине может резко снизиться. В период кормления грудью также может потребоваться коррекция дозы инулина и диеты. Ограничений в применении инсулинов из различных групп нет, за исключением инсулина гларгин, не рекомендуемого в период беременности.

Нежелательные лекарственные реакции. Гипогликемия. Клиническая картина и патогенез определяются снижением уровня глюкозы крови и реакцией симпатико-адреналовой системы. Усиление липонеогенеза. Приводит к увеличению массы тела. Реакции на начало интенсивной инсулинотерапии или быстрое увеличение дозы до адекватной. Обратимые редко возникающие периферические отеки, аномалии рефракции, отрицательная динамика в течении ретинопатии и «острая болевая невропатия». Лечения обычно не требуют, купируются самостоятельно в течение нескольких недель, редко – месяцев.

Липодистрофии представляют собой либо участки атрофии («минус ткань»), либо гипертрофии («плюс ткань») в зоне п/к инъекций. При несоблюдении правила «смены места инъекции в пределах одной области, например, живота» они развиваются вследствие механической травмы, сочетающейся с местной

иммунной реакцией на инсулин (липоатрофии) и местным анаболическим эффектом инсулина (липогипертрофии). Эти зоны характеризуются нарушенной чувствительностью, а также замедленной и беспорядочной абсорбцией инсулина.

Иммунопатологические реакции. Гиперчувствительность к препаратам инсулина может быть связана с выработкой антител как к собственно экзогенному инсулину (получаемому различными фирмами с использованием различных технологий), так и к имеющимся в растворах препаратов консервантам (фенолу, крезолу, фенол-крезолу, метилпарабену). Эти реакции требуют смены ЛС.

Инсулинорезистентность является результатом связывания экзогенного инсулина циркулирующими антителами, что приводит к необходимости увеличения дозы. Иногда справиться с инсулинорезистентностью удается, сменив используемое лекарственное средство на продукцию другого производителя, отдавая предпочтение аналогам и генноинженерным инсулинам. В качестве «терапии отчаяния» назначают ГКС. В последние годы предложено использовать плазмоферез. При применении современных препаратов инсулинорезистентность возникает редко.

Применение у детей.

Возраст служит противопоказанием для аналогов в связи с недостаточной доказательной базой у детей. Сахароснижающая активность аналогов инсулина доказана, профиль действия является более безопасным в отношении гипогликемий, показатели митотической активности сопоставимы с препаратами человеческого инсулина. Исследования по применению аналогов инсулина в детской популяции необходимы для обеспечения безопасности пациентов, особенно младшей возрастной группы.

61.1. Вопрос: Фармаконадзор. Методы определения причинно- следственной связи «нежелательное явление/НПР – лекарство» и категории степеней достоверности взаимосвязей.

Ответ: фармаконадзор — это наука и деятельность, направленные на выявление, оценку, понимание и предупреждение неблагоприятных побочных эффектов и/или любых других возможных проблем, связанных с лекарственными средствами. Фармаконадзор включает в себя также мониторинг безопасности лекарственного растительного сырья, биологически активных добавок и вакцин. Методы определения причинно-следственной связи «нежелательное явление/НПР – лекарство»: Субъективная оценка экспертом/экспертами; стандартизованная оценка с применением вопросников и алгоритмов (алгоритм Наранжо), алгоритм Карча Ф.Е. и Лазаньи Л.; этиологические и диагностические критерии оценки; сочетание перечисленных методик. Категории: определенная; вероятная; возможная; сомнительная; условная; не подлежащая классификации.

61.2. Вопрос. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых у детей для лечения фолиеводефицитных (мегалобластных) анемий.

Ответ: детям старше 1 года назначается прием фолиевой кислоты в дозе 1-5 мг в сутки (детям в возрасте 1-3 лет – вне зарегистрированных показаний). Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, однако в этом случае дозу фолиевой кислоты следует увеличить до 5-15 мг/сутки. Восстановлению гематологических показателей происходит через 4-6 недель. Контроль эффективности лечения с помощью исследования клинического анализа крови с подсчетом ретикулоцитов на 7 - 10 день от начала лечения, далее - 1 раз в неделю в течение месяца (или реже при гемоглобине > 100 г/л), после достижения ремиссии – 1 раз в 2 месяца в течение полугода, далее раз в 6-12 месяцев

62.1. Вопрос. Методы мониторинга побочных реакций лекарственных средств.

Ответ: Спонтанные сообщения. Пострегистрационные (постмаркетинговые) клинические исследования. Активный мониторинг стационара. Рецептурный мониторинг. Мета-анализ. Анализ единичных клинических случаев

62.2. Вопрос. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых у детей для лечения железодефицитных анемий.

Ответ. У детей доза солевых препаратов железа зависит от возраста и составляет 3 мг/кг в сутки у детей до трех лет, у детей старше трех лет − 45−60 мг в сутки, у подростков – до 120 мг в сутки. Примерно у 20% пациентов на фоне лечения развиваются понос или запор, которые купируют симптоматической терапией. Признаки раздражения желудка, такие как тошнота и ощущение дискомфорта в эпигастральной области, минимизируют, принимая препараты железа во время еды или снижая их дозу. Применение высокодозированных препаратов железа сопровождается увеличением частоты побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Длительность лечения определяется глубиной исходного железодефицита и может варьировать от 1 до 3 месяцев. Лечение целесообразно сочетать с назначением поливитаминов для полноценного обеспечения пластических процессов.

АТХ классификация разделяет препараты железа в лекарственной форме для перорального применения для лечения ЖДА на пероральные препараты двухвалентного железа и пероральные препараты трехвалентного железа Рандомизированные исследования последних лет доказали, что эффективность пероральных препаратов двухвалентного и трехвалентного железа одинакова

В процессе лечения ЖДА пероральными препаратами двухвалентного железа у детей могут возникать следующие проблемы: передозировка и даже отравление вследствие неконтролируемого организмом всасывания; взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей; выраженный металлический привкус; окрашивание эмали зубов и десен; частый отказ пациентов от лечения (до 30—35% приступивших к лечению), что свидетельствует о низкой комплаентности детей к лечению ЖДА пероральными препаратами двухвалентного железа.

Большинства перечисленных проблем можно избежать при использовании пероральных препаратов трехвалентного железа, имеющих следующие свойства и преимущества: высокую безопасность, отсутствие риска

передозировки, интоксикации и отравлений; отличная переносимость; отсутствие пигментации десен и зубов, приятный вкус; отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания; наличие антиоксидантных свойств.

Важным является наличие на рынке препаратов железа в различных лекарственных формах для перорального применения (капли, сироп, таблетки), что делает возможным их применение у детей разного возраста и подростков.

63.1. Вопрос. Извещение о подозреваемой НПР на лекарственное средство. О чем необходимо сообщать в органы Фармаконадзора?

Ответ: В извещение о подозреваемой НПР на лекарственное средство следует о: серьезных НПР, НПР, которые потребовали снижения дозы, отмены ЛС и/или назначения корригирующей терапии, неожиданных НПР, спонтанных абортах на фоне применения ЛС, неблагоприятных эффектах взаимодействия ЛС, неожиданных (ранее неизвестных) терапевтических эффектах, случаях неэффективности, об изменениях лабораторных показателей, развитии резистентности к ЛС, последствиях передозировки (случайной или преднамеренной, случаях злоупотребления и формирования зависимости к ЛС, последствиях ошибок при применении ЛС (неправильный путь введения, отпуск или введение неправильного ЛС вследствие схожести упаковок или торговых наименований и др.). Регистрации подлежат не только достоверные, но и подозреваемые НПР. Вся информация, изложенная в сообщении, является конфиденциальной, не может быть предметом профессионального разбирательства, при ее использовании в информационно-методических целях имена пациентов, сотрудников, заполнивших извещение, а также название, медицинского учреждения упомянуты не будут. Карту-извещение направлять в Региональные центры изучения побочных действий лекарств

63.2. Вопрос. Клиническая фармакология антиагрегантов. Показания, противопоказания, особенности взаимодействия.

Ответ: антиагреганты – группа лекарственных средств, влияющих на свертывание крови путем предотвращения агрегации клеточных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов) и разрушение таких агрегатов. Кислота ацетилсалициловая: клопидогрель, тикагрелор, прасугрел. Аспирин. АСК ингибирует циклооксигеназу в тканях и тромбоцитах, что вызывает блокаду образования тромбоксана А2, одного из главных индукторов агрегации тромбоцитов. Блокада циклооксигеназы тромбоцитов носит необратимый характер и сохраняется в течение всей жизни пластинок (в течение 7–10 дней), что обусловливает значительную продолжительность эффекта и после вывода лекарств из организма. Клопидогрел пролекарство. Препарат селективно и необратимо ингибируют связывание аденозиндифосфата с его рецепторами на поверхности тромбоцитов, блокируют активацию тромбоцитов и подавляют их агрегацию. Активный метаболит клопидогреля (тиоловое производное) образуется путем его окисления. Окислительный этап регулируется в первую очередь изоферментами цитохрома Р450 2В6 и 3А4 и в меньшей степени – 1А1, 1А2 и 2С19. Тикагрелор и прасугрел, являются пероральным, селективным и обратимым антагонистом $P2Y_{12}$-рецепторов прямого действия и предотвращает АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов.

Тикагрелор не предотвращает связывание АДФ, но его взаимодействие с $P2Y_{12}$-рецептором тромбоцитов предотвращает АДФ-индуцированную трансдукцию сигналов. Так как тромбоциты участвуют в инициировании и/или развитии тромботических осложнений атеросклероза, было показано, что ингибирование функции тромбоцитов уменьшает риск развития сердечно-сосудистых явлений, таких как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт. Показания: лечение ОКС. Вторичная профилактика инфаркт миокарда (ИМ), тромбозов периферических артерий. Профилактика тромбоза и реокклюзии после ЧКВ, после АКШ. Профилактика тромбоза и реокклюзии после пластики периферических артерий. При транзиторной церебральной ишемии, дисциркуляторний энцефалопатии. Профилактика повторного инсульта. Противопокзания: индивидуальная непереносимость. Активное кровотечение. Эрозивно-язвенные процессы в ЖКТ или другие источники кровотечения из ЖКТ или мочевых путей. Аспириновая астма. Гемофилия и тромбоцитопении; активные кровотечения, в т. ч. кровоизлияния в сетчатку. Геморрагический диатез. Гематологические нарушения: нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения; желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние (и указания на них в анамнезе). Возраст до 18 лет. Беременность и кормление грудью.

64.1 . Вопрос. Оригинальные, воспроизведенные, взаимозаменяемые препараты.

Ответ: Оригинальное - ЛС, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов (ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств»)В документах ВОЗ – innovator pharmaceutical product. Воспроизведенное (дженерическое) ЛС, которое имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ, в такой же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС, и био- или терапевтическая эквивалентность которого подтверждена соответствующими исследованиями по отношению к оригинальному ЛС. Применение воспроизведенного ЛС вместо оригинального ЛС даже по экономическим соображениям может быть оправдано лишь в том случае, если врач убежден, что это не снизит эффективность и безопасность фармакотерапии. В ЕС и США считается, что дженерик химически идентичный оригинальному, может быть произведен только для химических препаратов Взаимозаменяемое - ЛС с доказанной био- и/или терапевтической эквивалентностью в отношении референтного ЛС, имеющий эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения.

64.2. Вопрос. Фармакодинамические эффекты и нежелательные лекарственные реакции нефракционированного гепарина. Противопоказания к применению.

Ответ: Гепарин: антикоагулянт прямого действия, относится к группе среднемолекулярных гепаринов. В плазме крови активирует антитромбин III, ускоряя его противосвертывающее действие. Нарушает переход протромбина в тромбин, угнетает активность тромбина и активированного фактора X.

Показания: профилактика и лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз коронарных артерий, тромбофлебиты, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, ДВС-синдром, профилактика и терапия микротромбообразования и нарушения микроциркуляции, тромбоз почечных вен, гемолитико-уремический синдром, митральный порок сердца, бактериальный эндокардит, гломерулонефрит, волчаночный нефрит. Профилактика свертывания крови во время операций с использованием экстракорпоральных методов кровообращения, при проведении гемодиализа, гемосорбции, перитонеального диализа, цитафереза, форсированного диуреза, при промывании венозных катетеров. Приготовление образцов несвертывающейся крови для лабораторных целей и переливания крови. Противопоказания для применения гепарина активное кровотечение гепарин-индуцированная тромбоцитопения (с или без тромбоза) в анамнезе. повышенная чувствительность к гепарина натрию и другим компонентам препарата.

65.1. Вопрос. Терапевтический лекарственный мониторинг (показания, клиническое значение, интерпретация результатов). Проведение коррекции дозы лекарственных препаратов с учетом путей их выведения из организма.
Ответ: ТЛМ основан на определении концентрации ЛС, его метаболитов или других биологически активных веществ в плазме крови или других тканях организма. Для контроля за проводимой фармакологической терапией, чтобы концентрация ЛС не превысила минимальную токсическую и не была ниже минимальной терапевтической. Фармакокинетическая оптимизация фармакотерапии. Определены нормативные показатели минимальной терапевтической и токсической концентраций для большинства ЛС у людей среднего возраста. Проводится при неэффективности фармакотерапии, наличии лекарственных взаимодействий, применении ЛС с узким терапевтическим диапазоном, у лиц с сопутствующими заболеваниями печени и почек, пожилых, детей, пациентов, получающих более 3-5 препаратов. Отсутствуют фармакокинетические параметры для лиц детского и пожилого возраста, что затрудняет проведение ТЛМ у данных возрастных категорий. Отсутствуют четкие рекомендации по режимам терапии у лиц детского и пожилого возраста, что затрудняет оптимизацию фармакотерапии у них. Показания: нарушения функции печени и почек, пожилые люди, дети, беременность, лактация, генетические особенности, отсутствие комплаентности, внезапный срыв ремиссии, отсутствие эффекта, риск НПР, политерапия, полипрагмазия, риск взаимодействий ЛС. Узкий терапевтический диапазон ЛС. Проводится для следующих препаратов: антибактериальные препараты: ванкомицин, аминогликозиды. Противогрибковые препараты. Антиконвульсанты, антидепрессанты. Иммунодепрессанты. Антиретровирусные препараты. Противоопухолевые препараты. Моноклональные антитела. Противотуберкулезные препараты. Дигоксин. Теофиллин.

65.2. Вопрос. Фармакодинамические эффекты и нежелательные лекарственные реакции нефракционированного гепарина. Противопоказания к применению.

Ответ: Гепарин: антикоагулянт прямого действия, относится к группе среднемолекулярных гепаринов. В плазме крови активирует антитромбин III, ускоряя его противосвертывающее действие. Нарушает переход протромбина в тромбин, угнетает активность тромбина и активированного фактора X.
Показания: профилактика и лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз коронарных артерий, тромбофлебиты, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, ДВС-синдром, профилактика и терапия микротромбообразования и нарушения микроциркуляции, тромбоз почечных вен, гемолитико-уремический синдром, митральный порок сердца, бактериальный эндокардит, гломерулонефрит, волчаночный нефрит. Профилактика свертывания крови во время операций с использованием экстракорпоральных методов кровообращения, при проведении гемодиализа, гемосорбции, перитонеального диализа, цитафереза, форсированного диуреза, при промывании венозных катетеров. Приготовление образцов несвертывающейся крови для лабораторных целей и переливания крови. Противопоказания для применения гепарина активное кровотечение гепарин-индуцированная тромбоцитопения (с или без тромбоза) в анамнезе. повышенная чувствительность к гепарина натрию и другим компонентам препарата.

66.1. Вопрос. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у беременных. Понятие о тератогенном, эмбриотоксическом, фетотоксическом действии на плод, примеры.
Ответ: Тератогенность — это одно из проявлений онтогенетической токсичности, частный случай эмбрио- и фетотоксичности, выражающийся в возникновении структурных аномалий. Тератогены- агенты, которые необратимо изменяют рост, структуру или функцию развивающегося эмбриона или плода. В целом, этот термин ограничен врожденными дефектами, структурной аберрацией. Обычно связан с эффектами в течение периода органогенеза (то есть, как правило, примерно до 10 недель беременности). Фетотоксичность – неблагоприятные последствия, возникающие при неблагоприятном воздействии «агента» на развивающийся организм: до зачатия [беременности] (любого из родителей), во время дородового развития, постнатального момента, полового созревания. Неблагоприятные эффекты развития могут быть обнаружены в любой точке жизненного цикла организма Примеры: диабетическая, тиреотоксическая, алкогольная (эмбриофетопатия!). Гемолитическая болезнь плода, фиброэластоз эндокарда (влияние вируса эпидемического паротита и цитомегаловируса). Фетальный гидантоиновый синдром, фетальный вальпроевый синдром, Эмбриотоксичность - свойство вещества при попадании в организм матери вызывать гибель или патологические изменения зародыша (плода). Оценка риска применения ЛС для плода в отношении эмбриотоксичности и тератогенного воздействия с учетом класификация FDA. Варфрин: кумариновая эмбриопатия –аномалии скелета (5-10%), гипоплазия средней части лица, микрогнатия, ЗВУР, укорочение конечностей. Аспирин: Контроль состояния артериального протока у плода с помощью допплеровской сонографии. Риск Гастрошизиса и атрезии кишечника. Риск геморрагических осложнений.

66.2. Вопрос. Фармакодинамические эффекты и нежелательные лекарственные реакции антагонистов витамина К. Противопоказания к применению.

Ответ: варфарин- антикоагулянт непрямого действия, производное кумарина. Подавляет синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и антикоагулянтных протеинов C и S в печени. Антикоагуляционный эффект обычно наступает в течение 24 ч после приема варфарина. Однако максимальный антикоагуляционный эффект наступает через 72–96 ч. Продолжительность действия однократной дозы рацемического варфарина составляет от 2 до 5 дней. Действие варфарина может становиться более выраженным по мере наложения эффектов ежедневных поддерживающих доз. Антикоагулянты не оказывают прямого действия на образовавшийся тромб и не устраняют ишемическое повреждение тканей. Однако после образования тромба целью лечения антикоагулянтами является предотвращение дальнейшего расширения образовавшегося тромба и предупреждение вторичных тромбоэмболических осложнений, которые могут привести к серьезным и, возможно, жизнеугрожающим последствиям. Показания: профилактика и/или лечение венозного тромбоза и его распространения, ТЭЛА, фибрилляции предсердий (мерцательная аритмия) с эмболизацией при таких состояниях, как тромбофлебит, церебральная эмболия, а также в качестве вспомогательного ЛС для профилактики системной эмболии. В метаболизме варфарина могут участвовать многочисленные изоферменты, включая CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 и CYP3A4. Противопоказания: повышенная чувствительность к варфарину натрия; обширная регионарная или поясничная проводниковая анестезия; злокачественная артериальная гипертензия; склонность к кровотечениям; недавно проведенная или планируемая операция на ЦНС, глазах, травматологические операции, в результате которых образуются большие открытые поверхности; склонность к кровотечению, связанная с активным изъязвлением или явным кровотечением в ЖКТ, мочеполовой системе или дыхательных путях, кровоизлиянием в ЦНС, с аневризмой сосудов головного мозга или расслаивающейся аортой, перикардитом и перикардиальным выпотом, септическим (бактериальным) эндокардитом; спинномозговая пункция и другие диагностические или терапевтические процедуры, которые могут вызвать неконтролируемое кровотечение; неконтролируемые пациенты с состояниями, связанными с потенциально высоким уровнем несоблюдения режима дозирования ЛС, такими как старческое слабоумие, алкоголизм, психоз или другое отсутствие сотрудничества со стороны пациента; беременность; угроза самопроизвольного прерывания беременности, эклампсия и преэклампсия; несоответствующее требованиям лабораторное оборудование.

67.1. Вопрос. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у беременных Категории разделения лекарственных средств по степени тератогенности. Примеры применения у беременных лекарственных средств, относящиеся к категории Х, Д.

Ответ: была проведена оценка риска применения ЛС для плода в отношении эмбриотоксичности и тератогенного воздействия. Это выразилось в классификации FDA где в группу А препараты попадали на основании того,

что в. контролируемых испытаний установлено, что ЛС, входящие в эту группу, безвредны для плода как в I триместре, так и в более поздние сроки беременности. В группу В отнесены препараты экспериментальные исследования которых не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у экспериментальных животных, осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали ЛС, входящие в эту группу, в I триместре беременности. К группе С относятся препараты в которых на животных выявлено тератогенное или эмбриотоксическое действие препарата; на женщинах контрольные исследования не проводились, либо действие препарата не изучено ни на экспериментальных животных, ни на человеке; ожидаемый терапевтический эффект ЛС может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода. К группе D относятся ЛС назначение, которых, сопряжено с риском для плода, однако ожидаемая польза от его применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода. К группе Х относятся ЛС, у которых доказано тератогенное действие (у животных и человека) препараты, входящие в эту группу, противопоказаны беременным и в период, предшествующий наступлению беременности. Риск, связанный с приемом препарата, значительно превышает пользу от его применения. Примеры группы D-тетрациклин, пароксетин. Х Изотретиноин ретиноид для системной терапии угревой болезни. Лефлуномид иммунодепрессант для лечения ревматоидного артрита.

67.2. Вопрос. Фармакодинамические эффекты и нежелательные лекарственные реакции пероральных антикоагулянтов. Противопоказания к применению
Ответ: пероральные прямые ингибиторы тромбина (Дабигатран), пероральные ингибиторы Ха фактора (Ривароксабан, Апиксабан, Эдоксабан). Пероральные антагонисты витамина К (или непрямые антикоагулянты) Варфарин. Антикоагулянты ингибируют факторы свертывания, приводя к уменьшению образование тромбина, увеличению времени свертывания и снижению риска образования тромбов. Показания: профилактика инсультов и системных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу; клинически значимые активные кровотечения; состояния или нарушения, связанные со значительным риском развития больших кровотечений (включая имеющиеся или недавние язвенные поражения ЖКТ, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечений, недавние травмы головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге или на глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, известное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или значимые внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения); неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия; сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, беременность, период грудного вскармливания; заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечений. НПР часто: – анемия головокружение,

головная боль, носовое кровотечение, боль в животе, кровотечение в ЖКТ, ротовое/глоточное кровотечение, тошнота, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности ГГТ, подкожное кровоизлияние (в мягкие ткани), кожная сыпь, кожный зуд акрогематурия/уретральное кровотечение, вагинальное кровотечение.

68.1. Вопрос. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у кормящих матерей. Лекарственные средства, противопоказанные женщине при грудном вскармливании и используемые с осторожностью.
Ответ: Лекарства могут переходить в молоко, если они достигают высокой концентрации в плазме крови мамы, обладают низкой молекулярной массой (< 800 Да), незначительно связываются с белками и легко поступают в головной мозг. Также очень важны и другие факторы, такие как биодоступность препарата для ребенка при пероральном введении. Лекарства могут попасть в молоко путем пассивного переноса из плазмы крови мамы. Обычно лекарства переходят из материнской плазмы крови в лактоциты, но для того, чтобы попасть в молоко, им необходимо пройти через обе двуслойные липидные мембраны лактоцитов. Однако в первые три дня после родов плотные соединения между лактоцитами могут быть открыты, что позволяет лекарству легче проникать в молоко. Все применяемые матерью лекарства должны быть рассмотрены в каждом конкретном случае на предмет потенциальных противопоказаний. Степень воздействия на ребенка веществ, принимаемых матерью, зависит от ряда факторов.1. Концентрация препарата в сыворотке крови у матери. Обычно лекарства диффундируют в грудное молоко и выводятся из него в соответствии с изменением концентрации в сыворотке материнской крови. 2. Проникновение и концентрация препарата в молоке. Она не зависит от объема лактации. Препараты, которые имеют низкую растворимость в липидах или имеют большую молекулярную массу, не проникают в грудное молоко. Как пример можно привести пероральный антибиотик цефалоспоринового ряда - цефтибутен. В инструкции производителя описано, что "препарат не проникает в грудное молоко, однако его следует применять при грудном вскармливании с осторожностью". 3. Всасываемость лекарственного вещества в желудочно-кишечном тракте ребенка. Если препарат не всасывается при приеме внутрь, то даже его значительная концентрация в грудном молоке не приведет к нежелательным эффектам у ребенка. Например, антибиотик аминогликозидового ряда гентамицин, обладающий низкой биодоступностью при пероральном применении. 4. Токсичность препарата. Некоторые фармакологические средства даже в небольших количествах могут оказывать крайне неблагоприятное воздействие на многие органы и системы ребенка. 5. Риск развития аллергической реакции у ребенка. 6. Способность лекарств кумулироваться в организме младенца даже при поступлении небольших количеств. 7. Опыт применения препаратов у детей. Лекарства, которые разрешены к применению непосредственно детям, обычно безопасны, потому что дозы, передаваемые через грудное молоко, намного ниже терапевтических доз, назначаемых детям. 8. Срок гестации и возраст ребенка. Риск лекарственной токсичности выше у недоношенных и больных детей и редко встречается у детей старше 6 мес. 9. Биодоступность препарата. На детей

раннего возраста обычно не влияют лекарства с низкой биодоступностью, такие как инсулин или гепарин.

68.2. Вопрос. Клинико-фармакологические подходы к лечению геморрагического синдрома. Методы оценки эффективности и безопасности
Ответ: для лечение геморрагического синдрома используются следующие группы ЛС: факторы свертывания (факторы свертывания крови II, VII, IX и X), моноклональные антитела, витамин К (раствор менадиона натрия бисульфита-викасол), гемостатические средства местного действия, ингибиторы фибринолиза: аминокислоты- аминокапроновая кислота, аминометилбензойная кислота, транексамовая кислота, ингибиторы протеиназ плазмы-апротинин. Также используют введение свежезамороженной плазмы. Куагулограмма: протромбиновое время, МНО, АЧТВ, Тромбиновое время, фибриноген, факторы свертывания.

69.1. Вопрос. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у новорожденных.
Ответ: биодоступность -определяется химическим строением ЛС и может значительно отличаться от таковой у взрослых препаратов, активных в отношении грамотрицательных возбудителей. Распределение - повышен объем распределения ЛС во внеклеточном пространстве. Повышена концентрация ЛС в плазме. Метаболизм: Снижен печеночный метаболизм большинства ЛС с участием системы цитохрома Р450. Экскрекция: Снижена почечная экскреция ЛС. Например, значение pH в желудке у новорожденного близко к нейтральному, что определяет более высокую биодоступность кислотонеустойчивых ЛС, чем у взрослых. К таким ЛС можно отнести антибак териальные препараты пенициллинового ряда. Высокое содержание воды в организме новорожденного и преобладание ее во внеклеточном пространстве, по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми (~ 80% против 60), влияет на распределение ЛП, а именно увеличивает концентрацию водорастворимых лекарственных веществ (например, аминогликозидов). Для новорожденных детей характерна сниженная функция гистогематических барьеров. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера делает для ребенка опасным применение местных анестетиков и опиоидов. Высокая проницаемость и васкуляризация кожных покровов определяет возможность назначения некоторых ЛП трансдермально с большей эффективностью, чем у взрослых. Скорость созревания различных ферментных семейств обусловливает особый подход при назначении разных групп ЛС. Так, процессы глюкуронирования у новорожденных имеют значительно меньшую интенсивность в сравнении со взрослыми, и достигают их уровня лишь к трем годам. В то же время сульфонирование ксенобиотиков к рождению развито достаточно хорошо, чтобы компенсировать недостаточность процессов глюкуронирования. Почки новорожденного к моменту рождения анатомически и функционально незрелы, что необходимо учитывать при назначении ЛС с выраженным почечным клиренсом. Низкие показатели скорости клубочковой фильтрации у новорожденных (10–15 мл/мин/м2) обусловливают снижение почечной экскреции многих лекарственных средств, а это, в свою очередь, требует уменьшения суточной дозы для большинства ЛС.

69.2. Вопрос. Оценка эффективности и безопасности лекарственных средств для коррекции геморрагического синдрома.
Ответ: для лечение геморрагического синдрома используются следующие группы ЛС: факторы свертывания (факторы свертывания крови II, VII, IX и X), моноклональные антитела, витамин К (раствор менадиона натрия бисульфита-викасол), гемостатические средства местного действия, ингибиторы фибринолиза: аминокислоты- аминокапроновая кислота, аминометилбензойная кислота, транексамовая кислота, ингибиторы протеиназ плазмы-апротинин. Также используют введение свежезамороженной плазмы. Куагулограмма: протромбиновое время, МНО, АЧТВ, Тромбиновое время, фибриноген, факторы свертывания.

70.1. Вопрос. Клиническая фармакогенетика. Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств.
Ответ: Фармакогене́тика изучает роль всех генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС (эффективность и НПР). Фармакогеномика использует последовательность полного генома конкретного человека. Применяют для повышения эффективности лечении эстрогензависимых форм рака молочной железы (тамоксифен, ингибиторы ароматазы), лимфобластных лейкозов (метотрексат, 6-меркаптопурин), ВИЧ-инфекции, выявления потенциальных НПР ЛС (~ 100 лекарств). Будут создаваться «персонифицированные» ЛС для конкретного человека (клеточная терапия, дендритные вакцины, мРНК/ДНК вакцины, пептидные вакцины, геномное редактирование). Гены, полиморфизмы которых влияют на фармакологический ответ: кодирующие ферменты биотрансформации ЛС I фазы - изоферменты цитохрома Р-450 (CYP 3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19): ферменты II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, тиопуринметилтрансферазы, глутатион SH-S-трансферазы и т. д.); гены транспортеров органических анионов (OATP-C, OAT-1, OAT-3), транспортеров органических катионов (OCT-1), Р-гликопротеина (MDR1), кодирующие «молекулы-мишени» ЛС: рецепторы, ферменты, ионные каналы, факторы свертывания крови, аполипопротеины, антигены гистосовместимости и т. д.
70.2. Вопрос. Лекарственные препараты витамина К. Критерии оценки эффективности и безопасности терапии витамином К.

Ответ: Варфарин - антикоагулянт непрямого действия, производное кумарина. Подавляет синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и антикоагулянтных протеинов С и S в печени. Активное вещество варфарин представляет собой рацемическую смесь изомеров, которые метаболизируются в печени. S-изомер является более активным и быстрее метаболизируется, чем R-изомер. Метаболизм происходит при участии изоферментов системы цитохрома Р450 - 2С9, 2С19, 2С8, 2С18, 1А2 и 3А4, 2С9.

Подбор препарата начинается с начальной дозы 5 мг, уменьшение начальной дозы – 2,5 мг проводят если есть нарушение функции почек СКФ менее 50 мл/мин/ППТ, возраст старше 60 лет и если пациент имеет азиатское

происхождение, нарушение функции печени, сопутствующую терапия, а также если масса тела больного менее 60 кг, наличие гипопротеинемии. Контролируют по уровню МНО (международное нормализированное отношение). МНО определяется как протромбиновое отношение, т. е. отношение ПВ исследуемого образца к ПВ нормальной плазмы, полученное при использовании первичного международного референсного тромбопластина. МНО − математическая коррекция, при помощи которой производится стандартизация протромбинового времени, измеренного с помощью различных тромбопластинов, имеющих разную чувствительность. Во время подбора дозы контроль МНО осуществляется 1 раз в 2–3 дня. После получения результатов МНО в пределах целевого диапазона дважды доза варфарина считается подобранной, и в дальнейшем контроль МНО осуществляется 1 раз в месяц. Целевой диапазон МНО для больных с МА без поражения клапанов сердца и после перенесенного венозного тромбоза при применении варфарина без антиагрегантов составляет 2,0–3,0, при их сочетании с антиагрегантами – 2,0–2,5. У больных после имплантации искусственных клапанов сердца в большинстве случаев целевое МНО составляет 2,5–3,5.
Колебания значений МНО могут быть обусловлены несколькими факторами: 1. Лабораторная погрешность. 2. Значимые изменения потребления витамина К с пищей. 3. Влияние изменений соматического статуса, приема лекарственных препаратов, алкоголя и веществ растительного происхождения на метаболизм Варфарина. 4. Отсутствие приверженности лечению Варфарином.

71.1. Вопрос. Персонализированная медицина. Значение фармакогенетического тестирования для персонализации фармакотерапии.
Ответ: Фармакогенетика — это наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственные средства. Генетические факторы определяют 50% неблагоприятных ответов человека на лекарства, которые регистрируют клиницисты Фармакогенетический подход к терапии постепенно приводит к созданию «персонализированной медицины», в которой лекарственные средства и их сочетания будут оптимизированы для генетических характеристик конкретного человека. Фармакогенетический тест — это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. Проводится с помощью ПЦР (после предварительного выделения ДНК пациента). Источник генетического материала - кровь больного или соскоб буккального эпителия. Сбор биологического материала не требует предварительной подготовки. Результаты ФГ теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру Персонализированная медицина - подход к улучшению качества медицинской помощи и функционирования системы здравоохранения путем использования информации о биомаркерах и молекулярных путях заболевания, геномики, протеомики, а также метаболомики». Фармакогенетика - инструмент персонализированной медицины. Фармакогенетика может повышать эффективность и безопасность лечения некоторых пациентов при применении некоторых лекарств. Необходимо разрабатывать новые алгоритмы

персонализации на основе ФГ тестирования и «усиливать» доказательную базу эффективности применения ФГ тестирования.

71.2. Вопрос. Применение ноотропов с позиции доказательной медицины.
Ответ: ноотропы это средства «стимулирующие процессыобмена веществ в нервной ткани». Назначают с целью увеличивать скорость передачи импульсов в ЦНС; облегчают передачу информации между полушариями головного мозга и различными его отделами, ответственными за отдельные составляющие когнитивных (познавательных) функций улучшают энергетические процессы и кровоснабжение мозга, повышают его устойчивость к гипоксии. Единственный препарат, который имеет небольшую эффективность это цитиколин. Нет данных, подтверждающих эффективность и безопасность применения цитиколина у детей. Ограниченные данные о возможности применения цитиколина у пациентов с ОНМК (Европейских рекомендациях по лечению инсульта), деменцией. Часто ноотропы это вытяжка полипептидов из мозга животных. Не изучены в рандомизированных исследованих, не изучены на детях.

72.1. Вопрос. Клинические исследования лекарственных средств по правилам Надлежащей клинической практики (GCP).
Ответ: международный стандарт: этический, научный, качества планирования, проведения клинических исследований с участием человека в качестве субъекта, контроля (мониторинга, аудита), документального оформления и представления результатов этих исследований, гарантирующих надежность и достоверность полученных данных и обеспечивающих защиту прав человека. Спонсор, инспекция, аудит. Этическая и правовая защита испытуемых, их безопасность и благополучие. Действия согласуются с принципами, заложенными последней редакцией. Хельсинкской декларации (2013г.) Гарантируется точность и достоверность данных клинического исследования непрерывным контролем, анализируются и обобщаются результаты. Талидомидовая трагедия заставила многие страны ужесточить требования по лицензированию препаратов. В России Правила Надлежащей клинической практики утверждены Евразийским экономическим союзом.
72.2. Вопрос. Клиническая фармакология противоэпилептических препаратов, классификации. Алгоритм выбора и подбора дозы препарата. Препараты, применяемые у детей.
Ответ: Эпилептический (судорожный) приступ - клиническое проявление аномального и избыточного разряда нейронов мозга, вызывающего внезапные транзиторные патологические феномены. Возникновение зависит от активности судорожного (эпилептического) очага и общей судорожной готовности головного мозга. Иногда предшествует аура (греч. слово «дуновение», «ветерок»), клинические проявления зависят от расположения очага
Основной принцип действия - снижение частоты срабатывания нейронов
Антиковульсанты избирательно ингибируют деятельность патологически активных нейронов. Транквилизаторы также обладают противосудорожным действием (производные бензодиазепина -диазепам, нитразепам, клоназепам).

Лечение начинать после повторного приступа. Принцип монотерапии с назначением препаратов первого выбора строго в соответствии с формой эпилепсии и характером приступов. Необходимо определить эффективную дозу. Комбинированная (рациональная политерапия). 4.Минимальная кратность приема препаратов (не более 2 раз/сут). Отмена противоэпилептической терапии
при условии, что основный критерий - ремиссия с отсутствием припадков (при доброкачественных формах с низким риском рецидива в течение ≥ 2 лет, с высоким риском - ≥ 5 лет). вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин, этосуксимид, клоназепам, фенобарбитал, фенитоин и др препараты. Критерии эффективности противоэпилептической терапии: прекращение или уменьшение частоты припадков ≥50%, сокращение длительности припадков, облегчение состояния после припадка, улучшение настроения, повышение трудоспособности, уменьшение/исчезновение пароксизмальной активности на ЭЭГ.

73.1. Вопрос. Основные положения Хельсинкской декларации (последняя редакция 2013г).

Ответ: Всемирная Медицинская Ассоциация (ВМА) разработала Хельсинкскую Декларацию в качестве свода этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований, включающих работу с биологическими материалами или данными, по которым можно идентифицировать конкретное лицо, от которого они получены. Долг врача – поддерживать и охранять здоровье, благополучие и правапациентов, в том числе тех, которые участвуют в КИ. Знания и совесть врача должны быть направлены на служение этому долгу. Прогресс медицины основан на научных исследованиях. Основная цель медицинских исследований с участием человека – понять причины, механизмы развития и последствия заболеваний и совершенствовать профилактические, диагностические и
терапевтические вмешательства. Даже лучшие из проверенных вмешательств должны постоянно подвергаться оценке на предмет их безопасности, эффективности, доступности и качества. КИ должны проводиться с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследований и защиту их здоровья и прав. Основная цель КИ – получение новых знаний, но эта цель не должна превалировать над правами и интересами отдельных субъектов КИ. Долгом врача является защита жизни, здоровья, достоинства, неприкосновенности, права на самоопределение, частную жизнь и конфиденциальность персональных данных субъектов КИ. Ответственность за защиту субъектов КИ всегда несет врач, и ни в коем случае такая ответственность не может быть возложена на субъекта КИ, даже если он дал свое согласие. Врачи должны учитывать национальные, международные этические и правовые нормы и стандарты проведения КИ с участием человека. Никакие национальные, этические или правовые требования не должны
отменять меры по защите субъектов КИ, установленные настоящей Декларацией. КИ должны проводиться с минимизацией возможного вреда
окружающей среде. КИ с участием человека должны проводиться только лицами, меющими соответствующую этическую и научную подготовку,

образование и квалификацию. Группам, в недостаточной мере привлекаемым к участию в КИ, необходимо обеспечить возможность участия в них. Врачи, сочетающие КИ с оказанием медицинской помощи, должны привлекать к участию в них своих пациентов, если это оправдано с точки зрения профилактической, диагностической или терапевтической ценности для пациентов. Субъектам, пострадавшим в результате участия в КИ, должны быть гарантированы соответствующие компенсация и лечение Уязвимые лица и группы лиц Научные требования и протоколы исследований Комитеты по Этике Частная жизнь и конфиденциальность Информированное согласие Использование в качестве препарата сравнения. Лучшее из проверенных лекарств/вмешательств при данном заболевании– оптимально.

73.2. Вопрос. Клиническая фармакология противоэпилептических препаратов. Алгоритм назначения. Когда можно воздержаться от применения? Тактика отмены терапии.

Ответ: Эпилептический (судорожный) приступ - клиническое проявление аномального и избыточного разряда нейронов мозга, вызывающего внезапные транзиторные патологические феномены. Возникновение зависит от активности судорожного (эпилептического) очага и общей судорожной готовности головного мозга. Иногда предшествует аура (греч. слово «дуновение», «ветерок»), клинические проявления зависят от расположения очага

Основной принцип действия - снижение частоты срабатывания нейронов

Антиковульсанты избирательно ингибируют деятельность патологически активных нейронов. Транквилизаторы также обладают противосудорожным действием (производные бензодиазепина -диазепам, нитразепам, клоназепам).

Лечение начинать после повторного приступа. Принцип монотерапии с назначением препаратов первого выбора строго в соответствии с формой эпилепсии и характером приступов. Необходимо определить эффективную дозу. Комбинированная (рациональная политерапия). 4.Минимальная кратность приема препаратов (не более 2 раз/сут). Отмена противоэпилептической терапии

при условии, что основный критерий - ремиссия с отсутствием припадков (при доброкачественных формах с низким риском рецидива в течение ≥ 2 лет, с высоким риском - ≥ 5 лет). вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин, этосуксимид, клоназепам, фенобарбитал, фенитоин и др препараты. Критерии эффективности противоэпилептической терапии: прекращение или уменьшение частоты припадков ≥50%, сокращение длительности припадков, облегчение состояния после припадка, улучшение настроения, повышение трудоспособности, уменьшение/исчезновение пароксизмальной активности на ЭЭГ.

74.1. Вопрос. Проблемы проведения клинических исследований в педиатрии.

Ответ: Дети – «терапевтические сироты» - т.к. не проводятся КИ и в инструкциях к ЛС часто нет рекомендаций по применению у детей. По данным ВОЗ для 75% детских заболеваний не существует специальных педиатрических препаратов, мало данных по безопасности применения ЛС у детей и недостаточно специфических педиатрических лекарственных форм. Большинство детей получает незарегистрированные для данного возраста ЛС

(новорожденные - до 90% ЛС). Риск использования незарегистрированных ЛС возрастает у детей раннего детского возраста, при тяжелых и редко встречающихся у детей болезнях. Нерационально назначается в педиатрии> 50% ЛС, притом, что 20% детей получают долговременную медикаментозную терапию по поводу хронических или инвалидизирующих заболеваний. Неправильно применяются препараты более, чем у 50% детей, а 10% всех госпитализаций сопряжены с НПР ЛС. Фармацевтические компании неохотно проводят КИ на детях по экономическим причинам: малый размер рынка ЛС для детей по сравнению с рынком для взрослых. Меньший размер возврата инвестиций в ЛС для детей. Меньший размер популяции для большинства хронических заболеваний (РА, муковисцидоз). Гетерогенность заболевания (ДЦП: хореоатетоз - спастическая и гипотоническая форма заболевания). Невозможность определения объективных конечных показателей - «твердых точек» (например, смерть, оценка качества жизни). Необходимость инвестиций в создание специальных детских лекарственных форм с меньшими дозировками, в виде сиропов и таблеток с улучшенным вкусом. Этические ограничения, связанные с получением согласия у родителей. Этические проблемы, связанные с тем, что ребенок должен иметь доступ к ЛС, которое принесло ему пользу в КИ. Технические и логистические трудности (необходимы специальные детские иглы, датчики и т.д.). Продолжительность КИ для выявления эффектов ЛС на растущий организм может быть очень велика (например, 10 лет, когда уже истечет срок патентной защиты ЛС). Проводить высококачественные КИ у детей к новым ЛС, подаваемым на регистрацию, к новым показаниям и лекарственным формам уже зарегистрированных ЛС, еще обладающих патентной защитой или находящихся под действием свидетельства о дополнительной защите, так и ЛС с истекшими сроками патентной защиты.

74.2. Вопрос. Клиническая фармакология ЛС, используемых при неотложных состояниях в детском возрасте – при шоке анафилактическом, аритмогенном, при лечении острых аллергических состояний.

Ответ: Острое нарушение функции сердечно-сосудистой системы, выражающееся в значительном и системном нарушении доставки тканям кислорода и нутриентов, необходимых для нормального метаболизма. Оксигенотерапия. Сосудистый доступ. Восстановление объема жидкости. Мониторинг. Вспомогательные исследования. Фармакологическая терапия Консультации специалистов узкого профиля (по показаниям). В отличие от взрослых пациентов, в педиатрической практике понятие шока не определяется уровнем артериального давления, развитие шока возможно при нормальном, повышенном или пониженном артериальном давлении. Эпинефрин стимулирует β1 рецепторы, β2 рецепторы, α1 рецепторы. Приводит к вазоконстрикции, положительному инотропному эффекту с последующей вазодилятацией. Вводится в/м -амбулаторно, в/в в стационаре. Быстро разрушается при парентеральном введении. Метаболизируется COMT и MAO. Очень быстро развивается десенситизация к эпинефрину! Выводится почками. Показания Аллергические реакции немедленного типа (в том числе анафилактический шок) Астматический статус Асистолия на фоне АВ-блокады 3 степени Эпизоды полной АВ-блокады Остановка кровотечения (как

вазоконстриктор). Протвопоказания: выраженная гиперчувствительность к эпинефрину и другим компонентам препарата. Шок неаллергического генеза (кардиогенный, травматический, геморрагический). Желудочковые аритмии. Гиповолемия. Легочная гипертензия. Норадреналин- стимулирует α1 рецепторы и β1 рецепторы. Приводит к вазоконстрикции, положительный инотропный эффект (небольшой). Эффекты развиваются через 2-3 минуты после введения. Период полувыведения- 1-2 мин. Показания быстрое восстановление артериального давления при остром его снижении. Противопоказания: выраженная гиперчувствительность к норэпинефрину и другим компонентам препарата; артериальная гипотензия, вызванная гиповолемией проведение плановой галотановой и циклопропановой общей анестезии (галотан и циклопропан повышают чувствительность адренорецепторов миокарда к катехоламинам. Введение на фоне галотана адреналина или норадреналина с целью повышения АД может привести к развитию фибрилляции желудочков) выраженная гипоксия и гиперкапния. Допамин стимулирует дофаминовые (D1 и D2) рецепторы в мозге, сосудах почек, брыжейки и коронарных артериях. Стимулирует β1 и β2 рецепторы. Стимулирует α1 рецепторы вызывает вазоконстрикцию, положительный инотропный эффект, вазодилатацию, ренальная вазодилатацию. Метаболизируется МАО и СОМТ (в печени, почках, плазме крови) Показания: шок различного генеза: кардиогенный, инфекционно-токсический, анафилактический, гиповолемический (после восстановления ОЦК), острая сердечно-сосудистая недостаточность, тяжелая артериальная гипотензия, выраженная гиперчувствительность к компонентам препарата;(в т.ч. к другим симпатомиметикам), тиреотоксикоз, феохромоцитома, совместное применение с ингибиторами МАО, желудочковые тахиаритмии, закрытоугольная глаукома. Добутамин: обладает выраженным действием на b1-рецепторы (положительный инотропный эффект). Показания: необходимость инотропной поддержки на фоне сниженного сердечного выброса, кардиогенный или септический шок (в том числе у детей). Для увеличения или поддержания необходимого объема сердечного выброса в условиях ИВЛ. Вазопресин, левосимедан, сердечные гликозиды.

75.1. Вопрос. Планирование и особенности проведения клинических исследований в педиатрии по правилам Надлежащей клинической практики (GCP).

Ответ: Клиническое исследование: любое систематическое исследование медицинского продукта с участием людей в качестве субъектов (пациентов или здоровых добровольцев) с целью оценки его эффективности и безопасности. Клинические исследования: Фаза I фармакологические-токсикологические первые исследования у человека: здоровые добровольцы (искл. онко, СПИД, психич. заболевания), главная цель - безопасность и переносимость, возможность дальнейшего исследования, переносимость однократной дозы препарата, наибольшая переносимая доза, наименьшая эффективная доза , фармакокинетические параметры, фармакодинамические эффекты, нежелательные явления фармакокинетика у человека, фармакодинамика, связь доза/эффект, длительность эффекта, юридические проблемы (разрешение первого применения), этические проблемы (охрана определенных групп –

детей, беременных), дизайн - открытый, простой слепой, продолжительность 0,5-1год. Клинические исследования: фаза II первые контролируемые исследования, у больных (10 - 100 -300 пациентов), главная цель, установление эффективности, определение оптимальных режимов дозирования (фармакокинетика), оценка безопасности, фармакогенетика. Необходимые условия: наличие контрольной группы, существенно не отличающейся по составу и численности от основной больные опытной и контрольной групп должны быть одинаковыми по полу, возрасту, исходному фоновому лечению (желательно прекратить за 2-4 недели до КИ), группы формируются случайным образом путем использования таблиц случайных чисел (рандомизации) Клинические исследования: фаза III, 1000 – 3000 пациентов (до 10 000), исследуются характер и профиль нежелательных лекарственных реакций, изучаются клинически значимые лекарственные взаимодействия влияние возраста, сопутствующей патологии, особые группы больных (почечная недостаточность), двойные слепые контролируемые рандомизированные исследования задачи, доказательство эффективности и безопасности, демонстрация терапевтических преимуществ, фармакоэкономика и качество жизни, подтверждение любых взаимодействий с сопутствующими препаратами. Клинические исследования: фаза IV - после начала продажи препарата. Цель: получить более подробную информацию об эффективности и безопасности препарата, о различных лекарственных формах. Проследить длительное применение препарата у разных групп пациентов, при наличии факторов риска и т. д. Большое количество пациентов (позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся НЯ).

75.2 Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых при неотложных состояниях в детском возрасте - при шоках болевом, геморрагическом, токсико-инфекционном.

Ответ: Острое нарушение функции сердечно-сосудистой системы, выражающееся в значительном и системном нарушении доставки тканям кислорода и нутриентов, необходимых для нормального метаболизма. Оксигенотерапия. Сосудистый доступ. Восстановление объема жидкости. Мониторинг. Вспомогательные исследования. Фармакологическая терапия Консультации специалистов узкого профиля (по показаниям). В отличие от взрослых пациентов, в педиатрической практике понятие шока не определяется уровнем артериального давления, развитие шока возможно при нормальном, повышенном или пониженном артериальном давлении. Эпинефрин стимулирует β1 рецепторы, β2 рецепторы, α1 рецепторы. Приводит к вазоконстрикции, положительному инотропному эффекту с последующей вазодилятацией. Вводится в/м -амбулаторно, в/в в стационаре. Быстро разрушается при парентеральном введении. Метаболизируется COMT и MAO. Очень быстро развивается десенситизация к эпинефрину! Выводится почками. Показания Аллергические реакции немедленного типа (в том числе анафилактический шок) Астматический статус Асистолия на фоне АВ-блокады 3 степени Эпизоды полной АВ-блокады Остановка кровотечения (как вазоконстриктор). Протвопоказания: выраженная гиперчувствительность к эпинефрину и другим компонентам препарата. Шок неаллергического генеза (кардиогенный, травматический, геморрагический). Желудочковые аритмии. Гиповолемия. Легочная гипертензия. Норадреналин- стимулирует α1

рецепторы и β1 рецепторы. Приводит к вазоконстрикции, положительный инотропный эффект (небольшой). Эффекты развиваются через 2-3 минуты после введения. Период полувыведения- 1-2 мин. Показания быстрое восстановление артериального давления при остром его снижении. Противопоказания: выраженная гиперчувствительность к норэпинефрину и другим компонентам препарата; артериальная гипотензия, вызванная гиповолемией проведение плановой галотановой и циклопропановой общей анестезии (галотан и циклопропан повышают чувствительность адренорецепторов миокарда к катехоламинам. Введение на фоне галотана адреналина или норадреналина с целью повышения АД может привести к развитию фибрилляции желудочков) выраженная гипоксия и гиперкапния. Допамин стимулирует дофаминовые (D1 и D2) рецепторы в мозге, сосудах почек, брыжейки и коронарных артериях. Стимулирует β1 и β2 рецепторы. Стимулирует α1 рецепторы. Вызывает вазоконстрикцию, положительный инотропный эффект, вазодилатацию, ренальная вазодилатацию. Метаболизируется МАО и СОМТ (в печени, почках, плазме крови) Показания: шок различного генеза: кардиогенный, инфекционно-токсический, анафилактический, гиповолемический (после восстановления ОЦК), острая сердечно-сосудистая недостаточность, тяжелая артериальная гипотензия, выраженная гиперчувствительность к компонентам препарата;(в т.ч. к другим симпатомиметикам), тиреотоксикоз, феохромоцитома, совместное применение с ингибиторами МАО, желудочковые тахиаритмии, закрытоугольная глаукома. Добутамин: обладает выраженным действием на b1-рецепторы (положительный инотропный эффект). Показания: необходимость инотропной поддержки на фоне сниженного сердечного выброса, кардиогенный или септический шок (в том числе у детей). Для увеличения или поддержания необходимого объема сердечного выброса в условиях ИВЛ. Вазопресин, левосимедан, сердечные гликозиды.

76.1. Вопрос. Виды и фазы клинических исследований лекарственных средств.
Ответ: Клинические исследования: Фаза I фармакологические-токсикологические первые исследования у человека: здоровые добровольцы (искл. онко, СПИД, психич. заболевания), главная цель - безопасность и переносимость, возможность дальнейшего исследования, переносимость однократной дозы препарата, наибольшая переносимая доза, наименьшая эффективная доза , фармакокинетические параметры, фармакодинамические эффекты, нежелательные явления фармакокинетика у человека, фармакодинамика, связь доза/эффект, длительность эффекта, юридические проблемы (разрешение первого применения), этические проблемы (охрана определенных групп – детей, беременных), дизайн - открытый, простой слепой, продолжительность 0,5-1год. Клинические исследования: фаза II первые контролируемые исследования, у больных (10 - 100 -300 пациентов), главная цель, установление эффективности, определение оптимальных режимов дозирования (фармакокинетика), оценка безопасности, фармакогенетика. Необходимые условия: наличие контрольной группы, существенно не отличающейся по составу и численности от основной больные опытной и контрольной групп должны быть одинаковыми по полу, возрасту, исходному фоновому лечению (желательно прекратить за 2-4 недели до КИ),

группы формируются случайным образом путем использования таблиц случайных чисел (рандомизации) Клинические исследования: фаза III, 1000 – 3000 пациентов (до 10 000), исследуются характер и профиль нежелательных лекарственных реакций, изучаются клинически значимые лекарственные взаимодействия влияние возраста, сопутствующей патологии, особые группы больных (почечная недостаточность), двойные слепые контролируемые рандомизированные исследования задачи, доказательство эффективности и безопасности, демонстрация терапевтических преимуществ, фармакоэкономика и качество жизни, подтверждение любых взаимодействий с сопутствующими препаратами. Клинические исследования: фаза IV - после начала продажи препарата. Цель: получить более подробную информацию об эффективности и безопасности препарата, о различных лекарственных формах. Проследить длительное применение препарата у разных групп пациентов, при наличии факторов риска и т. д. Большое количество пациентов (позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся НЯ).

76.2. Вопрос. Клиническая фармакология антигистаминных и противоаллергических лекарственных средств, в том числе, применяемых в педиатрии.

Ответ: АГ препараты I поколения: дифенгидрамин, квифенадин, клемастин мебгидролин, прометазин, хлоропирамин, димитидин, азеластин. Антигистаминное действие (обратимая конкурентная блокада рецепторов гистамина Н1). Антихолинергическое действие (уменьшение экзокринной секреции, повышение вязкости секретов). Центральная холинолитическая активность (седативное и снотворное действие). Противопаркинсоническое действие. Блокада адренорецепторов (гипотензия). Местное анестезирующее действие. Блокада серотониновых рецепторов. Противопоказания Работа, требующая психической и двигательной активности, внимания Заболевания: бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и 12-типерстной кишки с пилородуоденальным стенозом, гиперплазия предстательной железы, задержка мочеиспускания, сердечно–сосудистые заболевания. Фармакологическая несовместимость со следующими препаратами: холинолитики, противосудорожные препараты, нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, средства для лечения паркинсонизма и диабета. Второе поколение: акривастин лоратадин терфенадин цетиризин эбастин. Преимущества препаратов II поколения. Высокая специфичность и высокое сродство к Н1-рецепторам. Быстрое начало действия. Достаточная продолжительность основного действия (до 24ч). Отсутствие блокады других типов рецепторов. Непроходимость через ГЭБ в терапевтических дозах. Отсутствие связи абсорбции с приемом пищи. Отсутствие тахифилаксии. Препараты III поколения дезлоратадин, норастемизол, фексофенадин. Активные метаболиты. Не влияют на величину интервала QT Отсутствие тахифилаксии Отсутствие седативного эффекта. Длительное действие.

77.1. Вопрос. Этические вопросы проведения клинических исследований в педиатрии по правилам Надлежащей клинической практики (GCP) (законодательство, комитеты по Этике, информированное согласие).

Ответ: перед проведением исследования нового ЛС у детей необходимо провести предшествующие КИ на взрослых с такой же патологией, получить информированное согласие родителей. Методологические проблемы. Меньший размер популяции больных (артриты, муковисцидоз). Большая гетерогенность популяции (субъективность диагностики, сложности при определении критериев отбора пациентов). Трудности в определении жестких конечных точек (смерть, определение качества жизни). Многие заболевания детского возраста не имеют аналогов у взрослых. Отличие воздействий различных вмешательств у детей от взрослых (фармакокинетика, побочные эффекты и т.д.)

Цели применения информированного согласия (ИС) в биомедицинских исследованиях. Этическая защита пациента. Обеспечить уважительное отношение к испытуемому как к автономной личности, которая вправе осуществлять свободный выбор и контролировать все процедуры или действия, осуществляемые в процессе научного исследования. Минимизировать возможность морального или материального ущерба, который может быть причинен пациенту вследствие недобросовестного лечения или экспериментирования. Создать условия, способствующие повышению чувства ответственности медицинских работников и исследователей за моральное и физическое благополучие испытуемых. Обязательные элементы информированного согласия. Исследование носит научный и экспериментальный характер. Указать цель научного исследования. Провести описание КИ включает: длительность участия, количество предполагаемых визитов, применяемые препараты, методы маскировки и рандомизации там, где это требуется. Описать виды лечения в ходе исследования и вероятность случайного распределения в каждую из групп), процедуры исследования, включая все инвазивные процедуры. Оценить прогнозируемый риск, связанный с проведением КИ, включая болевые ощущения, дискомфорт и любые другие реакции: риск, появившийся на стадии доклинического исследования риск от использования ЛС, выявленный клиническим опытом возможность существования неизвестного риска, который может проявиться в результате участия в КИ объяснение риска применения плацебо, если он имеется. Указать экспериментальные аспекты КИ. Указать возможность отказа от участия, как до начала, так и в процессе КИ без неблагоприятных последствий для пациента и изменения отношения к нему медицинского персонала. Уточнить обстоятельства, при которых участие испытуемого может быть независимо от его воли прервано (при несоблюдении пациентом протокола, исключение пациента в целях защиты его безопасности и т.д.). Разъяснить положение о том, что мониторы, аудиторы, представители ЭК и официальных инстанций получат доступ к медицинской документации с целью проверки правильности выполнения процедур КИ. Указать имена и телефоны контактных лиц, к которым пациент может обратиться по всем вопросам, связанным с КИ. Указать ответственность испытуемого. Объяснить объективно ожидаемую пользу. В случае отсутствия ожидаемой клинической выгоды для испытуемого он должен быть уведомлен об этом. Разъяснить о компенсации и/или лечение испытуемого в случае связанного с исследованием ущерба. Уточнить ожидаемая оплата испытуемым, если предполагается, ожидаемые расходы испытуемого, связанные с его участием в КИ, если

предполагаются. Убедить что верно утверждение, что записи, позволяющие идентифицировать испытуемого, будут храниться в тайне и не будут доступны общественности в рамках, установленных соответствующими законами. Разъяснить, что при публикации результатов КИ анонимность испытуемого будет сохранена. Утверждение, что испытуемый или его законный представитель будут своевременно ознакомлены с новой информацией, которая может повлиять на желание испытуемого продолжать участие в КИ. Примерное количество испытуемых в КИ.

77.2. Вопрос. Витамины, классификация. Витаминоподобные вещества, антивитамины. Применение.

Ответ: Витамины – низкомолекулярные биологически активные вещества разные по химическому строению должны поступать в малых количествах с пищей или синтезироваться в организме необходимы для биохимических реакций, обеспечивающих рост, выживание и размножение организма. К витаминам относятся 13 веществ, в том числе витамин D - в коже человека под действием ультрафиолетового света витамин К, В2, В5, В6, В7, В9 - бактериальной микрофлорой толстого кишечника витамин В3. Витаминоподобные вещества чрезвычайно сложные по структуре соединения животного и растительного происхождения, активность проявляется в дозах, значительно превышающих дозы витаминов. Усиливают активность витаминов и микроэлементов. Дефицит их не приводит к явно выраженным нарушениям в
организме. По биологическим функциям похожи на незаменимые вещества – аминокислоты, липиды, высшие жирные кислоты Поступают с пищей или синтезируются в организме Обладают небольшим анаболическим действием (ускоряют синтез белков) Могут использоваться только в виде растительных экстрактов, т.е. в природной форме Обладают низкой токсичностью, поэтому их поэтому их можно принимать длительно в качестве дополнительных средств к базисной терапии. К ним относятся Витамин В4 -донатор метильных групп для синтеза аминокислот, улучшает умственную деятельность, защищает печень от поражения (в т.ч. алкогольного), профилактика образования камней в желчном пузыре. Витамин В 8 (инозит, инозитол) Он участвует в в транспорте глюкозы и биосинтезе гликогена, в составе ферментов обмена веществ, в том числе жирового, профилактизирует ожирение и СД, антиоксидант. Синтезируется в организме Антивитамины - вещества, которые препятствуют использованию витаминов живой клеткой в результате разрушения витаминов превращения их в неактивные формы конкурентного взаимодействия с рецепторами (близки к витаминам по химическому строению). При попадании в организм включаются вместо витаминов в реакции обмена веществ, тормозят или нарушают нормальное течение обмена веществ. Это ведет к витаминной недостаточности несмотря на то, что соответствующий витамин поступает с пищей в достаточном количестве или синтезируется в самом организме. Антивитамины известны почти для всех витаминов. Большинство антивитаминов применяют как лекарственные средства со строго направленным действием на биохимические и физиологические процессы. Витамин D (кальциферол)- Циклосерин- Противотуберкулезный антибиотик широкого спектра действия, конкурентный

антагонист вит. D - нарушает синтез клеточной стенки. Витамин К варфарин. - непрямые антикоагулянты -противосвертывающее действие. Витамин В1- тиаминаза - Ферментный антагонист (в сырой рыбе, кофе) - катализирует гидролиз тиамина и приводит к распаду вит. В1. Образуется при кипячении кислых ягод и фруктов.

78.1. Вопрос. Информированное согласие в клиническом исследовании письменное и устное. Обязательные элементы информированного согласия.
Ответ: Цели применения информированного согласия (ИС) в биомедицинских исследованиях. Этическая защита пациента. Обеспечить уважительное отношение к испытуемому как к автономной личности, которая вправе осуществлять свободный выбор и контролировать все процедуры или действия, осуществляемые в процессе научного исследования. Минимизировать возможность морального или материального ущерба, который может быть причинен пациенту вследствие недобросовестного лечения или экспериментирования. Создать условия, способствующие повышению чувства ответственности медицинских работников и исследователей за моральное и физическое благополучие испытуемых. Обязательные элементы информированного согласия. Исследование носит научный и экспериментальный характер. Указать цель научного исследования. Провести описание КИ включает: длительность участия, количество предполагаемых визитов, применяемые препараты, методы маскировки и рандомизации там, где это требуется. Описать виды лечения в ходе исследования и вероятность случайного распределения в каждую из групп), процедуры исследования, включая все инвазивные процедуры. Оценить прогнозируемый риск, связанный с проведением КИ, включая болевые ощущения, дискомфорт и любые другие реакции: риск, появившийся на стадии доклинического исследования риск от использования ЛС, выявленный клиническим опытом возможность существования неизвестного риска, который может проявиться в результате участия в КИ объяснение риска применения плацебо, если он имеется. Указать экспериментальные аспекты КИ. Указать возможность отказа от участия, как до начала, так и в процессе КИ без неблагоприятных последствий для пациента и изменения отношения к нему медицинского персонала. Уточнить обстоятельства, при которых участие испытуемого может быть независимо от его воли прервано (при несоблюдении пациентом протокола, исключение пациента в целях защиты его безопасности и т.д.). Разъяснить положение о том, что мониторы, аудиторы, представители ЭК и официальных инстанций получат доступ к медицинской документации с целью проверки правильности выполнения процедур КИ. Указать имена и телефоны контактных лиц, к которым пациент может обратиться по всем вопросам, связанным с КИ. Указать ответственность испытуемого. Объяснить объективно ожидаемую пользу. В случае отсутствия ожидаемой клинической выгоды для испытуемого он должен быть уведомлен об этом. Разъяснить о компенсации и/или лечение испытуемого в случае связанного с исследованием ущерба. Уточнить ожидаемая оплата испытуемым, если предполагается, ожидаемые расходы испытуемого, связанные с его участием в КИ, если предполагаются. Убедить что верно утверждение, что записи, позволяющие идентифицировать испытуемого, будут храниться в тайне и не будут доступны

общественности в рамках, установленных соответствующими законами. Разъяснить, что при публикации результатов КИ анонимность испытуемого будет сохранена. Утверждение, что испытуемый или его законный представитель будут своевременно ознакомлены с новой информацией, которая может повлиять на желание испытуемого продолжать участие в КИ. Примерное количество испытуемых в КИ.

78.2. Вопрос. Влияние на плод наиболее часто назначаемых беременным витаминных препаратов (А, Д, Е, В6). Регламентация применения их у беременных и лактирующих женщин.

Ответ: Не рекомендовано ! здоровым беременным женщинам назначать витамины в качестве средств для улучшения исходов беременности и родов: витамин С, витамин D, витамин Е. Исключение: витамин В6 (пиридоксин) - возможно на ранних сроках беременности с целью облегчения тошноты и рвоты. Рекомендовано беременным женщинам в эндемичных областях назначение витамина А с целью профилактики ночной слепоты.

Витамин А: ретинол - готовый витамин А каротин - провитамин А (растительная форма) в печени превращается в вит. А в результате окислительного расщепления. В чистом виде ретинол нестабилен, поэтому производится в виде ретинола ацетата и ретинола пальмитата. Лучшие источники: рыбий жир и печень, сливочное масло, яичные желтки, икра, сливки, цельное молоко. Лечение авитаминоза А ксерофтальмия, пигментный ретинит, квашиоркор – тяжелая форма дистрофии у детей на фоне недостатка белковой пищи

Профилактика авитаминоза при высоком риске Его развития у новорожденных тотальная гастрэктомия, кистозный фиброз поджелудочной железы, тяжелая обструкция желчных путей, цирроз печени, синдром мальабсорбции, диарея, стеаторея, целиакия, спру, болезнь Крона, неполноценное, несбалансированное питание (в т.ч. парентеральное), быстрое похудание, тяжелая никотиновая зависимость, наркомания, алкоголизм, состояние длительного стресса, прием холестирамина, колестипола, минеральных масел и неомицина, гипертиреоз. Лечение заболеваний кожи: акне. При парентеральном введении - болезненность в месте введения, инфильтрация. Острая передозировка - через 6 ч после введения: у взрослых - сонливость, двоение в глазах, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, диарея, раздражительность, возбуждение, спутанность сознания, повышение внутричерепного давления, кровотечение из десен, сухость и изъязвление слизистой оболочки полости рта, шелушение губ, кожи (особенно ладоней) у детей грудного возраста - гидроцефалия, выпячивание родничка. Хроническая интоксикация: отсутствие аппетита, утомляемость, головная боль, раздражительность, желто-оранжевые пятна на подошвах, ладонях, в области носогубного треугольника, трещины и сухость кожи, губ, сухость слизистой полости рта, выпадение волос, гастралгия, рвота, поллакиурия, гепатотоксические явления, внутриглазная гипертензия, олигоменорея, боль в костях, гемолитическая анемия, судороги. Фетотоксические явления - пороки развития мочевыводящей системы, задержка

роста, раннее закрытие эпифизарных зон роста. Лечение при передозировке - отмена препарата и симптоматическое лечение. Дефицит витамина D во время

беременности ассоциирован с неблагоприятными исходами беременности, повышенным риском, преэклампсии, инфекций, преждевременных родов, кесарева сечения (в 4 раза), гестационного диабета. Тщательный контроль уровня витамина D3, Ca2+ и P в крови при приеме препаратов с колекальциферолом. Гиперкальциемия в период беременности может вызвать дефекты. Витамин Е: недостаточность витамина Е распространенное явление. При длительном проживании на загрязненной радиацией территории и при контакте с химическими токсинами. У недоношенных детей возможен тяжелый гиповитаминоз Е. Гиповитаминоз Е, сухость кожи, ломкость ногтей, снижение сексуального влечения и репродуктивной способности, нарушение точности движений, появление «неуклюжести» (накопление продуктов окисления и повреждение мозжечка); анемия (сокращение жизни эритроцитов, ускоренное их разрушение, снижение образования Нв); слабость мышц, повреждение кардиомиоцитов и миофибрилл.

Витамин В6 (пиридоксин) Регулирует белковый обмен при реакциях трансаминирования, переаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования, превращение одних аминокислот в другие, их метаболизм. Ускоряет обмен веществ, скорость энергетических процессов в клетках и их обновление: превращение дофамина в норадреналин, глутаминовую и аспарагиноввую к-ты в янтарную (обеспечивает молодость и активность организма). Обеспечивает каскад реакций цикла Кребса, в ходе которых углеводы преобразуются в АТФ. Необходим ребенку для нормального роста и гармоничного физического развития. Поддерживает иммунитет в результате регуляции синтеза белка. Участвует в синтезе инсулина. Регулирует функционирование ЦНС и периферической: реакций декарбоксилирования с образованием ГАМК (из глутаминовой к-ты) и серотонина (из триптофана) - основными тормозными медиаторами (при дефиците - возбуждение, экзальтация, судороги). Регуляция обмена Fe и синтеза Нв: увеличивает синтез белка сидерофилина, который осуществляет перенос Fe+3 из кишечника. Мясо, рыба, устрицы, молоко, печень трески и крупного рогатого скота, почки, сердце, яичный Синтезируется в организме микрофлорой кишечника. Гипо- и авитаминоз себорейный дерматоз лица, волосистой части головы, шеи, стоматит, хейлит и глоссит, угнетение настроения на фоне снижения умственной работоспособности, периферические полиневропатии - парестезии с постепенной утратой рефлексов у детей грудного возраста возможны судороги, задержка роста, анемия - чаще всего нормобластная гипохромная, возможно развитие и мегалобластной анемии.

79.1. Вопрос. Уязвимые группы пациентов в клиническом исследовании. Группы лиц, которые запрещено включать в клиническое исследование по законодательству РФ.

Ответ: Уязвимые группы испытуемых Уязвимый субъект -лицо, на готовность которого к участию в КИ может излишне влиять боязнь негативной реакции администрации в случае отказа от участия или ожидание обоснованной или не обоснованной выгоды, связанной с участием: Дети. Пациенты с нарушением психики и органов чувств, находящиеся под опекой или попечительством. Пациенты в бессознательном состоянии. Неизлечимые больные. Пожилые люди. Женщины репродуктивного возраста. Этнические меньшинства. Лица без определенного места жительства, беженцы. Запрещено проведение

клинических исследований лекарственных средств. Дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей. Женщины в период беременности или грудного вскармливания (за исключением КИ лекарственного средства, предназначенного для указанных женщин, при условии принятия всех мер по исключению вреда женщине и плоду). Военнослужащие, проходящие службу по призыву (сержанты, старшины, солдаты, матросы). Военнослужащие, проходящие службу по контракту (офицеры, сержанты, старшины, солдаты, матросы), за исключением проведения КИ лекарственного средства, специально разработанного для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов. Сотрудники правоохранительных органов. Лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы или находящиеся под стражей в следственных изоляторах

79.2. Вопрос. Классификация цитостатиков, иммунодепрессантов и иммуномодуляторов. Основные принципы протвоопухолевой терапии.

Ответ: Цитостатики и иммунодепрессанты — это гетерогенная группа препаратов, которые обладают антипролиферативной активностью, а также оказывают подавляющее действие на лимфоидную ткань в целом, либо на отдельные иммунокомпетентные клоны клеток. Классификация противоопухолевых препаратов: алкилирующие средства (циклофосфамид), растительные алкалоиды (винкристин), антиметаболиты (метотрексат), противоопухолевые антибиотики (доксорубицин), гормоны с цитостатическим действием (эстрогены), цитокины (интерфероны), моноклональные антитела (ритуксимаб), другие противоопухолевые средства (тпотекан). Механизм действия: угнетения деления клеток, угнетение митотической активности, усиление дифференцировки клеток. Основные принципы противоопухолевой терапии. Обязательный выбор ЛС соответственно его спектру противоопухолевого действия. Дозу для взрослых рассчитывают на 1 м^2 поверхности тела по номограмме, с учетом роста и массы тела пациента. Дозу для детей рассчитывать на 1 кг массы тела. Опухоли с быстрым ростом имеют более высокую чувствительность к противоопухолевым препаратам, чем растущие медленно. Эффективность находится в обратной пропорциональной зависимости от массы опухоли. Предыдущая химиотерапия или лекарственная терапия может снизить чувствительность опухоли к последующему курсу химиотерапии. Морфологические варианты одной и той же опухоли имеют различную чувствительность к химиотерапии. Для комбинированной химиотерапии необходимо подбирать ЛС, совпадающие по противоопухолевой активности, но различающиеся по механизму действия и проявлениям токсичности. Эффективность противоопухолевой химиотерапии зависит от возраста, состояния иммунитета, общего состояния больного. Общее состояние основной прогностический фактор. При большой массе опухоли, нарушении функций печени, почек, сердечно-сосудистой системы, химиотерапия может способствовать.

80.1. Вопрос. Критерии, по которым Этический комитет может освободить клиническое исследование от письменного документирования согласия у испытуемых.

Ответ: Когда Этический комитет может освободить КИ от письменного согласия испытуемых? Исключение ИС должно быть тщательно рассмотрено ЭК. Решение об отказе от ИС должно быть чётко прописано в протоколах заседания Этического Комитета

Критерии: 1. Когда основные риски связаны с нарушением конфиденциальности и когда документ о ИС является единственным письменным документом, связывающим испытуемого с исследованием (например, при изучении незаконного употребления наркотиков или сексуальных отклонений) 2. Когда необходимо скрыть часть информации от пациента для повышения достоверности результатов КИ. При первой удобной возможности необходимо испытуемым сообщить информацию об окончании их участия в КИ 3. При проведении ретроспективных исследований с изучением: официальных документов и источников, существовавших до начала, исследовательской программы, при условии, что в информированном согласии в амбулаторной, карте или в истории болезни имеется пункт о согласии пациента, ЛПУ, что он не возражает что его данные в последующем будут, использоваться в научной работе.

80.2. Вопрос. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваниях щитовидной железы с синдромом гипо- и гипертриреоза.

Ответ: Заболевания ЩЖ, протекающие с синдром тиреотоксикоза- антитиреоидные препараты. Тиамазол. Таблетки 5 мг, таблетки, покрытые оболочкой 5 мг. При легких и средних формах - по 5 мг 3-4 раза в день. При тяжелой форме – по 40-60 мг/сут в 3-4 приема, после улучшения состояния 5-20 мг/сут. Пропил тиоурацил. Таблетки 50 мг. Взрослым и детям старше 10 лет —по 75–100 мг/сут, поддерживающая доза — 25–150 мг/сут. Нарушают синтез гормонов щитовидной железы. Блокируют фермент пероксидазу, участвующую в йодировании тиронина в щитовидной железе с образованием монойодтиронина и дийодтиронина, а затем трийод- и тетрайодтиронина. Снижают внутреннюю секрецию Т 4. Снижают основной обмен. Ускоряют выведение из щитовидной железы йодидов. Повышают реципрокную активацию синтеза и выделени гипофизом ТТГ, что сопровождается некоторой гиперплазией щитовидной железы. При лечении тиреостатиками очень важно правильно и своевременно принимать препарат, а также регулярно проходить обследование. Уровень гормонов щитовидной железы. Морфологическая картина крови (клеточного состава крови). Уровень трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы. Действие этих препаратов прекращается сразу после отмены.

Заболевания ЩЖ, протекающие с синдром гипотиреоза- гормоны щитовидной железы: препараты йода, комбинированные препараты. Обязательные методы Исследования: ТТГ, свободный Т4. С целью выявления первичного врожденного гипотиреоза в педиатрии проводится обязательное скрининговое обследование новорожденных детей (на 4-5 день после рождения) с определением уровня ТТГ в сыворотке крови как показателя

гормонопродуцирующей функции щитовидной железы. Диагноз гипотиреоза подтверждается при повышенном уровне ТТГ у детей. Препараты L-тироксин, Эутирокс-Левотироксин. Всасывается преимущественно из верхнего отдела тонкой кишки. Абсорбируется до 80% от принятой дозы. Одновременный прием пищи снижает абсорбцию левотироксина. Связывается с белками сыворотки более чем на 99% (тироксинсвязывающим глобулином, тироксинсвязывающим преальбумином и альбумином). В различных тканях происходит монодейодирование примерно 80% левотироксина с образованием трийодтиронина (Т3) и неактивных продуктов. Метаболизируется главным образом в печени, почках, головном мозге и в мышцах. Небольшое количество препарата подвергается дезаминированию и декарбоксилированию, а также конъюгированию с серной и глюкуроновыми кислотами (в печени). Метаболиты выводятся с мочой и с желчью. Левотироксин – однократно в сутки внутрь утром натощак, по крайней мере за 30 мин до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. Показания: профилактика йоддефицитных состояний, лечение гипотиреоза. Противопоказания: гиперчувствительность к йоду, гиперфункция ЩЖ, герпетиформный дерматит, узловой зоб. Побочные эффекты: гипертиреоидное состояние (при дозах более 500 мкг/сутки) явления йодизма (лихорадка, акне, отек слюнных желез), аллергические реакции.

Ситуационные задачи для прохождения промежуточной аттестации

ЗАДАЧА № 1

Женщина, 40 лет, страдает артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа более 5 лет, принимает валсартан 80 мг 1 раз/сут, атенолол 50 мг 1 раз/сут, метформин 2000 мг/сутки. Обратилась к гинекологу в связи с отсутствием менструаций в течении 6 месяцев. По данным самоконтроля АД – 110-120/70-80 мм рт ст. При обследовании – УЗИ малого таза - беременность, гестационный срок – 24 недели, олигоамнион. Пациентка направлена к терапевту. ЭКГ – вариант нормы. По данным лабораторных исследований крови – нормохромная анемия легкой степени. Общий анализ мочи – микроальбуминурии нет. Рекомендовано отменить валсартан, атенолол и метформин. Продолжить контроль АД и уровня глюкозы капиллярной крови. На 31-й нед беременности диагностирована смерть плода. По данным патоморфологического исследования - у плода обнаружены гипоплазия легких, вдвое увеличенная масса почек; вес плаценты оказался в 2 раза ниже ожидаемого.

Вопрос 1. Какие антигипертензивные лекарственные препараты рекомендованы беременным для контроля АД?

Ответ: В соответствии с клиническими рекомендациями во время беременности для контроля АД препаратом первой линии рекомендован – метилдопа - агонист центральных альфа2 – адренорецепторов. Препаратом второй линии при плохой переносимости или недостаточной эффективности -

рекомендован дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов - нифедипин с медленным высвобождением активного вещества. Для контроля АД беременным с 12 недели может быть рекомендован селективный бета-адреноблокатор метопролол (метопролола сукцинат) или бисопролол.

Вопрос 2. Какие нежелательные лекарственные реакции возможны при приеме этих препаратов?

Ответ: При применении метилдопы у 22 % женщин отмечается непереносимость препарата (депрессия, седация, ортостатическая гипотензия), зарегистрированы редкие случаи гепатотоксичности. Прием нифедипина может сопровождаться появлением симптомов активации симпатико-адреналовой системы — головная боль, покраснение кожи, тахикардия, отеки. При длительном приеме возможно появление запоров

Вопрос 3. Какие лекарственные препараты могли быть причиной выявленных изменений у плода?

Ответ: Причиной выявленных изменений у плода был прием женщиной в первом и втором триместре – валсартана. Валсартан – антагонист рецепторов ангиотензина II – противопоказан для приема во время беременности. Также противопоказаны во время беременности ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. По данным клинических наблюдений длительный прием атенолола – селективный бета-адреноблокатор - повышал риск преждевременных родов (<37 недель), а также рождение недоношенных детей, в ряде стран запрещен для применения во время беременности.

ЗАДАЧА № 2

Женщина, 40 лет с артериальной гипертензией в течение последних двух лет принимает метопролола тартрат по 50 мг 2 раза в день с хорошей эффективностью и переноосимостью. При наступлении беременности (первой) продолжила прием метопролола тартрата в той же дозе, что позволило контролировать цифры АД в I и II триместре на уровне 110/70 мм. рт. ст. В III триместре беременности были отмечены неоднократные подъемы АД до 150/100 мм. рт. ст., в связи с чем доза метопролола тартрата была повышена до 150 мг/сутки. При осмотре – вес 72 кг (прибавка за 24 недели – 8 кг), периферических отеков нет. АД 110/70 ЧСС – 54 уд/мин. В лабораторных исследованиях – общий анализ мочи – белка нет.

Вопрос 1. Какие изменения фармакокинетики лекарственных средств (ЛС) могут отмечаться у беременных?

Ответ: Во время беременности может изменяться абсорбция лекарственных препаратов, замедляться пресистемный метаболизм, в III триместре беременности - увеличение объема распределения, снижение альбумина и ускорение почечного клиренса. Развитие осложнений во время беременности – развитие токсикоза первого триместра – приводит к снижению биодоступности принимаемых ЛС. При развитии внутрипеченочного холестаза может

изменяться также и метаболизм ЛС. В соответствии с клиническими рекомендациями во время беременности для контроля АД с 12 недели может быть рекомендован селективный бета-адреноблокатор метопролола сукцинат для приема однократно в сутки. Метопролол сукцинат – лекарственный препарат, имеющий более длительный период полувыведения по сравнению с меторопролом тартратом

Вопрос 2. Какие нежелательные лекарственные реакции возможны при приеме селективных бета-адреноблокаторов?

Ответ: При применении селективных бета-адреноблокаторов – возможны гипотензия, брадикардия, замедление атрио-вентрикулярной проводимости (удлинение интервала PQ). Редко – бронхоспазм.

Вопрос 3. Какие лекарственные препараты снижают риск преэклампсии у беременных высокого риска?

Ответ: Беременным высокого риска развития преэклампсии рекомендован с 12 недели по 36 неделю прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг вечером.

ЗАДАЧА № 3

Пациентка, 36 лет, получает варфарин (под контролем МНО), в анамнезе 6 лет – Врожденный порок сердца, двухстворчатый аортальный клапан. Протезирование аортального клапана механическим протезом – 5 лет назад. Принимала варфарин 2.5 мг/сутки. При обращении к гинекологу в связи с отсутствием менструаций выявлена беременность, гестационный срок – 20 недель. Варфарин был отменен. Назначен эноксапарин. Беременность закончилась преждевременными родами на 34 неделе - мальчик вес – 2500 г, рост – 45 см. Шкала Апгар 7/8. При осмотре – без особенностей нарушения развития.

Вопрос 1. Какие антикоагулянты рекомендованы для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с механическими клапанами сердца?

Ответ: Для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с механическим клапаном сердца необходим пожизненный прием антагониста витамина К – варфарина под контролем МНО. При наступлении беременности у женщины, принимающей варфарин в суточной дозе более 5 мг, необходимо перейти на подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина (НМГ) в лечебной дозе под контролем уровня анти Ха фактора. Во втором и третьем триместре возможно возращение к варфарину под контролем МНО, однако с 36 недели – необходим переход на НМГ.

Вопрос 2. Какие осложнения могут развиваться у плода при приеме матерью во время беременности варфарина?

Ответ: Варфарин антикоагулянт непрямого действия – антагонист витамина К - проходит через плацентарный барьер. Варфарин обладает тератогенным свойством, частота врождённых дефектов у детей зависит от суточной дозы

варфарина и периода, когда его принимала беременная. Прием в течение первого триместра может привести к развитию фетального варфаринового синдрома. При варфариновой эмбриопатии отмечается развитие скелетных дефектов, в том числе носовую гипоплазию, опущение или сужение спинки носа, сколиоз и кальцификацию в позвоночнике, бедренной и пяточной костях, брахидактилия (необычайно короткие пальцы рук и ног) или слаборазвитые конечности. Применение варфарина во втором и третьем триместрах гораздо реже приводит к возникновению врождённых дефектов, однако могут возникать расстройства ЦНС, в том числе, эпилептические припадки и дефекты глаз.

Вопрос 3. Как оценить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии?

Ответ: Для оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии необходимо контролировать клинические признаки, лабораторные параметры. В ряде случаев необходимы инструментальные методы (например, УЗИ). Для подбора безопасной и эффективной дозы варфарина оценивают уровень МНО. Контроль низкомолекулярного гепарина (НМГ) в лечебной дозе под контролем уровня анти Ха фактора.

ЗАДАЧА № 4

В дородовом отделении повторно находится беременная 21 года. Срок гестации 27 недель. Жалобы на головокружение, слабость, утомляемость. Первые роды 1,5 года назад осложнились задержкой частей плаценты и кровотечением в раннем послеродовом периоде. Объективно: рост 163 см, вес 56 кг. Кожа бледная. Пульс 90 уд/мин, ритмичный. АД 95/60 - 100/60 мм .рт. ст. ЭКГ – синусовая тахикардия. Матка вне тонуса, соответствует сроку гестации. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 136 уд/мин.

Клинический анализ крови: Нв – 82 г/л, цветовой показатель - 0,71, гематокрит - 29%, эритроциты – 3,5 $x10^{12}$/л, лейкоциты − 5,2 $x10^{9}$/л, эозинофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 74%, палочкоядерные нейтрофилы – 3%, лимфоциты – 18%, моноциты – 3%, гипохромия эритроцитов, пойкилоцитоз. Общий анализ мочи без патологических изменений.

Диагноз предварительный: Гипохромная анемия средней степени тяжести, неуточненной этиологии

Вопрос 1. Принципы фармакотерапии лечения больных с анемией

Ответ: Тактика фармакотерапии больного с синдромом анемии зависит от уровня гемоглобина, возраста пациента и этиологии заболевания. Пациентам с анемией тяжелой степени и пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией необходимо проведение гемотрансфузионной терапии по индивидуальным показаниям. Для восполнения дефицита железа – показан прием пероральных препаратов двухвалентного железа или пероральных

препаратов трехвалентного железа. При плохой переносимости или сниженной биодоступности пероральных препаратов рекомендовано назначение препаратов трехвалентного железа парентерально (внутривенно, реже внутримышечно). Дозы препаратов железа и длительность лечения рассчитывают индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента, степени дефицита железа, лекарственной формы и терапевтического плана лечения. При наличии дефицита эритропоэтина, витамина В12, фолиевой кислоты – заместительная терапия.

Вопрос 2. Контроль эффективности и длительность лечения больных с железодефицитной анемией

Ответ: На фоне ферротерапии на 5-6 день уменьшается выраженность клинических проявлений гипоксического и сидеропенического синдромов. Необходим мониторинг показателей гемограммы и сывороточных показателей обмена железа (ферритин, ОЖСС и трансферрин). Контроль лабораторных параметров: через 8-12 дней - повышение уровня ретикулоцитов, через 2,5 - 3 недели – повышение гемоглобина, эритроцитов, цветного показателя или эритроцитарных индексов, через 4 недели - нормализация сывороточных показателей обмена железа. Далее ежемесячный контроль уровня гемоглобина.

Вопрос 3. Какие нежелательные реакции возможны на фоне терапии препаратами железа (ферротерапии)?

Ответ: Примерно у 20% пациентов на фоне лечения пероральными препаратами железа могут отмечаться нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе: тошнота, ощущение дискомфорта в эпигастральной области, понос или запор, выраженный металлический привкус; окрашивание эмали зубов и десен. При парентеральном введении – крайне редко анафилактическая реакция. Бесконтрольный прем препаратов двухвалентного железа – риск передозировки и отравления.

ЗАДАЧА № 5

В дородовом отделении находится пациентка 23 лет, срок беременности 38–39 недель.

В анамнезе одни роды. В связи с заболеванием сердца (ревматический митральный порок) 3 года назад пациентка перенесла операцию митральной комиссуротомии с хорошим исходом. За 6 месяцев до настоящей беременности перенесла обострение ревмокардита.

Жалобы при поступлении на одышку и сердцебиение.

Объективно: рост 160 см, вес 63,5 кг. Кожные покровы нормальной окраски, акроцианоз, небольшие отеки ног. ЧСС в покое - 96 уд/мин, АД - 100/70 мм рт ст, ЧД - 21 в мин. Тоны сердца приглушены, на верхушке и в точке Боткина систолический и диастолический шумы, акцент II тона на легочной артерии. В легких дыхание жесткое, в нижних отделах влажные хрипы в незначительном

количестве. Печень пальпировать не удается из-за высокого стояния матки.
Проводимая терапия в течение недели не улучшила состояния: сохраняется одышка при ходьбе, сердцебиение.
Диагноз: Ревматизм. Рестеноз левого атриовентрикулярного отверстия, недостаточность митрального клапана. ХСН 2 ФК. Легочная гипертензия.
Вопрос 1. Основные задачи лечения больных с хронической сердечной недостаточностью?
Ответ: Основные задачи лечения больных с хронической сердечной недостаточностью: уменьшение симптомов ХСН, улучшение качества жизни, снижение частоты госпитализаций и улучшение прогноза
Вопрос 2. Какие группы лекарственных средств рекомендованы для лечения больных с сердечной недостаточностью?
Ответ: Для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью рекомендуются алгоритмы фармакотерапии с учетом этиологии заболевания, сопутствующей патологии и фенотипа пациента, уточнённого по результатам измерения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Всем пациентам с симптомной ХСН и сниженной ФВЛЖ (≤40%) рекомендована комбинированная четырехкомпонентная терапия с индивидуальным подбором режима дозирования (максимально переносимые дозы), в том числе (1) ингибитор АПФ или ингибиторы рецепторов ангиотензина II и неприлизина (валсартан+сакубитрил), (2) бета-адреноблокатор, (3) антагониста альдостерона, (4) ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (дапаглифлозин/эмпаглифлозин). При наличии отечного синдрома – дополнительно петлевой и/ или тиазидный диуретик. При наличии у пациента тяжелой сердечной недостаточности в сочетании с наклонностью к гипотонии рекомендован дигоксин 0,125-0,25мг/сутки под контролем концентрации дигоксина в крови. В случае высокого риска ТЭО – антикоагулянты
Вопрос 3. Какие лекарственные средства для лечения ХСН противопоказаны беременной женщине?
Ответ: Беременным женщинам с сердечной недостаточностью противопоказаны ингибиторы АПФ, ингибиторы рецепторов ангиотензина II и неприлизина (валсартан+сакубитрил), антагонисты альдостерона, петлевые и тиазидные диуретики, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа.

ЗАДАЧА № 6
В дородовое отделение поступила впервые родящая беременная 38 лет. Срок гестации - 35 недель. Жалобы на жажду, одышку, отеки ног, частое мочеиспускание.
В анамнезе жизни – наблюдается у эндокринолога в течение 4 лет по поводу СД II типа. Известно, что до наступления беременности получала метформин по поводу СД II типа. В период беременности метформин отменен,

рекомендовано строгое соблюдение диеты, регулярный самоконтроль уровня глюкозы.

Объективно: рост 165 см, вес 92 кг. При осмотре пастозность голеней. АД 120/80 мм рт ст. Размеры таза нормальные. Высота стояния дна матки 44 см, окружность живота 106 см. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 140 ударов в минуту, слева ниже пупка.

Глюкоза натощак 7,4 ммоль/л, HbA 6,8 %.

Вопрос 1. Какие группы лекарственных препаратов противопоказаны для лечения беременных с сахарным диабетом II типа?

Ответ: Для лечения беременных с СД 2 типа противопоказаны прооизводные сульфанил мочевины, глиниды, бигуаниды, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы (ДПП)-4 типа или глиптины, ингибиторы альфа-глюкозидаз, тиазолидиндионы, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида–1 (арГПП-1). Прием метформина в ранние сроки беременности не является показанием к прерыванию беременности.

Вопрос 2. Показания для проведения инсулинотерапии у беременных?

Ответ: Инсулинотерапия показана беременным с гестационным диабетом при невозможности достижения целевых показателей гликемии (два и более нецелевых значений гликемии) при соблюдении рекомендаций по диетотерапии и физической активности в течение 1–2 недель. Продолжение инсулинотерапии показано всем беременным с СД 1 типа. Подбор базисно-болюсной инсулинотерапии показан всем беременным с СД 2 типа после отмены пероральных сахароснижающих препаратов для достижения компенсации углеводного обмена

Вопрос 3. Безопасность применения метформина?

Ответ: На фоне приема метформина могут отмечаться нежелательные реакции со стороны ЖКТ – металлический привкус, тошнота, вздутие живота, диарея. Риск развития гипо гликемии – очень низкий. Развитие лактат-ацидоза – крайне редко, среди факторов риска острое почечное повреждение, в том числе лекарственное. Длительное применение метформина приводит к развитию В12 – дефицитной анемии.

ЗАДАЧА № 7

Женщина, 27 лет, 20 сутки после родов, кормит ребенка грудью. В течение последних суток беспокоит кашель с мокротой слизистого характера в незначительном количестве, повышение температуры до 38,2° С. В анамнезе жизни – курение с 18 лет, хронический обструктивный бронхит.

При осмотре: аускультативно над легкими рассеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы. ЧД − 18 в 1 минуту. ЧСС − 90 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Молочные железы без особенностей.

Общий анализ крови: Hb − 115 г/л, эритроциты − 4,8х10^{12}/л, лейкоциты − 9,2х10^{9}/л, палочкоядерные нейтрофилы − 7%, сегментоядерные нейтрофилы − 46%, эозинофилы − 3%, лимфоциты − 40%, моноциты − 4%, СОЭ − 10 мм/час.
В связи с обострением хронического бронхита терапевтом назначен амоксициллин перорально 500 мг 2 раза/сут.

Вопрос 1. Оцените рациональность тактики фармакотерапии, есть показания для антибактериальной терапии в этой ситуации?

Ответ: Показаний для антибактериальной терапии нет, принимая во внимание анамнез заболевания, жалобы, характер мокроты и результаты лабораторных исследований. Антибактериальная терапия показана в случае гнойного характера мокроты, повышения уровня лейкоцитов более 10-12 х10^{9}/л и/или палочкоядерных лейкоцитов более 10%, СРБ более 20 мг/л. В случае выраженной системной воспалительной реакции (СРБ более 100 мг/л) необходимо исключение пневмонии. При наличии показаний для антибактериальной терапии режим дозирования следует выбрать с учетом актуальных клинических рекомендаций. Пациентке необходимы рекомендации по выбору симптоматической терапии (жаропонижающие и бронхолитические лекарственные средства).

Вопрос 2. Какие жаропонижающие лекарственные средства безопасны для приема во время грудного вскармливания?

Ответ: Препаратами выбора являются ибупрофен или парацетамол, поскольку указанные ЛС проникают в грудное молоко в концентрациях, которые безопасны для новорожденного ребенка.

Вопрос 3. Какие группы лекарственных препаратов могут быть рекомендованы дополнительно?

Ответ: Для симптоматической терапии рекомендовано ингаляционное применение через небулайзер - короткодействующих β2-агонистов (КДБА) в монотерапии или в сочетании с короткодействующим холиноблокатором (ипратропия бромида). Прием ингибиторов фосфодиэстеразы (аминофиллинов) – противопоказан. Рекомендуется назначение муколитиков – ацетилцистеин. При тяжелом обострении и снижении показателей ОФВ1 менее 50% -короткий курс системных глюкокортикостероидов.

ЗАДАЧА № 8

У доношенного здорового новорожденного мальчика, находящегося на грудном вскармливании (ГВ), на 7 день жизни появились сонливость и снижение аппетита. На 11-й день педиатр отметил снижение веса до уровня при рождении. На 12-й день кожа посерела, потребление материнского молока резко снизилось. На 13й день – цианоз кожных покровов, дыхание отсутствует. Сердечно-легочная реанимация без эффекта. При вскрытии отклонений не обнаружено. Концентрация в крови морфина (метаболита кодеина) 70 нг/мл.

Для новорожденных детей, находящихся на ГВ безопасный диапазон морфина 0 – 2,2 нг/мл. Концентрация морфина в сцеженном молоке 87 нг/мл. Известно, что мать ребенка в послеродовом периоде по назначению врача для купирования болевого синдрома (эпизиотомия) принимала первые 2 дня кодеин 60 мг/сут и парацетамол 1000 мг/сут, затем из-за побочных эффектов (сонливость и запоры) дозу уменьшила в 2 раза, продолжительность приема препаратов – 2 недели. Была обнаружена концентрация морфина 87 нг/мл. Типичный диапазон концентраций морфина в молоке после повторного приема кодеина 60 мг каждые 6 часов со стороны матери составляет 1,9–20,5 нг/мл.
Для выяснения причины летального исхода было проведено генотипирование CYP2D6. Мать была гетерозиготной по CYP2D6 с дубликацией генов CYP2D6 * 2 × 2, что является вариантом сверхбыстрого метаболизма.

Вопрос 1. Значение фармакогенетических тестов для выбора эффективной и безопасной терапии. Привести пример.

Ответ: Фармакогенетика - раздел клинической фармакологии, изучающий влияние отдельных генов на ответ организма в целом на лекарственное средство. Цель фармакогенетических исследований – персонализированный подбор фармакотерапии на основании определения полиморфизма генов, определяющих фармакодинамику и фармакокинетику лекарственного средства. Генетический полиморфизм приводит к изменению активности того или иного изофермента метаболизма, белка транспортера. Кроме того, полиморфизм генов рецепторов или ферментов, которые являются мишенью для действия лекарственных средств, может быть причиной недостаточной эффективности терапии. Пример, фармакогенетическое исследование для подбора режима дозирования варфарина

Вопрос 2. Какие генотипы метаболизма лекарственных средств выделяют по результатам фармакогенетических исследований?

Ответ: Выделяют нормальный, сверхбыстрый и медленный генотипы метаболизма. В этой клинической ситуации генотип сверхбыстрого метаболизма привел к повышенному образованию морфина из кодеина, что объясняет появление сонливости и запора при приеме начальных доз анальгетика.

Вопрос 3. Какие анальгетики безопасны матерям и их новорожденным, находящихся на грудном вскармливании ?

Ответ: Препаратами выбора для обезболивания являются ибупрофен или парацетамол, поскольку указанные ЛС проникают в грудное молоко в концентрациях, которые безопасны для новорожденного ребенка

ЗАДАЧА №9

Мальчик, 6 лет, госпитализирован в отделение интенсивной терапии с жалобами на кашель с мокротой и головную боль. Экспресс-тесты на респираторные вирусы – отрицательные.

Заболел остро после переохлаждения, появились сухой болезненный кашель и головная боль, повысилась температура до 38,9° С. При осмотре: состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, с «мраморным» рисунком. Слизистые полости рта чистые, суховатые. Задняя стенка глотки умеренно гиперемирована. Дыхание кряхтящее, ЧД − 36 в 1 минуту. Грудная клетка вздута, левая половина отстает в дыхании. Слева, в нижних отделах определяется область притупления перкуторного звука. Аускультативно дыхание жесткое, над областью притупления - ослабленное, выслушиваются единичные крепитирующие хрипы. Тоны сердца громкие, шумов нет, ЧСС − 120 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Общий анализ крови: Hb − 117 г/л, лейкоциты − 15,2х10^9/л, палочкоядерные нейтрофилы − 9%, сегментоядерные нейтрофилы − 59%, эозинофилы − 2%, лимфоциты − 21%, моноциты − 9%, СОЭ − 32 мм/час. Биохимический анализ крови: общий белок 70 г/л, альбумин 42 г/л, креатинин 92 мкмоль/л, АСТ 10 ед/л, АЛТ 15 ед/л, СРБ – 100 мг/дл.

Рентгенография органов грудной клетки: интенсивное затемнение в области VIII и IX сегментов левого легкого.

Клинический диагноз: Внебольничная пневмония слева, тяжелое течение.

Вопрос 1. Тактика антибактериальной терапии у больного с внебольничной пневмонией тяжелого течения?

Ответ: Пациентам с тяжелой внебольничной пневмонией показана антибактериальная терапия с учетом возможных респираторных патогенов, аллергологического анамнеза, факторов риска резистентной флоры и с учетом возможных нарушений функции печени и почек. Препаратами первой линии являются парентеральные аминопенициллины или цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим или цефтриаксон) с макролидом. В резерве – линкозамиды, доксициклин, ванкомицин и левофлоксацин.

Вопрос 2. Какие исследования необходимо провести для уточнения этиологии заболевания?

Ответ: Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность с определением чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам (забор крови должен быть осуществлен до начала антибактериальной терапии). Возможно проведение серологических тестов при подозрении на атипичный патоген, молекулярно-генетические исследования мокроты для выявления микобактериозов. При наличии выпота в плевральную полость и получения пунктата рекомендуется проведение микроскопии с окраской по Граму, культуральные и молекулярно-генетические тесты.

Вопрос 3. Каковы критерии оценки эффективности антибактериальной терапии?

Ответ: При правильно назначенной антибактериальной терапии пневмонии через 24—48 часов наступает клиническое и лабораторное улучшение: температура тела снижается до значений ниже 38,0 °С, появляется аппетит, снижается уровень воспалительных маркеров крови. При деструктивных пневмониях такой эффект может наступить позже — через 72—96 часов. Критерием эффективности АБТ - регресс клинических симптомов (стойкое снижение температуры тела до 37,2°С или ее нормализация в течение не менее 2 сут; отсутствие признаков интоксикации, отсутствие дыхательной недостаточности; явная тенденция к нормализации общего анализа крови – лейкоциты <10 × 109/л, нейтрофилы <80%, палочкоядерные<6%).

ЗАДАЧА №10

Мальчик, 4 лет. Родители обратились к врачу с жалобами на длительный кашель у ребенка с трудно отделяемой мокротой после перенесенной ОРВИ.

С 3,5 лет посещает детский сад, часто болеет ОРВИ, которые сопровождаются кашлем продолжительностью до 3-5 недель. Заболевание началось 10 дней назад с повышения температуры, головной боли, отделяемого из носа, сухого кашля, который через несколько дней стал влажным, усиливается по утрам. Симптоматическое лечение (микстура от кашля) облегчения не приносит. Семейный анамнез: у матери ребенка − пищевая и лекарственная аллергия, отец практически здоров, много курит.

При осмотре: состояние ребенка средней тяжести. Дыхание через нос свободное. Кашель с трудноотделяемой мокротой слизистого вязкого характера. Температура тела 36,7° С. Над легкими перкуторно легочный звук с небольшим коробочным оттенком. Аускультативно на фоне удлиненного выдоха рассеянные сухие свистящие хрипы. ЧД − 28 в 1 минуту. Границы сердца в пределах нормы. Аускультативно – ритм правильный, шумов нет. ЧСС − 110 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 1,5 см из-под правого края реберной дуги.

Общий анализ крови: Hb − 120 г/л, эритроциты − 5,1х10^{12}/л, лейкоциты − 4,9х10^{9}/л, палочкоядерные нейтрофилы − 2%, сегментоядерные нейтрофилы − 48%, эозинофилы − 3%, лимфоциты − 38%, моноциты − 9%, СОЭ − 6 мм/час.

Рентгенография грудной клетки: усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента и перибронхиальных изменений, незначительная эмфизематозность легочной ткани.

Диагноз: Острый обструктивный бронхит.

Вопрос 1. Какие лекарственные препараты показаны для лечения ребенка?

Ответ: В зависимости от выраженности степени бронхиальной обструкции рекомендованы: ингаляционные β2-агонисты или комбинированные препараты (β2-агонист + холинолитик). Учитывая характер мокроты, назначение муколитика пер ос (ацетилцистеин). В случае сохраняющихся симптомов или

при повторном их появлении после отмены β2-агонистов рекомендовано назначение ингаляционных кортикостероидов (ИГКС).

Вопрос 2. Уточните особенности ингаляционного применения бронхолитиков и глюкокортикостероидов.

Ответ: Ингаляционная терапия проводится через небулайзер, добавляя к препарату раствор натрия хлорида, или в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) со спейсером с соответствующей лицевой маской или мундштуком. Режим дозирования зависит от возраста и веса ребенка. Длительность терапии – 3-5 дней.

Вопрос 3. Какие нежелательные реакции возможны при передозировке β2-агонистов?

Ответ: При ингаляционном применении сальбутамола часть препарата абсорбируется в дыхательных путях, часть в желудочно-кишечном тракте с последующим пресистемным метаболизмом. Передозировка может привести к увеличению концентрации препарата в крови и появлению таких симптомов, как тремор, беспокойство у детей 2-6 лет, бессонница у детей старше 6 лет.

ЗАДАЧА №11

Мальчик, 10 месяцев, осмотрен педиатром в приемном отделении стационара по поводу повышения температуры и кашля.

Из анамнеза известно, что болен в течение 3 дней. Мать отметила появление у ребенка заложенности носа, обильного отделяемого из носа слизистого характера, редкого кашля, повышения температуры до 38,9°С, что сопровождалось вялостью, беспокойным сном и снижением аппетита.

При осмотре педиатром обнаружена бледность кожных покровов, тахикардия до 130 уд/мин. Соотношение пульса к числу дыханий - 3:1. тахипноэ до 50 в минуту, мелкопузырчатые хрипы в легких с обеих сторон Над легкими выслушивались сухие свистящие хрипы по всем полям. Перкуторно - определяется коробочный оттенок звука. SpO -92- 93%. Начата оксигенотерапия увлажненным кислородом.

Общий анализ крови: Hb − 118 г/л, эритроциты − 4,5x10^{12}/л, лейкоциты − 6x10^{9}/л, палочкоядерные нейтрофилы − 4%, сегментоядерные нейтрофилы − 52%, эозинофилы − 1%, лимфоциты − 36%, моноциты − 7%, СОЭ – 9 мм/час.

На рентгенограмме грудной клетки повышенная прозрачность легочных полей, низкое стояние диафрагмы, усиление прикорневого и легочного рисунка. Очаговых и инфильтративных теней нет.

Диагноз: Острый бронхиолит.

Вопрос 1. Какие лекарственные средства могут быть рекомендованы?

Ответ: Основной задачей терапии бронхиолита является купирование дыхательной недостаточности. Рекомендуется обеспечить проходимость верхних дыхательных путей с помощью коротких курсов деконгестантов, возможно использование назальных аспираторов. Рекомендуется обеспечить

ребенку с бронхиолитом адекватную гидратацию. Основной путь – пероральный. В случае невозможности проведения оральной гидратации следует вводить жидкость через назогастральный зонд или внутривенно. При невозможности выпаивания, а также при эксикозе II-III степени необходима парентеральная регидратация - 0,9% раствор натрия хлорида или раствор натрия хлорида раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид]. Объем внутривенных инфузий не более 20 мл/кг/сутки. Возможно применение жаропонижающих ЛС

Вопрос 2. Уточните необходимость ингаляционной бронхолитической терапии.

Ответ: Рутинное использование при бронхиолите у детей ингаляций β - агонистов короткого действия и/или глюкокортикостероидов не рекомендуется. Однако учитывая аускультативную картину, возможно назначение бронхолитика. Получение эффекта от ингаляции β_2 -агониста короткого действия через 20 минут (рост SpO , уменьшение частоты дыхательных движений (ЧДД) на 10-15 в 1 минуту, снижение интенсивности свистящих хрипов, уменьшение втяжений межреберий) облегчение дыхания, оправдывает продолжение ингаляционной терапии. При отсутствии эффекта – проведение ингаляции прекращают

Вопрос 3. Уточните необходимость антимикробной терапии.

Ответ: Антибактериальная терапия при остром бронхиолите не показана, учитывая данные лабораторные и рентгенологические. Исключением является серьезные подозрения на бактериальную инфекцию и невозможность ее исключения на данный момент. Рутинное использование противовирусных средств не рекомендуется.

ЗАДАЧА №12

Мальчик, 7 лет, поступил в больницу с жалобами на приступообразный кашель, свистящее дыхание, одышку.

Период новорожденности протекал без особенностей. На искусственном вскармливании с 4 месяцев. С 5 месяцев - атопический дерматит. В 3 года во время ОРВИ возник приступ удушья, купирован ингаляцией сальбутамола. В дальнейшем приступы повторялись 1 раз в 3-4 месяца, были связаны либо с ОРВИ, либо с употреблением в пищу шоколада, цитрусовых. Семейный анамнез: у отца и деда по отцовской линии − бронхиальная астма, у матери − экзема. Заболел 5 дней назад. На фоне очередного ОРВИ с температурой до 38,2°С появились приступообразный кашель, одышка, направлен на стационарное лечение.

Температура 36,7°С, дыхание свистящее с удлиненным выдохом. ЧД − 32 в 1/мин. Слизистая зева слегка гиперемирована, зернистая. Грудная клетка вздута, над легкими перкуторный звук с коробочным оттенком, с обеих сторон

выслушиваются свистящие сухие и влажные хрипы. Тоны сердца слегка приглушены. ЧСС − 88 уд/мин.

Общ. анализ крови: Hb − 120 г/л, эритроциты − $4{,}6x10^{12}$, лейкоциты − $4{,}8x10^{9}$/л, п/я нейтрофилы − 3%, с/я нейтрофилы − 51%, эоз.- 8%, лимф.- 28%, мон.- 10%, СОЭ − 5 мм/час.

Рентгенограмма грудной клетки: легочные поля прозрачные, усиление бронхолегочного рисунка в прикорневых зонах.

Диагноз: Бронхиальная астма, атопическая, лёгкое персистирующее течение, обострение, ДН I степени.

Вопрос 1. Какие лекарственные средства необходимо назначить при обострении бронхиальной астмы?

Ответ: При обострении легком или средней тяжести назначается КДБА (сальбутамол) через небулайзер или через спейсер в течение 1 часа 3 раза с интервалом 20 мин до улучшения состояния, далее 3- 4 раза в день. Альтернативный вариант КДБА (фенотерол) + ипратропия бромид по схеме 3 ингаляции в течение 1 часа, далее 3-4 раза/день. Далее бронхолитики назначают каждые 4-6 часов, до исчезновения симптомов, обычно 1-7 дней. Если симптомы сохраняются в течение 1-2 часов-добавляют иГКС (будесонид суспензию 2 р/день). При среднетяжелом/тяжелом обострении назначают системные ГКС..

Вопрос 2. Какие глюкокортикоидные препараты применяются у больных бронхиальной астмой в качестве базисной противовоспалительной терапии?

Ответ: При легком течении терапия монопрепаратамии ГКС в низких и средних дозах, при недостаточно контролируемом течении комбинация ИГКС + ДДБА (будесонид + формотерол с 6 лет, флутиказон пропионат+ сальметерол с 4 лет). При сохранении симптомов на фоне терапии рекомендуется увеличение дозы ИГКС до максимальной в сочетании с ДДБА или добавление антагонистов лейкотриеновых рецепторов

Вопрос 3. Безопасность антагонистов лейкотриеновых рецепторов?

Ответ: Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) рекомендованы как контролирующие препараты принимаются регулярно, ежедневно, длительно с целью поддержания контроля БА и снижение риска обострений контроля. Монтелукаст при длительном приеме может быть причиной головной боли. По данным пострегистрационных исследований монтелукаст был причиной изменения поведения у подростков, в том числе с попытками суицида.

ЗАДАЧА №13

Ребенок 5 лет поступил в больницу с жалобами на отеки, редкое мочеиспускание.

Заболел в 2 года, появились распространенные отеки на лице, конечностях,

туловище. Госпитализирован по месту жительства, лечение преднизолоном было эффективно, переведен на поддерживающую дозу. Настоящее обострение после перенесенной ОРВИ.

При поступлении: распространенные отеки на лице, туловище, конечностях, свободная жидкость в брюшной полости. Экзогенный гиперкортицизм: лунообразное лицо, ожирение в области грудной клетки, стрии на коже живота. Над легкими рассеянные разнокалиберные хрипы. Тоны сердца приглушены. ЧСС – 128 уд/мин. АД – 100/60 мм рт. ст. Живот резко увеличен в объеме, выражены симптомы асцита. Печень + 4 см из-под реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Общий анализ крови: Hb − 120 г/л, эритроциты − $4{,}2x10^{12}$/л, лейкоциты − $6{,}5x10^{9}$/л, п/я нейтрофилы − 2%, с/я нейтрофилы − 70%, эозинофилы − 1%, лимфоциты − 20%, моноциты − 7%, СОЭ − 38 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет − соломенно-желтый, реакция – кислая, белок – 3,3 г/л, лейкоциты – 1-2 в п/з, эритроциты – отсутствуют.

Биохимический анализ крови: общий белок – 49 г/л, альбумины – 50,1%, глобулины: альфа1 – 3,7%, альфа2 – 12%, бета – 9,9%, гамма – 24,3%, холестерин – 12,37 ммоль/л, мочевина – 6,4 ммоль/л, креатинин – 1,0 мг%. Клиренс креатинина: 134 мл/мин.

Диагноз: Хронический нефротический синдром (хронический гломерулонефрит, нефротическая форма), обострение.

Вопрос 1. Какие основные показания для терапии системными глюкокортикостероидов?

Ответ: Заместительная терапия ГКС при острой или хронической надпочечниковой недостаточности. Фармакодинамическая ГКС-терапии для противовоспалительного, противоотечного, противоаллергического, иммуносупрессивного и противошокового действия. Блокирующая терапия у пациентов с адреногенитальным синдромом или в случае тиреотоксического криза.

Вопрос 2. Какие осложнения глюкокортикоидной терапии возможны в этой клинической ситуации?

Ответ: В этой клинической ситуации на фоне длительной терапии системными ГКС у пациента отмечены признаки экзогенного гиперкортицизма. Возможно развитие саркопении, остеопении, стероидного диабета, склонность к инфекционным заболеваниям.

Вопрос 3. Как должна осуществляться отмена глюкокортикостероидов?

Ответ: В случае отмены быстрой отмены системных ГКС возможно развитие синдрома отмены (обострение заболевания, по поводу которого назначались ГКС, «псевдоревматизм», «панмезенхимальная реакция»), различные клинические проявления острой и хронической надпочечниковой недостаточности. Скорость и схема отмены определятся исходя из суточной дозы и длительности применения ГКС.

ЗАДАЧА №14

Больная, 14 лет, поступила в приемное отделение с жалобами на приступ учащенного сердцебиения, головокружения, сопровождающийся чувством страха, резкой слабостью, потливостью. Проведение вагусных проб без эффекта.

Впервые аналогичный приступ возник в возрасте 12 лет, купировали седативными средствами, не обследовалась и не лечилась. В течение последнего года приступы сердцебиения и страха стали частыми по 2-3 раза в неделю, провоцировались физической нагрузкой, эмоциональным стрессом.

При поступлении кожные покровы бледные. Повышенное потоотделение. В легких везикулярное дыхание. ЧД – 18 в 1 мин. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, тахикардия. ЧСС – 200 уд/мин. АД − 110/70 мм рт. ст.

ЭКГ: суправентрикулярная тахикардия, ЧСС – 200 в 1 мин.

Диагноз: пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия.

Вопрос 1. Какие антиаритмические препараты рекомендованы для купирования пароксизма суправентрикулярной тахикардии

Ответ: При отсутствии эффекта о немедикаментозной терапии (вагусных проб) для купирования пароксизма суправентрикулярной тахикардии (СВТ) пациентам со стабильной гемодинамикой рекомендовано парентеральное введение одного из перечисленных антиаритмиков: трифосаденина, верапамила или амиодарона. Рекомендуется однократный прием седативных препаратов (фенибут) с целью создания благоприятных, с точки зрения нейрогенной регуляции ритма, условий для медикаментозного купирования пароксизма тахикардии сразу при развитии пароксизма СВТ

Вопрос 2. Какие антиаритмические препараты рекомендованы для купирования пароксизма желудочковой тахикардии?

Ответ: Для купирования пароксизма желудочковой тахикардии у пациентов со стабильной гемодинамикой препаратами выбора являются лидокаин, амиодарон. В случае развития пируэтной ЖТ – сульфат магния

Вопрос 3. Безопасность длительного применения амиодарона

Ответ: При применении амиодарона возможно удлинение интервала QT и риск пируэтов ЖТ. Длительный прием амиодарона может привести к так называемому интерстициальныму пневмониту, который требует отмены амиодарона. Необходим контроль гормонов шитовидной железы, учитывая риск развития нарушений функции щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз). Возможно развитие фотодерматитов, кератинопатии.

ЗАДАЧА №15

Девочка, 12 лет, обратилась с жалобами на слабость, темный стул. В течение 2,5 лет беспокоят тощаковые боли в эпигастрии, при длительном перерыве в

еде, иногда ночью; купируются приемом пищи. Режим дня и питания не соблюдает. Вялая, апатичная, кожные покровы и слизистые бледные. Живот мягкий, умеренно болезнен в эпигастрии и пилородуоденальной области. Общ. анализ крови: Hb − 72 г/л, эритроциты − 2,8х10^{12}/л, цветной показатель − 0,77; ретикулоцититы − 5%, анизоцитоз, пойкилоцитоз, гематокрит − 29 об%; лейкоциты − 8,7х10^{9}/л; п/я нейтрофилы − 6%, с/я нейтрофилы − 50%, эозинофилы − 2%, лимфоциты − 34%, моноциты − 8%, СОЭ − 12мм/час; тромбоциты − 390х10^{9}/л; время кровотечения по Дюке − 60 сек; время свертывания по Сухареву: начало – 1 мин, конец – 2,5 мин. Биохим.анализ крови: общий белок – 72 г/л, АСТ – 34 Ед/л, АЛТ – 29 Ед/л (норма до 40 Ед/л), щелочная фосфатаза – 80 Ед/л (н=70-142), общий билирубин – 16 мкмоль/л, из них связанный – 3 мкмоль/л; тимоловая проба – 3 ед; амилаза – 68 Ед/л (н=10-120), железо – 7 мкмоль/л. Кал на скрытую кровь: реакция Грегерсона положительная (+++). ЭГДС при поступлении: слизистая пищевода розовая. Кардия смыкается. В желудке слизистая пестрая с плоскими выбуханиями в теле и антральном отделе, очаговая гиперемия и отек в антруме. Луковица средних размеров, выраженный отек и гиперемия. На передней стенке линейный рубец − 0,5 см, на задней стенке - округлая язва 1,5 х 1,7 см с воспалительным валом, в дне язвы - струйка крови. Произведен местный гемостаз.

ЭГДС через 2 суток: картина прежняя, признаков кровотечения из язвы нет. Взята биопсия слизистой оболочки на Helicobacter pylori: биопсийный тест (+++).

Диагноз: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, активность 1 степени. Helicobacter pylori положительный. Осложнение: дуоденальное язвенное кровотечение, постгеморрагическая анемия средней тяжести.

Вопрос 1. Показания и особенности применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) у детей

Ответ: ИПП показаны для лечения кислотозависимых заболеваний, в том числе гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка или 12 перстной кишки, профилактика НПВС-гастропатии и др. Для детей старше года зарегистрированы лекарственные формы омепразола и эзомепразола для приема пер ос. В соответствии с Инструкциями по медицинскому применению, ИПП имеют различные возрастные ограничения, назначение ИПП может потребовать решения врачебной комиссии

Вопрос 2. Варианты антихеликобактерной терапии у детей

Ответ: Варианты антихеликобактерной терапии у детей определяются с учетом аллергологического анамнеза и чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам (АБП). В настоящее время считается, что резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в РФ не превышает 15%. Для эрадикационной терапии первой линии (14 дней) ИПП + амоксициллин + кларитромицин или ИПП + кларитромицин + метронидазол или ИПП +

амоксициллин или кларитромицин + нифурател. Возможно использование т.н. «последовательной» схемы, при которой ИПП назначается на 14 дней, а АБП последовательно по 7 дней каждый.

Вопрос 3. Методы контроля эффективности фармакотерапии.

Ответ: Методы контроля эффективности фармакотерапии – оценка клинического состояния (тошнота, изжога, боли, аппетит, характер стула и др.), данные осмотра и результаты лабораторных и инструментальных (эндоскопия) исследований.

ЗАДАЧА №16

У мальчика 3 лет (вес - 15 кг) через 10 минут после внутримышечного введения бензилпенициллина натриевой соли (500 000 ЕД) появились отёк ушных раковин, век, губ, затруднение дыхания, тахикардия, акроцианоз. С целью коррекции неблагоприятной побочной реакции в/м вводились дексаметазон 2 мг, хлоропирамина гидрохлорид 2% 0,4 мл.

Из анамнеза известно, что в течение 2-х дней до введения бензилпенициллина ребёнок получал:

- ампициллин 250 мг 3 раза/сут в/м,
- глюкозу 5% 200 мл в/в капельно (20 капель/мин) 1 раз/сут,
- пиридоксин 5% 1 мл в/в струйно 1 раз/сут.

Клинический диагноз: ангионевротический отек на введение бензилпенициллина натриевой соли.

Вопрос 1. Применение какого препарата могло стать причиной сенсибилизации организма ребёнка?

Ответ: У мальчика развилась аллергическая побочная реакция немедленного типа (I тип, Ig E- опосредованный), проявляющаяся локальной реакцией кожи и подкожной клетчатки (отѐк Квинке) и системным поражением дыхательной и сердечно-сосудистой системы, о чѐм свидетельствует развитие одышки, тахикардии, акроцианоза. Причиной данной реакции явилось предшествующее введение антибактериального препарата - бензилпенициллина натриевой соли. Для развития аллергической реакции немедленного типа (I тип, Ig E- опосредованный) необходима сенсибилизация организма к антигену. Клинические проявления развиваются только при повторном контакте с аллергеном. У данного пациента сенсибилизирующим фактором выступило введение ампициллина, являющегося полусинтетическим аналогом пенициллина. При повторном введении подобного препарата сенсибилизированный организм отвечает развитием аллергической реакции

Вопрос 2. Определите правильность последовательности введения и режима дозирования препаратов при развитии аллергической реакции. Какие мероприятия должны быть выполнены у пациента при оказании медицинской помощи?

Ответ: Для терапии проявлений системной аллергической побочной реакции, протекающей с поражением дыхательной, сердечно-сосудистой системы необходимо:- уложить пациента в положение с приподнятыми нижними конечностями, голову повернуть в сторону, обеспечить проходимость верхних дыхательных путей; ввести эпинефрин в/м до выведения больного из коллаптоидного состояния под контролем пульса, дыхания, АД; обеспечить венозный доступ, внутривенно ввести кортикостероиды (преднизолон или дексаметазон); ввести парентерально антигистаминные препараты 1 поколения (хлоропирамин, дифенгидрамин); - при сохраняющейся гипотензии внутривенно струйно или капельно вводить 0,9% раствор хлорида натрия; - мониторировать пульс, АД, ЧДД каждые 2-5 минут.

Вопрос 3. Определите правильность режима дозирования препаратов, используемых для купирования неблагоприятной побочной реакции.

Ответ: Режим дозирования хлоропирамина - правильный - 2% раствор, 0,4 мл. Режим дозирования дексаметазон недостаточный. Доза препарата определяется из расчѐта 0,3 – 0,6 мг /кг (4,5 – 9 мг).

ЗАДАЧА №17

Мальчик, 12 лет, получил рваную рану правой кисти. В травматологическом пункте была оказана первая помощь и подкожно введена сыворотка противостолбнячная 3000 ЕД (по Безредко). Спустя 4 дня в области правого предплечья и под лопаткой появились зуд, крупно папулезная сыпь, которая стала распространяться по всему туловищу. Присоединился отек лица в области глаз. Самостоятельно принимал мебгидролин 50 мг на ночь, в течение трех дней состояние без улучшения, обратился в стационар. В приемном отделении внутривенно введены растворы преднизолона 90 мг, хлоропирамина 2% - 2 мл, тиосульфата натрия 30% 10 мл. Больной госпитализирован для дальнейшего лечения.

Общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови без патологии. Выписан из стационара на 5 день, выздоровление без последствий.

Вопрос 1. Какой механизм лежит в основе резвившейся реакции?

Ответ: У пациента после введения противостолбнячной сыворотки на 4 сутки отмечена реакция гиперчувствительности (сыпь, зуд и отек лица). Введение противостобнячного анатоксина очень редко (реже 1 на 10000) может сопровождаться развитием аллергических реакций (отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь), незначительное обострение аллергических заболеваний. Развитие реакций отмечено до 10 дней от момента введения сыворотки. Механизм развития реакции в этой клинической ситуации – реакция III типа (болезнь иммунных комплексов) обусловлен воспалением в ответ на циркулирующие комплексы антиген-антитело, которые откладываются в тканях или стенках сосудов. Эти комплексы могут активировать белки

системы комплемента или связываться и активировать определенные иммунные клетки, что приводит к выделению медиаторов воспаления. Реакции III типа развиваются через 4–10 дней после контакта с антигеном, при продолжении контакта, могут принять хроническую форму.

Вопрос 2. Определите правильность мероприятий, проводимых с целью коррекции побочной реакции, режим дозирования лекарственных средств.

Ответ: С целью коррекции побочной реакции выбор и режим дозирования лекарственных средств режим приема мебгиролина был недостаточный, рекомендовано 100-300 мг/сутки.

Вопрос 3. Почему мебгидролин не рекомендовано принимать вместе со снотворными и седативными средствами?

Ответ: Мебгидролин не рекомендовано принимать вместе со снотворными и седативными средствами, так как это антигистаминный препарат первого поколения с седативным эффектом, что увеличивает риск сонливости и нарушения координации

ЗАДАЧА №18

Девочка 13 лет, находится в отделении хирургии 5-е сутки после планового оперативного вмешательства по поводу паховой грыжи живота. Был назначен цефотаксим по 1,0 2 р/сут внутримышечно.

После очередной инъекции цефотаксима у ребенка возникла пятнисто-папулёзная сыпь на коже в области плеч и шеи, сопровождалась выраженным зудом.

Цефотаксим отменен. Для купирования аллергической реакции назначен клемастина гидрофумарат по 1мг 2 раза/сут. Проявления побочной реакции купировались в течение суток.

Вопрос 1. Оцените рациональность назначения цефотаксима в данном клиническом случае

Ответ: Для профилактики инфекционных осложнений области хирургического вмешательства рекомендовано однократное введение парентеральных цефалоспоринов I-II поколения (цефазолин или цефуроксим) за 60 минут до оперативного вмешательства. Дальнейшее введение антибактериального препарата нерационально и увеличивает риск нежелательных реакций и способствует селекции резистентных штаммов

Вопрос 2. Определите правильность мероприятий, проводимых с целью коррекции побочной реакции, режим дозирования лекарственных средств

Ответ: Тактика терапии для купирования аллергической реакции эффективна.

Вопрос 3. Какой существует порядок оповещения Росздравнадзора при развитии нежелательной побочной реакции на лекарственный препарат?

Ответ: Сообщения о нежелательной лекарственной реакции должны быть оформлены соответствующим образом в виде специально разработанного извещения, которое направляют в соответствующий Региональный центр

мониторинга безопасности ЛС или напрямую в Росздравнадзор через автоматическую информационную систему.

ЗАДАЧА №19

Мальчик 10 лет при лечении в ожоговом отделении получал ежедневные внутривенные инфузии амфотерицина В.

На 5 день лечения при контрольном биохимическом исследовании крови выявлено повышение мочевины до 12,4 ммоль/л (норма до 6,8 ммоль /л), креатинина до 1,8 мг% (норма до 1,2 мг%). Общий белок – 60 г/л, АЛТ – 30 ЕД/л, АСТ – 17 ЕД/л, калий – 3,8 ммоль/л, натрий – 145 ммоль/л. Олигурии не отмечалось.

Амфотерицин В был отменен, проводилась симптоматическая корригирующая терапия. Показатели функционального состояния почек нормализовались через 7 дней.

Вопрос 1. Какие нежелательные реакции отмечены на фоне системного применения амфотерицина В

Ответ: Амфотерицин В – противогрибковый лекарственный препарат из группы полиенов. На фоне системного применения стандартного амфотерицина В возможно развитие нежелательных лекарственных реакций непосредственно во время инфузии (лихорадка, озноб, рвота, головная боль, мышечные боли, гипотензия) и через несколько часов - дней (нефротоксичность и гепатотоксичность).

Вопрос 2. Какие мероприятия необходимо проводить при терапии амфотерицином В для снижения риска нежелательных побочных реакций?

Ответ: Необходимо соблюдать инструкцию по приготовлению раствора и проводить медленное введение препарата (длительность до 4 часов). С целью уменьшения выраженности инфузионной реакций перед введением расчетной дозы амфотерицина возможно проведение теста на переносимость - внутривенное введение 1 мг амфотерицина. В. При плохой переносимости теста рекомендовано проведение премедикации: дифенгидрамин, гидрокортизон, ацетаминофен, гепарин. Для снижения риска нефротоксичности и гепатотоксичности необходим правильный выбор режима дозирования и контроль диуреза и лабораторных параметров

Вопрос 3. С какого возраста можно назначать амфотерицин В

Ответ: Амфотерицин В применяется по жизненным показаниям, когда нет более безопасной альтернативной схемы. Ограничений по возрасту нет.

ЗАДАЧА №20

Девочке 5 лет проводилась диагностическая внутривенная урография с использованием препарата натрия амидотризоат (*Урографин).*

Через 10 минут после введения препарата у ребенка отмечалась рвота,

снижение АД до 40/0 мм рт ст, слабость, холодный пот. ЧСС 105 уд/мин. Дыхательные пути проходимы. Частота дыхания 30 в мин. Отмечается бледность кожных покровов, зуд в области передней брюшной стенки и шеи.
Для стабилизации состояния больной вводили внутривенно дексаметазон, проводили инфузионную терапию для поддержания оптимального уровня объема циркулирующей крови (ОЦК) и стабилизации гемодинамики.

Вопрос 1. Назовите тип неблагоприятной побочной реакции в соответствии с классификацией ВОЗ .

Ответ: В данной клинической ситуации у пациентки развился анафилактический шок. Это тип В (непредсказуемые реакции) – реакции, возникающие у небольшого числа больных, не зависящие от дозы препарата, непредсказуемы, часто относятся к числу серьезных и сложны для изучения (трудно воспроизводимы в условиях эксперимента). НЛР типа В наиболее часто имеют иммунологическую природу и возникают у больных с предрасполагающими факторами, прежде всего, при наличии у больного атопических или аллергических заболеваний.. Однако, чаще всего НЛР типа В представлены аллергическими реакциями I типа (гиперчувствительность немедленного типа или анафилактические реакции): крапивницей, ангионевротическим отеком, анафилактическим шоком.

Вопрос 2.Оцените тактику лечебных мероприятий. Какой препарат необходимо вводить первым при развитии анафилактического шока? Укажите путь введения данного препарата

Ответ: Для терапии проявлений системной аллергической побочной реакции, протекающей с поражением дыхательной, сердечно-сосудистой системы необходимо:- уложить пациента в положение с приподнятыми нижними конечностями, голову повернуть в сторону, обеспечить проходимость верхних дыхательных путей; ввести эпинефрин в/м до выведения больного из коллаптоидного состояния под контролем пульса, дыхания, АД; обеспечить венозный доступ, внутривенно ввести кортикостероиды (преднизолон или дексаметазон); ввести парентерально антигистаминные препараты 1 поколения (хлоропирамин, дифенгидрамин); - при сохраняющейся гипотензии внутривенно струйно или капельно вводить 0,9% раствор хлорида натрия; - мониторировать пульс, АД, ЧДД каждые 2-5 минут

Вопрос 3. Какой существует порядок оповещения Росздравнадзора при развитии нежелательной побочной реакции на лекарственный препарат?

Ответ: Сообщения о нежелательной лекарственной реакции должны быть оформлены соответствующим образом в виде специально разработанного извещения, которое направляют в соответствующий Региональный центр мониторинга безопасности ЛС или напрямую в Росздравнадзор через автоматическую информационную систему. Сроки сообщения о серьезных НЛР с угрозой жизни – до 3 рабочих дней, без угрозы жизни – до 15 календарных дней.

ЗАДАЧА № 21

У новорожденного ребенка, родившегося в срок с массой тела 3800 г. в нормально протекавших родах, на 3-и сутки после рождения появилась рвота с кровью в виде «кофейной гущи» и дегтеобразный стул, повторившийся три раза через короткий промежуток времени. Ребенок стал вялым, бледным, отказался от груди.

При осмотре: состояние средней тяжести, температура нормальная, живот не вздут, безболезненный. Трещин сосков у матери нет.

Общий анализ крови: Hb − 14г/л, эритроциты − 2,5х1012/л, тромбоциты − 260х109/л, лейкоциты − 10х109/л, палочкоядерные нейтрофилы – 8%, сегментоядерные нейтрофилы – 70%, эозинофилы – 4%, лимфоциты – 12%, моноциты – 6%, СОЭ − 24 мм/час.

Общий анализ мочи: прозрачная, цвет – жёлтый, плотность – 1018, реакция – кислая, эпителий – мало, лейкоциты – 3-4 в поле зрения, эритроциты (-), цилиндры (-).

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,85 ммоль/л, АсАТ – 87 Ед/л, АлАТ – 112 Ед/л, билирубин (свободный) – 18,3 мкмоль/л, тимоловая – 2 ед, креатинин – 0,8 мкмоль/л, общ. белок – 68,7 г/л, удлинение протромбинового времени.

Диагноз: геморрагическая болезнь новорожденного.

Вопрос 1. Причины геморрагической болезни новорожденных?

Ответ: Новорожденные имеют предрасположенность к дефициту витамина К (задерживается плацентой, недостаточная функция печени, пониженное усвоение жира, отсутствие микробиоты в кишечнике, недоношенность).Заболевание проявляется у новорожденных или у детей первых месяцев жизни вследствие недостаточности факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), активность которых зависит от витамина К.

Вопрос 2. Лечение ребенка в данном случае?

Ответ: Незамедлительно ввести в/м витамин К - Менадиона натрия бисульфит, 2-3 раза/сут, длительность курса - 2-5 дней. Одновременно ввести свежезамороженную плазму в связи с тем, что действие Менадиона начнется только через 8-24 часа после введения.

Вопрос 3. Как проводится профилактика геморрагической болезни новорожденных по рекомендации ВОЗ?

Ответ: Всем новорожденным после рождения вводить в/м витамин К (водорастворимый вит. К3 - менадиона натрия бисульфит 0,5-1 мг 1%. Возможно введение витамина К перорально 2 мг (более длительно и несколько менее эффективно, всасывается из кишечника 29%).1-ая доза - после рождения; 2-ая доза - на 6-7 день; 3-ья доза - в 1 месяц.

ЗАДАЧА № 22

В детский хирургический стационар обратились родители с 4-х месячным ребёнком с жалобами на срыгивания и периодическую рвоту неизменённой пищей вскоре после кормлений.

Данные явления отмечаются с рождения. Вес при рождении – 3300 г, в настоящий момент – 5100 г. Стул, мочеиспускание без особенностей. Живот не увеличен в объёме, мягкий, безболезненный.

Гастродуоденоскопия: гиперемия дистальной трети пищевода и зияние розетки кардии.

Диагноз: эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Вопрос 1. Какие лекарственные препараты показаны для лечения ребенка?

Ответ: ИПП назначают off label из расчета 0,5–1 мг/кг/сут 1 раз/сут за 30 мин до кормления в течение 4–8 нед. (эзомепразол – с 1 года, омепразол – с 2-х лет) после подписания информированного согласия одного из родителей и врачебной комиссии.

Вопрос 2. Уточните механизм действия, показания к медицинскому применению, фармакокинетические особенности и возможные НПР для препаратов, рекомендованных для лечения данной патологии.

Ответ: ИПП снижают секрецию желудочного сока путем ингибирования желудочного фермента Н+/К+-АТФазы (протонный насос) в париетальных клетках желудка. Эффективны в ингибировании базальной и стимулированной секреции соляной кислоты. Показания: рефлюкс-эзофагит; неэрозивная рефлюксная болезнь (изжога и регургитация); язвы желудка и 12-перстной кишки, в том числе, ассоциированные с НПВП; предупреждение развития НПВП-гастропатии, синдром Золлингера-Эллисона; эрадикация H.pylori в комбинации с кларитромицином и ампициллином. НПР: лейкопения, тромбоцитопения, повышение АЛТ и АСТ, сухость во рту.

ЗАДАЧА № 23

Мальчик, 5 лет, жалуется на боли в ноге. 2 недели назад упал с санок во время катания с горы, почувствовал интенсивную боль в верхней трети голени справа и в правом коленном суставе. Самостоятельно встал, с трудом дошел до дома.

При осмотре: состояние средней тяжести, температура тела 38,2° С. Пульс − 100 уд/мин. Верхняя треть правой голени по внутренней поверхности увеличена в объёме, умеренно гиперемирована, болезненна при пальпации, боль усиливается при движении. Движения в правом коленном суставе возможны, но болезненны. Баллотирования надколенника справа нет.

Общий анализ крови: лейкоциты 14,5х10^9/л, палочкоядерные нейтрофилы – 9%, сегментоядерные нейтрофилы – 80%, лимфоциты – 10%, эозинофилы – 1%, Нв – 100 мг/дл, СОЭ - 35 мм/час. Пресепсин 250 пг/мл.

Рентгенография костей правой голени: утолщение и изменение рельефа надкостницы; очаг костной деструкции в верхней трети правой большеберцовой кости. Нельзя исключить остеомиелит.

Диагноз: острый остеомиелит правой большеберцовой кости.

Вопрос 1. Тактика ведения пациента и применения антибиотиков?

Ответ: Парентеральная терапия антибиотиком в течение 2-6 нед., затем пероральная - 4-8 нед. Определить возбудителя и его чувствительность к антибиотикам (много резистентных форм). При появлении свища – хирургический метод лечения.

Вопрос 2. Какие антибактериальные препараты являются препаратами выбора при данной патологии т.к. обладают хорошим проникновением в костную ткань?

Ответ: Основной возбудитель - золотистый стафилококк: Стафилококк MSSA: нафциллин или оксациллин в/в каждые 4 часа или цефазолин в/в каждые 6-8 час.

Стафилококк MSSA: цефтриаксон 2,0 в/в 24 час; Стафилококк MSSA или MRSA: клиндамицин в/в каждые 6-8 час.; MRSA: ванкомицин в/в каждые 12 часов (+/- рифампицин ежедневно). За парентеральной терапией переход на пероральный прием пенициллинов и цефалоспоринов (стрептококки часто высоко чувствительны именно к ним), не смотря на их неустойчивую биодоступность + низкую сосудистую пенетрацию в кости. Стафилококк MSSA, MRSA или анаэробы: клиндамицин PO каждые 6 час. Стафилококк MSSA, MRSA: миноциклин PO 2 р/сут (+/- рифампин 600 мг PO 1 р/д).

Вопрос 3. Методы оценки эффективности антибактериальной терапии у пациента.

Ответ: снижение пресепсина, СРБ возвращается к норме до прекращения терапии. Заключительную МРТ интерпретировать с осторожностью, т. к. костные изменения происходят медленно и может произойти первоначальное ухудшение, несмотря на проводимое лечение.

ЗАДАЧА № 24

Мальчик, 11 месяцев, с врожденным стридором. Заболел остро, с подъема температуры тела до 38,8˚С, грубого "лающего" кашля, осиплости голоса, слизистого отделяемого из носа. К вечеру состояние ухудшилось, появилось затрудненное дыхание, беспокойство, ребенок доставлен в больницу.

Состояние тяжелое, температура 38,2˚С, цианоз носогубного треугольника и кончиков пальцев, «мраморный» рисунок кожи; одышка до 60/мин инспираторного характера с раздуванием крыльев носа и участием вспомогательной мускулатуры грудной клетки, западение яремной ямки и эпигастрия. Голос осиплый. Зев гиперемирован. Частый непродуктивный кашель. В легких дыхание жесткое. Тоны сердца приглушены, аритмичные, ЧСС – 130/мин. Выпадение пульсовой волны на вдохе.

Ларингоскопия: вход в гортань 1-2 мм, большое количество слизистой мокроты прозрачного цвета, яркая гиперемия черпаловидных хрящей, подсвязочного пространства, отек голосовых связок.

Рентгенограмма грудной клетки: усиление сосудистого рисунка, правая доля вилочковой железы увеличена, у корня правого легкого треугольная тень /ателектаз?/

КОС: pH − 7,31, PCO2 − 41,4 мм. рт.ст., PO2 – 70,1, BE − 3,6 ммоль/л.

Исследование мазка из носоглотки реакцией иммунофлюоресценции: парагрипп (+), грипп (−), респираторно-синцитиальный вирус (−), аденовирус (−). Общ.анализ крови: Hb − 130 г/л, эритроциты − $3,5\times10^{12}$/ л, цветной показатель − 0,89, лейкоциты − $8,3\times10^{9}$л, п/я нейтрофилы − 3%, с/я нейтрофилы − 41%, эоз.-2%, лимф.- 45%, мон.- 9%, СОЭ − 10мм/ч .

Диагноз: парагрипп, ларинготрахеит, стеноз гортани III ст. Фон: тимомегалия.

Вопрос 1. Предпочтительный путь введения глюкокортикостероидов в данной клинической ситуации?

Ответ: Глюкокортикоиды системного действия. Дексаметазон 0,15 – 0,6 мг/кг в/м или в/в. При отсутствии Дексаметазона Преднизолон 1-2 мг/кг, сходная эффективность, но выше риск повторного возникновения симптомов.

При тяжелом стенозе или отсутствии глюкокортикоидов - ингаляционно раствор Эпинефрина 1:1000, не зависимо от возраста и физических параметров ребенка (off label).

Вопрос 2. Назовите основные лекарственные формы глюкокортикостероидов.

Ответ: растворы для в/в, в/м, внутрисуставных (мелкокристаллические) и внутриполостных инъекций, таблетки, мази, кремы, гели, растворы для наружного применения, капли в глаза, нос, уши, спреи. При неэффективности - неотложная интубация.

ЗАДАЧА № 25

Ребенок, 9 мес., поступил в отделение с боксами на 14 день болезни с диагнозом: ОРВИ, пневмония?

2 недели назад на фоне нормальной температуры и хорошего общего состояния появился кашель, который не поддавался лечению, имел тенденцию к учащению, особенно ночью. Наблюдался с диагнозом ОРВИ. Через неделю кашель стал приступообразным, сопровождался беспокойством, покраснением лица во время приступа, высовыванием языка, периодически заканчивался рвотой. После приступа наступало улучшение. Вне приступа отмечалась бледность кожных покровов, одутловатость лица.

Вялый, бледный, цианоз носогубного треугольника. Кровоизлияние в конъюнктиву правого глаза. Зев спокойный. Лимфоузлы не увеличены. В легких укорочение перкуторного звука в среднемедиальном отделе правого легкого, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца отчетливые. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка в норме. В стационаре до 25 приступов кашля в сутки, периодически сопровождались рвотой. Мокрота вязкая, ребенок откашливал ее с трудом. В семье у его дедушки в течение 3 недель был кашель.

Рентгенография органов грудной клетки: усиление бронхо-сосудистого рисунка, повышение прозрачности легочных полей, треугольная тень в средней доле правого легкого.

Бактериологическое исследование слизи с задней стенки глотки: палочка Bordetella pertussis.

Общий анализ крови: Hb − 140 г/л, эритроциты − $4{,}0\times10^{12}$/л, лейкоциты − 30×109/л, п/я нейтрофилы − 3%, с/я нейтрофилы − 20%, лимфоциты − 70%, моноциты − 7 %, СОЭ − 3 мм/час.

Диагноз: коклюш, типичный, средней тяжести, спазматический период.

Вопрос 1. Перечислите препараты, используемые в терапии судорожного кашлевого синдрома.

Ответ: Противокашлевые лекарственные средства центрального действия на основе Бутамирата цитрата в каплях, сиропе в возрастной дозировке. При наличии обильной, вязкой трудноотделяемой мокроты – Амброксол с муколитическим действием. Одновременно не применять противокашлевые и муколитические средства вследствие затруднения выделения мокроты на фоне уменьшения кашля.

Вопрос 2. Предложите антибактериальную терапию с учетом тяжести состояния.

Ответ: Антибиотики первого ряда макролиды 10 дней - мидекамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин или ампициллин, амоксициллин - 7 дней. При тяжелых формах и при отсутствии возможности приема препаратов через рот (дети грудного возраста, повторные рвоты и др.) предпочтение отдавать карбенициллину и аминогликозидам.

Вопрос 3. Какие лекарственные формы оптимально использовать у данного пациента?

Ответ: В каплях, сиропе, при отсутствии возможности приема препаратов через рот – парентерально.

ЗАДАЧА № 26

Девочка, 3 лет, посещает детский сад, заболела остро с повышением температуры тела до 39° С, с повторной рвотой, жалобами на головную боль. В конце дня развились кратковременные судороги с потерей сознания. Доставлена в больницу с диагнозом: Грипп, токсическая форма.

Состояние очень тяжелое, сонлива, кожа серого цвета, акроцианоз, температура тела 39°С. На коже живота, груди, конечностей геморрагическая сыпь различной величины и формы. Ригидность затылочных мышц, патологические симптомы Кернига и Брудзинского. АД – 50/25 мм рт. ст. В легких жесткое дыхание. Тоны сердца аритмичные, тенденция к брадикардии. Живот мягкий, печень + 1см. Не мочится. Через 2 часа состояние ухудшилось. Лежит в вынужденной позе с запрокинутой головой, стонет, увеличилось

количество геморрагических элементов на коже. Многократная рвота. Пульс частый, слабый. Зрачки умеренно расширены, реакция на свет вялая.
Общий анализ крови: Hb − 120 г/л, эритроциты − $3,6\times10^{12}$/л, тромбоциты − 170×10^{9}/л, лейкоциты − 17×10^{9}/л, п/я нейтрофилы − 27%, с/я нейтрофилы − 53%, эозинофилы − 2%, лимфоциты − 10%, моноциты − 8%, СОЭ − 30 мм/час.
Биохимический анализ крови: общий белок 75 г/л, альбумин 48 г/л, креатинин 88 мкмоль/л, АСТ 20 ед/л, АЛТ 25 ед/л, СРБ 100 мг/дл.
Проведена люмбальная пункция. Ликворограмма: цвет – мутный, цитоз – 1800×10^{6}/л, белок − 1,4 г/л, лимфоциты – 10%, нейтрофилы – 90%.
Посев крови и ликвора: *Neisseria meningitidis.*
Диагноз: менингококковая инфекция генерализованная, комбинированная форма: гнойный менингит, менингококкцемия. Инфекционно-токсический шок.
Вопросы 1. Какие антибактериальные препараты показаны для эмпирической терапии у больного с менингитом?
Ответ: Эмпирическая терапия у детей антибиотиками на фоне противошоковой терапии (самые частые возбудители S.pneumoniae и N.meningitidis) - ванкомицин (нагрузочная доза 25-30 мг/кг в/в, затем 22,5 мг/кг в/в каждые 12 час) плюс цефалоспорин (цефтриаксон 2 г в/в каждые 12час. или цефотаксим 2 г в/в каждые 4-6 час).
Вопрос 2. Какие антибактериальные препараты показаны в данной клинической ситуации?
Ответ: N.meningitidi – цефотаксим или цефтриаксон, курс лечения минимум 7 дней.
Вопрос 3. Путь введения и режим дозирования антибактериальных препаратов?
Ответ: только парентеральный, минимум 7 дней, цефотаксим 50 мг/кг либо цефтриаксон 50 -75 мг/кг в/в 2 раза в сут. Интратекальное введение (без консерванта!) при отсутствии клинического ответа в течение более 48-72 час. Грамотрицательные штаммы из спинномозговой жидкости исчезают через 24 часа адекватной антимикробной терапии.

ЗАДАЧА № 27
Ребенок А., 7 лет, на приеме у педиатра.
В течение 10 дней беспокоит насморк, затрудненное дыхание через нос. Температура тела 37,2° С. Со слов матери были эпизоды повышения температуры до 37,7° С.
Из анамнеза: часто болеющий ребенок, неоднократные обращения по поводу нарушения носового дыхания, респираторных инфекций.
При осмотре: состояние удовлетворительное, небольшая отечность лица. Дыхание через нос затруднено, отделения из носа слизисто-гнойные. Со слов матери выделения имеют такой вид в течение 7 дней. Зев обычного цвета,

миндалины не увеличены. При аускультации легких дыхание везикулярное, не ослаблено, проводится во все отделы. При осмотре других органов и систем без особенностей.

Вопрос 1. Оцените необходимость антибиотикотерапии.

Ответ: Для решения вопроса о антибиотикотерапии необходимы дополнительные исследования.

Вопрос 2. Какие дополнительные исследования рационально провести?

Ответ: отоскопию; общий анализ крови, СРБ в сыворотке крови, общий анализ мочи (для исключения инфекции мочевыводящих путей). Не рекомендована рентгенография придаточных пазух носа в первые 10-12 дней болезни (т. к. часто выявляет обусловленное вирусом воспаление придаточных пазух носа, которое самопроизвольно разрешается в течение 2 нед.).

Вопрос 3. Рекомендации по ведению пациента.

Ответ: При обильном отделяемом аспирация слизи из носа ручным отсосом с последующим введением натрия хлорида (0,9%) или стерильного раствора морской воды несколько раз в день, спрея с солевым раствором, лучше в положении лежа на спине с запрокинутой назад головой. Положение в кровати с поднятым головным концом. Интраназально деконгестанты не более 5 дней: фенилэфрин 0,125%, оксиметазолин 0,01-0,025%, ксилометазолин 0,05%.

ЗАДАЧА № 28

Мальчик, 10 лет, жалуется на боль в горле.

Боль в горле появилась 3 дня назад. Болеет редко. На диспансерном учете по поводу хронических заболеваний не состоит.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы нормальной окраски и влажности. Температура тела 38,2° С. Дыхание через нос свободное. Кашель не беспокоит. Гиперемия зева, миндалины увеличены, при надавливании отмечается отделение экссудата. Подчелюстные лимфоузлы увеличены, чувствительны при пальпации. При исследовании других органов и систем – возрастная норма.

Общий анализ крови: Hb − 130 г/л, эритроциты − $3,9\times10^{12}$/л, тромбоциты − 230×10^{9}/л, лейкоциты – $7x10^{9}$/л, п/я нейтрофилы − 7%, с/я нейтрофилы − 73%, эозинофилы − 2%, лимфоциты − 10%, моноциты − 8%, СОЭ − 10 мм/час.

Взят материал на бактериологическое исследование с задней стенки глотки (исследование в работе).

Вопрос 1. Оцените показания для проведения антибактериальной терапии по шкале Мак-Айзека.

Ответ: 4 балла (вероятность БГСА инфекции 55%), необходимо назначение антибактериальной терапии.

Вопрос 2. Возможно ли только местное применение антисептиков?

Ответ: нет.

Вопрос 3. Есть ли необходимость проведения в данном случае экспресс - метода верификации возбудителя?

Ответ: В соответствии с рекомендациями необходимо было сразу провести экспресс -тест на БГСА инфекцию, при положительном тесте начать антибиотикотерапию.

Вопрос 4. Какие показаны антибактериальные препараты выбора и альтернативные варианты?

Ответ: Препарат выбора у данного пациента - Амоксициллин 50 мг/кг/сут в 2 приема в течение 10 дней. При рецидивирующем течении - Амоксициллин/клавуланат детям ≥12 лет 10 дней или Клиндамицин (линкозамид) дети ≥ 12 лет: 600-1800 мг/сут 10 дней. При наличии аллергической реакции (за исключением анафилаксии) на пенициллины применять цефалоспорины II и III поколений: Цефалексин (II) детям ≥ 10 лет; Цефуроксим (III)10 дней - 250 мг 2 раза/сут детям ≥ 2 лет; Цефдиторен (III) 10 детям ≥ 12 лет. При наличии в анамнезе анафилактических реакций или доказанной аллергии на бета-лактамные АБП использовать макролиды или линкозамиды.

ЗАДАЧА № 29

Мальчик, 6 лет. Накануне вечером стал жаловаться на боли в горле, сонливость; температура повысилась до 38,2°С. Утром родители обратились к педиатру.

При осмотре: увеличение миндалин, мутно - беловатый налет на них, увеличение поднижнечелюстных лимфоузлов. Поставлен диагноз острого тонзиллита, назначена антибактериальная терапия перорально ко-тримоксазолом 120 мг 3 раза/сут. Через 2 дня приема ко-тримоксазола состояние ребенка ухудшилось: на фоне фебрильной температуры (38,5°С), вышеописанных жалоб появились боли в мышцах и ярко-красные папулезные высыпания на коже, сопровождающиеся зудом.

Состояние тяжелое. Дыхание через нос свободное. Сохраняется гиперемия зева, увеличение миндалин, увеличение поднижнечелюстных лимфоузлов. На слизистой полости рта появились пузыри с мутным содержимым, на коже конечностей и тела - ярко-красные папулы, некоторые из них вскрылись. При необходимости мочеиспускания ребенок плачет. Госпитализирован бригадой СМП с направительным диагнозом: синдром Стивенса-Джонса.

Вопрос 1. Оцените эмпирическую антибактериальную терапию на амбулаторном этапе.

Ответ: Подозрение на БГСА- инфекцию, назначен неэффективный при данной инфекции антибиотик (ко-тримоксазол).

Вопрос 2. Определите дальнейшую тактику ведения больного.

Ответ: Отменить ко-тримаксозол. По поводу синдрома Стивенса-Джонса преднизолон 1–2 мг/кг/сут или дексаметазон 12–20 мг/сут в/м или в/в в течение

7–10 дней. Контролировать водный баланс, электролиты, температуру и АД. Асептическое вскрытие упругих пузырей (покрышку оставить на месте); уход за глазами и полостью рта; для обработки эрозий у детей применяют анилиновые красители без спирта: метиленовый синий, бриллиантовый зеленый; помещение пациента на специальный матрац; обезболивающая терапия; осторожная лечебная гимнастика для предупреждения контрактур.

Вопрос 3. Какие антибактериальные препараты показаны в данной клинической ситуации?

Ответ: Провести экспресс-тест на БГСА инфекцию, при положительном тесте назначить Амоксициллин 50 мг/кг/сут в 2 приема в течение 10 дней.

ЗАДАЧА № 30

Мальчик, 5 лет, жалуется на боль в правом ухе.

Заболел 4 дня назад, когда появились заложенность носа, першение в горле, субфебрильная температура; в течение последних суток присоединилась боль в ухе. Наблюдается у оториноларинголога по поводу гипертрофии аденоидов 2 ст. В возрасте 4 лет был эпизод крапивницы на амоксициллин.

Состояние удовлетворительное, кожные покровы нормальной окраски и влажности, температура тела 37,5° С. Незначительная гиперемия зева, миндалины без особенностей. В правом ухе гиперемия барабанной перепонки. Увеличение нижнечелюстных лимфоузлов. Дыхание через нос затруднено. При аускультации легких дыхание везикулярное. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 85 в 1/мин, АД 120/75 мм рт ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул и диурез без особенностей.

Общий анализ крови: Hb − 125 г/л, эритроциты − $5{,}5\times10^{12}$/л, тромбоциты − 250×10^{9}/л, лейкоциты − 7×10^{9}/л, п/я нейтрофилы − 7%, с/я нейтрофилы − 73%, эозинофилы − 2%, лимфоциты − 10%, моноциты − 8%, СОЭ − 5 мм/час.

Педиатром выбрана выжидательная тактика, назначено местное лечение в виде ушных капель с лидокаином, сосудосуживающие капли в нос, полоскание горла раствором антисептика, при повышении температуры и выраженных болях в ухе – НПВП.

Через 2 дня боль в ухе усилилась, при осмотре выраженная гиперемия и выбухание барабанной перепонки, появилось незначительное снижение слуха.

Вопрос 1. Определите дальнейшую тактику ведения пациента.

Ответ: парацетамол или ибупрофен разово при наличии жалоб на боль в ухе, либо при температуре тела выше 38,5°С. Для местной анальгезии - ушные капли с лидокаином и феназоном. Деконгестанты не более 5 суток.

Вопрос 2. Антибактериальные препараты выбора у данного пациента?

Ответ: В анамнезе непереносимость пенициллинов (амоксициллин). Препараты выбора - цефалоспорины 3-его поколения: амбулаторно - цефиксим, в стационаре при необходимости парентерального введения -

цефотаксим или цефтриаксон. Макролиды в качестве препаратов второй линии.

ЗАДАЧА 31

Мальчик, 11 лет (30 кг), болен в течение 3 дней, когда появились заложенность носа и повышение температуры тела до 39˚ С. В настоящее время у ребенка кашель с отделением мокроты, учащенное дыхание, выраженная слабость, сонливость.

Состояние средней степени тяжести, кожные покровы бледные, температура тела 37,6˚ С. Дыхание через нос свободное. ЧД 20 в минуту. При перкуссии легких определяется зона притупления звука в нижних отделах справа. Там же выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 92/мин. При осмотре и пальпации живота – без особенностей. Стул и диурез в норме.

Общий анализ крови: Hb − 127 г/л, эритроциты − $4{,}6\times10^{12}$/л, тромбоциты − 220×10^{9}/л, лейкоциты – $10{,}5\times10^{9}$/л, п/я нейтрофилы − 8%, с/я нейтрофилы − 72%, эозинофилы − 1%, лимфоциты − 11%, моноциты − 8%, СОЭ − 26 мм/час.

Рентгенография органов грудной клетки: инфильтративные изменения в нижней доле правого легкого. Нельзя исключить сегментарную пневмонию

Диагноз: внебольничная пневмонии. Принято решение об амбулаторном ведении пациента: перорально Амоксициллин 250 мг 3 раза/сут, Хлоропирамин 12,5 мг 2 раза/сут.; обильное питье, прием Афлубина по 5 капель 3 раза/сут.

Вопрос 1. Оцените проводимую лекарственную терапию.

Ответ: доза амоксициллина недостаточная, неэффективны при антибактериальной терапии антигистаминные препараты (хлоропирамин) и гомеопатические (афлубин). Должна быть адекватная гидратация - объем вводимой жидкости 50-70% от расчетного суточного объема, т.к. у пациентов происходит выброс антидиуретического гормона и задержка воды.

Вопрос 2. Какие антибактериальные препараты показаны данному пациенту? Укажите альтернативный вариант.

Ответ: Перевести пациента на Амоксициллин + клавулановую кислоту (фактор риска – предшествующая терапия антибиотиком в неадекватной дозе) 45-60 мг/кг/сут (по амоксициллину), длительность 5-10 дней. При атипичной этиологии - макролиды: азитромицин, кларитромицин и др.; при анафилаксии на бета-лактамные антибиотики, пенициллины - доксициклин (тетрациклин широкого спектра действия); при гиперчувствительности не-IgE-опосредованной на бета-лактамы (с 12 лет) - цефалоспорины II, III поколения: цефуроксим, цефдиторен.

ЗАДАЧА № 32

Мальчик, 4 года, госпитализирован с жалобами на болезненное мочеиспускание, боли в поясничной области, повышение температуры тела до 38˚ С, тошноту, эпизодически рвоту.

В течение 3-х дней наблюдался у участкового педиатра с подозрением на инфекцию мочевыводящих путей, был назначен амоксициллин.

При осмотре в приемном отделении: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, сероватые. Дыхание через нос свободное. Зев не гиперемирован. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, мягкий систолический шум на верхушке сердца, ритм правильный, ЧСС - 96 в 1/мин. Пальпация живота чувствительна в левом подреберье. Положительный симптом поколачивания слева. Мочеиспускание, со слов матери, частое и болезненное.

В приемном отделении собран анализ мочи, моча мутная. Экспресс тест: глюкозы и белка нет, лейкоцитурия, положительный тест на нитриты.

Общий анализ крови: Hb − 127 г/л, лейкоциты – $12{,}5\times10^9$/л, сегментоядерные нейтрофилы − 74%, лимфоциты − 11%.

Вопрос 1. Оцените рекомендации по лекарственной терапии на амбулаторном этапе.

Ответ: Амоксициллин не рекомендован в качестве препарата первой линии при амбулаторном лечении острого пиелонефрита, является альтернативным совместно с клавулановой кислотой только при условии выявления чувствительности возбудителя к нему.

Вопрос 2. Какие антибактериальные препараты показаны в этой клинической ситуации? Альтернативный вариант?

Ответ: Препараты первого ряда для амбулаторного лечения - Цефиксим, Цефуроксим не менее 7-14 дней. Альтеративный препарат - Амоксициллин + клавулановая кислота только при подтверждении известной чувствительности возбудителя.

Вопрос 3. Определите дальнейшую тактику ведения и лечения пациента.

Ответ: Дообследование - бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам до начала антибактериальной терапии; общий анализ мочи, УЗИ почек и мочевого пузыря. Рекомендации по ведению пациента: адекватное потребление жидкости, регулярное опорожнение мочевого пузыря каждые 1,5-2 часа; тщательная гигиена половых органов; контролирольь регулярности опорожнения кишечника для предупреждения лимфогенного пути инфицирования.

ЗАДАЧА № 33

Девочка, 12 лет, с жалобами на слабость и темный стул. 2,5 года беспокоят тощаковые боли в эпигастрии при длительном перерыве в еде, иногда ночью; купируются приемом пищи. Режим дня и питания не соблюдает.

Вялая, апатичная, кожные покровы и слизистые бледные. Живот не увеличен, мягкий, умеренно болезнен при глубокой пальпации в эпигастрии и пилородуоденальной области.

Общ. анализ крови: Hb − 72 г/л, эритроциты − 2,8х10^{12}/л, цветной показатель − 0,77; ретикулоцититы − 5%, анизоцитоз, пойкилоцитоз, гематокрит − 29 об%; лейкоциты − 8,7х10^{9}/л; п/я нейтрофилы − 6%, с/я нейтрофилы − 50%, эозинофилы − 2%, лимфоциты − 34%, моноциты − 8%, СОЭ − 12мм/час; тромбоциты − 390х10^{9}/л; время кровотечения по Дюке − 60 сек; время свертывания по Сухареву: начало – 1 мин, конец – 2,5 мин.

Биохимический анализ крови: общий белок – 72 г/л, АСТ – 34 Ед/л, АЛТ – 29 Ед/л (норма до 40 Ед/л), общий билирубин – 16 мкмоль/л, из них связанный – 3 мкмоль/л; тимоловая проба – 3 ед; амилаза – 68 Ед/л (норма 10-120), железо – 7 мкмоль/л. Кал на скрытую кровь: реакция Грегерсона положительная (+++).

ЭГДС при поступлении: слизистая пищевода розовая, кардия смыкается. В желудке слизистая пестрая с плоскими выбуханиями в теле и антральном отделе, очаговая гиперемия и отек в антруме. Луковица с выраженным отеком и гиперемией. На передней стенке линейный рубец − 0,5 см, на задней стенке - округлая язва 1,5 х 1,7 см с воспалительным валом, из дна язвы видна струйка крови. Проведен местный гемостаз. ЭГДС через 2 сут: картина прежняя, признаков кровотечения из язвы нет. Взята биопсия слизистой оболочки антрального отдела: тест на Helicobacter pylori +++.

Диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, активность 1 степени. Helicobacter pylori положительный. Осложнение: дуоденальное язвенное кровотечение, постгеморрагическая анемия средней тяжести.

Вопрос 1. Укажите показания и возрастные особенности назначения ингибиторов протонной помпы.

Ответ: Показания для ИПП - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; лечение и предупреждение НПВП-гастропатии. Возрастные особенности применения ИПП: Эзомепразол с 4 лет в форме пеллет с кишечнорастворимой оболочкой и гранул для приготовления пероральной суспензии; Омепразол - капс. с 2-х лет; Рабепразол off labell; Лансопразол off labell.

Вопрос 2. Варианты антихеликобактерной терапии у детей?

Ответ: Терапия первой линии (рекомендации V Маастрихтского соглашения, 2016 г.) без предварительного тестирования - стандартная тройная терапия в течение 14 дней: ИПН (эзомепразол, рабепразол, омепразол и др.) + амоксициллин + кларитромицин (табл. с 12 лет и гранулы для суспензии внутрь) или метронидазол. Терапия второй линии при неэффективности предыдущей схемы - 4-х компонентная: добавление к схеме висмута трикалия дицитрат. При непереносимости бета-лактамных антибактебиотиков и пенициллинов в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину схемы: ИПН + кларитромицин** (табл. с 12 лет и гранулы для суспензии) +

метронидазол (высокая резистентность к нему в РФ!); ИПН + тетрациклин + метронидазол; ИПН + кларитромицин + тетрациклин; ИПН + метронидазол + фуразолидон, в т.ч., в сочетании с висмута трикалия дицитратом.

Вопрос 3. Методы контроля эффективности антихеликобактерной терапии у детей.

Ответ: 13С-уреазный дыхательный тест или определение антигенов Хеликобактер пилори в фекалиях (2х-этапный тест). Не рекомендуется в большинстве случаев ЭГДС-контроль. ЭГДС рекомендована при возобновлении симптомов после отмены ИПН, осложненном течении язвы, неизвестной этиологии язвы, рентгенологической диагностике язве (ЭГДС не проводили).

ЗАДАЧА № 34

Пациент З., 9 лет, на приеме у педиатра.

В течение 8 дней беспокоит насморк, затрудненное дыхание через нос. Температура тела 37,3° С, со слов матери бывали эпизоды повышения температуры до 37,8° С.

Из анамнеза: часто болеющий ребенок, неоднократные обращения по поводу нарушения носового дыхания, респираторных инфекций.

При осмотре: состояние удовлетворительное, небольшая отечность лица. Дыхание через нос затруднено, отделения из носа слизисто-гнойные, желтоватого цвета, со слов матери выделения имеют такой вид в течение 7 дней. Зев обычного цвета, миндалины не увеличены. При аускультации легких дыхание везикулярное, не ослаблено, проводится во все отделы. При осмотре других органов и систем без особенностей.

Вопрос 1. Оцените необходимость антибиотикотерапии.

Ответ: Для решения вопроса о антибиотикотерапии необходимы дополнительные исследования.

Вопрос 2. Какие дополнительные исследования рационально провести?

Ответ: Отоскопию; общий анализ крови, СРБ в сыворотке крови, общий анализ мочи (для исключения инфекции мочевыводящих путей). Не рекомендована рентгенография придаточных пазух носа в первые 10-12 дней болезни (т. к. часто выявляет обусловленное вирусом воспаление придаточных пазух носа, которое самопроизвольно разрешается в течение 2 нед.).

Вопрос 3. Рекомендации по ведению пациента.

Ответ: При обильном отделяемом аспирация слизи из носа ручным отсосом с последующим введением натрия хлорида (0,9%) или стерильного раствора морской воды несколько раз в день, спрея с солевым раствором, лучше в положении лежа на спине с запрокинутой назад головой. Положение в кровати с поднятым головным концом. Интраназально деконгестанты не более 5 дней: фенилэфрин 0,125%, оксиметазолин 0,01-0,025%, ксилометазолин 0,05%.

ЗАДАЧА № 35

Мальчик, 14 лет, на приеме у педиатра жалуется на частые эпизоды диареи с кровью, тенезмы, боли в левой половине животе. Тошноты, рвоты, лихорадки не было. Болен около 3 месяцев.

При осмотре: астенического телосложения. АД 115/70 мм рт ст, ЧСС 80 уд/мин. Живот мягкий, при глубокой пальпации отмечается незначительная болезненность в левых отделах. Печень + 1,2 см из-под правого края реберной дуги.

Общий анализ крови: Hb − 95 г/л, эритроциты − $3{,}6\times10^{12}$/л, тромбоциты − 200×10^{9}/л, лейкоциты − 5×10^{9}/л, СОЭ − 6 мм/час.

Анализ кала на токсины: *C.difficile* - отрицательный.

Микроскопия биоптата слизистой оболочки толстой кишки: деформация крипт, наличие крипт-абсцессов, неровность поверхности слизистой оболочки.

Патоморфологическое заключение: Язвенный колит.

На основании полученных результатов исследований поставлен диагноз: Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, левостороннее поражение, средней тяжести.

Назначена терапия сульфасалазином.

Вопрос 1. Препараты первой линии для лечения данного заболевания.

Ответ: для индукции и поддержания ремиссии у детей при легкой и среднетяжелой активности язвенного колита - перорально препараты аминосалициловой кислоты (5-АСК) - месалазин (с 6 лет) или сульфасалазин (с 10 лет) 1-2 раза/сут. Постепенное увеличение дозы сульфасалазина в течение 7-14 дней может снизить риск НПР (головные боли и расстройства ЖКТ). Доза поддерживающей терапии подбирается индивидуально, проводится неограниченно долго.

Вопрос 2. Какие нежелательные реакции возможны на фоне терапии препаратами 5-АСК?

Ответ: головная боль, головокружение, шум в ушах, атаксия, периферическая невропатия; тошнота, рвота, диарея, боль в животе; анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз; аллергические реакции; окрашивание в желтый цвет кожи, мочи, мягких контактных линз.

Вопрос 3. Показания для проведения терапии препаратами генноинженерной биологической терапии?

Ответ: Инфликсимаб (с 6 лет) назначать при гормонорезистентной форме заболевания (к пероральному и в/в введению ГКС). Если инфликсимаб был назначен при острой атаке у пациента, не получавшего тиопурины, биологическая терапия может использоваться как вспомогательная для перехода на терапию тиопуринами (др. иммунодепрессантами, аналогами пурина). В этом случае терапию инфликсимабом можно прекратить через 4-8 мес.

ЗАДАЧА № 36

Здоровому ребенку 3 месяцев, весом 6,5 кг, без отягощенного анамнеза, проведена вакцинация АКДС. В первые сутки после прививки наблюдался упорный пронзительный крик в течение нескольких часов; гипертермия до 39,7 °С и явления интоксикации: вялость, беспокойство, нарушение сна и аппетита, аллергическая сыпь полиморфного характера (папулезного, уртикарного).

Родители до консультации врача смогли дать ребенку перорально суспензию парацетамола 5 мл (120 мг). Через 2 часа температура не снизилась. Родители обратились к врачу.

Вопрос 1. Оценка эффективности парацетамола в данном случае.

Ответ: доза парацетамола в 120 мг оказалась неэффективной (разовая доза 10-15 мг/кг, ммакс. -60мг/кг/сут).

Вопрос 2. Объем дальнейшей врачебной помощи.

Ответ: Можно увеличить дозу парацетамола до максимальной -390 мг/сут, можно заменить на ибупрофен в виде суспензии в сочетании со спамолитиком папаверином. Антигистаминный препарат 2 поколения диметинден (разрешен от 1 мес. до 1 года по 3–10 кап. 3 раза/сут).

Вопрос 3. Тактика дальнейшей вакцинации данного ребенка.

Ответ: т.к. ребенок получил одну прививку АКДС и есть противопоказания, то первую ревакцинацию провести импортным вариантом АКДС (содержат фрагменты коклюшного компонента, а не цельноклеточные, поэтому переносятся лучше) или АДС-М-анатоксином (без коклюшного компонента) через 9-12 мес. после последней прививки, далее в соответствии с инструкцией.

ЗАДАЧА № 37

Ребенок 11 лет, диагноз сахарный диабет 1 типа был установлен 4 года назад. Получает 3 инъекции инсулина короткого действия перед каждым приемом пищи и 2 инъекции инсулина пролонгированного действия перед завтраком и перед сном.

2 дня назад заболел назофарингитом с гипертермией. В последние сутки появилась жажда; более высокие показатели гликемии, чем обычно; кетонурия, эпизоды гипогликемии.

Вопрос 1. Ваша тактика в отношении инсулинотерапии?

Ответ: подобрать индивидуально дозы препаратов инсулина и схему введения на основании данных показателей гликемии и уровня HbA1c, возраста, профиля действия инсулина, индивидуальной переносимости. Рекомендуется использование инсулинов ультракороткого или сверхбыстрого действия в качестве препаратов выбора с целью снижения риска гипогликемии, инсулины длительного и сверх длительного действия в качестве препаратов выбора с целью снижения уровня HbA1c и риска гипогликемии. Члены семьи и

пациент должны пройти обучение по контролю гликемии.

Вопрос 2. Тактика по самоконтролю гликемии?

Ответ: Самоконтроль с помощью глюкометра или систем непрерывного мониторирования глюкозы. Существуют глюкометры с настройкой целевого диапазона гликемии и с функцией беспроводной передачи данных врачу, родственникам или на смартфон пациента в специальное приложение. Измерение глюкозы с частотой 6 раз/сут: перед основными приемами пищи и через 2-3 часа после еды; перед сном, при пробуждении и ночью; при физических нагрузках; подозрении на гипогликемию и после ее купирования; во время интеркуррентных заболеваний.

Вопрос 3. показания для госпитализации пациента?

Ответ: Декомпенсация гликемического контроля, высокая вариабельность гликемии, эпизоды легкой гипогликемии; сложности обследования в амбулаторных условиях.

ЗАДАЧА № 38

Ребенок, 4 года, рос и развивался нормально, 2 месяца назад переболел инфекционным паротитом.

Неделю назад появились жажда, полиурия, энурез, повышение аппетита, но ребенок похудел. Врач предположил наличие у ребенка сахарного диабета 1 типа.

Вопрос 1. Какие лабораторные анализы помогут в подтверждении диагноза?

Ответ: Критерии СД: глюкоза плазмы натощак (8-14 ч голодания) ≥7,0 ммоль/л, при случайном измерении ≥ 11,1 ммоль/л, при пероральном тесте толерантности к глюкозе ≥ 11,1 ммоль/л, уровень НвАс1> 6,5%. Подтверждает СД1 наличие ≥1 аутоантител, ассоциированных с СД1 (аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе – GADA; аутоантитела к тирозинфосфатазе – IA-2; аутоантитела к транспортеру цинка 8 – ZnT8). Уточнить СД в семье с аутосомно-доминантным типом наследования; нет ожирения у ребенка. Повышенный уровень С-пептида/инсулина не характерен для СД1.

Вопрос 2. Место введения инсулина короткого действия?

Ответ: подкожно в область живота или в передненаружную поверхность плеча.

Вопрос 3. Инсулины какой продолжительности действия можно использовать для снижения постпрандиальной гипергликемии у данного ребенка?

Ответ: Необходимо увеличить дозу инсулина короткого действия.

Вопрос 4. Как часто проводить самоконтроль гликемии?

Ответ: самоконтроль с помощью домашнего глюкометра или систем непрерывного мониторирования глюкозы. Существуют глюкометры с настройкой целевого диапазона гликемии и с функцией беспроводной передачи данных врачу, родственникам или на смартфон пациента в специальное приложение. Измерение глюкозы не менее 6 раз/сут: перед

основными приемами пищи и через 2-3 часа после еды; перед сном, при пробуждении и ночью; при физических нагрузках; подозрении на гипогликемию и после ее купирования; во время интеркуррентных заболеваний.

ЗАДАЧА № 39

Девочка 13 лет имеет клиническую картину ожирения 2 степени, бабушка и тетя девочки больны сахарным диабетом 2 типа. В последние 2 месяца у ребенка появились жажда, полиурия, полидипсия. Девочка похудела на 2 килограмма. Гликемия натощак 7,3 – 8,5 ммоль/литр.

Вопрос 1. Какие лабораторные анализы помогут в определении типа диабета?

Ответ: Критерии СД: глюкоза натощак (8-14 ч голодания) ≥7,0 ммоль/л, при случайном измерении ≥ 11,1 ммоль/л, при пероральном тесте толерантности к глюкозе ≥ 11,1 ммоль/л, уровень НвАс1> 6,5%. Повышенный уровень С-пептида/инсулина характерен для СД2. Отсутствуют аутоантитела, ассоциированные с СД1 (аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе – GADA; аутоантитела к тирозинфосфатазе – IA-2; аутоантитела к транспортеру цинка 8 – ZnT8)

Вопрос 2. Препарат выбора для лечения диабета 2 типа у подростков?

Ответ: Метформин (*Глюкофаж*, бигуанид с 10лет) перорально, дозу титруют.

ЗАДАЧА № 40

Больной 15 лет обратился с жалобами на плохой аппетит, потерю веса, слабость, потемнение кожных покровов, головокружение при вставании.

В последние полгода стал тяжело переносить простудные заболевания, с высокой температурой, тошнотой, рвотой.

При осмотре: кожные покровы смуглые, гиперпигментация ареол, мест трения одеждой, естественных кожных складок. АД 95/60 мм рт. ст.

Предположительный диагноз: Первичная надпочечниковая недостаточность.

Вопрос 1. Лабораторная диагностика.

Ответ: уровень общего кортизола крови утром снижен < 140 нмоль/л при < 2х кратном превышения верхнего референсного значения АКТГ, повышенный уровнь Р в комбинации с низконормальным/сниженным уровнем альдостерона.

Вопрос 2. Препараты выбора.

Ответ: гидрокортизон (15-25 мг/сут) или кортизон (расчет у детей 12 мг/м2 поверхности тела/сут) перорально в 2-3р/сут: самую высокую дозу утром после пробуждения, следующую - днем в 14 ч., самую меньшую доз за 4-6 ч до сна. При некомплаентности пациента - альтернатива гидрокортизону - преднизолон (3-5 мг/сут). Добавить минералокортикоиднаую терапии флудрокортизоном (стартовая доза 50-100 мкг/сут).

ЗАДАЧА № 41

Подросток, 16 лет, поступил в пульмонологическое отделение по скорой помощи с диагнозом бронхиальная астма, обострение.

Дома самостоятельно до приезда скорой помощи проводил ингаляции сальбутамола с помощью небулайзера. Приступ купировал.

При осмотре затруднения дыхания нет, однако у пациента определяется выраженный тремор кистей рук, головокружение, тахикардия до 150 уд/мин. Как установил врач, доза сальбутамола составила 64мг (4 максимальные суточные дозы).

Пациент был госпитализирован.

Вопрос 1. Какова причина возникшей клинической картины?

Ответ: Вероятно причиной является побочное действие сальбутамола (коротко действующего В2 адреномиметика). Побочный эффект развился в следствие превышения терапевтических дозировок, разрешенных для купирования приступа бронхообструкции.

Вопрос 2.Оцените рациональность выбора сальбутамола для купирования приступа бронхиальной астмы?

Ответ: Сальбутамол и другие КДБА рекомендованы как препараты первой линии для купировния бронхообструкции детям всех возрастов т.к. оказывают более быстрое и сильное воздействие на гладкую мускулатуру дыхательных путей, обладают наиболее благоприятным профилем безопасности.

Вопрос 3. Какие рекомендации необходимо дать пациенту и его родителям?

Ответ: Для исключения риска возмникновения дозозависых побочных реакций при применении КДБА необходимо соблюдать режим дозирования (разовую и суточную дозу), обучение технике ингалиция (посещение школ) и/или применение устройств облегчающих доставку лекарственных средств (спейсер, небулайзер)

ЗАДАЧА № 42

Девочка, 12 лет, на повторном плановом приеме у педиатра продолжает жаловаться на кашель с вязкой мокротой, одышку.

Диагноз: Муковисцидоз [гетерозигота 2143delT], легочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит.

При осмотре: астеническое телосложение, АД 125/85мм рт ст, ЧСС 85 уд/мин. Аускультативно дыхание ослаблено, разнокалиберные влажные хрипы в нижних отделах легких. Температура 37,8° С. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 1,5 см из-под правого края реберной дуги.

Общий анализ крови: Hb − 110 г/л, эритроциты − $3{,}8\times10^{12}$/л, тромбоциты − 250×10^{9}/л, лейкоциты − 8×10^{9}/л.

Микробиологическое исследование мокроты: *Pseudomonas aeruginosa* 10^{7}. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам в работе.

Вопрос 1. Какие антибактериальные препараты потенциально активны в отношении *Pseudomonas aeruginosa*?

Ответ: В РФ к данной группе препаратов относят:

-Полусинтетические пенициллины с антисинегнойной активностью: *Пиперациллин , Пиперациллин +тазобактам*

-Цефалоспорины 3 и 4 поколения*: цефтазидим, цефепим, цефоперазон*.

-Цефалоспорины 5 поколения: *цефтобипрол*

-Цефалоспорины в комбинациях: *цефоперазон/сульбактам, цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, цефепим/сульбактам.*

-Карбопенемы: меропенем, имипенем, дорипенем

-Монобактамы: *азтреонам*

-фторхинолоны: *ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксациллтин*

-аминогликозиды: а*микацин, тобрамицин, гентамицин, нетилмицин*

-полимиксины Е и В: *колистиметат натрия и полимиксин В*

-фосфомицин

Вопрос 2. Оцените показания к системной антибактериальной терапии.

Ответ: Рекомендована антибактериальная терапия (плановые курсы АБП в виде ингаляций через небулайзер или совместно с таблетированными формами, или внутривенно) всем пациентам с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ (включая обострения на фоне острой респираторной инфекции) или выявляются новые патогенные возбудители респираторной инфекции в количестве более 105 колониеобразующих единиц при плановом микробиологическом исследовании с целью эрадикации причиннозначимых микроорганизмов

Рекомендуется одновременное назначение 2-3 противомикробных препаратов из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости P. aeruginosa и способствует достижению максимального клинического эффекта (эрадикации P. aeruginosa)

Вопрос 3. Перечислите основные группы лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных с муковисцидозом.

Ответ: Муколитики, бронхолитики, антиабктериальные , противогрибковые, глюкокортикостероиды +/- панкреатические ферменты, +/- инсулины, +/- урсодезоксихолевая кислота, +/- витамин D

ЗАДАЧА № 43

Мальчик, 15 лет, жалуется на одышку, быструю утомляемость при физической нагрузке.

При осмотре: втяжение податливых мест грудной клетки, отеки стоп и пастозность голеней. АД 100/60 мм рт ст, ЧСС 90 уд/мин. Аускультативно дыхание ослаблено. Перкуторно расширение границ относительной сердечной тупости влево. Отмечается увеличение размеров печени. Живот при пальпации безболезненный во всех отделах.

Общий анализ крови: Hb − 110 г/л, эритроциты − $4{,}2\times10^{12}$/л, тромбоциты − 260×10^{9}/л, лейкоциты − 5×10^{9}/л

NT-pro-BNP: 480 пг/мл.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 98 уд/мин. Признаки перегрузки левого предсердия и правого желудочка.

Госпитализирован с предварительным диагнозом: острый миокардит? ХСН IIа, 2 ФК по NYHA.

Вопрос 1. Перечислите основные группы лекарственных препаратов для лечения больных с ХСН.

Ответ: в настоящее время для лечения ХСН у детей используются те же группы препаратов, что и у взрослых: ИАПФ, БРА, В-АБ, ингибитор If каналов (ивабрадин), Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) или иначе антагонисты рецепторов альдостерона, ингибиторы Na –глюкозный котранспортое 2го типа (дапаглифлозин/эмпаглифлозин)*, БРА+комбинации с прочими препаратами (валсартан/сакубитрил) ** , диуретики, сердечные гликозиды +/- , т.е. применяемых в определенных клинических ситуациях, в том числе при наличии осложнений- цитопротекторы (триметазидин), Негликозидные инотропные стимуляторы, антиаритмики

*опыт применения у детей менее изучен, чем у взрослых!

** опыт применения у детей ограничен, рекомендован в терапии взрослых!

Вопрос 2. Какой существует порядок назначения лекарственных препаратов в педиатрии при наличии противопоказаний к применению лекарственного препарата по возрасту?

Ответ: Применение лекарстваного препарата у детей вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии!) при наличии подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет (Федеральный закон от 30.12.2021 N 482-ФЗ "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации")

Вопрос 3. Укажите потенциальные побочные реакции при применении ИАПФ?

Ответ: Ангионевротический отек, сухой кашель, гипотензия, гиперкалиемия, острое повреждение почек, дисгевзия, нейтропения, диспепсия, кожные высыпания, патология плода

ЗАДАЧА № 44

Девочка, 8 лет. Больна в течение недели, жалобы на кашель с трудно отделяемой мокротой, заложенность носа, сонливость.

При осмотре: состояние средней степени тяжести, температура 36,6° С. Отмечается слизистое отделяемое из носовых ходов. При аускультации легких

разнокалиберные влажные хрипы. АД 110/80 мм рт ст, ЧСС 85 уд/мин. Пальпация живота безболезненная. Стул и диурез без особенностей.
Общий анализ крови: Hb − 120 г/л, эритроциты – $4,5x10^{12}$/л, лейкоциты − $5,9x10^{9}$/л, палочкоядерные нейтрофилы − 2%, сегментоядерные нейтрофилы − 48%, эозинофилы − 3%, лимфоциты − 38%, моноциты − 9%, СОЭ − 6 мм/час.
Рентгенография грудной клетки: инфильтративных и очаговых изменений не выявлено.
Диагноз: Острый обструктивный бронхит.
Врачом педиатром назначена терапия: азитромицин перорально 500 мг 1 раз/сут за 1 ч до или через 2 ч после еды, не разжевывая; хлоропирамин 12,5 мг 2 раза/сут.

Вопрос 1. Оцените рациональность рекомендаций по лекарственной терапии.
Ответ: Назначение азитромицина не рационально т.к. в данной клинической ситуации необоснованно в виду отсутствия клинико-лабораторных признаков бактериальной инфекции. Назначение азитромицина было бы рациональным при подозрении на бронхит, вызванный M. pneumoniae или C. Pneumoniae!
Назначение хлоропирамина не рационально т.к. в данной клинической ситуации отсутствуют показания к применению антигистаминных препаратов при лечении острого обструктивного бронхита, в связи с отсутствием доказательств их эффективности и риском побочных реакций.
Вопрос 2. Какие группы препаратов следует рекомендовать пациенту с бронхообструктивным бронхитом?
Ответ: В2-агонисты- (сальбутамол) или комбинация В2-агониста с антихолинергическим средство (фенотерол+ипратропия бромид) Или антихолинергическое средство (ипратропия бромид).
Применения ингаляционных ГКС при лечении Бронхообструктивного бронхита следует ограничить! Возможно рассмотреть их применение у детей с БОБ только в случае проведения дифференциальной диагностики с бронхиальной астмой при длительно сохраняющемся кашле.
Муколитики, при наличии вязкой мокроты
Вопрос 3. Перечилите потенциальные побочные эффекты макролидов
Ответ: Диспепсия (тошнота, рвота, диарея) дисгевзия, удлинение интервала Q-T, гипотония пр исовместном приеме с антигипертензивными ЛС, риск повреждения печени,нервно-психические расстройства

ЗАДАЧА № 45
Мальчик, 4 года, на приеме у педиатра жалуется на боли в ухе.
Болен в течение недели, когда после переохлаждения появился насморк, затем через 5 дней присоединились боли в ухе. Амбулаторно получал лечение: местно деконгестанты, ушные капли с лидокаином, неомицином; в течение последних 3 дней - амоксициллина/клавуланат без особого клинического

эффекта.

При осмотре: состояние удовлетворительное, температура тела 38,4° С. Кожные покровы обычной окраски. Поднижнечелюстные лимфоузлы увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. При аускультации ритм сердца правильный. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез без особенностей.

При осмотре уха отмечается выбухание и гиперемия барабанной перепонки.

Общий анализ крови: Hb − 115 г/л, эритроциты − $4{,}4\times10^{12}$/л, лейкоциты – 10,6×109/л, палочкоядерные нейтрофилы − 5%, сегментоядерные нейтрофилы − 18%, лимфоциты − 72%, моноциты − 5 %, СОЭ − 3 мм/час.

Диагноз: острый средний отит.

Вопрос 1.Перечилите группы препаратов для лечения ОСО

Ответ:Системные формы НПВП (предпочтение парацетамол и ибупрофен)-для купирования болевого синдрома и лихорадки

Допустимо применение местной анальгезирующей терапии (лидокаин+феназон) при отсутствии данных за перфорацию барабанной перепонки!

Назначение системной антибактериальной терапии необходимо при клинических признаках ОСО у детей младше двух лет, при наличии убедительных признаков гнойной формы ОСО, при рецидивирующем течении ОСО, при сохранении клинических признаков заболевания в течение 72 часов, наличии сопутствующей патологии, обуславливающая более высокий риск неблагоприятного течения заболевания и при невозможности динамического наблюдения за пациентом

Рекомендовано применение транстимпанально ушных капель на основе рифамицина) и фторхинолонов в комплексной терапии в постперфоративной стадии ОСО.

Рекомендовано назначение назальных форм деконгестантов – альфаадреномиметиков, с целью разгрузочной терапии (для снятия назальной обструкции и восстановления функции слуховой трубы, как основной причины развития ОСО.

Рекомендовано назначение элиминационно-ирригационной терапии всем пациентам детского возраста с ОСО с целью туалета полости носа

Вопрос 2. Какие АБП являются препаратами выбора при лечении ОСО, а какие относят к альтернативным

Ответ: Выбор - Амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота,

Альтернатива- ампициллин/сульбактам, цефтриаксон, цефиксим,Цефотаксим джозамицин, кларитромицин

Вопрос 3. Какими свойствами обладает клавулановая кислота

Ответ. Клавулановая кислота - ингибитор бета-лактамаз, структурно родственный пенициллинам, обладает способностью инактивировать широкий

спектр бета-лактамаз, обнаруженных у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспоринам. Клавулановая кислота обладает собственной антианаэробной активностью. Потенциально клавулановая кислота обладает прокинетическим эффектом и при превышении рекомендуемых доз может вызывать повреждение почек.

ЗАДАЧА № 46

На приеме ребенок 7лет, 6 мес.

Со слов матери, ребенок стал невнимателен, снизил успеваемость, иногда «уставится в одну точку», не хочет слышать окружающих.

Год назад родители обратили внимание на то, что во время просмотра телевизора ребенок замер, уронил пульт, сидел без движения 20 сек. Постепенно частота таких «замираний» увеличивалась, стали ежедневными, по несколько раз в час, длительностью 5-20 сек, взгляд как «сквозь тебя», ребенка не откликался в этот период.

Наследственность по эпилепсии отягощена: у брата мужа эпилепсия с 5 лет, получает противосудорожные препараты. Беременность первая, протекала с легким гестозом. Роды срочные, не осложненные. Масса при рождении – 3,4 кг, рост 51 см, 8/9 баллов по Апгар. Рос и развивался по возрасту.

Неврологический статус без отчетливой очаговой патологии.

ЭЭГ: на 2-ой минуте пробы с гипервентилляцией возник пароксизм «замирания», который сопровождался билатеральными, синхронными симметричными высокоамплитудными спайк- волнами, частотой 3 Гц, длительностью 4-20 секунд, на фоне нормальной основной активности.

КТ головного мозга: без отклонений от нормы.

Диагноз: детская абсанс эпилепсия.

Вопрос 1. Есть ли показания к применению антиконвульсантов у данного ребенка?

Ответ: ДА, В большинстве случаев лечение должно начинаться сразу после установления диагноза «Эпилепсия». Медикаментозное лечение противоэпилептическими препаратами (ПЭП) является основным методом терапии эпилепсии. Назначение противоэпилептической терапии строго показано пациентам с высокой частотой эпилептических приступов и высоким риском повреждения в результате эпилептического приступа.

Вопрос 2. Препараты для лечения ребенка с абсанс эпилепсией?

Ответ: этосуксимид, ламотриджин, вальпроевая кислота, Клоназепам

Вопрос 3. Основные принципы лечения эпилепсии.

Ответ: *При назначении ПЭП* необходим персонализированный подход с учетоминдивидуальных особенностей каждого пациента.

*Выбор ПЭП зависит о*т формыэпилепсии/эпилептического синдрома, типа приступов, стадии и течения заболевания, пола, возраста, коморбидных состояний и других факторов.

Для правильного выбора ПЭП каждый врач в первую очередь должен установить является ли эпилепсия фокальной (с фокальными приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом), *генерализованной (с генерализованными приступами) или неуточненной (с недифференцированными приступами).* Лечение эпилепсии следует начинать с монотерапии ПЭП первого выбора: эти препараты обычно наиболее эффективны, и вероятность появления побочных эффектов при их применении менее высока. Лечение начинают с начальной (стартовой) дозы наиболее подходящего ПЭП для данного пациента (персонализированный подход). Дозу постепенно увеличивают (титруют) до прекращения приступов или появления побочных эффектов. Каждый препарат имеет свою схему титрации. Своевременное выявление и коррекция побочных реакций — неотъемлемая часть лечения эпилепсии.. В отдельных случаях сохранение редких приступов с минимальными клиническими проявлениями и даже более частых приступов, не представляющих опасности для больного, может быть более целесообразно, чем увеличение количества или дозы ПЭП, приводящее к снижению качества жизни пациента. Баланс между терапевтическими и токсическими эффектами ПЭП — главный вопрос в лечении эпилепсии.

ЗАДАЧА № 47

Мальчик, 9,5 лет, на консультации с гиперхолестеринемией.

Жалобы отсутствуют.

Месяц назад выявлено повышение уровня общего холестерина (ОХС) крови. Все остальные анализы крови и мочи в пределах нормы. Вторичный характер гиперхолестеринемии был исключен (нет патологии щитовидной железы, а*нализы на* гепатиты С и В отрицательные). После соблюдения диеты дважды с разницей в 2 нед были выявлены стойкие нарушения липидного обмена: ОХС- 6,8ммоль/л, (норма= 3,3- 5,0), ХС ЛНП - 5,4 ммоль/л (норма=1,1 – 3,0), ХС ЛВП -1,0 ммоль/л (н=муж. ≥ 1,0, жен. ≥1,2), триглицериды - 0,9 ммоль/л (н=0,1 - 1,7), коэффициент атерогенности - 5,8 (н=2,0-3,0).

Наследственность отягощена со стороны отца по гиперхолестеринемии и раннему развитию атеросклероза: у деда - 2 инфаркта миокарда (ИМ), умер в 48 лет от инсульта; у отца – ОХС -10,8 ммоль/л, умер от повторного ИМ в 46 лет. Дядя перенес ИМ в 42 года, инсульт – в 47 лет, ОХС– 11,6 ммоль/л, имеет кожные периорбитальные ксантелазмы и туберозные ксантомы в области ахилловых сухожилий.

Ребенок нормального телосложения. Кожные покровы чистые. По органам без отклонений от нормы.

Выявлена мутация гена LDLR в гетерозиготном варианте, которая ассоциирована с семейной гиперхолестеринемией.

Диагноз: семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия

Вопрос 1. Препараты первой линии у детей с семейной гиперхолестеринемией

Ответ: Статины – ингибиторы коэнзим-А-редуктазы, способствуют уменьшению атеросклеротических сосудистых проявлений. В детской практике в настоящее время используются розувастатин 10–20 мг/сут (максимально 40 мг), аторвастатин 20–40 мг/сут (максимально 80 мг), симвастатин 20–40 мг/сут (максимально 80 мг)

Вопрос 2. Препараты второй линии у детей с семейной гиперхолестеринемией.

Ответ: Эзетиниб - селективный ингибитор всасывания липидов в кишечнике. Используют в комбинации с статинами при невозможности достижения целевых показателей ХС-ЛПНП.

Эволокумаб -моноклональное антитело к PCSK9 (ингибиторы PCSK9) – новый класс препаратов, подавляющих активность пропротеинконвертазы субтилизина/ кексина 9-го типа. . Используют в комплексной медикаментозной терапии гоСГХС при невозможности достижения целевых оказателей ХС-ЛПНП т.е. статин+эзетининб+эволокумаб.

Вопрос 3.Побочные эффекты статинов?

Ответ: Повышение печеночных трасаминаз, гепатит, миопатии, рабдомиолиз, ОПП, сахарный диабет, В настоящее время до конца не определена связь между приемом статинов и риском развития: периферической нейропатии, нарушением когнитивной функции, тендинитами, эректильной дисфункции, кататрактой, риском геморрагического инсульта, риском возникновения онкологических заболеваний

ЗАДАЧА № 48

На приеме мальчик 10 лет 2 мес, наблюдается и лечится по поводу семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии. Жалобы отсутствуют.

В 8,5 лет обнаружено повышение уровня общего холестерина (ОХС) крови до 6,8 ммоль/л, ХС ЛНП - до 5,4 ммоль/л. Выявлена мутация гена LDLR в гетерозиготном варианте, которая ассоциирована с семейной гиперхолестеринемией. Назначен аторвастатин, при титровании дозы в 80 мг/сут мальчика стала беспокоить слабость в мышцах конечностей (на уроках физкультуры не мог выполнять упражнения и бегать) без олиго- и анурии. Уровень КФК – 1501 Ед/л (норма ≤ 174), АЛТ – 18 Ед/л (норма < 41), АСТ – 22 Ед/л (норма < 40). В связи с развитием неблагоприятной побочной реакции дозу препарата снизили до 40 мг/сут.

Наследственность отягощена по гиперхолестеринемии и раннему развитию атеросклероза: дед по линии отца перенес 2 инфаркта миокарда (ИМ), умер в 48 лет от инсульта; у отца был высокий уровень ОХС, туберозные ксантомы, умер от повторного ИМ в 46 лет. Брат отца перенес ИМ в 42 года, инсульт – в 47 лет, ОХС – 11,6 ммоль/л, имеет кожные периорбитальные ксантелазмы и туберозные ксантомы в области ахилловых сухожилий.

Ребенок нормального телосложения. Кожные покровы чистые. По органам без

отклонений от нормы.

Общие анализы крови и мочи в норме. В биохимическом анализе крови ОХС - 5,6 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,2 ммоль/л.

Вопрос 1. Какая редкая, но характерная побочная реакция развилась у мальчика при приеме высокой дозы аторвастатина?

Ответ: Статин индуцированная миопатия

Вопрос 2. Укажите целевой уровень ХС ЛНП при проведении гиполипидемической терапии у мальчика данного возраста с семейной гиперхолестеринемией?

Ответ: рекомендовано снижение уровня ХС ЛПНП<3,5 ммоль/л в возрасте от 10 лет

Вопрос 3. Какие препараы необходимо назначить дополнительно в связи с недостижением целевого уровня ХС ЛНП,?

Ответ: Эзетиниб - селективный ингибитор всасывания липидов в кишечнике. Используют в комбинации с статинами при невозможности достижения целевых показателей ХС-ЛПНП.

Эволокумаб -моноклональное антитело к PCSK9 (ингибиторы PCSK9) – новый класс препаратов, подавляющих активность пропротеинконвертазы субтилизина/ кексина 9-го типа. . Используют в комплексной медикаментозной терапии гоСГХС при невозможности достижения целевых оказателей ХС-ЛПНП т.е. статин+эзетининб+эволокумаб

ЗАДАЧА № 49

Подросток,16 лет, поступил в ревматологическое отделение с жалобами на слабость, одышку при небольшой физической нагрузке, боли в мелких суставах кистей, отеки конечностей, выпадение волос, похудение на 3 кг за 4-5 мес.

Год назад стали беспокоить боли в суставах кистей, через 6 мес появились высыпания в области спины и шеи, лечился у дерматолога, применял местно мази. После инсоляции повысилась температура до 38-39°, появились вышеописанные жалобы. Амбулаторно назначен преднизолон 42мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут, состояние продолжало ухудшатся, рекомендована госпитализация.

Состояние тяжелое. Полиморфная дискоидная сыпь на коже шеи и спины. Отеки голеней. В легких дыхание везикулярное. Границы сердца увеличены влево, тоны приглушены, систолический шум на верхушке. ЧСС -110 уд./мин, АД - 160/100 мм/рт. ст. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания положительный с обеих сторон.

Общ. ан. крови: Нв -70 г/л, эрит.- 2,5x10^{12}/л, лейкоц.- 3,9x10^{9}/л, тромб. - 210x10^{9}/л, СОЭ – 55 мм/час. Биохим. ан. крови: общий белок - 44 г/л, креатинин 350 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по MDRD -19 мл/мин/1,73 кв. м, мочевая кислота - 599 мкмоль/л, калий - 5,7 ед/л, натрий -

145 ед/л, холестерин -6,1ммоль/л, СРБ - 120 мг/л; антитела к ДНК -200 ед/мл (н=0-25), положительный антинуклеарный фактор - 9,1 ед/мл (н= 0). Общ. анализ мочи: реакция - кислая, уд. вес – 1009; белок -1,8 г/л; эритр.– свежие 1-2, измененные - 10-12 в поле/зр.: лейкоц. - 0-2 в поле/зр., цилиндры гиалиновые - 0-2.

ЭхоКГ: умеренная дилатация обоих предсердий и левого желудочка. Фракция выброса- 64%. В перикарде умеренное количество жидкости ~210 мл.

Консультация фтизиатра: данных за активный туберкулез легких нет.

Диагноз: СКВ, подострое течение, активность высокая, артрит, нефротический синдром, ХБП 4 ст; артериальная гипертензия 2 ст., риск 2; кардит, перикардит, НК 2А; анемия смешанного генеза (аутоиммунная и железодефицитная), тяжелой степени,

По жизненным показаниям проведена инфузия отмытых эритроцитов в 2 дозах; введен эритропоэтин 2 000 ед. 2 раза/нед, назначена антигипертензивная, диуретическая, дезагрегантная терапия. Принято решение о проведении комбинированной пульс-терапии.

Вопрос 1. Показания к проведению пульс-терапии ГКС у пациентов с СКВ?

Ответ: Тяжесть состояния, быстро развивающийся волчаночный нефрит. Поражение центральной нервной системы. Высокая активность заболевания.

Вопрос 2. Показания к назначению цитотоксических средств у пациентов с СКВ? Назовите основные препараты

Ответ: Показания к назначению цитотоксических и нецитотоксические средства -высокоактивный нефрит; тяжелое поражение ЦНС; резистентность к предшествующей терапии ГК; необходимость усиления иммуносупрессивной терапии при наличии выраженных побочных эффектов ГК; реализация стероидосберегающего эффекта; поддержание более стойкой ремиссии.

Циклофосфамид, Азатиоприн, циклоспорин, препараты микофеноловой кислоты, метотрексант, аминохинолиновые препараты, иммуноглобулин человеческий нормальный, (антитела к CD20 В-лимфоцитов – ритуксимаб

Вопрос 3. Какие возможны варианты назначения ГКС пациентам с СКВ

Ответ: при высокой и кризовой активности СКВ доза ГКС (преднизолона внутрь составляет 1 (1,5) мг/кг/сут (не более 70-80 мг/сут); длительность приема максимальной дозы составляет 8-10 недель, затем дозу постепенно медленно снижают до поддерживающей (0,2-0,3 мг/мг массы тела в сутки), длительность приема составляет несколько лет.

При развитии обострения заболевания доза преднизолона может повышаться до максимальной;

-при умеренной активности СКВ - 0,7—1,0 мг/кг/сут, длительность приема – 6-8 недель с постепенным снижением дозы до поддерживающей (0,2-0,3 мг/кг массы тела 22 в сутки; длительность приема – несколько лет;

-при низкой активности СКВ - 0,3—0,5 мг/кг/сут, длительность приема – 4-6 недель, затем дозы снижается до поддерживающей 0,2-0,3 мг/кг массы тела в сутки.
-Пульс-терапия ГК (А) -Внутривенное введение сверхвысоких доз метилпреднизолона в дозе 10—30 мг/кг/сут (не более 1000 мг/сут) в течение 3-5 последовательных дней в зависимости от тяжести состояния больного с целью достижения быстрого эффекта, а также снижения дозы пероральных ГК. С учетом особенностей распределения, минимального минералокортикоидного действия, более слабого, по сравнению с преднизолоном, влияния на желудочно-кишечный тракт и центральную нервную систему, метилпреднизолон считается препаратом выбора при проведении пульс-терапии.

ЗАДАЧА № 50

Мальчик, 7 мес. Мать жалуется на наличие у ребенка облысения затылка, изменений формы черепа и грудной клетки, бледность кожи, слабость.
С 2-х мес. возраста беспокойство, плаксивость, потливость, стало прогрессировать облысение затылка; с 5 мес.- уплощение затылка, изменение формы головы и грудной клетки. Беременность с гестозом I и II половины, роды в 36 нед., масса тела при рождении 2750 г, длина- 46 см. Оценка по шкале Апгар 5/8 баллов. Вскармливание искусственное с рождения (гипогалактия у матери). Прогулки с ребенком в вечернее время по 30–60 мин. В 6 мес. перенес ОРВИ, обструктивный бронхит.
Масса тела - 7,5 кг, рост- 66 см. При попытке взять ребенка - вздрагивание, испуг и плач, выраженная потливость головы. Кожные покровы бледные; при легком надавливании - пятна Труссо. Облысение затылочной области, деформация головы в виде уплощения затылка, умеренно выступаюших лобных и теменных бугров. Зубов нет. Грудная клетка сдавлена с боков, нижняя апертура расширена, контурируется гаррисонова борозда и реберные «четки». Легкое варусное искривление голеней. Над легкими - пуэрильное дыхание. Тоны сердца громкие, ЧСС – 140 уд/мин. Живот гипотоничен, печень на 3,5 см выступает из-под реберной дуги.
Общ.ан. крови: Нв- 89 г/л; цв.показатель - 0,83; эрит.- $3,21\times10^{12}$/л; лейкоц.- $6,0\times10^{9}$/л; эозин.- 2%; нейтроф.п/я - 4%; с/я - 22%; мон.- 18%; лимф.- 54%; СОЭ-7 мм/ч; анизоцитоз ++; микроцитоз ++, пойкилоцитоз +;. Биохим.ан. крови: общий белок- 75,2 г/л; альбумины - 55%; кальций - 1,95 ммоль/л (н=2,1-2,7); Общ. анализ мочи — без патологии.
Рентгенограмма лучезапястных суставов - симптом «факела», блюдцеобразное расширение метафизов костей предплечья, зоны просветления Лоозера в местах нагрузки.
Диагноз: рахит II степени, подострое течение, период разгара.

Вопрос 1. Какая группа препаратов рекомендована пациенту с данной патологией? Принцип назначения?

Ответ: препараты витамина D в виде водного и масляного раствора. Целесообразно, для подбора дозы витамина D исследование сыворотки крови на кальцийдиол (25-OH-D3) в сыворотке крови. Доза препарата завит от уровня 25-(OH)-D3 в плазме крови

более 30- норма-1000 МЕ/сутки месяц; от 30 до 20 нг/мл- недостаточность- до 2000 МЕ/сутки в течение месяца; от 20 до 10 нг/мл-дефицит- до 3000 МЕ/сутки в течение месяца; менее 10 нг/мл-авитаминоз-до 4000 МЕ/сутки в течение месяца

Через месяц повторно анализ крови на кальцийдиол (25-OH-D3) в сыворотке крови+контроль уровня кальция

Вопрос 2. Дать рекомендации по ведению и лечению ребенка.

Ответ: Необходимо проводить коррекцию фосфорно-кальциевого обмена и вторичного гиперпаратиреоза. Витамина D назначают в сочетании с витаминами группы B (B1, B2, B6), C, A, E. С целью снижения выработки паратгорморна в паращитовидных желѐзах и уменьшения выраженности вегетативных симптомов в комплекс медикаментозного лечения при II и III степени рахита включают препараты калия и магния из расчѐта 10 мг/кг массы тела в сутки в течение 3 – 4 нед. Для устранения мышечной гипотонии и улучшения метаболических процессов назначают карнитин гидрохлорид по 2 – 3 капли 1 раз в день в течение 1 – 3 мес. Недоношенным младенцам и доношенным, находящимся на естественном вскармливании в течение 2 – 3 недель рекомендуют прием препаратов кальция, доза которых зависит от возраста, тяжести костных нарушений. Для коррекции обмена фосфора используют кальция глицерофосфат в течение 3 – 4 недель. Улучшает всасывания солей кальция и фосфора в кишечнике цитратная смесь (кислота лимонная 2,1 г; натрия цитрат 3,5 г; вода дистиллированная 100 мл) в течение 10 – 12 дней по 1 ч. л. 3 раза в день. Лимонная кислота способствует поддержанию кислой реакции в кишечнике, образует растворимый и легкоусвояемый комплекс цитрата кальция.

Вопрос 3.Какие рекондации следует дать по завершению курса терапии и нужно ли отменять препарат витамина D?

Ответ. По окончании лечения назначают приѐм витамина D3 в профилактический дозе 400 – 500 МЕ (возможно увеличение до 1000 МЕ) без перерыва не летние месяцы! в течение 2 – 2,5 лет.

ЗАДАЧА № 51

Мальчик, 6 мес. Родители жалуются на кожные высыпания у ребенка, беспокойный сон.

Вскармливание грудное до 3,5 мес. Мать потребляет цельное коровье молоко до 0,5 л/сут. В 2 мес у ребенка появились высыпания на коже, в 3,5 мес

поставлен диагноз атопического дерматита, распространенная форма, тяжелое течение. Переведен на искусственное вскармливание, назначен преднизолон per os по 2,5 мг 2 раза/сут с постепенной отменой и временным эффектом.

Наследственность отягощена: пищевая аллергия у матери и бабушки по материнской линии, у сестры - атопический дерматит. Живут рядом с промышленным производством. Ребенок от второй беременности, в III триместре - ОРВИ, хроническая гипоксия плода. Роды в срок, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Масса тела - 3600 г, длина тела 53 см. В роддоме вскармливание смесью на основе белка коровьего молока. К груди приложен на 5-е сутки по состоянию здоровья матери.

Состояние ребенка тяжелое, легко возбудим. Пониженного питания, масса тела 5570 г (ниже 25-го перцентиля), длина тела 60 см (ниже 25-го перцентиля). Кожные покровы очень сухие с «мраморным рисунком»; папулезные высыпания, экскориации на коже туловища, конечностях. В области голеней большие участки гиперемии, инфильтрации, шелушения.

Общ.ан.крови: Нв-125 г/л, эрит.-4,5х10^{12}/л, лейкоц.- 16,4х10^{9}/л, лимф.-42,1%, нейтроф.- 46,3%, мон.-8,6%, эозин.- 3%, тромб.-95х10^{9}/л, СОЭ 2 мм/ч. Общий IgE - 517 кЕ/л (н=до 1 года 0-15 кЕ/л).

Тест на наличие атопии у ребенка до 4 лет Phadiatop infant положительный. Специфические IgE: выявлены II класса - к желтку куриного яйца, овсу, IV- к молоку коровьему, казеину, белку куриного яйца, картофелю, V - к молоку козьему.

Флоуметрия в состоянии сна: удлинение выдоха со снижением дыхательного индекса tI/tE- 0,52-0,58 (состояние после ОРВИ, перенесенной 1 нед назад).

Диагноз: атопический дерматит с пищевой сенсибилизацией. Обострение, эритематозно-сквамозная форма, распространенный процесс, тяжелое течение.

Вопрос 1.Какие группы препаратов рекомендованы пациентам с атопическим дерматитом?

Ответ: Топические ГКС - средства первой линии для лечения обострений атопического дерматита, а также препараты стартовой терапии при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания. Топические ГКС с антибактериальными и противогрибковыми свойствами рекомендуются пациентам с АтД, осложненным бактериальной или грибковой инфекцией кожи Топические ингибиторы кальциневрина (местные иммуномодуляторы)- такролимус, пимекролимусАнтигистаминные препараты- Антигистаминные препараты 1-го поколения не рекомендованы для постоянно и длительного использования, могут применяться лишь при обострении АтД короткими курсами на ночь для уменьшения зуда; Антигистаминные препараты 2-го поколения могут быть рекомендованы для устранения не только ночного, но и дневного зуда.

Пиритион цинк для местного применения пациентам с атопическим дерматитом детского возраста и нефть нафталанская рафинированная линимент.
Системные ГКС рекомендовано использовать для купирования тяжелых обострений АтД короткими курсами
Препараты на основе дегтя, нафталана, ихтиола, дерматола
Иммунодепресанты- дупилумаб, циклоспорин* (в терапии тяжелых форм у взрослых)
Тиомульфат натрия ,кальция глюконат* (в терапии тяжелых форм у взрослых)
Вопрос 2. С 6 мес. какой препарат целесообразно рекомендовать для купирования симптомов атопического дерматита?
Ответ: топическая форма метилпреднизолон 0,1%, флутиказона 0,005% мазь, алклометазона 0,05% гидрокортизон 0,1% крем
Пимекролимус 1% показан как для кратковременного, так и длительного лечения атопического дерматита легкой и средней степени тяжести у взрослых, подростков и детей (от 3-х месяцев). Возможно длительное применение по интермиттирующей схеме (1 раз в неделю или реже).
Пиритион цинк для местного применения пациентам с атопическим дерматитом детского возраста
Вопрос 3. Какие антигистаминные препараты показаны в данной ситуации?
Ответ: Антигистаминные препараты- Антигистаминные препараты 1-го поколения не рекомендованы для постоянно и длительного использования, могут применяться лишь при обострении АтД короткими курсами на ночь для уменьшения зуда; Антигистаминные препараты 2-го поколения могут быть рекомендованы для устранения не только ночного, но и дневного зуда
Системные ГКС рекомендовано использовать для купирования тяжелых обострений АтД короткими курсами: Хлоропирамин от 6 месяцев, цетиризин в Форме капель, таблетки противопоказаны

ЗАДАЧА № 52
Мальчик, 10 лет, жалуется на выраженную боль в горле.
Боль в горле появилась 2 дня назад. Болеет редко. На диспансерном учете по поводу хронических заболеваний не состоит. При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы нормальной окраски и влажности. Температура тела 38,2° С. Дыхание через нос свободное. Кашель не беспокоит. Гиперемия зева, миндалины увеличены, при надавливании отмечается отделение гнойного экссудата. Подчелюстные лимфоузлы увеличены, чувствительны при пальпации. При исследовании других органов и систем – возрастная норма.
Общий анализ крови: Hb − 130 г/л, эритроциты − $3,9\times10^{12}$/л, тромбоциты − 230×10^{9}/л, лейкоциты – $12x10^{9}$/л, палочкоядерные нейтрофилы − 10%, сегментоядерные нейтрофилы − 83%, эозинофилы − 2%, лимфоциты − 6%,

моноциты − 2%, СОЭ − 19 мм/час.
Взят материал на бактериологическое исследование с задней стенки глотки (исследование в работе)+стрептотест.
Вопрос 1. Оцените показания для проведения антибактериальной терапии?
Ответ: острый бактериальный тонзиллит (доказанный или высоко вероятный), ассоциированный с БГСА (Streptococcus pyogenes) является абсолютным показанием для назначения системной АБТ!
Вопрос 2. Какие антибактериальные препараты показаны? Препарат выбора и альтернативный вариант.
Ответ: Препараты выбора амоксициллин 50мг/кг/сут длительность 10 дней
Альтернативы- цефалексин, цефуроксим аскетил, джозамицин длительность 10 дней
Вопрос 3. Какие потенциальные цели стоят перед антибактериальной терапией?
Ответ: АБТ в течение 10 дней позволяет провести «эрадикацию» возбедителя + снизить риски развития отсроченных аутоиммунных осложнений, как например:
Острая ревматическая лихорадка
Постстрептококковый артрит, гломерулонефрит
PANDAS - Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections — акроним «детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями»

ЗАДАЧА № 53
У мальчика 10 лет сыпь в виде отёчных красных зудящих образований на коже туловища и нижних конечностей. Появилась после употребления морепродуктов.
На первом году жизни были проявления атопического дерматита на белок коровьего молока.
Респираторными инфекциями болеет часто, антибиотики получает 2-3 раза в год
У бабушки по линии матери – бронхиальная астма. Мать не переносит антибиотики из группы пенициллинов.
Состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, на коже туловища и нижних конечностях – сыпь по типу эритематозных волдырей красного цвета размером от 5 до 10 см в диаметре, чётко ограниченные и возвышающиеся над поверхностью кожи, умеренного количества. Подкожно-жировой слой выражен слабо. Слизистые сухие. Зев чистый. Голос не осип. Одышки нет. ЧД – 26 в минуту. Перкуторно по всем полям определяется лёгочный звук. При аускультации лёгких хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 87 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный.

Клинический диагноз: острая аллергическая крапивница

Вопрос 1. Принципы терапии острой аллергической крапивницы?

Ответ: Антигистаминые препараты 2го поколения. При сохранении симптомов более 2 недель дозу антигистаминного препарата II поколения Н1-АГ рекомендуется увеличить в 2 раза (вторая линия терапии). В случае, если симптомы сохраняются 1-4 недели, рекомендуется перейти к 3-й линии терапии, которая предусматривает использование омализумаба или циклоспорина А, или монтелуката. При тяжелом течении крапивницы, распространенном уртикарном поражении, особенно в сочетании с отеком Квинке, для купирования острых проявлений рекомендовано назначение кратковременного курса глюкокортикостероидов (ГКС).

В случае выраженного, интенсивного зуда, влияющего на активность и сон, рекомендовано назначение анксиолитической терапии: гидроксизина гидрохлорида 1-2 мг/кг, разделенных на несколько приемов, на несколько (3-5) дней.

Вопрос 2. Препарат какой группы необходимо назначить ребёнку в качестве основной терапии?

Ответ: С учетом возраста пациенту можно назначить любой из рекомендуемых АГ 2 поколения- дезлоротадин, лоратадин, цетиризин, левоцетиризин. Детям в возрасте до 6 мес, учитывая отсутствие зарегистрированных к применению Н1-АГ II поколения, кратким курсом может быть назначен диметинден (режим дозирования пациентам от 1 мес. до 1 года по 3–10 капель на прием 3 раза в сутки

Вопрос 3. Потенциальные побочные эффекты при применении антигистаминных препаратов 2го поколения

Ответ: Сонливость, головная боль, тошнота, сухость во рту, желудочковая «веретенообразная» тахикардия, на ЭКГ – удлинение интервала QT, потенциальная гепатотоксичность при одномоментном применении с макролидами, противогрибковыми

ЗАДАЧА № 54

В дородовом отделении повторно находится беременная 21 года. Срок гестации 27 недель. Жалобы на головокружение, слабость, утомляемость. Первые роды 1,5 года назад осложнились задержкой частей плаценты и кровотечением в раннем послеродовом периоде.

Объективно: рост 163 см, вес 56 кг. Кожа бледная. Пульс 90 уд/мин, ритмичный. АД 95/60 - 100/60 мм .рт. ст. ЭКГ – синусовая тахикардия.

Матка вне тонуса, соответствует сроку гестации. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 136 уд/мин.

Анализ крови: Нв – 82 г/л, цветовой показатель - 0,5, гематокрит - 29%, эритроциты – 3,5 х1012/л, лейкоциты − 5,2 х109/л, эозинофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 74%, палочкоядерные нейтрофилы – 3%,

лимфоциты – 18%, моноциты – 3%, гипохромия эритроцитов.
Диагноз: железодефицитная анемия, средняя степень тяжести.

Вопрос 1. Группы препаратов для лечения ЖДА? Принципы улучшения переносимости препаратов железа?Длительность терапии?

Ответ: Для лечения и профилактики используют пероральные препараты двухвалентного железа или пероральные препараты трехвалентного железа. Пероральные и парентеральные. Высоко- и низкодозированные. Односоставные и комбинированные. Содержащие Двух и трехвалентное железо. Солевые и несолевые препараты железа Рандомизированные исследования последних лет доказали, что эффективность пероральных препаратов двухвалентного и трехвалентного железа одинакова. В соответствии с рекомендацией ВОЗ оптимальная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг в день, для профилактики железодефицита – 60 мг в день.

Внастоящее время накапливаются доказательства того, что применение препаратов железа в низких дозах короткими курсами (2 недели в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца) имеет более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов, чем применявшиеся ранее препараты железа в высоких дозах, в том числе в виде повторных (2-3 раза в день) приемов

1-3 месяца

Вопрос 2. Потенциальные побочные эффекты на фоне применения пероральных препаратов железа

Ответ: Диспепсия, тошнота, запоры, черный стул, металлический привкус, у детей- изменение цвета эмали

Вопрос 3. Показания для назначения парентеральных препаратов железа?

Ответ: Рекомендуется назначение парентеральных препаратов трехвалентного железа пациентам с ЖДА в случаях неэффективности, плохой переносимости или наличия противопоказаний к применению препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения для достижения излечения. Длительность терапии рассчитывается индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и степени дефицита железа.

Применение парентеральных препаратов трехвалентного железа показано пациентам с расстройствами всасывания вследствие предшествующей обширной резекции кишечника, пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и синдромом мальабсорбции, пациентам с ХБП в преддиализном и диализном периодах, а также в случае необходимости получить быстрый эффект в виде восполнения запасов железа и повышения эффективности эритропоэза (например, перед большими оперативными вмешательствами) .

Внутривенные инфузии препаратов железа сопряжены с опасностью анафилактического шока (1% пациентов), развитием перегрузки железом и

токсических реакций, связанных с активацией ионами железа свободнорадикальных реакций биологического окисления (перекисное окисление липидов).
Внутримышечное введение препаратов железа не используется из-за низкой эффективности, развития местного гемосидероза и опасности развития инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения (данная побочная реакция не доказана по данным РКИ).

ЗАДАЧА № 55

Женщина, 40 лет, страдает артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, принимает валсартан 80 мг 1 раз/сут и атенолол 75 мг 1 раз/сут. При обращении к врачу в связи с отсутствием менструаций выявлена беременность, гестационный срок – 24 недель.
При УЗИ диагностирован олигоамнион.
Валсартан отменен, продолжено лечение атенололом в той же дозе, диабет компенсирован диетой. На 31-й нед беременности диагностирована смерть плода, у которого обнаружены гипоплазия легких, вдвое увеличенная масса почек; вес плаценты оказался в 2 раза ниже ожидаемого.
Вопрос 1. Почему возникли описанные изменения и смерть плода?
Ответ: Использование препаратов, которые действуют непосредственно на систему RAA во втором и третьем триместрах беременности, было связано с повреждениями плода и новорожденного, включая гипотонию, гипоплазию черепа новорожденных, анурию, обратимую или необратимую почечную недостаточность и смерть. Сообщалось также о маловодии, предположительно возникшем в результате снижения функции почек плода; маловодие в этом случае было связано с контрактурами конечностей плода, черепно-лицевой деформацией и гипопластическим развитием легких. Сообщалось о недоношенности, задержке внутриутробного развития и открытом артериальном протоке, хотя неясно, были ли эти явления связаны с воздействием препарата
Вопрос 2. Оцените безопасность применения валсартана и атенолола во время беременностиК какой категории риска для плода относятся валсартан ?
Ответ: Данные исследований на животных выявили признаки фетотоксичности, но не выявили доказательств тератогенности. Контролируемых данных в популяции беременных у человека нет. Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных, когда беременные женщины случайно принимали валсартан.
-Валсартан аналогичен ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые противопоказаны во время беременности. Из-за многочисленных сообщений о внутриутробной гибели плода и пороках

развития, связанных с применением ингибиторов АПФ, комитет Национального института здравоохранения рекомендовал избегать применения этих препаратов во время беременности.

* Младенцы с историей внутриутробного воздействия антагониста рецепторов ангиотензина II должны тщательно наблюдаться на предмет гипотонии, олигурии и гиперкалиемии.

Атенолол проникает через плацентарный барьер и появляется в пуповинной крови. Применение этого препарата во втором триместре беременности было связано с рождением маловесных для гестационного возраста детей. Использование бета-блокаторов связано со снижением плацентарной перфузии, что может привести к внутриутробной смертности и преждевременным родам. Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось

Вопрос 3. Какие препараты следует рекомендовать беременной?

Ответ:Метилдопа, дигидропиридиновые антигонисты кальция и недигидропиридиновые АК, В-адреноблакаторы селективные- бисопролол, лабеталол, метопролол

ЗАДАЧА № 56

В дородовом отделении находится пациентка 23 лет, срок беременности 38–39 недель.

В анамнезе одни роды. В связи с заболеванием сердца (ревматический митральный порок) 3 года назад ей была произведена операция митральной комиссуротомии с хорошим исходом. За 6 месяцев до настоящей беременности перенесла обострение ревмокардита.

Жалобы при поступлении на одышку и сердцебиение.

Объективно: рост 160 см, вес 63,5 кг. Кожные покровы нормальной окраски, акроцианоз, небольшие отеки ног. ЧСС в покое - 96 уд/мин, АД - 100/70 мм рт ст, ЧД - 21 в мин. Тоны сердца приглушены, на верхушке и в точке Боткина систолический и диастолический шумы, акцент II тона на легочной артерии. В легких дыхание жесткое, в нижних отделах влажные хрипы в незначительном количестве. Печень пальпировать не удается из-за высокого стояния матки.

Проводимая терапия в течение недели не улучшила состояния: сохраняется одышка при ходьбе, сердцебиение.

Диагноз: Ревматизм. Рестеноз левого атриовентрикулярного отверстия, недостаточность митрального клапана. ХСН 2 ФК. Легочная гипертензия.

Вопрос 1. Какие лекарственные средства для лечения ХСН вы значет?

Ответ: в настоящее время для лечения ХСН используют: ИАПФ, БРА, В-АБ, ингибитор If каналов (ивабрадин), Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) или иначе антагонисты рецепторов альдостерона, ингибиторы Na –глюкозный котранспортое 2го типа (дапаглифлозин/эмпаглифлозин), БРА+комбинации с

прочими препаратами (валсартан/сакубитрил), диуретики, сердечные гликозиды +/- , т.е. применяемых в определенных клинических ситуациях, в том числе при наличии осложнений- цитопротекторы (триметазидин), Негликозидные инотропные стимуляторы, антиаритмики

Вопрос 2. Какие лекарственные средства для лечения ХСН ограничены к применению во время беременности?

***Ответ*:** ИАПФ, БРА, АМКР, тиазидные и тиазидопобные диуретики (в высоких дозах), петлевые диуретики (в высоких дозах)

Вопрос 3. Потенциальные побочные эффекты при применении ИАПФ и тиазидоподобынх диуретиков?

Ответ: Ангионевротический отек, сухой кашель, гипотензия, гиперкалиемия, острое повреждение почек, дисгевзия, нейтропения, диспепсия, кожные высыпания, патология плода. Гипокалиемия, гипонатриемия, Препараты способны нарушать углеводный обмен. повышать уровень холестирина, мочевой кислоты, диспепсия, головные боли, брадикардия, гипотония, жажда, усталость

ЗАДАЧА № 57

Женщина, 40 лет с артериальной гипертензией в течение последних двух лет принимает метопролола сукцинат по 50 мг 2 раза в день. При наступлении беременности продолжила прием метопролола сукцинат в той же дозе, что позволило контролировать цифры АД в I и II триместре на уровне 110/70 мм. рт. ст. В III триместре беременности были отмечены неоднократные подъемы АД до 150/100 мм. рт. ст., в связи с чем доза метопролола сукцинат была повышена.

Вопрос 1. Какие группы антигипертензивных препаратов противопоказаны при беременности?

Ответ: ИАПФ, БРА,

Вопрос 2. Какие антигипертензивные препараты можно назначить при беременности?

Ответ: Метилдопа, дигидропиридиновые антигонисты кальция и недигидропиридиновые АК, В-адреноблакаторы селективные- бисопролол, метопролол сукцинат

Вопрос 3. Побочные эффекты метолдопы?

Ответ: Потенциальные побочные эффекты метилдопы- головная боль, общая слабость, ухудшение сообразительности, симптомы цереброваскулярной недостаточности, изменения психического состояния (включая ночные кошмары или необычно яркие сновидения, депрессия или состояние тревоги). диспепсические явления (тошнота, рвота), брадикардия, ортостатическая гипотензия,, повышение температуры тела. В редких случаях возможно развитие обратимой лейкопении и тромбоцитопении. Иногда развивается

гемолитическая анемия. Возможны нарушения функции печени с развитием холестаза, желтухи.

ЗАДАЧА № 58

Девочка, 3 лет, поступила с жалобами на плохой аппетит, бледность, беспокойный сон, утомляемость.

Родилась недоношенной, масса тела при рождении 2100 г., длина 49 см. С 2 мес на искусственном вскармливании. Соки, овощные пюре не получала, с 5 мес в рационе манная каша. В возрасте 4 и 9 мес перенесла острую респираторную вирусную инфекцию; в 1.5 года –пневмонию.

Объективные данные: рост 95 см, вес 11 кг. Кожа бледная, сухая. Волосы ломкие, тусклые, отмечена поперечная исчерченность ногтевых пластинок. Границы сердца увеличены влево на 2,5 см. Тоны сердца приглушены, шумов нет, ритмичные. Пульс 112 уд/мин, удовлетворительного наполнения. Печень выступает из-под рёберной дуги на 2 см, край ровный, гладкий. Селезёнка не пальпируется.

Hb - 72 г/л , эритроциты - 2,9х10^{12}/л, ЦП- 0,72, лейкоциты- 8х10^{9}/л п/я- 6% , с/я -4% , моноциты -12%, лимфоциты -42%, СОЭ- 25 мм/час, ретикулоциты - 10%, анизоцитоз.

Диагноз: железодефицитная анемия, средней степени тяжести.

Вопрос 1. Группы препаратов для лечения ЖДА? Принципы улучшения переносимости препаратов железа?Длительность терапии?

Ответ: Для лечения и профилактики используют пероральные препараты двухвалентного железа или пероральные препараты трехвалентного железа. Периральные и парентеральные. Высоко- и низкодозированные. Односоставные и комбинированные. Содержащие Двух и трехвалентное железо. Солевые и несолевые (неионные соединения) препараты железа Рандомизированные исследования последних лет доказали, что эффективность пероральных препаратов двухвалентного и трехвалентного железа одинакова. В соответствии с рекомендацией ВОЗ оптимальная доза железа для лечения ЖДА у детей составляет 1-3 мг/кг в сутки у детей до трех лет, у детей старше трех лет − 45−60 мг в сутки, у подростков – до 120 мг в сутки. Для неионных соединений (гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа) 5 мг/кг в сутки

В настоящее время накапливаются доказательства того, что применение препаратов железа в низких дозах короткими курсами (2 недели в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца) имеет более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов, чем применявшиеся ранее препараты железа в высоких дозах, в том числе в виде повторных (2-3 раза в день) приемов.

Лечение ЖДА у детей имеет некоторые особенности. В процессе лечения ЖДА пероральными препаратами двухвалентного железа у детей могут возникать

следующие проблемы: - передозировка и даже отравление вследствие неконтролируемого организмом всасывания; - взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей; - выраженный металлический привкус; окрашивание эмали зубов и десен; - частый отказ пациентов от лечения (до 30—35% приступивших к лечению), что свидетельствует о низкой комплаентности детей к лечению ЖДА пероральными препаратами двухвалентного железа. Большинства перечисленных проблем можно избежать при использовании пероральных препаратов трехвалентного железа, имеющих следующие свойства и преимущества: - высокую безопасность, отсутствие риска передозировки, интоксикации и отравлений; отличная переносимость; - отсутствие пигментации десен и зубов, приятный вкус; - отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания; наличие антиоксидантных свойств. Перечисленные свойства пероральных препаратов трехвалентного железа обеспечивают высокую комплаентность детей к лечению ЖДА. Длительность терапии 1-3 месяца

Вопрос 2. Потенциальные побочные эффекты на фоне применения пероральных препаратов железа

Ответ: Диспепсия, тошнота, запоры, черный стул, металлический привкус, изменение цвета эмали

Вопрос 3. Показания для назначения парентеральных препаратов железа? Риски побочных эффектов?

Ответ: Рекомендуется назначение парентеральных препаратов трехвалентного железа пациентам с ЖДА в случаях неэффективности, плохой переносимости или наличия противопоказаний к применению препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения для достижения излечения. Длительность терапии рассчитывается индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и степени дефицита железа.

Применение парентеральных препаратов трехвалентного железа показано пациентам срасстройствами всасывания вследствие предшествующей обширной резекции кишечника, пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и синдромом мальабсорбции, пациентам с ХБП в преддиализном и диализном периодах, а также в случае необходимости получить быстрый эффект в виде восполнения запасов железа и повышения эффективности эритропоэза (например, перед большими оперативными вмешательствами) .

Внутривенные инфузии препаратов железа сопряжены с опасностью анафилактического шока (1% пациентов), развитием перегрузки железом и токсических реакций, связанных с активацией ионами железа свободнорадикальных реакций биологического окисления (перекисное окисление липидов).

Внутримышечное введение препаратов железа не используется из-за низкой эффективности, развития местного гемосидероза и опасности развития

инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения (данная побочная реакция не доказана по данным РКИ).

ЗАДАЧА № 59

Девочка, 6 дней жизни.

Первый патронаж новорожденной - педиатр при сборе анамнеза выявил жалобы матери на общую вялость ребенка, слабость сосания, температуру тела до 35,8º С и ниже, приступы цианоза 2 раза в течение 24 часов с момента выписки из роддома.

Ребенок от 1 переношенной беременности, протекавшей с гестозом 2-й половины. Матери 32 года, выявлено увеличение щитовидной железы. Отцу 34 года, здоров.

Роды протекали без патологии. Масса тела при рождении 4200 г, рост 53 см, окр.гол 37 см. Пупочный остаток отпал на 5 день.

Состояние средней тяжести. Масса тела 4050 г при выписке из роддома. Ребенок отечный, грудь матери сосет слабо, вялый, температура тела 35º С, физиологические рефлексы снижены, акроцианоз, лицо одутловатое, узкие глазные щели, широко открыты швы и роднички черепа, рот открыт, большой язык, желтушность кожи. В легких дыхание пуэрильное, ЧДД 53 в мин., ЧСС 90 уд в минуту, живот вздут, стул мекониальный, печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги, мягкоэластичной констистенции, моча желтого цвета.

При лабораторном обследовании в роддоме выявлена анемия легкой степени, СОЭ 18 мм/час, увеличено содержание белка и холестерина в сыворотке крови.

Предварительный диагноз: врожденный гипотиреоз.

Вопрос 1. Принципы терапии врожденного гипотиреоза?

Ответ: сразу же после установления диагноза, а также в сомнительных случаях должна быть начата заместительная терапия препаратами левотироксина натрия. вся суточная доза левотироксина натрия** вводится per os с небольшим количеством жидкости утром за 30-40 мин до завтрака. Маленьким детям допустимым считается введение препарата в растолченном и разведенном водой или грудным молоком виде, во время утреннего кормления. при тяжелых формах ВГ лечение следует начинать с минимальных доз левотироксина натрия**, не более 25 мкг/сут, увеличивая дозу каждые 7-10 дней до ее оптимизации

Вопрос 2. Принципы расчета дозы?

Ответ: Расчет дозы левотироксина натрия** проводится индивидуально в зависимости от тяжести заболевания с учетом гормонального профиля сыворотки крови (ТТГ, СТ4) и данных клинического осмотра. Далее представлены рекомендуемые ориентировочные расчетные дозы в зависимости от возраста. у доношенных новорожденных: 10,0-15,0 мкг/кг/сут или 150-200 мкг/м2, у недоношенных новорожденных: 8,0-10,0 мкг/кг/сут, у детей старше 1 года: 100-150 мкг/м2

Вопрос 3. Критерии эффективности терапии врожденного гипотериоза

Ответ: уровень свободного Т4 в пределах референсных значений (нормализуется через 1-2 недели после начала лечения),уровень ТТГ в пределах референсных значений (нормализуется через 3-4 недели после начала лечения),показатели физического развития в пределах нормальных значений (SDS роста, SDS скорости роста, SDS имт),психомоторное развитие ребенка, соответствующее возрасту,нормальные показатели костного созревания (соответствие костного возраста паспортному)

ЗАДАЧА № 60

Госпитализирован мальчик 6 лет (вес – 16 кг, рост – 114 см). В течение 2 дней беспокоят кашель, насморк, повышение температуры до 39°С, для снижения которой получал внутрь ибупрофен 200 мг до 3 раз в день. За сутки дважды было небольшое носовое кровотечение. Утром мать заметила подкожные кровоизлияния на груди, конечностях и вызвала СМП.

Со слов матери, в детском саду, который посещает ребенок, несколько детей болеют гриппом, дома старшая сестра 14 лет неделю назад болела ОРВИ с Т до 38,5С.

При осмотре: состояние средней тяжести, в сознании, Т 37,5С. Кожные покровы бледные с единичными элементами геморрагической сыпи на коже передней поверхности грудной клетки и конечностях. Менингеальных знаков нет. Аускультативно дыхание проводится над всеми отделами, хрипов нет, ЧД 20/мин. SaO2 - 98%. ЧСС 100 уд/мин. АД 80/50 мм рт ст. Живот мягкий, безболезненный.

Общ. анализ крови: Нв – 132 г/л, эритроциты – $4,2\times10^{12}$/л, цветовой показатель – 0,9, лейкоциты – $3,2\times10^{9}$/л, эозинофилы – 1%, п/я нейтрофилы – 7%, с/я нейтрофилы – 28%, лимфоциты – 62%, моноциты – 2%, тромбоциты – 130 000; СОЭ – 5 мм/ч. Биохим. анализ крови - креатинин - 95 мкмоль/л, АСТ -25 МЕ, АЛТ - 27 МЕ. Экспресс тест - МНО 1,2, АЧТВ - 0,96. Общий анализ мочи без изменений.

Мазок из зева: ПЦР положительный - грипп.

Клинический диагноз: грипп, тяжѐлая степень, геморрагический синдром.

Вопрос 1. Какие противовирусные лекарственные препараты в этой клинической ситуации показаны?

Ответ: Ингибиторы нейронимидазы. Рекомендовано назначение осельтамивира, занамивира, как препаратов первой линии с целью инактивации вируса гриппа, препятствующего проникновению и последующую репродукцию вируса в клетках респираторного тракта.

ингибиторы нейраминидазы успешно применяются при всех вариантах гриппа - с 1 года осельтамивири с 5 лет занамивир при тяжелых формах гриппа.

Рекомендовано умифеновир как препараты первой линии с целью инактивации вируса гриппа. Умифеновир применяется с 2 лет

Рекомендовано препарат имидазолилэтанамидпентандиовой кислоты. Начинать прием препарата желательно не позднее 2 дня заболевания.
Рекомендовано применение индукторов интерферона. данные препараты применяются у пациентов с лечебной целью или для профилактики гриппа в очаге инфекции.
Тилорон показан детям для лечения гриппа с 7 лет.
Меглюминаакридонацитатприменяется у детей с 4 до 6 лет , в зависимости от степени тяжести заболевания и выраженности клинических симптомов
Вопрос 2. Какие жаропонижающие лекарственные средства безопасны для этого ребенка?
Ответ: Рекомендовано применение НПВС (парацетамол, ибупрофен)
Вопрос 3. Рассчитайте клиренс креатинина, оцените необходимость изменения дозирования лекарственных средств.
Ответ: Вес 18 кг- 45 мг каждые 12 часов, СКФ по Шварцу 58 мл/мин, следовательно доза может быть уменьшена до 30 мг каждые 12 часов

ЗАДАЧА № 61
Мальчик 2 лет (вес – 12 кг, рост – 85 см) заболел остро: повысилась температура тела до 39,4°С, однократно рвота, боли в животе. Через три часа появился трёхкратно жидкий обильный стул, затем к концу суток – скудный, жидкий, в виде «плевка» со слизью и прожилками крови. На второй день температура – 37,8°С, рвота – 2 раза, стул – 8 раз, необильный с прожилками крови, гноя. Мальчик весь день жаловался на боль в животе.
При осмотре: состояние средней тяжести, температура тела – 38,0°С. Вялый, жалуется на периодические боли в животе. Часто просится на горшок. Аппетит снижен, пьёт охотно. Кожные покровы бледные, чистые, тургор сохранен. Язык сухой, обложен белым налётом в центре. В лёгких дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧД– 30/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 136 уд/мин. Живот участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный в левой подвздошной области. Пальпируется сигмовидная кишка, спазмированная, болезненная. Отмечается урчание по ходу толстого кишечника. Симптомов раздражения брюшины нет. Анус податлив. Печень, селезёнка не увеличены.
Во время осмотра ребёнок вновь попросился на горшок. Стул осмотрен: скудный, с большим количеством слизи и прожилками крови.
Предварительный диагноз: острый энтероколит средней степени тяжести. Дизентерия?
Вопрос 1. Какие антибактериальные лекарственные препараты в этой клинической ситуации показаны?
Ответ: аминопенициллины (амоксициллин per os), цефалоспорины II–III поколения (например, 2 поколение-цефуроксим per os или в/м), при непереносимости b-лактамных антибиотиков назначить макролиды (например, азитромицин per os).

Вопрос 2. Выберите путь введения, почему?

Ответ: зависит от степени выраженности интоксикации. При невозможности ребенка глотать возможен в/м или в/в введение.

Вопрос 3. Через какое время и почему будите менять антибиотик? Какие антибиотики являются препаратами резерва при острой кишечной инфекции

через 3 дня при отсутствии эффекта (не снижается температура, не падает лейкоцитоз, нет улучшения клинической картины- сохраняется частый стул) возможен прием цефалоспоринов 3 поколение-цефотаксим в/м, в/в, или аминогликозиды (например, амикацин в/м, в/в), или фторхинолоны (ципрофлоксацин per os, в/м, в/в).

ЗАДАЧА № 62

Мальчик 6,5 лет (вес – 20 кг, рост – 120 см) в период эпидемии гриппа заболел остро с ознобом и подъёмом температуры тела до 39°С. Присоединились слабость, головная боль, боль в мышцах, чихание. Мать вызвала врача-педиатра участкового на дом.

При осмотре: кожные покровы бледные, сухие. Слизистая ротоглотки гиперемирована, небольшая зернистость задней стенки глотки. Из носа – скудное серозное отделяемое. В лёгких: перкуторно по всем лёгочным полям – лёгочный звук, аускультативно – дыхание жёсткое, хрипов нет. ЧД – 36/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 118 уд/мин, АД – 90/65 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезёнка не увеличены. Диурез сохранен, мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный. Менингеальные симптомы отрицательные.

Ребёнок от гриппа не привит (со слов матери, у него медицинский отвод от вакцинации – аллергия на белок куриного яйца).

Клинический диагноз: грипп, типичная форма, средней степени тяжести.

Показаний для госпитализации нет.

Вопрос 1. Какие противовирусные лекарственные препараты в этой клинической ситуации показаны?

Ответ: Противовирусный препарат: осельтамивир-селективный ингибитор нейроминидазы вирусов гриппа типа А и В. Является пролекарством. Тормозит высвобождение и рост вируса, подавляет репликацию -заражение вирусом и распространение вируса по клеткам.

Вопрос 2. Определите режим дозирования (разовая доза, путь введения и кратность приема/ введения). Что такое экстемпоральное приготовление суспензии, когда это надо делать?

Ответ: Ребенку 6,5 лет весом 20 кг рекомендована доза 45 мг per os 2 раза 5 дней в первые 48 часов от момента заражения. Открыть капсулу высыпать содержимое в подслащенное питание размером 1 чайную ложку. В таблетке 75 мг препарата, если требуется доза 30-60 мг в порошок из капсулы добавить 5

мл воды, тщательно перемешать в течение 2-х минут, набрать в шприц объем, соответствующий в таблице инструкции.

Вопрос 3. Какие жаропонижающие лекарственные средства безопасны для этого ребенка? Какие противопоказан?

Ответ: НПВС (парацетамол или ибупрофен), противопоказан аспирин из-за риска развития синдрома Рейе. Он проявляется энцефалопатией и острой жировой дистрофией печени с острым развитием печеной недостаточности. Проявляется тяжелой рвотой, гепатомегалией, энцефалопатией.

ЗАДАЧА № 63

На приёме у врача-педиатра участкового мать с мальчиком 10 лет (вес – 30 кг, рост – 135 см) с жалобами на гнойные выделения из обеих половин носа и в носоглотку, высокую температуру тела (38,0°С), влажный кашель в дневное время с усилением ночью, затруднённое носовое дыхание, боли в области щеки справа.

Из анамнеза известно, что ребёнок болен 10 дней, когда появился насморк. Мать лечила ребёнка самостоятельно, закапывала сосудосуживающие капли в нос в течение 7 дней. Ухудшение самочувствия накануне: появились настоящие жалобы. Несколько месяцев назад на фоне ОРВИ была аллергическая реакция в виде сыпи на коже на приём амоксициллина.

Объективно: состояние удовлетворительное, температура тела – 37,5°С, высмаркивает гнойное содержимое из обеих половин носа. Носовое дыхание резко затруднено. Пальпация и перкуссия в месте проекции верхнечелюстных пазух умеренно болезненна. При фарингоскопии по задней стенке глотки стекает гнойное отделяемое.

Клинический диагноз: острый двухсторонний гнойный синусит.

Вопрос 1. Какие антибактериальные лекарственные препараты в этой клинической ситуации показаны?

Ответ: амоксициллин внутрь 500- 1000 мг 3 раза в сутки, *амоксициллин+клавулановая кислота внутрь500/125 мг 3 раза в сутки или 875/125 мг 2 раза в сутки или цефуроксим 250-500 мг 2 раза в сутки, Цефиксим 400 мг 1 раз в сутки, Цефдиторен внутрь 400 мг 2 раза в сутки*

Вопрос 2. Какие жаропонижающие лекарственные средства безопасны для этого ребенка?

Ответ: НПВС (парацетамол или ибупрофен)

Вопрос 3. Какие лекарственные средства являются топическими деконгестантами?

Ответ: альфа-адреномиметиков фенилэфрин 0,125%, оксиметазолин (0,01-0,025%), ксилометазолин 0,05% (с 2 лет). Продолжительность лечения 5-7 дней.

ЗАДАЧА № 64

На приёме у врача-педиатра участкового мать с мальчиком 4 лет (вес – 16 кг, рост – 100 см) с жалобами на боль в правом ухе.

Из анамнеза известно, что ребёнок болен 2-ой день, когда после переохлаждения появилась резкая боль в правом ухе, температура тела повысилась до 38,0°С.

Мать закапывала ребёнку в ухо капли феназон+лидокаин (Отипакс), давала нимесулид (Найз). Год назад был эпизод острого среднего отита (без гноетечения).

Наблюдается врачом-оториноларингологом по поводу гипертрофии аденоидов III степени с 3-х лет.

При осмотре: температура тела – 37,4°С, носовое дыхание затруднено, ребёнок дышит через рот, гнусавый оттенок голоса, пальпация козелка справа болезненная, пальпация и перкуссия заушной области безболезненная. Из правого слухового прохода – гнойное отделяемое.

Клинический диагноз: острый гнойный средний отит справа. Гипертрофия аденоидов 3 ст.

Вопрос 1. Какие антибактериальные лекарственные препараты первой линии в этой клинической ситуации показаны и почему?

Ответ: препараты первой линии амоксициллин в «стандартной» дозировке: 500- 1000 мг 3 раза в сутки у взрослых и детей с массой более 40 кг и из расчёта 45-60 мг/кг/сутки у детей (если пациент не принимал его в предшествующие 30 суток, если отсутствует гнойный конъюнктивит, а в анамнезе отсутствуют данные о непереносимости аминопенициллинов в прошлом.) Рекомендовано у пациентов с острым средним отитом при отсутствии достаточного клинического эффекта по прошествии трех дней сменить амоксициллинна препараты амоксициллин+клавулановая кислота или цефиксим с целью воздействия на β-лактамазопродуцирующие штаммы гемофильной палочки и моракселлы.

Вопрос 2. Какие антибактериальные лекарственные препараты второй линии в этой клинической ситуации показаны и почему?

Ответ: при наличии в анамнезе у пациента непереносимости пенициллинов в качестве препаратов выбора целесообразно использовать препараты цефалоспоринов 3-его поколения: для амбулаторной практики - цефиксим для пациентов стационара при необходимости парентерального введения - цефотаксима или цефтриаксона

Вопрос 3. Какие противовоспалительные лекарственные средства безопасны для этого ребенка?

Ответ: НПВП при остром среднем отите используются разово при наличии у пациента жалоб на боль в ухе, либо повышения температуры тела выше 38,5°С (у пациентов с фебрильными судорогами в анамнезе необходимо использование препаратов, обладающий жаропонижающим действием (производные пропионовой кислоты, и анилидыкод, при температуре тела

38,0°С). При необходимости повторного применения препаратов кратность и интервал между приёмами должен соответствовать инструкции препарата.
У детей с острым средним отите в возрасте до 6 лет с целью аналгезии и купирования лихорадочной реакции возможно использование только двух препаратов – парацетамола до 60 мг/кг/сутки (10-15 мг/кг/прием) или ибупрофена до 30 мг/кг/сутки (8-10 мг/кг/прием).
Для клинического применения удобна классификация, согласно которой НПВП подразделяют на лекарственные средства (ЛС) с различной степенью выраженности анальгетического и противовоспалительного действия:
ЛС с сильным анальгетическим и ЛС с сильным анальгетическим и слабо выраженным противовоспалительным действием: парацетамол, ацетилсалициловая кислота в дозе до 4 г/сут);
ЛС с анальгетическим и умеренно выраженным противовоспалительным эффектом (производные пропионовой кислоты и фенаматы, ибупрофен, напроксен);
ЛС с сильным анальгетическим и выраженным противовоспалительным свойством (пиразолоны, производные уксусной кислоты, оксикамы, ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 4 г и более и другие).

ЗАДАЧА № 65

Девочка 11 лет поступила в стационар по поводу болей и припухлости левого коленного сустава, лихорадки до 39°С, общей слабости. Со слов матери, 2 недели назад было повышение температуры, боли в горле при глотании.
Анамнез: ребёнок из села, употребляет в пищу не кипячёное коровье и козье молоко.
Объективный статус: вес – 32 кг, рост – 140 см. По органам без патологии.
Общий анализ крови: гемоглобин – 104 г/л, эритроциты – $3{,}5\times10^{12}$/л, лейкоциты – $8{,}1\times10^{9}$/л, цветовой показатель – 0,8, нейтрофилы – 38%, лимфоциты – 51%, моноциты – 11%, СОЭ – 38 мм/час.
Общий анализ мочи: цвет – соломенно-жёлтый, удельный вес – 1022, белок – нет, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эпителий плоский – 2-3 в поле зрения.
Копрограмма: детрит – значительное количество, полуоформленный, слизь – нет, лейкоциты – нет, эритроциты – нет.
Серологические реакции: реакция Райта и Хеддельсона в разведении 1/800 +++. РПГА с бруцеллезным диагностикумом – 1/400.
Бактериологический посев крови: отрицательный результат.
Бактериологические посевы кала: на дизентерийную группу и сальмонеллы отрицательные.
Клинический диагноз: бруцеллез, типичный; острая форма, средней степени тяжести (серологически подтвержденный).

Вопрос: 1. Какие антибактериальные лекарственные препараты показаны в этой клинической ситуации?

Ответ: Тетрациклины, аминогликозиды, хинолоны, сульфаниламиды, рифамицины (тетрациклин, доксициклину, гентамицин, стрептомицин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин, ко-тримоксазол, рифампицин). Для лечения бруцеллеза с костно-суставными осложнениями (артрит, сакроилеит) применять сочетания «доксициклин + стрептомицин», «доксициклин + гентамицин» или «рифампицин + доксициклин» продолжительностью 3-6 месяцев

Вопрос 2. Какая продолжительность этиотропной терапии и почему?

Ответ: Антибактериальную терапию при остром, подостром и хроническом бруцеллезе проводить несколькими курсами со сменой комбинаций препаратов на протяжении как минимум 6 недель, без перерывов после смены антибактериальной схемы и длительностью применения одной схемы не менее 2-х недель. Длительность терапии менее 6 недель приводит к высокой частоте развития рецидивов и низкому уровню эрадикации бруцелл. Необходимость в непрерывной терапии объясняется неэффективностью и большим процентом рецидивов при прерывистой схеме лечения.

Вопрос 3. Какие комбинации антибиотиков возможно применять в данном случае и почему?

Ответ: В терапии острого бруцеллеза применять комбинации: «доксициклин + рифампицин» или «доксициклин + стрептомицин», длительность 6 недель в течение первых 15-21 дней терапии. Комбинированная антибактериальная терапия применяется из-за трудностей в эрадикации возбудителя ввиду сложности проникновения антибиотика в фагоциты через клеточную мембрану. Комбинации препаратов «доксициклин + рифампицин», «доксициклин + стрептомицин» имеют наибольшую терапевтическую эффективность в отношении острого неосложненного бруцеллеза. Самая высокая эффективность и меньший риск рецидивов отмечаются в комбинации «доксициклин + стрептомицин». Тройная схема терапии (+гентамицин в течение 7-10 дней) преимуществ перед двойными схемами не имеет. Тройная схема терапии (+стрептомицин в течение 2 недель) устраняет нагрузку ДНК бруцелл в ПЦР, существенно не влияя на клиническую эффективность.

ЗАДАЧА № 66

Девочка 13 лет заболела 12 час назад, когда появились боли в животе без определённой локализации, болезненное мочеиспускание, затем – задержка мочи, усиление болей в животе. Направлена в нефрологическое отделение стационара.

3 месяца назад имела аналогичный болевой приступ в сочетании с микрогематурией на фоне единичных кристаллов уратов и большого количества оксалатов кальция в общем анализе мочи. Боли исчезли через 2

дня, принимала Канефрон в течение 1 мес, контрольное обследование не проводилось.

Состояние средней тяжести. Рост – 150 см, масса – 40,5 кг. Температура – 37,2°С. Кожные покровы обычной окраски. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС – 80 уд/мин, АД – 110/70 мм рт. ст. В лёгких везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. При глубокой пальпации живота отмечается умеренная болезненность в проекции нижнего полюса правой почки, резко положительный симптом Пастернацкого справа и сомнительный слева.

Клинический и биохимический анализы крови – в пределах референсных значений.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1018 г/л, белок – 0,033 г/л, лейкоциты – 35-50 в поле зрения, эритроциты – 8-10 в поле зрения, ураты – сплошь, бактериурия.

УЗИ почек: в проекции собирательной системы правой почки гиперэхогенное включение 2×5 мм с «акустической дорожкой». В мочевом пузыре симптом «звездного неба».

Посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам: рост E. coli * 10^6/л, чувствительность – амикацин, амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон, ципрофлоксацин, меропенем, резистентность – ампициллин, ко-тримоксазол

Клинический диагноз: мочекаменная болезнь, задержка мочи. Хронический вторичный дисметаболический пиелонефрит, обострение.

Вопрос 1. Чем купировать боль при МКБ у детей?

Ответ: рекомендуется купировать боль у пациентов с почечной коликой нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) в связи с их высокой эффективностью. Эти препараты значительно эффективнее опиатов обезболивают при почечной колике, и у пациентов, принимающих НПВС, реже требуется дальнейшая анальгезия в краткосрочной перспективе. Повторные приступы почечной колики отмечаются значительно реже у пациентов, получавших НПВС в течение первых 7 дней лечения. Спазмолитики не рекомендованы!

Вопрос 2. Какие антибактериальные лекарственные препараты в этой клинической ситуации показаны?

Ответ: Амоксициллин +клавулановая кислота, амикацин (при возможности лекарственного мониторинга), ципрофлоксацин при аллергии к б-лактамам и лечением амоксиклавом в последние 30 дней, меропенем как препарат резерва при неэффективности предыдущих. Препараты второго ряда Сульфаметоксазол+триметоприм (в данном случае резистентность), Фуразидин-возможно назначение как препарата первого ряда ИМВП без лихорадки или цистите.

Вопрос 3. Какие обезболивающие лекарственные средства необходимы этому ребенку? Определите длительность антибиотикотерапии при инфекции нижних мочевых путей

Ответ: у детей при инфекциях нижних мочевыводящих путей (цистит, уретрит, ИМВП без лихорадки) рекомендован прием антимикробного препарата в течение 5-7 дней. Такая длительность курса является, в большинстве случаев, достаточной.

ЗАДАЧА № 67

У мальчика 12 лет (вес – 38 кг, рост – 145 см) 2 недели назад сняли клеща с кожи головы над правым ухом. Заболел с повышения температуры тела до 37,4°С, появилось покраснение кожи в виде округлого пятна в месте укуса клеща, которое постепенно увеличивалось в диаметре. Вызвали врача-педиатра участкового.

Состояние средней степени тяжести. Кожные покровы обычной окраски, в области волосистой части головы эритема диаметром 10 см с просветлением в центре. Пальпируются увеличенные до 1,0 см заднешейные и затылочные лимфоузлы справа, безболезненные. Слизистая ротоглотки умеренно гиперемирована, нёбная миндалина справа 2 размера, слева 1 размера. В лёгких везикулярное дыхание, ЧДД – 18 в мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС – 92 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Стул и диурез не нарушены.

Предварительный диагноз: боррелиоз, эритемная форма, легкой степени.

Вопрос 1. Какие антибактериальные лекарственные препараты в этой клинической ситуации показаны?

Ответ: рекомендовано использование в качестве этиотропных средств для лечения ЛБ у детей антибиотики группы β-лактамов. Используются бензилпенициллин, амоксициллин, амоксициллин+ клавулановая кислота. Рекомендовано использование в качестве этиотропных средств для лечения ЛБ у детей антибиотики группы цефалоспоринов II-III поколения. используются цефураксим, цефтриаксон, цефотаксим. Назначение цефалоспоринов III поколения предпочтительнее, чем II-го при нейроборрелиозе, в связи с лучшим проникновением через гематоэнцефалический барьер. Рекомендовано использование в качестве этиотропных средств для лечения ЛБ у детей антибиотики группы тетрациклинов. используется доксициклин (у детей старше 8 лет).

Вопрос 2. Определите длительность терапии, почему?

Ответ: при легкой степени тяжести курс лечения составляет 10-14 дней, при среднетяжелой форме – 14 дней, при среднетяжелой с развитием поражений суставов, сердца, нервной системы – 14-21 день.

Вопрос 3. Какие нежелательные лекарственные реакции возможны?

Ответ: у некоторых пациентов после успешного лечения антибиотиками появляются такие симптомы, как усталость, головная боль, боли в суставах и мышцах, а также когнитивные проблемы. Эти симптомы в совокупности называют постлечебным синдромом болезни Лайма. Хотя некоторым пациентам с такими субъективными симптомами ставят диагноз хронической болезни Лайма, нет четких доказательств того, что у этих пациентов есть жизнеспособные Borrelia, оставшиеся в их организме. Причина этих продолжающихся симптомов в настоящее время неясна, а лечение большим количеством антибиотиков не помогает.

ЗАДАЧА № 68

Девочка 3 лет (рост 95 см, вес – 14 кг) заболела остро с подъёма температуры до 37,5°С и появления пятнисто - папулёзных высыпаний на коже туловища и конечностей, которые сначала были единичные, но к концу дня сформировались везикулы с прозрачным содержимым, окружённые венчиком гиперемии. В последующие дни продолжался субфебрилитет, появлялись новые элементы сыпи.

Эпидемиологический анамнез: в детском саду имеются случаи подобного заболевания.

Осмотр врачом-педиатром участковым на 3 день болезни: состояние средней тяжести. На коже лица, туловища, конечностей, волосистой части головы необильные высыпания: везикулы с прозрачным содержимым, окружённые венчиком гиперемии, не склонные к слиянию, некоторые элементы подсохли с образованием мелких корочек, имеются единичные мелкие папулы. Слизистая полости рта чистая, катаральных явлений нет. В лёгких дыхание пуэрильное. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Стул оформленный. Мочеиспускание не нарушено.

Предварительный диагноз: ветряная оспа, легкой степени тяжести.

Вопрос 1. Оцените показания к противовирусной терапии

Ответ: Лечение больных ветряной оспой без осложнений проводится в амбулаторных условиях. Легкая степень в противовирусной терапии не нуждается.

Ацикловир рекомендованы только при тяжелых формах заболевании с 3 лет.

Вопрос 2. Какие лекарственные противовирусные препараты рекомендованы для лечения детей с герпетической инфекцией?

Ответ: Ацикловир –с 3х лет 400 мг 4 раза в сутки. Доза для детей с 6 лет 800 мг 4 раза в день, курс лечения в течение 5 дней. Рекомендуется назначать прием перорального валацикловира, с 12 лет или старше (18 лет или старше для фамцикловира).

Вопрос 3. Какие нежелательные лекарственные реакции возможны?

Ответ: Частые НПР при назначении ацикловира: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, зуд, сыпь, фотосенсибилизация, утомляемость, лихорадка.

ЗАДАЧА № 69

Мальчик 7 лет (масса тела – 25 кг) находится в стационаре с диагнозом «Внебольничная пневмония в нижней доле правого лёгкого, средне - тяжелое течение, ДН I».

Заболел остро: появился озноб, повышение температуры до 38,8°С. В течение последующих 3 дней присоединились жалобы на сухой кашель, боли и тяжесть в правой половине грудной клетки, Т 38-38,7°С. Принимал противовирусные препараты умифеновира гидрохлорид (Арбидол), имидазолилэтанамид (Ингавирин), жаропонижающие средства. В связи с отсутствием улучшения состояния в течение 3-х дней ребёнок был госпитализирован в пульмонологическое отделение.

Рентгенография лёгких при поступлении: пневмония нижней доли правого лёгкого.

Общ. анализ крови: Нв - 145 г/л, лейкоц. - 18×10^9/л, эрит. - $4,5\times10^{12}$/л, тромб. - 240×10^9/л, п/я нейтроф. - 12%, лимф. - 20%, нейтроф. - 74%, эозин. - 1%, моноц. - 3%, СОЭ - 25 мм/ч.

Лист назначения.

В первые 3 дня был назначен цефазолин в дозе 800 мг в/в 3 раза в сутки, при этом сохранялась температура 38,5-38,0, тахикардия с ЧСС 98-90 уд в мин. Из-за неэффективности был назначен амикацин 350 мн в/в 1 раз в сутки. При это в течение последующих трех дней сохранялась температура 3.78-38,2, тахикардия с ЧСС 80-86 уд в мин.

Вопрос 1. Каковы критерии эффективности антибактериальной терапии?

Ответ: Терапия оценивается на 3 сутки по клинической картине (уменьшение симптомов интоксикации, снижение температуры), изменение лабораторных показателей (снижение лейкоцитов). Антимикробные препараты назначаются только при высоко вероятной или доказанной бактериальной природе заболевания. В амбулаторных условиях АМП назначается перорально. Парентеральное введение АМП проводится только при тяжелых инфекциях, госпитализации в сационар, невозможности ввести антибиотиков внутрь. АМП отменяется при появлении данных, что инфекция не является бактериальной, не ожидая завершения намеченного курса терапии. Проводится ступенчатая терапия: перевод пациентов с парентерального на пероральный путь приема ПМП при стабилизации состояния, обычно через 2-5 дней.

Вопрос 2. Какова тактика стартовой эмпирической антибактериальной терапии больных с внебольничной пневмонией тяжелого течения (в стационаре)?

Ответ: Амоксиклав назначается детям в стационаре препарат выбора. Цефалоспорины 1 поколения для лечения внебольничной пневмонии не рекомендованы. Аминогликозиды не рекомендованы для лечения ВП у детей. Тактика определяется с учетом следующих критериев: Прием антибактериальных препаратов в течение предшествующих 3 месяцев. Посещение детское дошкольное учреждение. Контакт с детьми, посещающими детское дошкольное учреждение. Госпитализация в предшествующие 3 месяца, Сахарный диабет. Недавние путешествия. Выделение при бактериологическом исследовании устойчивых к бензилпенициллину штаммов H.influenzae.

Если не амоксиклав то ампициллин, цефалоспорины 3 поколения (цефтриаксон, цефотраксим). При аллергии на бета-лактамные антибактериальные препараты — линезолид в/в, ванкомицин в/в. При тяжелом течении внебольничной пневмонии, наличии сопутствующих заболеваний: цефтаролина фосамил в/в, эртапенемв/в, имипенем + циластатин в/в, меропенем в/в, рассмотреть назначение дополнительно к бета-лактамным антибактериальным препаратам: макролиды, если подозревается атипичная этиология внебольничной пневмонии или в случае тяжелого течения внебольничной пневмонии: азитромицин внутрь или кларитромицин внутрь или другие макролиды с соответствующими показаниями в инструкции. При аллергии на макролиды —доксициклин (для детей> 8 лет) внутрь.

Вопрос 3. Какие нефротоксичные антибактериальные препараты Вам известны?

Ответ: нефротоксичность – традиционно приписывается антибактериальным препаратам, которые нечасто применяются в амбулаторной практике – аминогликозидам (гентамицин, амикацин), полимиксину В, ванкомицину. В организме они не метаболизируется и выводятся почками в неизменном виде.

Нефротоксичность может проявляться в виде острого тубулярного некроза, интерстициального нефрита или кристаллической нефропатии.

ЗАДАЧА № 70

Мальчик 3 дней жизни поступил в отделение патологии новорождённых из родильного отделения с диагнозом «Кишечное кровотечение». Беременность у матери протекала с угрозой прерывания на сроке 32–34 нед, в связи с чем она находилась на стационарном лечении. Роды на 38 нед, масса ребёнка при рождении – 2950 г, длина – 51 см. Оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. К груди приложен в первые сутки. На 3 день жизни у ребёнка отмечалась однократная рвота «кофейной гущей» и мелена. Был введён 1% раствор менадиона натрия бисульфита (Викасола) – 0,3 мл, внутрь назначена Аминокапроновая кислота. Не смотря на проводимое лечение, у ребёнка сохранялась мелена.

Состояние средней тяжести, кожные покровы субиктеричные, в лёгких дыхание пуэрильное, тоны сердца ритмичные, звучные. Ребёнок вялый,

рефлексы новорождённого угнетены, мышечный тонус и двигательная активность снижены. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края рёберной дуги на 1 см, селезёнка не увеличена, стул – мелена.

Общ. ан. крови: Нв – 180 г/л, эрит. – $5{,}4\times10^{12}$/л, ц. п. – 1,0, тромб. – 310×10^{9}/л, лейкоц. – $5{,}9\times10^{9}$/л, нейтрофилы: п/я– 3%, с/я– 51%; лимф. – 38%, мон. – 8%, СОЭ – 2 мм/час.

Нейросонография: рисунок борозд и извилин сглажен, гидрофильность тканей мозга, эхогенность подкорковых ганглиев повышена.

Время кровотечения по Дюке – 2 мин, время свёртывания крови – 9 мин, АЧТВ – 90 сек (норма 40–60 сек), фибриноген – 2,5 г/л (1,5–3 г/л), общ. белок – 54 г/л, общ. билирубин 196 ммоль/л, непрямой билирубин – 188 мкмоль/л, прямой билирубин – 8 мкмоль/л, мочевина – 4,2 ммоль/л, АСТ – 38 ЕД, АЛТ – 42 ЕД.

Клинический диагноз: геморрагическая болезнь новорождённого, классическая, желудочно-кишечное кровотечение. Гипоксическое повреждение ЦНС, церебральная ишемия 2 ст., синдром угнетения, интерстициальный отек головного мозга. Конъюгационная желтуха.

Вопрос 1. Какие лекарственные препараты применяют для лечения геморрагической болезни и новорожденных?

Ответ: Введение свежезамороженной плазмы 10-15 мл/кг. Концентрированный препарат протромбинового комплекса 15-30 ЕД/кг в/в болюсно однократно (только в случае развития жизнеугрожающих состояний). Раствор менадиона натрия бисульфита (викасола) 1% в/м 0,1 мл/кг в сутки в течение 3 дней (допустимо подкожное введение с целью предупреждения развития постинъекционной гематомы)

Вопрос 2. Как и кому проводят профилактики геморрагической болезни новорожденных?

Ответ: Профилактику проводят только новорожденным из группы риска. 1% раствор менадиона натрия бисульфита (викасола) в/м однократно из расчета 0,1 мл/кг в течение первых 24 часов жизни

Вопрос 3. Какие НПР возможны при применении менадиона натрия бисульфита?

Ответ: НПР менадиона натрия бисульфита (викасола): гемолитическая анемия, гемолиз у новорожденных детей с врожденным дефицитом глкозо-6-дегидрогеназы, бронхоспазм, гиперемия лица, кожная сыпь, кожный зуд, гипербиллирубинемия, желтуха, тахикардия, профузный пот.

ЗАДАЧА № 71

Мальчик, 17лет, с жалобами на приступы затрудненного дыхания, кашля, ощущения нехватки воздуха, 3-5 раз/нед; провоцируются физической

нагрузкой, цветением, резкими запахами, контактами с животными. Ночные симптомы не беспокоят.
С первого года жизни – атипический дерматит, с раннего возраста - поллиноз. У мамы и младшего брата - бронхиальная астма, поллиноз.
Состояние удовлетворительное, телосложение нормостеническое. К/п обычной окраски. Дыхание через нос не затруднено, отделяемого нет; зев чистый. Голос звонкий. Над легкими ясный, легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.
Общий анализ крови: Нв -160 г/л, эрит. -5,49 х10^{12}/л, нейтроф. -51,6, баз. - 1,1, эоз. -7,2, лимф. -29,6, мон -10,5, СОЭ-2 мм/час. Глюкоза-4,8ммоль/л, СРБ -0,3 мг/л, иммуноглобулин – 171,9 (15-130) ед/мл, АСЛ-О -105,7 ед/мл.
Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия):
Заключение: в покое показатели в норме; проба с бронхолитиком (сальбутамол через спейсер 400мкг) положительная -прирост ОФВ1 460мл (14%).
Клинический диагноз: бронхиальная астма, средней степени тяжести, внеприступный период. Поллиноз.
Вопрос 1. Какие группы препаратов показаны подростку в этой клинической ситуации?
Ответ: лечение соответствует 3 ступени БА. У детей старше 5 лет на ступени 3 лечения БА в качестве базисной терапии рекомендуются низкие/средние дозы ИГКС или в комбинации с ДДБА или в комбинации с АЛТР
Вопрос 2. Определите режим дозирования препаратов (разовая доза, кратность приема, длительность использования).
Ответ: ИГКС/ДДБА с однократным режимом дозирования в сутки (вилантерол+ флутиказона фуроат) улучшают контроль астмы у пациентов в реальной клинической практике в сравнении с другими комбинациями ИГКС/ДДБА
Вопрос 3. Укажите критерии определения эффективности проводимой терапии.
Ответ: после подбора терапии должен быть достигнут контроль симптомов заболевания; достигнуто увеличение пиковая скорость вдоха до 80% от лучшего или расчетного результата на момент выписки из стационара; достигнуто уменьшение частоты приступов удушья не чаще чем 1 раз в день и отсутствие приступов удушья ночью на момент выписки из стационара; пациентов с бронхиальной астмы, у которых показатели функции легких (ПСВ и др.) после лечения не достигли нормы, рекомендуется выписать при условии, что им будет обеспечено адекватное медицинское наблюдение в амбулаторных условиях и есть уверенность, что они будут выполнять врачебные рекомендации. Увеличение объема терапии (переход на ступень вверх) показано при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений. Снижение объема терапии показано при достижении и сохранении

стабильного контроля ≥ 3 месяцев и отсутствии факторов риска с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля.

ЗАДАЧА № 72

Девочка, 12л, поступила в стационар с жалобами на кашель, затрудненное дыхание, ощущение нехватки воздуха. Аналогичные приступы беспокоят 4-6раза/нед, ночные симптомы - до 4 раз/нед, провоцируются контактом с пылью, интенсивной физической нагрузкой, возникают иногда в покое без явных триггеров, купируются фенотерол-ипратропия бромид (беродуалом:1-2 дозы ДАИ), либо самостоятельно. Потребность в бронхолитиках - 1-2 раза/сут.

С первого года жизни атопический дерматит. Выявлена сенсибилизация к эпидермальным, пыльцевым, бытовым аллергенам по специфическим IgE.

Состояние средней степени тяжести. Сухость кожи в области кистей. Зев – чистый. Дыхание через нос умеренно затруднено, отделяемого нет. В легких на выдохе необильные свистящие хрипы. Стул со склонностью к запорам 1 раз в 2-3 дня.

Общий анализ крови: Нв-150,4 г/л, эрит. -5,3х10^{12}/л, тромб. -302, лейкоц. -8,01х10^{9}, нейтоф. -41,9, эоз. -14, баз. -1,5, лимф. -33,5, мон. -8,9, СОЭ-2 мм/час. Глюкоза- 4,5ммоль/л, СРБ-<0.2 мг/л, иммуноглобулин Е-5366.1 (норма 0-120) ед/мл, АСЛ-О -64 ед/мл.

Рентгенография орг. грудной клетки: в легких очаговых и инфильтративных теней нет; сосудистый рисунок деформирован с обеих сторон. Корни расширены, малоструктурны. Плевральные синусы свободны.

ФВД: Заключение -нарушение скоростных показателей на всех генерациях бронхов. Проба с бронхолитиком (сальбутамол через спейсер 400мкг) положительная -прирост ОФВ1 580мл (35%).

Клинический диагноз: бронхиальная астма, средней степени тяжести, приступный период. Круглогодичный аллергический ринит, вне обострения. Атопический дерматит, локализованная форма, вне обострения.

Вопрос 1. Какие группы препаратов показаны ребенку в этой клинической ситуации?

Ответ: Лечение соответствует 3 ступени БА. У детей старше 5 лет на ступени 3 лечения БА в качестве базисной терапии рекомендуются низкие/средние дозы ИГКС или в комбинации с ДДБА или в комбинации с АЛТР

Вопрос 2. Определите режим дозирования препаратов (разовая доза, кратность приема, длительность использования).

Ответ: ИГКС/ДДБА с однократным режимом дозирования в сутки (вилантерол+ флутиказона фуроат) улучшают контроль астмы у пациентов в реальной клинической практике в сравнении с другими комбинациями ИГКС/ДДБА. *Режим единого ингалятора зарегистрирован для препаратов будесонид+формотерол (фиксированные комбинации) в виде дозированного*

порошкового ингалятора и беклометазон+формотерол в виде дозированного аэрозольного ингалятора.

Вопрос 3. Обоснуйте ограничение использования В2-адреномиметиков короткого действия.

Ответ: КДБА по потребности. КДБА применяются для купирования бронхиальной астме, для предотвращения перед занятиями физической нагрузкой. Отсутствие реакции на КДБА – показание к посещению врача. *Чрезмерное использование КДБА является небезопасным: выдача ≥3 ингаляторов КДБА в год увеличивает риск обострений БА, применение ≥12 ингаляторов КДБА в год связано с повышенным риском смерти по причине бронхиальной астме.*

ЗАДАЧА № 73

Мальчика, 10 л, периодически беспокоит сухой кашель, появляющийся на фоне цветения в период мая-июня, заложенность носа, выделения из носа после нахождения на улице. В остальное время, вне цветения, предположительно березы, чувствует себя хорошо. Терапию не получает. У мамы – бронхиальная астма.

Состояние удовлетворительное. Дыхание через нос умеренно затруднено, отделяемого на момент осмотра нет. Перкуторно над легкими звук ясный, легочный, хрипы не выслушиваются.

Общий анализ крови: Нв-160,4 г/л, эрит. -5,46 х10^{12}/л, тромб. -231, лейкоц. -5,35х10^{9}, нейтоф. -41,9, эоз. -7, баз. -1,5, лимф. -32,4, мон. -10, СОЭ-2 мм/час.

Биохимический анализ крови: глюкоза- 3,72ммоль/л, СРБ-<2.7 мг/л, иммуноглобулин Е-405,1 (н=0-120) ед/мл, АСЛ-О -186,5 ед/мл.

Рентгенография орг. грудной клетки: лёгочный рисунок обогащён в медиальных отделах обоих лёгких за счёт сосудистого и перибронхиального компонентов. Корни лёгких не расширены.

ФВД (спирометрия) Заключение: в покое показатели в норме. Проба с бронхолитиком (сальбутамол через спейсер 400мкг) отрицательная - прирост по ОФВ1 490мл (10%).

Клинический диагноз: бронхиальная астма, легкое персистирующее течение, внеприступный период. Полиноз

При выписке: ЧСС 66 в мин; ЧД 18 в мин.

Вопрос 1. Какие группы препаратов показаны ребенку в этой клинической ситуации?

Ответ: лечение соответствует первой ступени БА. Пациентам с БА с наличием факторов риска обострений рекомендуется назначать регулярную терапию низкими дозами ИГКС в дополнение к КДБА по потребности. С 2 лет – монотерапия АЛТР (монтелукаст), кромонами (кромоглициевая кислота).

Вопрос 2. Какие пути введения препаратов при БА вы знаете, какие пути предпочтительны в детском возрасте.

Ответ: предпочтение в доставке ИГКС отдается небулайзерной терапии у детей (с 6 мес. – будесонид суспензия, с 6 лет – также беклометазон ДАИ или небулайзеры МЭШ, с 1 года – флутиказон со спейсером

Вопрос 3. Основание выбора антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве базисной терапии

Ответ: АЛТР в качестве монотерапии на первой степени, АЛТР рекомендуются для терапии БА на второй ступени в сочетании с аллергическим ринитом, при вирус индуцированной бронхиальной астмы, астме физического усилия. На 3-5 ступени в дополнении к ИГКС/ДДБА, а те же при назначении моноклональных антител на 5 ступени, возможно применение при беременности

ЗАДАЧА № 74

Мальчик 16 лет, поступил в стационар с жалобами на жжение за грудиной в утренние часы, дискомфорт в эпигастральной области натощак, проходящий после приема пищи, слабость, вялость.

Состояние средней тяжести, пониженного питания. Язык умеренно обложен белым налетом, больше у корня. Живот при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги, пузырные симптомы отрицательные. Стул ежедневный, оформленный, без примесей.

Общ. анализ крови: Нв-135 г/л, эрит. -5,46 х10^{12}/л, тромб. -200, лейкоц. -5,35х10^{9}, нейтоф. -41,9, эоз. -7, баз. -1,5, лимф. -32,4, мон. -10, СОЭ-1 мм/час. Время кровотечения по Дуке – 0,3 мин/сек; время свертывания по Моравицу – 3,05 мин/сек, конец свертывания – 3,4 мин/сек. Коагулограмма: протромб. время-15,4, % протромб. по Квику-66%, МНО-1.4, АЧТВ-29,2 сек, фибриноген-2,77 г/л, тромбиновое время-15,5 сек. Антитромбин III - 95,6%.

Биохим.анализ крови: АЛТ-17 ЕД/л, АСТ-19 ЕД/л, щ.фосф.-305 ед/л, амилаза-35 ед/л, гамма-ГТ-11 ед/л, общ.белок-80,9 г/л, креатинин-68 мкмоль/л, общ. холестерин- 2,7 ммоль/л; глюкоза- 3,4 ммоль/л; билирубин: общ.-30, прямой -10,4, непрямой- 9,6 мкмоль/л; СРБ – 0,2 мг/л.

Рентген-исследование с барием: эзофагит; недостаточность кардии – желудочно-пищеводный рефлюкс активный до ср/3 пищевода и массивный пассивный до в/3 пищевода. Дуоденит.

ЭГДС: рефлюкс-эзофагит; гастрит, язва луковицы 12 перстной кишки – стадия красного рубца. Дуоденит.

Клинический диагноз: язвенная болезнь 12-перстной кишки в стадии стихающего обострения, впервые выявленная. Рефлюкс-эзофагит. Недостаточность кардии. Бульбит. Гастродуоденит. Функциональная гипербилирубинемия. Астенический синдром.

Вопрос 1. Какие группы препаратов показаны подростку в этой клинической ситуации?

Ответ: Лечение обострения язвенной болезни 12 ПК: ИПП (лечебные дозы) на 2-4 недели, иррадикация при наличии Helicobacter pylori (амоксициллин + кларитромицин). Для Лечения ГЭРБ на постоянной основе профилактические дозы ИПП. Изменение образа жизни. Диета. Антациды не всасываемые симптоматически, разводить с другими препаратами с интервалом 2 часа.

Вопрос 2. Какие дообследования надо провести и почему?

Ответ: Диагностика на Helicobacter pylori (уреазный тест или биопсия при ЭГДС)

Вопрос 3. Укажите критерии определения эффективности проводимой терапии.

Ответ: Полное заживление при ЭГДХ через 2 недели, полное исчезновение Helicobacter pylori по уреазному тесту или при контроле по ЭГДС.

ЗАДАЧА № 75

Мальчик, 13 лет, поступил в стационар для планового обследования. Жалобы на периодические боли в животе, преимущественно в эпигастральной области, сопровождающиеся тошнотой и рвотой, больше вечером, ночью, имеют осенне-весеннюю сезонность.

Состояние удовлетворительное. Вес- 62,9 кг, рост- 180 см. Кожные покровы смуглые, чистые. Язык умеренно обложен белым налетом, больше у корня. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, мягкий, систолический шум по левому краю грудины. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги, пузырные симптомы отрицательные, селезенка не пальпируется. Стул нерегулярный 1 раз в 2-3 дня, оформленный, без примесей.

Клинический и биохимический анализы крови в пределах референсных значений.

ЭГДС: рефлюкс-эзофагит; гастрит, активные язвы луковицы 12 перстной кишки. Дуоденит.

Кал на АГ (латекс тест) H.pylori – положительный.

Клинический диагноз: язвенная болезнь 12-перстной кишки в стадии обострения, впервые выявленная, ассоциированная с хеликобактерной инфекцией. Рефлюкс-эзофагит. Гастродуоденит.

Вопрос 1. Сделайте назначение ребенку с учетом клинического диагноза.

Ответ: Эзомепразол 20 (40) мг 2 раза 2 недели. Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицинн 500 мг 2 раза 2 недели.

Вопрос 2. Критерии определения эффективности проводимой терапии.

Ответ: ЭГДС через 2 недели, кал на АГ через 2 недели

Вопрос 3. Приведите примеры эрадикационной терапии второй линии.

Ответ: при отсутствии формирования рубца: к терапии добавляется висмута трикалия цитрат 120 мн по 1 (120 мг) таб 4 раза в день за 30 мин до еды. В качестве иррадикационной терапии: тетрациклин и метронидазол 10 дней.

ЗАДАЧА № 76

Мальчик 8 месяцев, прием у участкового педиатра. Мать предъявляет жалобы на частые срыгивания, плохую прибавку ребенка в весе.

С рождения у ребенка отмечаются срыгивания практически после каждого кормления, достигающие до ½ объема кормления. Стул неустойчивый. Ребенок вялый, апатичный. Масса тела 6000 г, длина 65 см. Масса тела при рождении 3700 г, длина 52 см.

В настоящий момент ребенок получает грудное молоко + прикорм по возрасту.

ФГДС: гиперемия дистальной трети пищевода и зияние розетки кардии.

Результаты проведенной pH-метрии: в дистальном отделе пищевода pH=1,6, время рефлюкса 8 мин.

Клинический диагноз: катаральный эзофагит. Недостаточность кардии

Вопрос 1. Какие группы препаратов можно назначить ребенку в этой клинической ситуации?

Ответ: Медикаментозная коррекция в раннем возрасте не проводится. Проводиться постуральная терапия. Используются смеси с загустителем (камедь рожкового дерева)

Вопрос 2. Какие лекарственные препараты используют у детей при ГЭРБ?

Ответ: ИПП – первая линия 2-4 недели со ступенчатой отменой для избежания эффекта рикошета, прокинетики, антациды (симптоматически).

Вопрос 3. Какие особенности терапии при лечении рефлюкс-эзофагита у детей в зависимости от выраженности изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода.

Ответ: ГЭРБ без эзофагита: антациды + прокинетики (дромперидон) и корректоры моторики (тремебутин). ГЭРЮ с рефлюкс эзофагитом II степени: ИПП, антациды+ прокинетики и корректоры моторики. ГЭРБ III-IV степени ИПП, антациды+ прокинетики и корректоры моторики

ЗАДАЧА № 77

К врачу-педиатру обратилась мать по поводу высыпаний на коже, умеренного кожного зуда, нарушения сна у дочери 1,5 лет.

Грудное вскармливание до 3 мес («для улучшения лактации» мать пила, много чая со сгущённым молоком, мёдом). С 3-х мес переведена на искусственное питание смесью «Малютка», с 4 мес - манная каша на коровьем молоке.

Высыпания на коже с 4 мес жизни, связаны с погрешностью в диете (яйцо, коровье молоко). Периодически получает лечение в виде индифферентных мазей, продолжительность ремиссий – 1,5-2 мес. Из-за состояния ребенка график вакцинации нарушен.

У матери аллергическая реакция на цитрусовые и шоколад; курит с 15 лет, во время беременности продолжала курить.

Девочка возбуждена, не контактна. Масса тела – 12,5кг. На коже участки гиперемии, пятнисто-папулёзные элементы сыпи ярко-розового цвета, шелушение в области лица (за исключением носогубного треугольника), шеи, наружной поверхности верхних и нижних конечностей, локтевых и подколенных ямок, ягодиц. Множественные эрозии и корки. Л/у увеличены до размеров «лесного ореха». Язык «географический». В лёгких дыхание пуэрильное. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень +2 см из-под рёберного края. Стул полуоформленный, 2-3 раза в день.

Общ. анализ крови: Нв-125 г/л, эрит. – 3,8 $\times 10^{12}$/л, цв.показ.– 0,98, лейкоц. – 6,3$\times$ 10^{9}/л; нейтрофилы: п/я – 2%, с/я – 23%; эозин. – 10%, лимф. – 60%, мон. – 4%, СОЭ – 9 мм/ч.

Общ. анализ мочи: цвет – светло-жёлтый, удельный вес – 1014, белок – отсутствует, глюкоза – отсутствует, эпителий плоский – немного, лейкоциты – 0–1 в поле зрения, эритроциты – нет, слизь – немного.

Клинический диагноз: атопический дерматит, младенческая форма, эритематозно-сквамозная форма, период обострения.

Вопрос 1. Составить план лечения.

Ответ: Увлажняющие и смягчающие (эмоленты) средства наружно. Лекарственные формы эмолентов: лосьоны, кремы, мази, моющие средства, средства для ванн. Кратность приема 3-4 раза в день. Они не должны содержать цвет, запах, консерванты. Расход у ребенка 250 мл в неделю. Наружная терапия глюкокортикоидами, затем влажная салфетка, затем сухая (клобетазол 0,05%) тонким слоем 1-2 раза вдень 3-4 недели детям старше 12 лет. Бетаметазон 0,05% -2 раза вдень 3-4 недели с 1-го года жизни. Другая противовоспалительная терапия, например Пимекролимус (с 3 месяцев) 2 раза в сутки 6 недель, в дальнейшем возможно в качестве интерметирующей терапии (1 раз в неделю). Системная терапия для уменьшения зуда антигистаминные препараты 2 поколения (цитризин в виде капель) 1 раз в стуки 14-28 дней. Физиотерапевтическое лечение с 5 лет. Системная терапия (моноклональные антитела, циклоспорин, системные ГКС) возможна с 6 лет (в этом случае противопоказан). Лечение осложнений: антибиотики, противогрибковые препараты, противовирусные препараты

Вопрос 2. Назначить лечение.

Ответ: Лечение: увлажняющий лосьон 3-4 раза в день, крем бетамезон 0,95% 2 раза в день 3 недели, цитиризин 5 капель 1 раз в сутки 14 дней.

Вопрос 3. Возможно ли проведение вакцинации данному ребёнку после стихания обострения?

Ответ: да, данному ребенку показана вакцинация после стихания обострения.

ЗАДАЧА № 78

Мальчик, 12 лет, с жалобами на приступы чихания, сопровождающиеся заложенностью носа и обильными водянистыми выделениями из него.

Болен 3 года. Вначале, назначенные врачом капли в нос оксиметазолина гидрохлорида (Називин) улучшали состояние, однако затем без видимой причины вновь возникали приступы чихания, слезотечение, нарушение носового дыхания и жидкие бесцветные выделения из обеих половин носа. Нередко обострение болезни возникало при нахождении в одном помещении с домашними животными.

Объективно: носовое дыхание затруднено. Передние отделы носовой полости заполнены водянистым секретом, слизистая оболочка набухшая, цианотична, местами на ней видны сизые и бледные участки. После введения в полость носа капель 0,1% раствора оксиметазолина гидрохлорида (Називина) носовое дыхание улучшилось, отёчность слизистой оболочки уменьшилась. Общий анализ крови: эритроциты - $4{,}1\times10^{12}$/л, Нв - 125 г/л, лейкоциты - $6{,}2\times10^{9}$/л, эозинофилы - 10%, нейтрофилы - 60%, лимфоциты - 25%, моноциты - 5%, СОЭ - 11 мм/час.

Риноцитограмма: эозинофилы - 15%.

Клинический диагноз: аллергический ринит, интермиттирующая форма, легкая степень тяжести.

Вопрос 1. Перечислите основные принципы лечения аллергического ринита

Ответ: к основным принципам лечения АР относят: медикаментозную терапию, элиминационные мероприятия (контроль факторов внешней среды в том числе изотонические расствоы), аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ)

Вопрос 2. Расскажите фармакотерапия для контроля симптом по ступням:

Ответ: 1-я ступень один из препаратов: антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (последнего поколения) интраназальные АГ препараты, кромоглициевая кислота (назальный препарат), антагонисты лейкотриеновых рецепторов; 2-я степень один из препаратов: интраназальные глюкокортикостероиды – кортикостероиды для местного, назального применения (предпочтительно), антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (последнего поколения); антагонисты лейкотриеновых рецепторов; 3-я ступень: комбинация интраназальные глюкокортикостероиды – кортикостероиды для местного, назального применения с антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (последнего поколения) интраназальные АГ препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов; 4-я ступень: рассмотреть терапию тяжелого АР омализумабом, Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологи

Вопрос 3. Назовите препараты скорой помощи при аллергическом рините

Ответ: адреномиметики коротким курсом, глюкокортикоиды (системного действия, пероральные)

ЗАДАЧА № 79

У мальчика 3 лет (вес - 15 кг) через 10 минут после внутримышечного введения бензилпенициллина натриевой соли (500 000 ЕД) появились отёк ушных раковин, век, губ, затруднение дыхания, тахикардия, акроцианоз. С целью коррекции неблагоприятной побочной реакции в/м вводились дексаметазон 2 мг, хлоропирамина гидрохлорид (Супрастин) 2% 0,4 мл.

Из анамнеза известно, что в течение 2-х дней до введения бензилпенициллина ребёнок получал: ампициллин 250 мг 3 раза/сут в/м, глюкозу 5% 200 мл в/в капельно (20 капель/мин) 1 раз/сут, пиридоксин 5% 1 мл в/в струйно 1 раз/сут.

Клинический диагноз: ангионевротический отек на введение бензилпенициллина натриевой соли.

Вопрос 1. Применение какого препарата могло стать причиной сенсибилизации организма ребёнка и почему?

Ответ: Применение ампициллина (b-лактамный полусинтетический антибиотик пенициллинового рядя широкого спектры действия) вызвало немедленную (от 0 до 1ч) аллергическую реакцию опосредованную IgE в ответ на введение бензилпенициллина натриевой соли (биосинтетического-природного b-лактамного антибиотика пенициллинного ряда). Реакция обусловлена похожим химическим строением.

Вопрос 2. Определите правильность последовательности введения и режима дозирования препаратов при системной аллергической побочной реакции. Какие мероприятия должны быть выполнены у пациента при оказании медицинской помощи?

Ответ: не указано АД, при низком АД лечение начинается с эпинефрина в/м (амбулаторно) или в/в (в стационаре). После нормализации АД - ГКС системные, например, дексаметазон – его надо было вводить в/в капельно или бетаметазон в/в струйно. Антигистаминные препараты (1 поколения) после стабилизации гемодинамики в/м или в/в. b-миметики (сальбутамол через небулайзер) при сохраняющемся бронхоспазме. Кратность и продолжительность терапии определяется регрессом симптомов.

Вопрос 3. Какие шаги должен предпринять врач для оповещения о развитии НПР?

Ответ: Врач должен сообщить об НПР заведующему отделения, клиническому фармакологу и лицу, оформляющему извещение о НПР на сайте росздравнадзора в разделе фармаконадзор в первые 3 дня от развития НПР (или оформить самому).

ЗАДАЧА № 80

Мальчик 16 лет после сдачи экзамена в школе пожаловался на «пронзительную головную боль» затылочной локализации, появилась тошнота, рвота, боли в

животе. Больной отмечает «мелькание мушек перед глазами», «звон в ушах», потливость, покраснение лица, частое обильное мочеиспускание.
Сознание сохранено. Ребёнок осмотрен врачом-педиатром участковым - АД 160/100 мм рт. ст.
Из анамнеза известно, что дома мама периодически измеряла АД ребёнку, которое составляло 150-160/75-85 мм рт. ст. По этому поводу не обследовался и не лечился.
Предварительный диагноз: гипертонический криз, артериальная гипертензия.
Вопрос 1. Какой препарат Вы дадите пациенту для купирования гипертонического криза?
Ответ: Нормальное АД мальчика в 16 лет 110/70 мм рт ст. При купировании должно произойти снижение на 25%, в нашем случае желательно снижение на 35-40 мм рт ст. Каптоприл у детей не изучался. В терапии амбулаторно можно использовать каптоприл в дозе 6,25 мг запить водой, через 30 мин измерить АД, при отсутствии эффекта дозу можно увеличить в 2 раза до 12.5 мг (если пациент не принимал капотен ранее). В дальнейшем разовая доза может составлять 50 мг, суточная 150 мг в 3 приема. Моксонидин не рекомендован детям до 18 лет, так как изучение не проводилось. Off lable 0,2 мг моксонидина, контроль через 30 мин, при неээфективности еще 0,2 мг. За стуки 0,6 максимум. В стационаре рекомендованы препараты: эналаприлат, метопролол, нитропруссид натрия, урапидил, фуросемид, дроперидол в/в.
Вопрос 2. Какие исследования сдует провести пациенту для уточнения причины артериальной гипертензии?
Ответ: ЭКГ, ЭХОКГ, УЗИ почек и почечных артерий, УЗИ брахицефальных артерий, дневник АД Монитор АД, КТ-головы, ОАК, ОАМ, БАК (креатинин, К, Na, глюкоза, липидный спектр)
Вопрос 3. Составьте план дальнейшего ведения и лечения пациента с АГ.
Ответ: возможно применение одного из 5 классов гипотензивных препаратов (ИАПФ, БРА, антагонисты Са, диуретики b- блокаторы) в монотерапии. От минимальных доз до терапевтически эффективных. Минимум 3месяца, желательно 6-12 месяцев с постепенной отменой.