

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. БУРДЕНКО МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБОУ ВО ПЕРВЫЙ МГМУ им. И.М.СЕЧЕНОВА
МИНЗДРАВА РОССИИ

МЕЖДУНАРОДНАЯ АССОЦИАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ
ФАРМАКОЛОГОВ И ФАРМАЦЕВТОВ

**МОНИТОРИНГ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**
учебное пособие

Воронеж 2019

УДК: 615.015 + 614.2]: 378.16

ББК: 52.81

К 493

Рецензенты:

зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета д.м.н., доц. А.В. Бузлама

зав. кафедрой фармакологии Воронежского государственного медицинского университета д.м.н., доц. Т.А. Бережнова

Мониторинг побочного действия препаратов в клинической практике: учебное пособие / Под редакцией Батищевой Г.А., Чернова Ю.Н., Селютина О.А. – Воронеж: издательство «Истоки», 2019. – 92 с.

В учебном пособии указаны основные проявления неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов, перечень документации при организации службы фармаконадзора в медицинском учреждении, этапы разработки системы контроля реакций лекарственного взаимодействия, эффективности фармакологической коррекции неблагоприятных побочных реакций. Отдельные разделы посвящены режиму дозирования препаратов при патологии печени и почек, назначению препаратов у лиц пожилого возраста, а также в период беременности и лактации.

В учебном пособии представлен опыт работы системы фармаконадзора Воронежской области в стационарах и аптечной сети.

Учебное пособие подготовлено для обучающихся по дополнительным профессиональным программам – программы повышения квалификации и программы профессиональной переподготовки по специальности «клиническая фармакология».

Печатается по решению Центрального методического совета Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, протокол № 5 от 28.06.2018.

ISBN

© Коллектив авторов, 2019
©ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, 2019

Коллектив авторов:

Батищева Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Главный внештатный специалист клинический фармаколог Воронежской области

Головина Валентина Николаевна – нач. отдела регионального центра контроля побочного действия лекарственных препаратов Воронежской области

Гончарова Наталья Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Денисова Ольга Ивановна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением клинической фармакологии БУЗ ВО «ВОКБ № 1»

Елизарова Ирина Олеговна - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Ералиева Бибихан Абделиевна - кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии Казахского медицинского университета непрерывного образования

Жданова Ольга Александровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Журавлева Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Главный внештатный специалист клинический фармаколог Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель директора центра клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России

Иванов Михаил Васильевич – доктор медицинских наук, главный врач БУЗ ВО «ВГКБСМП № 10»

Котельникова Татьяна Евгеньевна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры производственной медицины ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Главный внештатный клинический фармаколог Центральной дирекции здравоохранения

Пилипенко Виктория Владимировна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Воронеж

Перова Наталья Николаевна – ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Покровская Татьяна Григорьевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Белгородского государственного национального исследовательского университета

Рябчунова Людмила Валериановна – кандидат медицинских наук, врач клинический фармаколог БУЗ ВО «ВГКБСМП № 10»

Селютин Олег Анатольевич – руководитель Регионального центра безопасности лекарственных средств Воронежской области

Тилекеева Уланкул Муктаровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева

Черенкова Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Чернов Юрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Оглавление

Коллектив авторов	3
Оглавление	4
Введение	5
Чернов Ю.Н.	
Глава 1. Нормативная документация по фармаконадзору	6
Журавлева М.В., Селютин О.А., Головина В.И.	
1.1 Приказы Министерства здравоохранения РФ	6
1.2 Приказы региональных органов здравоохранения	12
1.3 Перечень документации по фармаконадзору в медицинской организации	13
Глава 2. Побочные эффекты лекарственной терапии	15
Перова Н.Н., Рябчунова Л.В.	
2.1 Классификация неблагоприятных побочных реакций	15
2.2 Фармаконадзор в медицинской организации	17
2.3 Порядок выявления неблагоприятных побочных реакций	18
Глава 3. Регистрация побочного действия лекарственных препаратов	20
Иванов М.В., Котельникова Т.Е., Пилипенко В.В.	
3.1 Алгоритм действий при выявлении побочного действия лекарственных средств	20
3.2 Особенности оформления извещения в стационаре	23
3.3 Особенности оформления извещения в амбулаторно – поликлинических условиях	27
3.4 Шаблоны внутренних распорядительных документов по фармаконадзору	28
Глава 4. Лекарственная аллергия	31
Батищева Г.А., Денисова О.И.	
4.1 Клинические проявления лекарственной аллергии	31
4.2 Особенности ведения пациентов с лекарственной аллергией в анамнезе	33
4.3 Перекрестные аллергенные свойства лекарств	33
Глава 5. Фармакотерапия в отдельных группах пациентов	46
Гончарова Н.Ю., Тилекеева У.М.	
5.1 Особенности применения лекарств у пожилых пациентов	46
5.2 Лекарство и беременность	48
5.3 Прием лекарственных препаратов в период лактации	59
Глава 6. Режим дозирования препаратов при нарушении функции органов элиминации	61
Батищева Г.А., Покровская Т.Г.	
6.1 Коррекция режима дозирования препаратов при почечной недостаточности	61
6.2 Дозирование препаратов при патологии печени	65
Задания для самостоятельной работы	68
Тесты	68
Жданова О.А., Ералиева Б.А.	
Клинические задачи	82
Гончарова Н.Ю., Елизарова И.О., Черенкова О.В.	
Ответы на задания самостоятельной работы	88
Ответы на тесты	88
Ответы на задачи	88
Литература	92

Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) постоянно уделяет большое внимание проблеме безопасности лекарственной терапии. ВОЗ координирует и поддерживает деятельность национальных центров по контролю безопасности лекарств 65 различных стран, участвующих в Международной программе по мониторингу лекарств. По определению ВОЗ «фармаконадзор» - это наука и практическая деятельность, направленные на выявление, оценку, понимание и предупреждение НПР и /или любых других возможных проблем, связанных с ЛС».

Основные задачи фармаконадзора:

- выявление и учет НПР ЛС;
- установление причинно-следственной связи «ЛС - НПР»;
- мониторинг безопасности лекарственного растительного сырья, препаратов крови, вакцин, биологически активных добавок и изделий медицинского назначения;
- раннее распознавание риска, связанного с применением ЛС;
- регистрация острых и хронических отравлений;
- выявление недоброкачественных (бракованных) и фальсифицированных ЛС;
- рассмотрение медицинских ошибок;
- неблагоприятные взаимодействия лекарств с химическими веществами, другими препаратами и пищевыми продуктами;
- анализ смертельных исходов, вызванных ЛС;
- регулярные обновления информации о безопасности ЛС

Международная программа ВОЗ по мониторингу ЛС была принята в 1968 г. в форме опытного проекта в десяти странах со сложившимися системами отчетности о НПР. Россия присоединилась к данному проекту в 1998 г. В Российской Федерации Центр экспертизы безопасности лекарственных средств (ЦЭБЛС) периодически публикуют списки ЛП, которые требуют более внимательного отношения специалистов здравоохранения и потребителей. Эти сведения доступны:

- на официальном сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (www.roszdravnadzor.ru).
- на сайте grls.rosminzdrav.ru в разделе «Безопасность лекарственных препаратов».

В соответствии с законодательством субъекты обращения ЛС (фармпроизводители, специалисты здравоохранения и фармацевтические работники) обязаны сообщать в установленном порядке уполномоченным федеральным органам исполнительной власти обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению препарата, что отражено в Федеральном законе от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (статья 64). В части 3 настоящей статьи предусмотрена «дисциплинарная, административная или уголовная ответственность в соответствии с законодательством РФ за несообщение или сокрытие сведений о выявленном побочном действии препарата для лиц, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности».

Глава 1. Нормативная документация по фармаконадзору

1.1 Приказы Министерства здравоохранения РФ

Мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации посвящена Глава 13. Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в ред. Федерального закона от 22.12.2014 N 429-ФЗ). Статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов

1. Лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов.

2. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на всех этапах их обращения на территории Российской Федерации.

3. Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов.

4. За несообщение или сокрытие сведений, предусмотренных частью 3 настоящей статьи, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

5. Порядок осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, в том числе представления информации об этом, устанавливается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Статья 65. Приостановление применения лекарственного препарата

При получении информации о побочных действиях, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата, об особенностях его взаимодействия с другими лекарственными препаратами, которые могут представлять угрозу жизни или здоровью пациентов, а также сведений, не соответствующих сведениям о лекарственном препарате, содержащимся в инструкции по его применению, уполномоченный федеральный орган исполнительной власти рассматривает вопрос о возможности приостановления применения такого лекарственного препарата в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Согласно статье 66 по результатам мониторинга уполномоченный федеральный орган исполнительной власти (Росздравнадзор), осуществляющий фармаконадзор, находящихся в обращении в Российской Федерации, по результатам фармаконадзора размещает на своем официальном сайте в сети "Интернет" информацию о принятых решениях о внесении изменения в инструкцию по применению лекарственного препарата, о приостановлении применения лекарственного препарата, об изъятии из обращения лекарственного препарата или о возобновлении применения лекарственного препарата.

Глава 14 – посвящена информации о лекарственных средствах. В ней накладываются ограничения на организации, осуществляющие деятельность по обращению лекарственных

средств. Организации, занимающиеся разработкой, производством и (или) реализацией лекарственных препаратов для медицинского применения не вправе: посещать в рабочее время на рабочих местах медицинских работников за исключением случаев, связанных с проведением клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, с участием в порядке, установленном руководителем медицинской организации, в собраниях медицинских работников и иных мероприятиях, направленных на повышение их профессионального уровня или на предоставление информации, связанной с осуществлением мониторинга безопасности лекарственных препаратов.

При проведении научных мероприятий, иных мероприятий, направленных на повышение профессионального уровня медицинских работников или на предоставление связанной с осуществлением мониторинга безопасности лекарственных препаратов информации, организуемых организациями, их представителями и (или) финансируемых за счет средств этих организаций и их представителей, запрещается препятствовать участию в указанных мероприятиях иных организаций, которые производят или реализуют лекарственные препараты для медицинского применения со схожим механизмом фармакологического действия, либо создавать дискриминационные условия для одних участников по сравнению с другими участниками, а именно:

1) предоставлять различное количество времени для выступлений участников, различные по размеру занимаемой площади места для демонстрации образцов лекарственных препаратов для медицинского применения или рекламных материалов о лекарственных препаратах для медицинского применения на экспозициях, стенах, за исключением случаев, если такие условия закреплены в соглашениях этих организаций, их представителей о финансировании указанных мероприятий и обусловлены различными затратами участников на их организацию;

2) устанавливать размер взноса для участников мероприятий, превышающий сумму затрат на организацию указанных мероприятий и ведущий к необоснованному ограничению числа их участников.

Организации, их представители, осуществляющие организацию и (или) финансирование мероприятий, обязаны обеспечивать доступ к информации о дате, месте и времени проведения указанных мероприятий, планах, программах проведения указанных мероприятий и темах, планируемых для рассмотрения, составе их участников путем размещения соответствующей информации на своих официальных сайтах в сети "Интернет" не позднее двух месяцев до начала проведения указанных мероприятий.

Информация о проведении мероприятий, должна быть направлена в федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения, для последующего размещения ее на официальном сайте этого органа в сети "Интернет".

Согласно пунктам 1 и 2 статьи 18 федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ (в ред. Федерального закона от 22.10.2014 N 314-ФЗ) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", каждый имеет право на охрану здоровья. Одним из способов обеспечения этого права является производство и реализация качественных, безопасных и доступных лекарственных препаратов.

В пункте 1 статьи 20 федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" необходимым предварительным условием медицинского вмешательства является дача информированного добровольного согласия гражданина или его законного представителя на медицинское вмешательство на основании предоставленной медицинским работником в доступной форме полной информации о целях, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, возможных вариантах медицинского вмешательства, о его последствиях, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи. Одним из рисков связанным с оказанием

медицинской помощи могут быть нежелательные побочные реакции на лекарственные препараты, используемые для оказания этой помощи. В статье 37 этого закона определяется разработка стандарта медицинской помощи в соответствии с номенклатурой медицинских услуг и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения медицинских услуг, а так же зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтико-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения. Назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии. Согласно статье 67. одним из случаев, исключающих отказ от патолого-анатомического вскрытия по религиозным мотивам является подозрение на передозировку или непереносимость лекарственных препаратов или диагностических препаратов. Статья 73 федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ определяет обязанности медицинских и фармацевтических работников. Медицинские работники обязаны сообщать уполномоченному должностному лицу медицинской организации информацию, предусмотренную частью 3 статьи 64 Федерального закона от 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратах, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов) и частью 3 статьи 96 настоящего Федерального закона (случаи возникновения нежелательных реакций на медицинские изделия). Статья 74. перечисляет ограничения, налагаемые на медицинских работников и фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности. В том числе медицинский и фармацевтический работник не вправе предоставлять при назначении курса лечения пациенту недостоверную и (или) неполную информацию об используемых лекарственных препаратах, а так же осуществлять прием представителей компаний, за исключением случаев, связанных с проведением клинических исследований лекарственных препаратов, клинических испытаний медицинских изделий, участия в порядке, установленном администрацией медицинской организации, в собраниях медицинских работников и иных мероприятиях, направленных на повышение их профессионального уровня или на предоставление информации, связанной с осуществлением мониторинга безопасности лекарственных препаратов и мониторинга безопасности медицинских изделий; (в ред. Федерального закона от 25.11.2013 N 317-ФЗ). В статье 79 говориться, что медицинская организация обязана предоставлять пациентам достоверную информацию об оказываемой медицинской помощи, эффективности методов лечения, используемых лекарственных препаратах и о медицинских изделиях. Статья 80 определяет программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. В числе прочих не подлежат оплате за счет личных средств граждан назначенные по медицинским показаниям лекарственные препараты, не входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (в случаях их замены из-за индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям). В статье 85. Регламентируется контроль в сфере охраны здоровья. Контроль в сфере охраны здоровья включает в себя: контроль качества и безопасности медицинской деятельности; государственный контроль (надзор) в сфере обращения лекарственных средств, осуществляемый в соответствии с законодательством Российской Федерации об обращении лекарственных средств (в ред. Федерального закона от 25.06.2012 N 93-ФЗ). Согласно статье 86. органы, осуществляющие государственный контроль в сфере охраны здоровья привлекают к ответственности за нарушение законодательства Российской Федерации в сфере охраны здоровья, законодательства Российской Федерации об обращении лекарственных средств медицинские организации и

фармацевтические организации и их должностных лиц. Статья 98 определяет ответственность в сфере охраны здоровья. Медицинские организации, медицинские работники и фармацевтические работники несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации за нарушение прав в сфере охраны здоровья, причинение вреда жизни и (или) здоровью при оказании гражданам медицинской помощи.

Письмо федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 29 января 2008 г. N 01и-29а/08 о создании региональных центров мониторинга безопасности лекарств.

Во исполнение Федерального закона от 22 июня 1998 г. N 86-ФЗ "О лекарственных средствах" и решений Коллегии Росздравнадзора (протокол N 1 от 19 сентября 2007 года) о необходимости выявления, регистрации и анализа неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства Росздравнадзор приказом от 26 октября 2007 года организовал Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств на базе ФГУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения". В обязанности Центра входит организация работ в Российской Федерации по выявлению, сбору, анализу и систематизации сообщений о случаях возникновения неблагоприятных побочных реакций (НПР) на лекарственные средства, подготовка предложений по принятию регуляторных мер по предупреждению осложнений фармакотерапии, а также предоставление работникам практического здравоохранения необходимой информации по проблемам лекарственных осложнений.

Письмо федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 11 апреля 2012 г. N 04и-266/12 «о срочном предоставлении сведений о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты» регламентирует действия в случае возникновения побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственных препаратов, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при применении лекарственных препаратов, обращая особое внимание на срочное информирование Центрального аппарата Росздравнадзора о летальных реакциях на лекарственные препараты, выявленных на территории подведомственного субъекта (сведения рекомендовано представлять в течение 24 часов с момента их развития).

Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 г. N 323 «Об утверждении положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения» (в редакции постановления Правительства Российской Федерации 20.08.2010 N 650 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с принятием Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» и в ред. Постановления Правительства РФ от 06.09.2014 N 913) Росздравнадзор осуществляет государственную функцию по проведению мониторинга безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, включающую:

- Организация и проведение мониторинга безопасности лекарственных препаратов; (пп. 5.1.4.3 в ред. Постановления Правительства РФ от 06.09.2014 N 913)
- Размещение по результатам мониторинга безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, на своем официальном сайте в сети Интернет информацию о принятых решениях о внесении изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата, о приостановлении применения лекарственного препарата, об изъятии из обращения лекарственного препарата или о возобновлении применения лекарственного препарата; (пп. 5.6 в ред. Постановления Правительства РФ от 20.08.2010 N 650)

- Размещение на официальном сайте Службы в сети Интернет информацию о проведении научных мероприятий, иных мероприятий, направленных на повышение профессионального уровня медицинских работников или на предоставление информации, связанной с осуществлением мониторинга безопасности лекарственных препаратов, организуемых организациями, занимающимися разработкой, производством и (или) реализацией лекарственных препаратов для медицинского применения, организациями, обладающими правами на использование торгового наименования лекарственного препарата для медицинского применения, организациями оптовой торговли лекарственными средствами, аптечными организациями, представителями указанных организаций и (или) финансируемых за счет средств этих организаций и их представителей;

(пп. 5.8(3) введен Постановлением Правительства РФ от 06.09.2014 N 913)

Согласно Приказу МЗ РФ от 13 декабря 2012 г. N 1040н «Об утверждении положения о Территориальном органе Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения» и Приказу МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. N 571н «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОЛОЖЕНИЯ О ТЕРРИТОРИАЛЬНОМ ОРГАНЕ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ "МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ" территориальный орган осуществляет государственный контроль при обращении лекарственных средств посредством проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов, размещает по результатам мониторинга информацию о принятых решениях о внесении изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата, о приостановлении применения лекарственного препарата, об изъятии из обращения лекарственного препарата или о возобновлении применения лекарственного препарата.

Кроме того, в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 № 757н, «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» (согласно письму Росздравнадзора от 22 мая 2017 г. N 01И-1202/17 настоящий приказ до его отмены действует в части, не противоречащей новому законодательству в области фармаконадзора (приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 N 1071 "Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора"), в рамках проведения мониторинга безопасности лекарственных средств Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития проводит анализ периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов, поступающих от производителей и разработчиков лекарственных препаратов. Сообщения направляются в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в срок не позднее 15 календарных дней со дня, когда стала известна соответствующая информация.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 № 757н Росздравнадзор проводит анализ поступающей в рамках мониторинга безопасности лекарственных препаратов информации. Результаты анализа направляются в Минздрав России для принятия решений о внесении изменений в инструкцию по применению лекарственных препаратов, приостановлении обращения, изъятия из обращения или возобновления обращения лекарственных средств.

В приказе Росздравнадзора от 15.02.2017 N 1071 "Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора" (Зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2017 N 46039) утверждается порядок осуществления фармаконадзора, а также приводятся рекомендуемые образцы «Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата» и «Сообщение о серьезной непредвиденной нежелательной реакции на лекарственный препарат, изучающийся в клиническом исследовании».

Статьей 19.7 КоАП РФ с 1 июля 2015 г. установлено, что непредставление или несвоевременное представление в государственный орган (должностному лицу), орган (должностному лицу), осуществляющий (осуществляющему) государственный контроль (надзор), муниципальный контроль, сведений (информации), представление которых предусмотрено законом и необходимо для осуществления этим органом (должностным лицом) его законной деятельности, либо представление в государственный орган (должностному лицу), орган (должностному лицу), осуществляющий (осуществляющему) государственный контроль (надзор), муниципальный контроль, таких сведений (информации) в неполном объеме или в искаженном виде, за исключением случаев, предусмотренных статьей 6.16, частью 2 статьи 6.31, частями 1, 2 и 4 статьи 8.28.1, частью 4 статьи 14.28, статьями 19.7.1, 19.7.2, 19.7.2-1, 19.7.3, 19.7.5, 19.7.5-1, 19.7.5-2, 19.7.7, 19.7.8, 19.8 КоАП РФ, влечет предупреждение или наложение административного штрафа на граждан в размере от ста до трехсот рублей; на должностных лиц - от трехсот до пяти сот рублей; на юридических лиц - от трех тысяч до пяти тысяч рублей. Уголовная ответственность за сокрытие информации об обстоятельствах, создающих опасность для жизни или здоровья людей, предусмотрена ст. 237 Уголовного кодекса РФ. Так, сокрытие или искажение информации о событиях, фактах или явлениях, создающих опасность для жизни или здоровья людей либо для окружающей среды, совершенных лицом, обязанным обеспечивать население и органы, уполномоченные на принятие мер по устранению такой опасности, указанной информацией, наказываются штрафом в размере до трехсот тысяч рублей или в размере заработной платы или иного дохода осужденного за период до двух лет, либо принудительными работами на срок до двух лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет или без такового, либо лишением свободы на срок до двух лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет или без такового.

Одной из функций Врачебной комиссии является направление сообщений в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения в целях осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов о выявленных случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, серьезных нежелательных реакций и непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, в том числе послуживших основанием для назначения лекарственных препаратов в соответствии с подпунктом 4.7 настоящего Порядка; (пп. 4.8 Приказа Минздравсоцразвития России от 5 мая 2012 г. N 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности Врачебной Комиссии Медицинской Организации» введен Приказом Минздрава России от 02.12.2013 N 886н)

Согласно ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в ред. Федерального закона от 25.11.2013 N 317-ФЗ) статье 72, медицинские работники и руководители медицинских организаций не вправе: осуществлять прием представителей компаний, за исключением случаев, связанных с проведением клинических исследований лекарственных препаратов, клинических испытаний медицинских изделий, участия в порядке, установленном администрацией медицинской организации, в собраниях медицинских работников и иных мероприятиях, направленных на повышение их профессионального уровня или на предоставление информации, связанной с осуществлением мониторинга безопасности лекарственных препаратов и мониторинга безопасности медицинских изделий.

Согласно Постановлению Правительства РФ от 28 августа 2014 г. N 871 «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» сведения о результатах мониторинга безопасности лекарственных

средств должны быть внесены в форму «Предложение о включении лекарственного препарата в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения» (Приложение N 1 к Правилам)

Согласно Постановлению Правительства РФ от 28 ноября 2013 г. N 1086 «Об утверждении правил формирования перечня лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями, и о внесении изменения в положение о правительской комиссии по вопросам охраны здоровья граждан», при рассмотрении вопроса о возможности включения лекарственных средств в перечень либо исключения лекарственных средств из перечня учитываются результаты мониторинга безопасности лекарственных препаратов (п.5). Эти сведения вносятся в форму «Заявка о включении лекарственного средства в перечень лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями, либо об исключении лекарственного средства из указанного перечня» (Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 13 августа 2014 г. N 440н «Об утверждении формы заявки о включении лекарственного средства в перечень лекарственных средств закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями, либо об исключении лекарственного средства из указанного перечня»)

Согласно Приказу Министерства Здравоохранения РФ от 22 октября 2012 г. N 428н «Об утверждении административного регламента МЗ РФ по предоставлению государственной услуги государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения» для подтверждения государственной регистрации лекарственного препарата заявитель представляет в Минздрав России на бумажном носителе и в электронном виде документ, содержащий результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата, проводимого заявителем, по форме, установленной приказом Минздравсоцразвития России от 26 августа 2010 г. N 749н "Об утверждении формы документа, содержащего результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения в целях подтверждения его государственной регистрации" (зарегистрирован Минюстом России 31 августа 2010 г. N 18304).

1.2 Приказы региональных органов здравоохранения

Закон Воронежской области № 79-ОЗ от 30.12.2005 «О лекарственном обеспечении населения Воронежской области» (в ред. закона Воронежской области от 29.12.2010 N 149-ОЗ):

Статья 6

Оценка использования лекарственных препаратов

1. В целях исключения использования небезопасных и неэффективных лекарственных препаратов в медицинских организациях осуществляется мониторинг побочного действия лекарственных препаратов и оценка эффективности использования лекарственных препаратов. (в ред. законов Воронежской области от 29.12.2010 N 149-ОЗ, от 10.06.2014 N 90-ОЗ)

2. Медицинские организации информируют исполнительный орган государственной власти Воронежской области в сфере охраны здоровья о случаях обнаружения неизвестных ранее побочных действий или увеличении частоты случаев ранее известных побочных действий лекарственных препаратов, разрешенных к медицинскому применению.

(в ред. законов Воронежской области от 29.12.2010 N 149-ОЗ, от 10.06.2014 N 90-ОЗ)

3. Исполнительный орган государственной власти Воронежской области в сфере охраны здоровья или по его поручению подведомственное учреждение осуществляет сбор, обобщение и анализ информации о выявленных отрицательных побочных действиях лекарственных препаратов, организует публикацию, распространение и обмен этой информацией, а также взаимодействие с соответствующими федеральными органами исполнительной власти.

(в ред. законов Воронежской области от 29.12.2010 N 149-ОЗ, от 10.06.2014 N 90-ОЗ)

4. Мониторинг побочных действий и оценка использования лекарственных препаратов осуществляются в порядке, определяемом исполнительным органом государственной власти Воронежской области в сфере охраны здоровья.

(в ред. законов Воронежской области от 29.12.2010 № 149-ОЗ, от 10.06.2014 № 90-ОЗ)

Приказом Департамента здравоохранения Воронежской области № 1567 от 05.08.2015 «о Региональном центре безопасности лекарственных средств» (в редакции приказа Департамента здравоохранения Воронежской области № 2121 от 12.10.2015) утверждено положение о региональном центре безопасности лекарственных средств Воронежской области. Медицинским и фармацевтическим организациям, независимо от форм собственности рекомендовано обеспечить организацию работы в соответствии с положением. Признан утратившим силу приказ департамента здравоохранения и социального развития Воронежской области от 04.03.2009 № 524/ОД «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга побочного действия лекарственных средств и Порядка оценки использования лекарственных средств»

Письмом департамента здравоохранения Воронежской области от 03.06.2013 г №81-04-14/3886 «О внутреннем контроле качества и безопасности медицинской деятельности в части обеспечения качества лекарственных средств» и письмом департамента здравоохранения Воронежской области от 19.04.2016 г №81-11/2556 «О мониторинге качества лекарственных средств» обеспечивается взаимодействие специалистов с экспертной организацией, определяются формы этого взаимодействия, и обеспечивается доступ экспертной организации (регионального центра безопасности лекарственных средств) к получению информации необходимой для целевого мониторинга.

Письмом БУ ВО «ВЦККиСЛС» №1043 от 14 июня 2016 года определена необходимость закрепить ответственных за фармаконадзор из структуры аппарата управления, с указанием должности, ФИО, телефона и электронной почты сотрудников.

1.3 Перечень документации по фармаконадзору в медицинской организации

Система фармаконадзора в медицинской организации должна быть отражена в следующих документах:

1. приказ об организации мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в медицинской организации;
2. порядок проведения мероприятий по мониторингу безопасности лекарственных средств (фармаконадзору) в медицинской организации;
3. методические рекомендации по выявлению неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств в медицинской организации;
4. инструкции регламентирующие действия персонала при подозрении/возникновении побочных реакций;
5. план –график обучения персонала по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзору) в медицинской организации.

Для выполнения общих целей фармаконадзора, следует придерживаться следующих принципов при организации системы фармаконадзора в медицинской организации, и разработке нормативной документации:

1. непрерывную работу по фармаконадзору;
2. вовлечение всех сотрудников организации в процесс поддержки системы фармаконадзора на уровне возложенных на них обязанностей;
3. необходимость учитывать и оценивать все полученные данные

4. обеспечение информированности медицинских работников и в отношении безопасности лекарственных средств;
5. обеспечение взаимодействия между пациентами, медицинскими работниками, и другими заинтересованными сторонами в соответствии с условиями действующего законодательства.

Приказом об организации мониторинга по безопасности лекарственных средств назначается уполномоченный по фармаконадзору в медицинской организации. Лицу, ответственному за фармаконадзор в медицинской организации предоставляются полномочия по сбору информации о возникших нежелательных побочных реакциях лекарственных средств, включая отсутствие эффективности, и вменяется в обязанность заполнение извещения о возникшей нежелательной побочной реакции на лекарственное средство или отсутствие ожидаемого эффекта, отправление извещения в установленные сроки в региональный центр безопасности лекарственных средств, а также предоставление ежемесячного отчета по фармаконадзору и ежедневных параметров.

Механизмы получения информации, анализа полученных сведений, сроки предоставления информации должны быть описаны в «Порядке проведения мероприятий по мониторингу безопасности лекарственных средств (фармаконадзору)».

В «Методических рекомендациях по выявлению неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств» необходимо указать все сведения для обеспечения возможности сбора и обработки информации о возникших нежелательных реакциях, а также для их предотвращения учитывая особенности медицинской организации. Алгоритм действий медицинского персонала в случае возникновения НПР описывается в «Инструкции регламентирующие действия персонала при подозрении/возникновении побочных реакций»

План конференций, информационных сообщений, индивидуальных бесед по предотвращению НПР, действиях в случае возникновения НПР утверждается в «Плане – графике обучения персонала по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзору)».

Глава 2. Побочные эффекты лекарственной терапии

2.1 Классификация неблагоприятных побочных реакций

Оценка безопасности лекарственных средств (ЛС) является чрезвычайно важной проблемой для практической медицины. Своевременное выявление неблагоприятных побочных реакций (НПР) и проведение соответствующих мероприятий, направленных на их предупреждение, в значительной степени способствуют повышению качества проводимого лечения и позволяют избежать тяжелых, иногда фатальных побочных реакций лекарственной терапии.

Факт регистрации лекарственного препарата (ЛП) не является гарантией его безопасности. В ограниченных по времени дорегистрационных клинических исследованиях препарат получает небольшое число испытуемых, поэтому к моменту выхода ЛС на фармацевтический рынок в инструкцию по применению вносится информация лишь о наиболее часто возникающих НПР. Некоторые осложнения (включая редкие, серьезные и летальные) зачастую выявляются только после появления препарата на фармацевтическом рынке и его широком использовании.

Проблема побочных действий ЛС является не только медицинской, но и серьезной экономической проблемой. Так, затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют в разных странах от 5 до 17% от общих затрат на здравоохранение. Больные, поступающие в стационары в связи с возникшими НПР, составляют 2,5 – 28% от общего числа госпитализированных пациентов.

Побочное действие - реакция организма, возникшая в связи с применением ЛП в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации.

Неблагоприятная (нежелательная) побочная реакция – это любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникшая при использовании ЛП в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации. Для НПР доказана причинно-следственная связь с ЛС.

К *серьезным НПР* относятся следующие:

- смерть;
- врожденные аномалии или пороки развития;
- реакции, представляющие угрозу для жизни (нарушение функции жизненно важных органов, введение глюкокортикоидов для купирования реакции и т.п.);
- требующие госпитализации или ее продления;
- приведшие к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности.

Несерьезная НПР – это любая из НПР, которая не отвечает критериям «серьезной» побочной реакции.

Отличие между серьезными и тяжелыми нежелательными реакциями:

–серьезные нежелательные реакции характеризуются причинением значительного вреда или ущерба состоянию здоровья человека вследствие развития состояний, предусмотренных определением «серьезные нежелательные реакции»,

–тяжелые неблагоприятные реакции характеризуются степенью выраженности побочных явлений.

С учетом степени выраженности побочные реакции могут быть:

• летальные - служат непосредственной или косвенной причиной смерти больного (например, тяжелый анафилактический шок);

• очень тяжелые (Very severe) – значительное нарушение функций организма, несмотря на симптоматическую терапию;

- тяжелые (Severe) – реакции с угрозой для жизни больного и с высоким риском развития инвалидизации, увеличение сроков госпитализации;
- умеренные (Moderate) – реакции, требующие отмены препарата, изменения режима дозирования, проведения специальной терапии, увеличения сроков госпитализации;
- легкие (Mild) – реакции, не требующие отмены препарата.

Непредвиденные (неожиданные) нежелательные реакции – реакции, связанные с применением ЛП в соответствии с инструкцией по применению, сущность и тяжесть которых не соответствовали информации о ЛП, содержащейся в инструкции по его применению.

Увеличение частоты предвиденных нежелательных реакций выше значений, указанных в инструкции по медицинскому применению, следует классифицировать как непредвиденную нежелательную реакцию, требующую немедленного информирования Росздравнадзора.

Классификация неблагоприятных побочных реакций

Класс	Характеристика	Виды побочных реакций
Реакции, зависящие от дозы (тип А)	относительно частые (обычно более 1 на 100); дозозависимы (с увеличением дозы увеличивается частота и тяжесть НПР); есть реакция на коррекцию дозы; прослеживается связь со временем приема ЛС;	избыточный терапевтический эффект: побочные эффекты: - фармакологические -токсические
Реакции, независящие от дозы (тип В)	относительно редкие (обычно менее 1 на 1000); связь со временем приема ЛС обычно прослеживается; часто имеют место предрасполагающие факторы; низкая базовая (спонтанная) частота; нередко являются тяжелыми НПР.	иммуноаллергические псевдоаллергия генетический эффект (идиосинкразия) неизвестного механизма
Реакции, вследствие длительной терапии (тип С)	относительно редкие; возникают после длительного приема препарата; не всегда ясно определяется интервал между началом лечения и развитием НПР; низкая базовая (спонтанная) частота; трудны для диагностики.	толерантность зависимость синдром отмены кумулятивные эффекты эффекты подавления выработка гормонов
Отсроченные эффекты (тип D)	относительно редкие; развиваются отсрочено (через месяцы, годы); часто являются тяжелыми и малообратимыми НПР; крайне трудны для диагностики; требуют особых методов выявления.	мутагенность канцерогенность тератогенность

В классификацию НПР не входят реакции, относящиеся к событиям, совпадающим по времени с введением ЛС или с самой процедурой введения препарата, но не связанные с ЛС как таковым (*совпадающие реакции*). Такие реакции часто ошибочно расценивают как побочное действие ЛП, в связи с чем больные необоснованно избегают употребления этих средств. Например, после парентерального введения ЛС могут наблюдаться психофизиологические реакции в виде истерического невроза, гипервентиляции, вегетативно-сосудистых расстройств (обмороков). Данные реакции представляют собой проявление скрытых психических заболеваний. В процессе лечения болезни или на фоне приема препарата могут возникать реакции, ошибочно приписываемые ЛС (например, появление экзантемы или даже крапивницы, вызванной вирусом, на фоне лечения антибактериальным препаратом).

НПР, возникающие при использовании препаратов в рекомендуемых дозах, необходимо отличать от передозировки (токсичности) препаратов.

Токсическое действие – резко усиленное основное действие ЛС, связанное с абсолютной или относительной передозировкой препарата.

К передозировке может привести случайный или умышленный (попытка суицида) прием избыточной дозы ЛС либо кумуляция вещества в организме, вызванная нарушением нормального метаболизма или выведения ЛС.

В работе национальных и региональных центров по изучению побочных действий ЛС разных стран используется классификация ВОЗ, согласно которой НПР подразделяются на четыре типа (А, В, С, Д). В клинической практике наиболее частыми являются НПР типа А, составляя до 80 % всех случаев зарегистрированных НПР. Вторыми по частоте являются НПР типа В, тогда как редкое выявление реакций типа С и Д объясняется сложностью их контроля и регистрации.

Факторы риска, предрасполагающие к развитию НПР:

- назначение ЛС в высоких дозах;
- дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей больного;
- длительное лечение;
- НПР в анамнезе;
- пол (женщин НПР развиваются чаще, чем у мужчин);
- наследственность (генетически детерминированные индивидуальные различия в метаболизме ЛС);
- полипрагмазия – по данным исследований, одновременный прием 4 - 5 ЛС приводит к развитию взаимодействия в 4,5% случаев, при приеме 10 препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает 70 - 100%;
- сопутствующая патология.

2.2 Фармаконадзор в медицинской организации

В медицинской организации должно быть лицо, ответственное за организацию и контроль осуществления мероприятий по мониторингу безопасности лекарственных средств (ответственный за фармаконадзор), лицо замещающее ответственного на время отсутствия.

Документы по фармаконадзору разработанные и утвержденные руководителем медицинской организации:

- разработанный и утвержденный Порядок проведения мониторинга безопасности;
- методические рекомендации по мониторингу безопасности лекарственных средств;
- инструкция, описывающая действия персонала при подозрении/выявлении НПР на определенные группы препаратов (оказание помощи);
- разработанный, утвержденный и контролируемый План обучения и тренингов по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств. Каждый сотрудник медицинской организации должен пройти обучение и тренинг не реже 1 раза в год, в том числе средний медицинский персонал;
- разработанная система оперативного оповещения персонала о новых данных по безопасности препаратов, об изменении профиля безопасности препаратов, в том числе о прекращении производства и поставок.

Ответственный за фармаконадзор:

- осуществляет мониторинг неблагоприятных побочных реакций (НПР) или отсутствие терапевтического эффекта лекарственных средств по всем видам: активный, мониторинг исходов терапии;
- организует регистрацию и предоставление извещений о НПР или отсутствию терапевтического эффекта лекарственных средств в Региональный центр безопасности лекарственных средств;
- предоставляет ежедневные параметры о выявлении НПР в БУ ВО «Воронежский ЦКК и СЛС» по e-mail: ombls@ckksls.zdrav36.ru и mail@ckksls.zdrav36.ru по форме:

Для медицинских организаций, розничных фармацевтических организаций					
Наиме-нова-ние ор-ганиза-ции	Дата состав-ления	Сбор ин-форма-ции о НПР	Структурное подразделе-ние в кото-рой выяв-лено НПР	Результат НПР (вы-здоровление без по-следствий, госпитали-зация или её продле-ние, угроза жизни, инвалидность, состо-яние без динамики, рождение ребенка с врожденной анома-лией, смерть, не из-вестно)	Исполнитель сбора информации о НПР (ФИО, должность, телефон)

- раз в месяц предоставляет в Регионального центра безопасности лекарственных средств Воро-нежской области отчет ответственного по фармаконадзору e-mail: ombls@ckksls.zdrav36.ru

Отчет уполномоченного по фармаконадзору медицинской организации

Наиме-нова-ние МО	Отчетный период (месяц /год)	Выяв-лено НПР	Выявлено слу-чаев отсут-ствия ожидае-мого терапев-тического эф-фекта	Информационная работа в МО по побочным реакциям лекарственных средств		ФИО ответ-ственного за фармако-надзор, должность
				Проведено конференций, семинаров, бе-сед	Структур-ные подраз-деления МО	

Главный врач

подпись

ФИО

МП

- организует обучение персонала по мониторингу безопасности лекарственных средств (фарма-конадзору) и информирование персонала о лекарственных средствах, вызывающих наиболее ча-сто НПР, о новых данных по безопасности лекарственных препаратов, информационных писем Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Территориальных органов Рос-здравнадзора, Регионального центра безопасности лекарственных средств Воронежской области по вопросам качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.

- не реже одного раза в месяц осуществляет выборочный контроль историй болезни с целью вы-явления не зарегистрированных НПР.

2.3 Порядок выявления неблагоприятных побочных реакций.

Регистрации в медицинской карте стационарного больного подлежат все неблаго-приятные побочные реакции лекарственных средств.

Сведения об аллергических реакциях в анамнезе выносятся врачом, при первичном осмотре, на титульный лист медицинской карты и в лист назначений при с указанием ле-карственного препарата, на который была реакция и клинических проявлений. Запись заве-ряется личной подписью врача с расшифровкой.

При возникновении НПР в стационаре лечащий (дежурный) врач делает отметку в дневнике о НПР, и о проведенных мероприятиях по ее устраниению с указанием доз лекар-ственных препаратов. Далее в дневниках с указанием времени отмечается динамика состоя-

ния пациента. При купировании симптомов в истории болезни делается отметка о нормализации состояния больного. Сведения о возникшей НПР выносятся на титульный лист истории болезни и в лист назначения, с указанием даты возникновения, наименования лекарственного препарата и клинических проявлений. О реакции информируются заведующий отделения или ответственный дежурный, и ответственный за фармаконадзор. Все случаи возникновения серьезных НПР обязательно разбираются на заседании врачебной комиссии.

При выписке больного из стационара, в выписном эпикризе делается отметка о лекарственном препарате, на который была реакция и ее клинических проявлениях.

Кроме пассивного сбора информации о возникших НПР, ответственный за фармаконадзор может активно выявлять нежелательные реакции на лекарственные средства. Это позволит более полно анализировать информацию по возникновению НПР в медицинской организации, а также расширяет возможности их предотвращения.

Перспективным методом систематического выявления НПР и связанного с ними вреда для пациента является метод глобальной оценки триггеров нежелательных событий (Global Trigger Tool), разработанный в Институте совершенствования здравоохранения США.

Триггер – условия, признак при котором происходит нежелательное событие, или высок риск его развития. Эффективный метод оценки вреда, связанного с лекарством в МО. Метод выявления возможных (незарегистрированных) НПР, что позволяет осуществлять профилактику их развития.

Метод GTT представляет собой относительно простой недорогой подход к выявлению триггеров нежелательных событий, включая НПР, с последующей формальной оценкой характера и тяжести принесенного вреда здоровью пациента. Наиболее полное выявление внутрибольничных осложнений по результатам, анализа которых больница может предпринимать системные меры по улучшению безопасности пациентов.

Метод направлен на выявление событий, вызванных лечебно-диагностическими мероприятиями (то есть, активными действиями) и в меньшей степени отсутствием своевременных действий (бездействием). Метод GTT учитывает все нежелательные события независимо от возможности их предотвращения.

Для других типов ошибок (сбои в информационном обмене, диагностические ошибки) метод GTT, как правило не чувствителен.

При «ручном» выявлении триггеров нежелательных событий сначала делается случайная выборка ИБ, анализ 1 раз в 2 недели, отбирая 10 историй болезни со сроком госпитализации не менее суток. Сначала эксперты (обычно специально обученные медсестры или фармацевты) просматривают отобранные ИБ с целью выявления триггеров нежелательных событий, тратя на каждую не больше 20 минут, независимо от объема информации ИБ. При обнаружении положительного триггера нежелательного события анализируют соответствующий раздел ИБ, чтобы определить, действительно ли произошла НПР и найти документальное подтверждение вреда, причиненному здоровью пациента вследствие оказанной медицинской помощи.

С целью профилактики НПР необходимо:

- оставить список триггеров для своей МО;
- разработать форму для регистрации триггеров в своей МО;
- выявлять причины развития НПР для воздействия на них.

С учетом развития информационных технологий и формирования единой информационной базы в медицинских организациях возможно автоматизировать выявление триггеров на этапах анализа листов назначений, направлений на консультацию к специалистам, оценки результатов лабораторных исследований.

Глава 3. Регистрация побочного действия лекарственных препаратов

3.1 Алгоритм действий при выявлении побочного действия лекарственных средств

Одной из задач фармаконадзора является диагностика нежелательных побочных реакций (НПР). Если рассматривать НПР как любое нежелательное явление, связанное с применением лекарственного препарата, то в процессе выявления нежелательной побочной реакции можно выделить два этапа.

Первый этап – это выявление непосредственно самого нежелательного явления. Это могут быть:

- жалобы пациента;
- информация, предоставленная родственниками пациента, людьми, находящимися рядом с пациентом, медицинским персоналом;
- данные объективного осмотра;
- результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Любая информация должна быть незамедлительно донесена до лечащего врача, или в его отсутствие до дежурного врача.

Второй этап представляет собой решение вопроса о связи возникшего нежелательного явления с используемым лекарственным препаратом. С этой целью врач должен рассмотреть все лекарственные препараты, принимавшиеся пациентом не только во время возникновения предполагаемой НПР, но и за последние три месяца, учитывая что некоторые препараты имеют длительный период полувыведения (примером может служить препарат Варфарин, средний $T_{1/2}$ до 60 часов, препарат Амиодарон – полное выведение может продолжаться более 4 месяцев).

Врач должен оценить:

- возможные побочные эффекты всех использовавшихся лекарственных препаратов;
- риск возникновения взаимодействия лекарственных препаратов (фармакологического, фармакокинетического и фармакодинамического);
- риск возможного потенцирования побочных эффектов (при использовании лекарственных препаратов с одинаковыми побочными эффектами) – примером может служить использование одновременно гепатотоксических препаратах в схемах противотуберкулезной терапии (Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид);
- связь по времени возникшего явления с приемом лекарственного препарата с учетом фармакокинетических свойств лекарственного средства, особенностей пациента (пол, возраст, состояние органов элиминации);
- наличие других причин возникшего нежелательного явления (нарушение диеты, нарушение режима, изменение течения основного или сопутствующего заболевания);
- реакцию пациента на отмену препарата и проводимое лечение.

При наличии связи между возникшим нежелательным явлением и использованием лекарственного препарата врач принимает решение об отмене препарата, регистрирует возникновение НПР и заполняет извещение. При этом надо помнить, что наличие других причин возникновения нежелательного явления их надо указать в извещении, это поможет оценить вероятность связи между возникшей реакцией и лекарственным средством, но их наличие не исключает факт возникновения НПР.

Если врач принял решение об отмене одного или нескольких лекарственных препаратов, изменения режима их дозирования, это подразумевает связь возникшего явления и применения этих лекарственных средств, что требует обязательной регистрации НПР.

В извещении необходимо указать все препараты, которые вводились одновременно. Не являются исключением препараты, использующиеся как растворители (Вода для инъекций, Натрия хлорид, Декстроза, Солевые растворы, Прокайн, Лидокаин и др.). Если препарат

одной и той же серии, и производителя, использующийся как растворитель, продолжает применяться у данного пациента (для оказания помощи или при дальнейшем лечении), это необходимо отметить в извещении.

Необходимо так же указать использовался ли этот препарат у других пациентов и отмечены ли при этом нежелательные явления. Это важно для принятия решения о возможности дальнейшего использования этого препарата в медицинской организации и необходимости направления его на исследование определения его качества. Особенно это важно, если препарат дорогостоящий или в медицинской организации имеется только одна серия одного производителя этого препарата.

1. При проведении фармакотерапии, в случае возникновения у больного патологических симптомов или синдромов, подозрительных на побочные реакции лекарственных средств:

1.1 Медицинская сестра незамедлительно уведомляет лечащего (дежурного) врача.

1.2. Дежурный врач обязан уведомить о симптомах/синдромах НПР или отсутствии терапевтического эффекта лечащего врача.

1.3 В обязательном порядке лечащим врачом уведомляется врач-клинический фармаколог и ответственный за фармаконадзор в медицинской организации.

1.4 Лечащий/дежурный врач совместно с врачом – клиническим фармакологом определяют является ли выявленная неблагоприятная реакция/отсутствие терапевтического эффекта следствием лекарственной терапии:

- совпадает по времени с приемом препарата;
- совпадает с известными симптомами побочного действия препарата;
- прекращается после отмены препарата;
- возобновляется при повторном назначении препарата;
- проявлялась ранее с тем же или похожим препаратом;
- не может быть объяснена другими факторами (например, при приеме Варфарина у пациента начинается кровотечение, возможно предположить неэффективность препарата, но при подробном опросе пациента врач выяснил, что больной в течении нескольких дней употребляет грейпфруты, так как они «снижают сахар»).

1.5 При использовании лекарственных препаратов в качестве растворителей (Натрия хлорид, Вода для инъекций, Новокаин, Лидокаин) не стоит забывать, что причиной НПР может быть не только «лечебный» препарат, но и растворитель (в случае с Новокаином и Лидокаином, так как они содержат Активные Фармацевтические Ингредиенты, а Натрия хлорид и Вода – могут быть несоответствующего качества), поэтому препараты – растворители должны обязательно указываться в картах – извещениях о НПР и учитываться при выяснении причин НПР с целью их предупреждения.

1.6 НПР может быть предвиденная, т.е. описанная в инструкции по медицинскому применению и не предвиденная, не описанная в инструкции по медицинскому применению.

1.7 Регистрации подлежат все выявленные НПР.

1.8 Врачу определить является ли НПР серьезной, согласно критериев:

- смерть;
- угроза жизни;
- госпитализация или ее продление;
- инвалидность;
- врожденные аномалии;
- иные клинически значимые события, которые могут привести к вышеуказанным последствиям.

1.9 При развитии серьезной предвиденной, серьезной не предвиденной, не серьезной не предвиденной реакции, отсутствии терапевтического эффекта врач – клинический фармаколог/уполномоченный по фармаконадзору подает извещение о НПР/отсутствии терапевтического эффекта в течение 24 часов, в других случаях в течение 3-х суток.

1.10 Врач вносит информацию о НПР в историю болезни, выносит информацию на титульный лист истории болезни.

1.11 Заведующий аптекой, при выявлении НПР - серьезной предвиденной, серьезной не предвиденной, не серьезной не предвиденной реакции, отсутствии терапевтического эффекта:

- Проверить соблюдение условий хранения препаратов в лечебных отделениях, процедурной комнате;

- Отобрать пробу в количестве $0,4\sqrt{n}$, где n- количество оставшихся упаковок препарата данной серии.

- Направить образцы препарата для контроля качества в БУ ВО «Воронежский ЦКК и СЛС» сопроводив документами: Акт отбора образцов (проб); Заявка; Товарно – транспортные документы; Документы качества: паспорт/ сертификат производителя, сертификат соответствия/декларация соответствия.

- В случае, если на фоне лекарственной терапии произошла смерть пациента, одинаковые симптомы неблагоприятных явлений были выявлены более, чем у 2-х пациентов, произошла непредвиденная неблагоприятная реакция все лекарственные препараты изолируются и помещаются в карантинную зону, в том числе изымаются из отделений медицинской организации.

- Известить старших медицинских сестер о необходимости ограничения использования препарата данного производителя и серии в отделении до принятия решения о возможности его применения на врачебной комиссии.

- Известить старших медицинских сестер о возможности временной замены препарата, вызвавшего НПР, лекарственным препаратом другой серии или лекарственным препаратом другого производителя, который есть в наличии в аптеке.

- В случае отсутствия в аптеке лекарственного препарата другого производителя или другой серии информирование главного врача (заместителя главного врача) и заведующих отделений для решения вопроса о дальнейшем использовании препарата по жизненным показаниям или возможности его замены на альтернативный.

1.12 Действия старшей медсестры в отделении в случае возникновения серьезной и непредвиденной НПР:

- При получении информации от заведующей аптекой о необходимости приостановления использования препарата данной серии и производителя, вызвавшего НПР получить препарат другой серии или другого производителя для обеспечения непрерывного лечебного процесса. - При отсутствии в аптеке препарата другого производителя и серии, информировать заведующего отделением для согласования дальнейших действий и получения альтернативного препарата в аптеке.

- При получении информации о решении врачебной комиссии, принять соответствующие меры о передачи препарата в аптеку или продолжения его использования.

1.13 Действия заведующего отделением в случае возникновения серьезной и непредвиденной НПР:

- При развитии серьезной или непредвиденной реакции приостановить использование лекарственного препарата в отделении до решения вопроса на врачебной комиссии о возможности его дальнейшего применения.

С этой целью:

проверить наличие в отделении препарата данной серии и производителя:

наличие в отделении препарата другой серии и другого производителя для продолжения непрерывного лечения;

если в отделении отсутствует препарат другой серии и производителя проконтролировать его получение в аптеке;

отсутствии в аптеке препарата другого производителя и серии, решить вопрос о возможности использования альтернативного препарата, информировать врачей об изменении назначений и проконтролировать получение в аптеке альтернативного препарата.

- После принятия решения врачебной комиссией, обеспечить выполнение этого решения в отделении
 - проконтролировать передачу препарата из отделения в аптеку или продолжить его использование.
 - довести информацию о решении врачебной комиссии до врачей.

На территории Воронежской области в соответствии с приказом департамента здравоохранения и социального развития Воронежской области от 04.03.2009 г. № 524/ОД «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга побочного действия лекарственных средств и Порядка оценки использования лекарственных средств» создана службы фармаконадзора, для чего в лечебных учреждениях назначены лица, ответственные за контроль и регистрацию НПР. Информацию о выявленных случаях осложнений фармакотерапии в лечебных учреждениях города Воронежа и Воронежской области необходимо сообщать в БУЗ ВО «Воронежский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Воронежской области: г. Воронеж, ул. Писателя Маршака, дом 1, тел./факс: 7473 278-85-74, E-mail: ombls@ckksls.zdrav36.ru. Информация о НПР, зарегистрированных на территории Воронежской области доступна на сайте www.medbrak.ru.

3.2 Особенности оформления извещения в стационаре

Карта-извещение о НПР – это документ, утвержденный Росздравнадзором в качестве обязательной учетной формы в ЛПУ для каждой амбулаторной карты и истории болезни (приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.02.2017 г №1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»).

Карта-извещение заполняется лицом, выявившим НПР (лечащий врач, дежурный врач, провизор, медсестра, фармацевт, клинический фармаколог и т.д.) или лицом, ответственным за организацию и контроль осуществления мероприятий по мониторингу безопасности лекарственных средств. Данная карта позволяет провести ориентировочное определение степени достоверности причинно-следственной связи НПР с подозреваемым ЛС.

Карта должна быть оформлена аккуратно, с использованием только общепринятых сокращений. Бланк карты-извещения можно найти и распечатать с сайта Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Электронная версия карты-извещения также размещена на сайте www.roszdravnadzor.ru, является аналогом карты в формате Word, создана для внесения информации в общую базу данных о НПР автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора. Доступ к электронной версии карты возможен только для лиц, уполномоченных по фармаконадзору в ЛПУ, региональных центрах мониторинга безопасности, компаниях-производителях и сотрудников Отдела мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств Росздравнадзора.



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Первичное

Дополнительная информация к сообщению № _____ от _____

Данные пациента

Инициалы пациента (код пациента)* _____ Пол
М Ж Вес _____ кг

Возраст _____ Беременность , срок _____ недель

Аллергия Нет Есть, на _____

Лечение амбулаторное стационарное самолечение

Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР

Наименование ЛС (торговое)*	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1						
2						
3						

Нежелательная реакция

Дата начала НР _____

Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)

Критерии серьезности НР:

- Смерть
- Угроза жизни
- Госпитализация или ее продление
- Инвалидность
- Врожденные аномалии
- Клинически значимое событие
- Не применимо

Дата разрешения НР _____

Предпринятые меры

- Без лечения Отмена подозреваемого ЛС Снижение дозы ЛС
- Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)
- Лекарственная терапия _____

Исход

- Выздоровление без последствий Улучшение состояния Состояние без изменений

<input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями (указать) _____	<input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/> Не применимо
Сопровождалась отмена исчезновением НР ? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> Не применимо	
Назначалось ли лекарство повторно? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да Результат _____ <input type="checkbox"/> Не применимо	

Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)

	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончан ия терапии	Показани е
1							
2							
3							

Данные сообщающего лица

Врач Другой специалист системы здравоохранения Пациент Иной
Контактный телефон/e-mail:*

Ф.И.О.

Должность и место работы

Дата сообщения

* поле обязательно к заполнению

Сообщение может быть отправлено:

- e-mail: pharm@roszdravnadzor.ru,
- факс: +7(495)698-15-73,
- он-лайн на сайте www.npr.roszdravnadzor.ru
- почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

При заполнении карты-извещения о возникшей НПР указывается первичное это извещение или дополнительная информация к уже отправленному (в том случае необходимо указать номер и дату отправки предыдущего извещения).

Для идентификации пациента достаточно привести инициалы и, например, номер истории болезни или амбулаторной карты.

В случае преждевременного прерывания беременности в качестве пациента описывается беременная женщина, указывается срок беременности.

В случае обнаружения врожденных аномалий во внутриутробном периоде развития или после рождения сообщение приводится относительно плода/ребенка, при этом необходимые данные относительно беременной женщины полностью приводятся в карте-извещении.

Необходимо указать пол пациента (при описании врожденных аномалий пол плода/ребенка). Указывается возраст пациента на момент развития НПР и его вес.

Отмечается какое лечение получал пациент (амбулаторное, стационарное или принимал препараты самостоятельно).

При описании лекарственного средства, предположительно вызвавшего реакцию, указывается наименование препарата полностью с торговым названием, названием фирмы-производителя, а также описанием номера серии, срока годности ЛС и формы выпуска: например, «Ванкомицин, лиофильный порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг №1».

Необходимо правильно указывать номер серии препарата. Согласно Статье 46 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Маркировка лекарственных средств), лекарственные препараты должны поступать в обращение, если: на их первичной упаковке хорошо читаемым шрифтом на русском языке указан номер серии.

Серия (партия) лекарственного препарата - определенное количество материалов, произведенных в одном или нескольких технологических процессах так, что их можно считать однородными в рамках установленных пределов. При непрерывном производстве понятие серии может относиться к определенной части продукции, характеризуемой однородностью. Размер серии может быть установлен по фиксированному количеству продукции либо по количеству продукции, производимой за установленный период времени. (Источник: ГОСТ Р 52249-2009 GMP Правила производства и контроля качества лекарственных средств). Однородность дозы препарата может влиять частоту возникновения побочных реакций (регистрируемых в системе фармаконадзора). Как правило Российские производители, используют в номере серии только цифры. Зарубежные производители используют буквы и цифры.

Указываются даты начала и конца применения ЛС.

В графе «Показания» указывается диагноз в классификации МКБ -10. и сопутствующие диагнозы.

Следует привести описание развившейся реакции с указанием диагноза, всех особенностей клиники, которые с точки зрения медицинского работника важны. Указывается разовая, суточная доза подозреваемого препарата и в случае быстрого развития НПР доза, вызвавшая НПР. Указываются результаты клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, имеющие отношение к возникшей реакции, включая концентрацию ЛС в крови/тканях, по возможности в динамике с указанием дат. Указывается дата начала НПР и дата разрешения.

Оцениваются критерии серьезности. В случае возникновения реакции, не относящейся к серьезным, ставится отметка «не применимо».

При описании мер коррекции состояния необходимо указать, было ли отменено лекарственное средство, или снижена доза, и какие меры коррекции состояния были использованы (с перечислением препаратов, назначенных для коррекции состояния).

Оценивается исход НПР.

Заполняются пункты, в которых учитывается ответная реакция на отмену препарата и его повторное назначение.

Указываются другие лекарственные средства, применяемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию). Необходимо указать торговое наименование препарата, производителя и номер серии, путь введения, дозу, дату начала и окончания терапии, а также показания к использованию препарата.

При указании данных лица, сообщающего о возникновении нежелательной побочной реакции необходимо указать контакты (телефон, электронный адрес), если извещении заполняется медицинским работником указывается наименование медицинской организации и должность.

3.3 Особенности оформления извещения в амбулаторно – поликлинических условиях

Проблема безопасного и эффективного применения лекарств стоит перед медицинскими организациями амбулаторно – поликлинического звена так же остро, как и перед стационарами. Амбулаторно-поликлиническая помощь – это самый массовый вид медицинской помощи, которую получают около 80% всех больных, обращающихся в организации здравоохранения. Это позволяет предположить, что нежелательных побочных реакций в медицинских организациях амбулаторно – поликлинического звена должно регистрироваться не меньше, чем в стационарных. В поликлинических условиях выше вероятность регистрации нежелательных реакций типа С (возникают после длительного приема препарата; не всегда ясно определяется интервал между началом лечения и развитием НПР) и D (развиваются отсрочено (через месяцы, годы); часто являются тяжелыми и малообратимыми НПР). Но по данным БУЗ ВО «Воронежский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Воронежской области в 2016 году от поликлиник поступило около 7% извещений, а за 8 месяцев 2017 года около 8 %. Это говорит о недочетаточной работе по фармаконадзору в медицинских организациях этого типа.

Система фармаконадзора в медицинских организациях амбулаторно – поликлинического звена должна быть организована так же, как и в стационаре.

Особенностью фармаконадзора в таких медицинских организациях является отсутствие ежедневного контроля медицинского персонала за правильностью приема назначенных лекарственных средств, их эффективностью и безопасностью. Амбулаторное лечение подразумевает регулярный самоконтроль безопасности и эффективности проводимой терапии со стороны больного и периодический – по мере необходимости, со стороны лечащего врача. То есть система фармаконадзора в данном случае подразумевает эффективное взаимодействие врача с пациентом. Необходимо предупредить пациента о вероятных побочных реакциях на назначаемые ему препараты и обратить особое его внимание на меры самоконтроля безопасности терапии.

Заполнение извещения включает те же пункты, что и при стационарной помощи.

Основными трудностями при оформлении извещения о нежелательной побочной реакции в амбулаторно – поликлиническом учреждении могут являться:

- отсроченность во времени полученной информации о возникшей нежелательной побочной реакции;
- невозможность подтвердить объективно возникшие симптомы (если пациент сообщил о реакции после выздоровления);
- самостоятельная покупка препаратов затрудняет выяснение производителя, серии, срока годности как на препарат, предположительно вызвавший НПР, так и на другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев;
- затруднение в описании исхода НПР, если пациент был госпитализирован.

В случае получения информации о возникшей нежелательной побочной реакции лечащим врачом в поликлинике, сроки ее предоставления считаются от момента получения этой информации. То есть, если пациент сообщил, что неделю назад в связи с приемом назначенного препарата, возникла тяжелая реакция, потребовавшая вызова бригады «Скорой помощи» или госпитализации, врач отправляет извещение в течение суток с момента получения этой информации. Если пациент жалуется на появление сыпи, из-за чего прекратил прием препарата, и которая прошла после самостоятельного приема антигистаминных средств, то такая реакция рассматривается как несерьезная, и врач отправляет извещение в течение трех суток с момента получения информации.

Если описанные симптомы не подтверждаются объективно, так как реакция была несколько дней назад, то извещение заполняется с указанием анамнеза, возможных обращений в другие медицинские организации (вызов бригады «Скорой помощи», госпитализация). Эта

информация будет учитываться при оценке вероятности проявлений с приемом лекарственного препарата.

При оформлении извещения, если пациент не предоставил упаковку приобретенного препарата, в разделах «Серия» и «Производитель» заполняемого извещения можно указать – «нет информации». Если позднее пациент предоставит данную информацию можно оформить дополнительное извещение.

Дополнительное извещение необходимо оформить и, если меняется информация об исходе реакции, или если будут получены дополнительные сведения о пациенте и принимаемом им лекарственном средстве.

Особенно важно правильно и своевременно оформить извещение о нежелательной побочной реакции, если она возникла в случае пациента, получающего льготное лекарственное обеспечение, так как в этом случае может возникнуть вопрос о закупке лекарственного препарата другого производителя или замены его другим лекарственным препаратом.

3.4 Шаблоны внутренних распорядительных документов по фармаконадзору.

В фармацевтической организации внутренним приказом должно быть назначено лицо, ответственное за фармаконадзор. Все действия персонала фармацевтической организации по фармаконадзору должны быть регламентированы СОП «Порядок осуществления фармаконадзора». Персонал фармацевтической организации должен быть обучен и обязан принимать жалобы по безопасности лекарственных препаратов, в том числе и приобретенных в других фармацевтических организациях. При проведении фармацевтического консультирования необходимо:

1. Перечислить все побочные действия лекарственного средства, указанные в инструкции по медицинскому применению.
2. Обратить внимание на взаимодействие с другими лекарственными средствами, пищей, алкоголем.
3. Обратить внимание на возможность управления автомобилем, выполнение работ, требующих повышенного внимания, при приеме лекарственных средств.
4. При приобретении лекарственных средств, с целью самолечения, учитывать возможность применения препаратов лицами пожилого возраста и детьми, беременными, кормящими матерями.
5. Уточнить у покупателя аллергологический анамнез.
6. Информировать покупателя о необходимости сообщать о всех нежелательных реакциях при приеме приобретенного лекарственного средства.
7. Информировать покупателя о возможности получения информации, в связи с сомнением в качестве и при возникновении неблагоприятных побочных реакций в любой аптечной организации, не зависимо от места приобретения лекарственного препарата.

Шаблон приказа о назначении лица, ответственного за фармаконадзор в фармацевтической организации

Приказ

«___» 20_ г

№_____

Об организации мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в ООО «*»**

Во исполнении требований ст.64 Федерального закона РФ от 12.04.2010 г №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», закона Воронежской области от 30.11.2005 г №79-ОЗ (в редакции от 10.06.2014 N 90-ОЗ) «О лекарственном обеспечении населения Воронежской области», приказа департамента здравоохранения Воронежской области от 05.08.2015 г №1567 (в редакции от 12.10.2015 г №2121) «О Региональном центре безопасности лекарственных средств», директивных писем департамента здравоохранения Воронежской области от 28.01.2013 г №81-04-14/492 «О проведении целевого мониторинга», от 03.06.2013 г №81-04-14/3886 «О внутреннем контроле качества и безопасности медицинской деятельности в части обеспечения качества лекарственных средств», от 19.04.2016 г №81-11/2656 «О мониторинге качества лекарственных средств», приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.02.2017 г №1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора», приказа Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. N 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения»

приказы в аю:

1. Назначить лицом, ответственным за организацию и функционирование системы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) заместителя главного врача по лечебной части Иванова Ивана Ивановича, в его отсутствие – заместителя главного врача по клинико – экспертной работе Сидорову Дарью Петровну.

2. Ответственному за организацию и функционирование системы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора):

2.1 Осуществлять мониторинг неблагоприятных побочных реакций (НПР) или отсутствию терапевтического эффекта лекарственных средств по всем видам: активный, мониторинг исходов терапии.

2.2 Организовать регистрацию и предоставление Извещений о НПР или отсутствию терапевтического эффекта лекарственных средств в Региональный центр безопасности лекарственных средств по e-mail: ombls@ckksls.zdrav3636.ru в срок:

- при НПР категории «Серьезные» и «Непредвиденные» - в течение 24 часов;

- прочие НПР - в течение 72 часов.

2.2 Организовать предоставление ежедневных параметров о выявлении НПР в БУ ВО «Воронежский ЦКК и СЛС» по e-mail: mail@ckksls.zdrav36.ru; ombls@ckksls.zdrav36.ru.

2.3 Организовывать проведение обучения персонала по мониторингу безопасности лекарственных средств (фармаконадзору).

2.4 Организовать своевременное доведение до персонала информации о лекарственных средствах, вызывающих наиболее часто НПР, о новых данных по безопасности лекарственных препаратов, информационных писем Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Территориальных органов Росздравнадзора, Регионального центра безопасности лекарственных средств Воронежской области по вопросам качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.

2.5 Периодически (не реже 1 раза в месяц) осуществлять выборочный контроль историй болезни с целью выявления не зарегистрированных НПР.

2.6 Ознакомить персонал с

- Порядком проведения мероприятий по мониторингу безопасности лекарственных средств (фармаконадзора).

- Методическими рекомендациями по выявлению неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств.

2.7 Обеспечить наличие бланков Извещений о НПР или отсутствию терапевтического эффекта лекарственных средств в организации.

2.8 Обеспечить наличие в кабинетах регламентирующей действия персонала при подозрении/возникновении побочных реакций на определенные группы лекарственных препаратов

3. Утвердить:

3.1 Порядок проведения мероприятий по мониторингу безопасности лекарственных средств (фармаконадзору).

3.2 Методические рекомендации по выявлению неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств.

3.3 План обучения персонала по мониторингу безопасности лекарственных средств (фармаконадзору).

4. Для контроля работы системы лекарственной безопасности (фармаконадзора) в организации:

4.1 Создать группу аудита в составе:

- заместителя главного врача по лечебной части Иванова Ивана Ивановича - - заместителя главного врача по клинико – экспертной работе Сидорову Дарью Петровну

- заведующей аптекой Петровой Марии Ивановны.

4.2 Утвердить График проведения внутренних аудитов.

4.3 Установить срок оформления и утверждения Акта внутреннего аудита – 3 рабочих дня.

4.4 Установить срок разработки и утверждения Плана предупреждающих и корректирующих мероприятий - 5 рабочих дней.

4.5 Руководителям структурных подразделений отчитываться о выполнении Плана предупреждающих и корректирующих мероприятий каждую третью среду месяца на планерке у главного врача.

4. Контроль за исполнением приказа оставляю за собой.

Главный врач

Глава 4. Лекарственная аллергия

В основе **лекарственной аллергии** лежит аллергическое воспаление кожи, слизистых и других тканей и органов, обусловленное синтезом в организме факторов иммунной системы, способных взаимодействовать с лекарственными веществами или их метаболитами.

Для развития аллергической реакции организм должен быть сенсибилизирован, то есть иметь повышенную чувствительность. При этом в организме должны появиться антитела, представляющие собой иммуноглобулины различных классов (A,M,G, но чаще иммуноглобулины класса Е) или Т-лимфоциты. Как правило, для формирования сенсибилизации (антител) необходимо попадание лекарственного вещества в организм на протяжении не менее 4-5 дней.

Проявление лекарственной аллергии никогда не развивается при первом приеме препарата. Аллергическая реакция развивается, когда лекарство поступает в уже сенсибилизованный организм и вступает во взаимодействие с антителами или сенсибилизованными клетками.

Образовавшийся иммунный комплекс вызывает активацию механизмов иммунного ответа с последующим выбросом биологически активных веществ (гистамин, серотонин, брадикинин, лейкотриены, цитокины и др.), что приводит к повреждению тканей.

Псевдоаллергические реакции на лекарства – это неспецифические реакции, которые клинически сходны с аллергическими реакциями, но происходят без сенсибилизации. Псевдоаллергические реакции способны возникать при первичном введении лекарственного препарата в организм. Данная реакция является немедленной и может иметь тяжелые клинические проявления.

4.1 Клинические проявления лекарственной аллергии

Симптомы не зависят от медикамента и вводимой дозы. Любой препарат может вызвать различные аллергические реакции, а одинаковые симптомы могут быть вызваны разными медикаментами.

Клинические проявления лекарственной аллергии:

- анафилактический шок,
- отек Квинке,
- бронхобструктивный синдром,
- острая крапивница и полиморфные высыпания

Редко встречаются аллергический ринит и конъюнктивит, аллергический миокардит, поражения желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, поражения почек и системы крови. К наиболее тяжелым клиническим проявлениям лекарственной аллергии относят синдром Лайела и синдром Стивенса-Джонсона.

Синдром Лайела - внешний вид кожи напоминает картину при ожоге III степени. Эпидермальный некролиз составляет более 10% кожи (эпидермис и слизистые оболочки отслаиваются в виде «перчаток и носков» с образованием обширных цианотично-красных и эрозированных, резко болезненных и кровоточащих при прикосновении поверхностей, через которые пропотевает большое количество жидкости). Одновременно происходит эрозивно-язвенные поражения слизистых оболочек в различных органах (глаза, органы желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы). В более поздние сроки заболевания происходит присоединение инфекционных осложнений в связи с утратой защитной функции кожи и слизистых оболочек. Больных беспокоит тошнота, головная боль, лихорадка до 38-41° С, спутанность сознания. Нарушения водно-электролитного и белкового баланса с развитием болевого и токсико-аллергического шока.

Синдром Стивенса-Джонсона - острое начало, фибрильная лихорадка, артриты. Иногда отмечают продромальный гриппоподобный синдром в течение нескольких дней до развернутой клинической картины заболевания.

Клинические проявления отличаются поражением слизистой оболочки полости рта в виде образования пузырей и эрозий с белесоватым налетом или покрытых геморрагическими корками. У больного может возникать поражение глаз в виде катарального или гнойного кератоконъюнктивита, эрозивные или язвенные поражения конъюнктивы и/или роговицы. В половине случаев происходит эрозивное поражение слизистых оболочек мочеполовой системы, что может осложняться стриктурами уретры у мужчин, кровотечениями из мочевого пузыря и вульвовагинитами у женщин. Редко развиваются бронхиолиты, колиты, проктиты.

Крапивница - типичные четко очерченные отечные волдыри. Элементы сыпи могут быть единичными или обширными, слившимися. Чаще крапивница возникает в первые дни приема препарата, но может проявиться в любое время от начала лечения. Заболевание может пройти самостоятельно в течение нескольких часов либо после проведения медикаментозной терапии через несколько дней.

Отек Квинке - до 50% случаев крапивница сопровождается отеком Квинке, который может иметь различную локализацию. Отек горлани и языка за счет обтурации дыхательных путей создают угрозу для жизни.

Анафилактический шок (АШ) - угрожающее жизни состояние, которое сопровождается нарушением гемодинамики, недостаточностью кровообращения, гипоксией жизненно важных органов.

Клинические проявления – чувство тревоги, страха, слабости, ощущение жара, затруднение глотания, головокружение, головная боль, шум в ушах, онемение и покалывание пальцев, языка и губ, симптомы ринита и конъюнктивита, боли в животе, пояснице, области сердца.

Поражение органов и систем при анафилактическом шоке

	Клинические признаки
Сердечно-сосудистая	Тахикардия, нарушения ритма, снижение АД
Пищеварительная	Затруднение глотания, тошнота, рвота, боли в животе, непроизвольная дефекация.
Дыхательная	Осиплость голоса, вплоть до афонии, стридорозное дыхание, одышка, хрипящее дыхание, возможен отек легких.
Мочевыделительная	Боли в пояснице, непроизвольное мочеиспускание
Кожа и слизистые оболочки	Зуд, гиперемия кожи, крапивница, отек Квинке (в том числе горлани)

Степени тяжести анафилактического шока

Легкое течение – клинические симптомы выражены умеренно, потеря сознания наступает не сразу либо вообще не наступает, может быть одышка, стридорозное дыхание, хрипы в легких, снижение АД на 30-50 мм рт ст., тоны сердца глухие, пульс нитевидный, тахикардия, тахикардия, рвота, непроизвольная дефекация и мочеиспускание.

Средней тяжести – указанные выше симптомы носят более выраженный характер, быстрая потеря сознания, могут быть судороги, холодный липкий пот, цианоз губ, расширение зрачков, тоны сердца глухие, сердечный ритм неправильный, пульс нитевидный, АД очень низкое или не определяется.

Тяжелое течение – развитие АШ стремительное, потеря сознания немедленно, тоны сердца не выслушиваются, АД не определяется, дыхание не выслушивается из-за полной обструкции дыхательных путей. Наступление смерти вызвано глубокой, неконтролируемой вазодилатацией, гипоксией тканей, асистолией.

Действия медицинского персонала:

1. Прекратить введение препарата.
2. Немедленно в/м 0,5 мл 0,1% раствора адреналина (допустимо п/к введение). При необходимости повторные инъекции каждые 5-20 мин, контролируя АД. Введение в/в адреналина должно проводиться под контролем АД и ЭКГ в связи с высоким риском развития аритмии. При достижении эффекта введение прекращают.
3. Восстановление ОЦК – в/в инфузия 0,9 % р-ра натрия хлорида (или р-р Рингера) с объемом введения не менее 1000 мл для взрослых.
4. Глюкокортикоиды: преднизолон 90-150 мг в/в или дексаметазон 12 мг в/в.
5. Ингаляция 100% увлажненного кислорода.

№	Лекарственные средства	К-во
1	Эпинефрин (адреналин) 0,1% р-р – 1 мл (амп.)	5 амп.
2	Дексаметазон 1 мл (4 мг/мл) или преднизолон 1 мл (30 мг/мл) (амп.)	5 амп.
3	Раствор Рингера 400 мл или 0,9% р-р натрия хлорида 400 мл (флак.)	4 флак.
	Оборудование	
1	Шприцы	5 шт.
2	Система для в/в вливаний	2 шт

4.2 Особенности ведения пациентов с лекарственной аллергией в анамнезе

- 1 Пациентам, перенесшим лекарственную аллергию, пожизненно противопоказано введение медикамента, послужившего ее причиной.
- 2 Запрещено применение и соединений, обладающих сходным с ним химическим строением (перекрестно-реагирующие вещества).
- 3 Назначают медикаменты строго по показаниям. Следует избегать полипрагмазии.
- 4 Принимать разные лекарственные препараты с интервалом не менее 1,5 часов для снижения риска взаимодействия.

4.3 Перекрестные аллергенные свойства лекарств

Аллергические реакции обычно высокоспецифичны. Причины перекрестных реакций на лекарства различны. Прежде всего это наличие сходных химических детерминант в препарате, индуцировавшем аллергию, и в том, который используют как заменитель первого или по иному назначению. Лекарства, имеющие общий источник происхождения (биологический или химический), обычно также вызывают перекрестные аллергические реакции. Перекрестные реакции возникают и при использовании таких сложных лекарственных форм, как таблетки, микстуры, аэрозоли, в состав которых может входить препарат, не переносимый больным. Перекрестные реакции, иногда встречающиеся между препаратами, не имеющими общности химического строения, объясняют наличием общих аллергенных детерминант в метаболитах, образующихся в организме в процессе биотрансформации препаратов.

В настоящее время не существует ни одного метода *in vitro*, позволяющего установить наличие или отсутствие аллергии к конкретному лекарственному препарату.

Кожные диагностические пробы, подъязычная проба проводятся только аллергологом по строгим показаниям с использованием специальных аллергенов и определенных концентрациях (разведениях).

Следует подчеркнуть, что постановка проб с медикаментом, который ранее вызвал развитие анафилактического шока у данного больного, категорически противопоказана.

Необходимо учитывать следующие положения при назначении препаратов:

- у больных с аллергическими реакциями на лекарства в анамнезе следует избегать parentерального и особенно внутривенного введения лекарственных средств;

- осторожное применение пролонгированных препаратов типа Бициллина;

- важно выяснить, страдает ли больной или его родственники каким-либо аллергическим заболеванием. Наличие у больного бронхиальной астмы, поллиноза, аллергического ринита, крапивницы и других аллергических заболеваний является противопоказанием для назначения препаратов с выраженным аллергенными свойствами, например пенициллина;

- если больной страдает каким-либо грибковым заболеванием кожи (эпидермофития, трихофития), не следует назначать ему пенициллин, так как у 7-8% больных при этом развиваются острые аллергические реакции при первом введении пенициллина;

- отказ от приема антибиотиков с профилактической целью;

- избегать назначения поликомпонентных препаратов;

- недопустима полипрагмазия.

Тщательная оценка и подбор переносимого препарата - основа профилактики возможных осложнений лекарственной аллергии. При непереносимости у больного какого-либо препарата в анамнезе первую очередь необходимо исключить применение лекарственных препаратов с общими детерминантами.

Лекарственные препараты с высоким риском перекрестных аллергических реакций

№ пп	МНН	Торговые наименования	Комментарии
1. Структурная детерминанта: Амфеникол			
	Хлорамфеникол	Левомицетин (таб.,капс., р-р), Левосин (мазь), Ируксол (мазь), Левомеколь (мазь),Флуимуцил- антибиотик ИТ (спрей наз.)	Хлорамфеникол (Левомицетин) входит в состав гемоконсервантов, используемых в нашей стране при заготовке донорской крови (ЦОЛИПК 76, ЦОЛИПК 12).
2. Структурная детерминанта: Ацетилсалициловая кислота			
	Ацетилсалициловая кислота	Аспирин (таб.), ТромбоАсс(таб.), Кардиомагнил (таб.), Аспирин-кардио(таб.)	Тартразин - кислая краска, которая нередко используется в фармацевтической промышленности. Непереносимость к тартразину обнаруживается у 8-20% больных с аллергией на ацетилсалициловую кислоту. Возможные перекрестные реакции ацетилсалициловой кислоты с рядом нестероидных противовоспалительных препаратов являются псевдоаллергическими, в их основе - дисбаланс медиаторов аллергии, а не иммунологические механизмы, то есть у них нет общей антенной детерминанты с ацетилсалициловой кислотой.

№ пп	МНН	Торговые наименования	Комментарии
3.	Структурная детерминанта: Тетрациклины (производные нафтаценкарбоксамида)		
	Тетрациклин	Тетрациклин (таб., мазь, мазь глазная), апо-Тетра,	Входит в состав: -Олетьетрин (табл.), -Тетраолеан (капс, р-р) -Сигмамицин—(таб., капс, р-р) (в комбинации с олеандомицином)
	Доксициклин	Вибрамицин (таб., капс, р-р, аэроз)	
	Метациклин	Рондомицин (капс)	
	Миноциклин	Миноцин (табл, капс, сусп), Минолексин (табл, капс)	Входит в состав состав мази Оксикорт
	Окситетрациклин		Входит в состав (в комбинации с гидрокортизоном) - Оксикорта (табл, мазь, аэроз.); - Гиоксизона(мазь)
	Тигециклин	Тигацил (р-р для в/в введ.)	
4.	Структурная детерминанта: Нитроimidазолы		
	Метронидазол	Метрогил, Трихопол, Клион, Флагил, Эфлоран (р-ор, табл., супп. вагин., гель вагин.)	Входит в состав - Метромикон-Нео (супп. вагин), - Клион-Д (таб. вагин.), - в комбинации с миконазолом.
	Тинидазол	Тинидазол-Акри (табл)	Входит в состав: - ЦифранСТ, Ципролет А (табл) -в комбинации с ципрофлоксацином; Гайномакс (супп. вагин.) - в комбинации с тиоконазолом.
	Тернидазол		Входит в состав: Тержинан (табл. вагин.) – в комбинации с неомицином, нистатином, преднизолоном.
	Орнидазол	Орнисид (табл), Тиберал (табл), Квинизол (табл), Лорназол (табл)	Входит в состав: Комбифлокс (табл) – в комбинации с офлоксацином.
	Секнидазол	Секнидокс (табл), Тагера (табл)	
	Миконазол	Микозон (крем, супп. вагин.), Дактарин (спрей), Гинезол (крем вагин.)	
	Кетоконазол	Кетоконазол (табл, супп. вагин.), Микозолар (мазь), Себозол (линим, мазь, шампунь), Низорал (табл, крем, шампунь)	

№ пп	МНН	Торговые наименования	Комментарии
5.	Структурная детерминанта Аминогликозиды:		
	Амикацин	Амикацин, Амикабол (р-р, порошок), Селемицин (р-р), Амикозит (р-р)	Реакции повышенной чувствительности на аминогликозиды чаще развиваются при местном (в виде мазей и т.п.) их применении. В ряде стран препараты для местного применения, содержащие гентамицин, изъяты из употребления
	Гентамицин	Гентамицин (р-р, капли глаз, мазь), Гарамицин (р-р, крем, мазь), - Випсогал (мазь)	В комбинации с бетаметазоном входит в состав ЛП: - Целестодерм В (мазь, крем) - Гарazon (капли глаз и ушные) - Дипрогент (мазь, крем), - Белогент (мазь, крем), -Акридерм (крем, мазь)
	Неомицин	Неомицин (аэрозь),	1.Полижинакс (капсвагин, свечи) – неомицин +нистатин+ полимиксином В, 2.Локакортен Н (мазь) – (неомицин +флуметазон)
	Нетилмицин	Нетромицин (р-р), <i>Неттацин (кап глазные),</i> <i>Неттависк (мазь глазная)</i>	
	Тобрамицин	Тоби (р-ор для ингал.), Бруламицин (р-р для в/в и в/мввед.) Брамитоб(р-р для ингал.),	
6.	Структурная детерминанта: Кольцо В-лактама		
	пенициллины: бензилпенициллин и его пролонгир. формы	Бензилпенициллин (пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ); Бициллин -1 (пор. д/ приг. сусп. для в/м введ), Ретарпен (пор. д/ приг. сусп. для в/м введ) , Бициллин-3(пор.д/ приг. сусп. для в/м введ), Бициллин-5 (пор. д/ приг. сусп. для в/м введ).	Нет перекрестной чувствительности пенициллинов и цефалоспоринов с монобактамами (азtreонамом). Ингибитор-защищенные пенициллины: 1.Тазоцин, Тациллин – пиперациллин+тазобактам; 2.Тиментин – тикарциллина+ клавулановая к-та.
	Оксациллин	Оксациллин (табл., пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)	Кобинированные бета-лактамы: Оксамп, Ампиокс – оксациллин+ампициллин.
	Ампициллин	Ампициллин (табл., пор. д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ., пор. д/приг. сусп. д/ приема п/о)	Ингибитор-защищенные препараты: Сультасин, Амписид, Уназин – ампициллин+сульбактам
	Амоксициллин	Амоксициллин (капс.), Флемоксинсолютаб (табл. дисперг.)	Ингибитор-защищенные препараты:

№ пп	МНН	Торговые наименования	Комментарии
			Аугментин, Амоксиклав, Клавоцин, Флемоклавсолютаб – амоксициллин+клавулановая кислота
	карбапенемы: Меропенем	Меронем(пор. д/ приг. р-ра для в/в введ.), Дженем пор. д/ приг. р-ра для в/в введ.)	
	Имипенем	Тиенам(пор. д/ приг. р-ра для в/в введ.)	
	Эртапенем	Инванз (пор.д/приг. р-ра для в/м и в/в введ.)	
	Дорипенем	Дорипрекс (пор.д/ приг. р-ра для в/в введ.)	
	цефалоспорины:		
	Цефазолин	Кефзол (пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)	
	Цефалексин	Цефалексин(капс., гран. д/приг. сусп. д/приема п/о)	
	Цефаклор	Цефаклорштада (капс., гран. д/приг. сусп. д/приема п/о)	
	Цефуроксим	Зиннат (пор.д/ приг. р-ра д/ин.)	
	Цефотаксим	Клафоран (пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)	
	Цефтазидим	Фортум(пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)	Ингибитор-защищенный препарат: Зербакса - цефтриаксон - +сульбактам (пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)
	Цефтриаксон	Роцефин(пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)	Ингибитор-защищенный препарат: Броадсеф-С - цефтриаксон - +сульбактам (пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)
	Цефоперазон	Цефобид(пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)	Ингибитор-защищенный препарат: Сульперазон - Цефоперазон+сульбактам (пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)
	Цециксим	Супракс (кап.) Супакссолютаб (гран., табл. дисперг.)	
	Цефдиторен	Спектрацеф (табл. покр.обол.)	
	Цефподоксим	Сефпотек (табл. покр.обол.)	
	Цефепим	Максипим(пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)	
	Цефтаролин	Зинфоро (пор.д/ приг. р-ра д/ин.)	

№ пп	МНН	Торговые наименования	Комментарии
	Цефтибутен	Цедекс (капс., пор. д/приг. сусп. д/приема п/о)	
	Цефпиром	Цефанорм (пор.д/ приг. р- ра для в/м и в/в введ.)	
	Д-пеницилла- мин	Купренил (табл. покр.обол.), Артамин (табл. покр.обол.),	
7.	Структурная детерминанта: Тиамин		
	Тиамин	Ко-карбоксилаза (табл., р- р),	Эскузан (р-р для приема вн) – (ти- амин + эсцин) Витамин В 1 также входит в со- став большинства поливитаминов.
8.	Структурная детерминанта: Йод		
	Йод и неоргани- ческие йодиды калия йодид натрия йодид, спиртовой рас- твор йода, рас- твор Люголя	калия йодид, натрия йодид, спиртовой раствор йода,	раствор Люголя – натрия йодид +глицерин
	Рентгенокон- трастные сред- ства: йодиксанол	Визипак (р-р)	При реакциях в анамнезе на рентге- ноконтрастные средства для внут- рисосудистого введения примене- ние других рентгеноконтрастных средств (для перорального приме- нения, для бронхо-, сальпинго-, ми- елографии) не противопоказано, поскольку реакция, развивающаяся при внутрисосудистом введении йодированных рентгеноконтраст- ных препаратов, по своей природе является псевдоаллергической (анафилактоидной).
	йогексол	Интрориз (р-р), Иобрикс (р-р), Омнипак (р-р), То- могексол (р-р), Юнигек- сол (р-р)	
	йодамид	Йодамид (р-р)	
	йомепрол	Йомерон (р-р)	
	йопамидол	Йопамиро (р-р), Сканлюкс (р-р)	
	йопромид	Йопромид-Биарвист (р-р), Ультравист (р-р)	
	йобитридол	Ксенетикс (р-р)	
	йоверсол	Оптирей (р-р)	
	пропилийодон	Дионозил (р-р), Пропи- ликс (р-р)	
	йодолипол	Йодатол (р-р), Йододипин (р-р), Йодолеин (р-р), Ли- пиодол (р-р), Хромолим- фотраст (р-р),	
	йофендилат	Этиотраст (р-р), Миодил (р-р), Этиодан (р-р), Мул- сопак (р-р), Миелодил (р- р), Пантопак (р-р)	Предварительное назначение глю- кокортикоидов (30 мг пред- низолона за 18 часов до планируе- мого обследования с повторным введением каждые 6 часов) и анти- гистаминных препаратов (внутри- мышечно, за 30-60 минут до введе- ния рентгеноконтрастных средств) значительно уменьшает вероят- ность развития анафилактоидных реакций. Наиболее безопасными являются такие рентгеноконтраст- ные средства, как Омнипак, Ви-

№ пп	МНН	Торговые наименования	Комментарии
			зипак, Гипак, а для проведения магнитно-резонансного исследования - Омникан.
	Средства для проведения бронхографии, сальпингографии, миелографии: пропилйодон	Дионозил	Йодолипол - входит в состав препаратов Хромолимфотраст
	Средства, применяемые при заболеваниях щитовидной железы:		1. Тиреокомб (содержит тироксин, трийодтиронин, калия йодид 2. Тиреотом (содержит тироксин, трийодтиронин)
	Тироксин	Л-тироксин (табл.), Эутирокс (табл.), Тироксин (табл.)	Йодтирокс, Йодокомб - левотироксин +калия йодид
	Трийодтиронин	Лиотиронин (табл.)	
	Антисептические средства: Йодоформ		Йод входит также в состав следующих препаратов: Альвогил (содержит йодоформ), амиодарон (Кордарон, Седакорон), Дермозолон (мазь), идоксуридин (Керецид, Офтант-иду), инадрокс (прилагаемый растворитель содержит натрия йодид), Комплан (препарат для парентерального питания), Локакортен-виоформ, Солутан, Фарматовит, хиниофон, Энтеро-седив.
	Повидон-йод	Йодовидон (р-р), Аквазан (р-р), Бетадин (р-р).	
	Йод+калия йодид+поливиниловый спирт	Йодинол(р-р) Йодонат (р-р)	
9.	Структурная детерминанта: Фенотиазиновая группа		
	Нейролептики: Левомепромазин	Тизерцин (табл, р-р)	
	Хлорпромазин	Аминазин (табл, р-р)	
	Метофеназин	Френолон (драже, р-р)	
	Перициазин	Неулептил (капс, р-р)	
	Перфеназин	Этаперазин (табл)	
	Промазин	Пропазин (табл)	
	Тиопроперазин	Мажептил (табл, р-р)	
	Тиоридазин	Сонапакс (драже)	

№ пп	МНН	Торговые наименования	Комментарии
	Трифтазин + изопропамид	Стелабид (табл)	
	Флуфеназин	Модекайт (р-р), Модитен (табл), Пролинат (р-р)	
	Антигистаминные препараты: прометазин	Пипольфен (табл, р-р), Пипользин (табл, драже, р-р), Дипразин (табл, драже, р-р)	Тардил (драже) - прометазин+ барбамил + ноксирон
	Антидепрессанты Флуацизин	Фторацизин (табл, р-р)	
	Антиангинальные препараты: Азаклорзин	Нонахлазин (табл, р-р)	
	Антиаритмические препараты: <u>Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин</u>	Этацизин (табл, р-р)	
	морацизин	Этмозин (табл, р-р)	
	Азокрасители: Метиленовый синий, Толуидиновый синий Фторацизин	Метиленовый синий (р-р для нар прим.), Толуидиновый синий(р-р для нар прим.), Фторацизин(р-р для нар прим.)	
10.	Структурная детерминанта: Бензол -сульфаниламидная группа		
	Сульфаниламидные антибиотики: Сульфатиазол	Норсульфазол (табл, порошок)	Бактрим (табл, суспензия), Бисептол (табл, суспензия), Ко-тритомоксазол (табл, суспензия) – (сульфаметоксазол + триметоприм)
	Салазосульфапиридин	Сульфасалазин (табл)	
	Сульфаэтидол	Этазол (табл, порошок)	
	Сульфацетамид	Сульфацил Натрий (порошок, р-р), Альбуцид (порошок, р-р)	
	Сульфакарбамид	Уросульфан (табл, порошок), Эувернил (табл)	
	Сульфаметрол + триметоприм	Лидаприм (табл, суспензия)	
	Сульфацил натрия + предназолон	Блефамид N (глазные капли)	

№ пп	МНН	Торговые наименования	Комментарии
	Мяты перечной листьев масло + месульфамид + сульфатиазол + Тимол + Эвкалиптовое масло	Ингалипт (спрей, аэроз)	
	Сульфадиметоксин + тримекаин +хлорамфеникол +диоксометилтетрагидропиримидин	Левосин (мазь)	
	Сульфадиазин	Сульфаргин (мазь)	
	норсульфазол + сульфадимезин + эфедрин + стрептоцид+камфора + масло эвкалиптовое	Сунорэф (мазь)	
	Нейролептики: Сульпирид	Эглонил (капс,табл, р-р), Эглек (табл, р-р), Бетамакс (табл), Просульпин (табл), Догматил (капс, табл, р-р)	
	Сахароснижающие производные сульфонилмочевины: Глибенкламид	Манинил (табл)	
	Гликвидон	Глюренорм (табл)	
	Гликлазид	Диабетон (табл) ,Диамикрон (табл), Диабеталонг (табл), Диабефарм (табл), Глидиаб (табл)	
	Карбутамид	Букарбан (табл)	
	Диуретики: Индапамид	Арифон (капс, табл), Лескоприд (драже), Лорвас (капс, табл)	
	Клопамид	Бринальдикс (табл)	1.Бринердин (табл), Кристепин (драже) – (клопамид + резерпин + дигидроэргокристин) 2 Вискалдикс (табл) – (клопамид + пиндолол)
	Хлорталидон	Оксодолин (табл)	1.Неокристепин (драже) – (резерпин + дигидроэргокристин + хлорталидон)

№ пп	МНН	Торговые наименования	Комментарии
			2. Слоу-тразитензин (табл) - (окспренолола гидрохлорид + хлорталидон) 3. Тенорик (табл), Теноретик (табл) – (хлорталидон + атенолол)
	Ксипамид	Аквафор (табл)	
	торасемид	Диувер (табл)	
	Фуросемид	Лазикс (табл, р-р)	1. Фрусемен (табл), Фурезис-композитум (табл) – (фуросемид + триамтерен) 2. Лазилактон (табл, капс) – (фуросемид+спиронолактон)
	Бутизид	Сальтуцин (табл)	Альдактон-салтыцин (табл, капс) – (бутизид + спиронолактон)
	Фцетазоламид	Диакарб (табл.)	
	Гидрохлортиазид	Апогидро (табл), Гипотиазид (табл), Дисалунил (табл)	1 Амилоретик (табл), Амитрид (табл), Гемопресс (табл) – (гидрохлортиазид+ амилорид) 2. Апотриазид (табл), Диазид (табл) – (гидрохлортиазид+ триамтерен) 3. Релсидрекс Г (табл), Адельфан-эздрекс (табл), Алсидрекс Г (табл) – (резерпин + дигидралазин + гидрохлортиазид) 4. Синепрес (табл) – (дигидроэрго-токсин + резерпин + гидрохлортиазид) 5. Трирезид (табл) – (гидрохлортиазид+ дигидралазин + резерпин + калия хлорид) 6. Тринитон (табл) –(резерпин + дигидралазин + гидрохлортиазид) 7. Энап Н (табл), Ко-ренитек (табл) – (гидрохлортиазид + эналаприл) 8. Гизаар (табл) – (лозартан + гидрохлортиазид) 9 Капозид (табл) – (гидрохлортиазид + каптоприл)
	Ингибитор-защищенные в-лактамы, содержащие сульбактам: Цефоперазон+сульбактам	Сульперазон, Сульцеф(пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)	
	Ампициллин+сульбактам	Сультасин, Амписид(пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)	

№ пп	МНН	Торговые наименования	Комментарии
	Цефтриаксон +сульбактам	Броадсеф-С (пор.д/ приг. р-ра для в/м и в/в введ.)	
11.	Структурная детерминанта: Местные анестетики, производные анилина.		
	1. производные пара-аминонен-зойной кислоты эфирного типа: Бензокайн	Аnestезин, Бензокайн, Дентиспрей, РелифАдванс (табл., паста дент., пор., присыпка, р-ор масл., мазь, спрей , свечи рект.)	Аnestезин входит в состав препа- раторов: Диафиллин, Меновазин, Па- вестезин, Спедин, Фастин, Альма- гель А, Ампровизоль, Анестезол, Белластезин, гепариновая мазь, Ги- битан.
	Прокайн	Новокаин (р-р для ин.)	Новокаин - входит в состав препа- раторов: Геморид, Геронтикс, Гери- оптил, Солутан, Геровитал НЗ, Сульфакамфокайн. Перекрестная реакция с антиарит- микомпрокайнамидом (Новокаи- намидом).
	Тетракайн	Дикаин(капли глаз.,) Тетракайн (капли глаз, пленки глаз, р-ор для меснт прим.)	
	2. Замещенные анилиды (амиды): Лидокаин Лидокаин (Кси- локайн, Ксиле- стезин)	Лидокаин (аэроз., р-р для ин.) Входит в состав Ауро- бина, Прокто-гливенола, Лидокатона, Фенилбути- зона для инъекций, Ри- дола.	Между производными параамино- нензойной кислоты эфирного типа (новокаин и др.) и замещенными анилидами (лидокаин и др.) нет перекрестных аллергических реак- ций, то есть местные анестетики из группы замещенных анили- дов могут применяться при не- переносимости новокаина.
	Бупивакайн	Бупивакайн, Анекаин, Маркаин. (р-р для ин.)	Местный анестетик цинхокайн хлорид, входящий в состав Уль- трапрокта, является амидомхино- линкарбоксильной кислоты; пере- крестной чувствительности между производными анилина и цинхока- инхлоридом нет. В состав Ультракаина и Септоне- ста входит местный анестетик ар- тикаин, являющийся производным тиофенкарбоксильной кислоты. Артикаин не относится к произ- водным анилина, в связи с чем до- пустимо его применение у боль- ных с аллергией на парабены. Од- нако следует учитывать, что Ульт- ракаин выпускается в ампулах и во флаконах.
	Мепивакайн	Скандинивс (р-р для ин.) Скандонест(р-р для ин.) Входит в состав Эстраду- рина.	
	Тримекаин (р-р для ин.)	Тримекаин(р-р для ин.)	

№ пп	МНН	Торговые наименования	Комментарии
		Входит в состав препаратов мазей Диоксиколь, Левосин.	Ультракаин Д-С форте, выпускаемый во флаконах, содержит в качестве консерванта метил-4-гидробензоат, имеющий гидроксильную группу в "параположении", в связи с чем недопустимо применение Ультракаина Д-С форте во флаконах у больных с аллергией на парабены. Таким больным следует вводить только Ультракаин, выпускаемый в ампулах, не содержащий указанного консерванта.
12.	Структурная детерминанта: Производные барбитуровой кислоты.		
	1. Снотворные средства: Барбитал	Веронал (пор. д/приг. р-ра для в/в введ.), Этибарбитал, (пор. д/приг. р-ра для в/в введ.), Барбетил (пор. д/приг. р-ра для в/в введ.), Барбитурал, Дорманол (пор. д/приг. р-ра для в/в введ.), Седивал (пор. д/приг. р-ра для в/в введ.).	
	2. Средства для неингаляционного наркоза: Тиопентал натрия	Тиопентал(пор. д/приг. р-ра для в/в введ.).	
	Гексобарбитал	Гексенал (пор. д/приг. р-ра для в/в введ.), Гексанастаб (пор. д/приг. р-ра для в/в введ.), Гексобарбитон (пор. д/приг. р-ра для в/в введ.), Барбидор (пор. д/приг. р-ра для в/в введ.), Цитодон (пор. д/приг. р-ра для в/в введ.)	
	3. Противосудорожные средства: Фенобарбитал	Фенобарбитал (табл.), Люминал (табл.)	Входит в состав препаратов: Беллатаминал, Валокардин, Валоседан, Корвалол
13.	Структурная детерминанта: Производные пиразола		
	1. производные пиразолона: Метамизол натрия	Анальгин (табл., р-р для в/м, в/в введ.)	Входит в состав препаратов: Новалигин, Баралгин, Пенталгин, Максиган.
	2. Производные пиразолидина: фенилбутазон	Бутадион (табл., мазь)	Входит в состав препарата Амбене.

№ пп	МНН	Торговые наименования	Комментарии
	Пропифеназон		Входит в состав препаратов: Гевадал, Каффедон, Саридон, Но-валгин.
14.	Структурная детерминанта: Производные парааминофенола		
	Парацетамол	Панадол, Ифимол (р-р для в/в введ., сироп для приема п/о, супп. рект.)	Входит в состав препаратов: Аскофен, Колдрекс, Солпадеин, Гевадал, Пенталгин и др.
15.	Структурная детерминанта: Нитрофураны		
	Нифурател	Макмирор (крем вагин., супп. вагин.)	
	Нитрофурантоин	Фурадонин (табл.)	
	Нифуртоинол	Левантин(табл.)	
	Нифуроксазид	Эрцефурил (капс., сусп.), Энтерофурил(капс., сусп.), Мирофурил(капс.), Диастат (капс., сусп.), Стопдиар (табл., сусп.)	
	Фуразидин	Фурагин (табл.), Фурамаг (капс.),	
	Фуразолидон	Фуразолидон (табл., порошок)	
	Фуралтадон	Фуразолин (табл.)	
	Нитрофурал	Фурацилин (табл. для приготовления р-ра), Фурапласт (аэроз., мазь, р-р, табл.)	Входит в состав препаратов: Альгипор (губка для местного применения) – (Кальция глюконат + Натрия алгинат + Нитрофурал), Лифузоль (р-р), Клефурин, Хинифурил (мазь), Фастин (мазь) – (фурацилин + синтомицин + анестезин)

Глава 5. Фармакотерапия в отдельных группах пациентов

5.1. Особенности применения лекарств у лиц пожилого возраста

Старение - непрерывный физиологический процесс. У пожилых пациентов, старше 65 лет, частота возникновения неблагоприятных побочных реакций возрастает в 1,5-2 раза по сравнению с более молодыми лицами. Доля пожилых в общей популяции развитых стран в последние десятилетия неуклонно растет, они потребляют примерно 30% выписываемых лекарственных препаратов (Белоусов Ю.Б., 2016). Наиболее часто у пожилых больных назначаются сердечно-сосудистые препараты, НПВС, а также лекарственные средства, действующие на ЦНС. В среднем на одного пациента приходится до 5 лекарственных препаратов.

При проведении фармакотерапии у пожилых пациентов нередко допускаются ошибки, связанные с неправильным режимом дозирования, нерациональным выбором лекарств без учета состояния элиминирующей функции печени и почек, характера сопутствующей патологии, возможных взаимодействий лекарственных веществ.

Для оптимизации использования препаратов у лиц пожилого возраста в клинических условиях важно учитывать особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

Для пожилых пациентов имеет значение путь введения лекарственных препаратов, Учитывая, что кожа у старииков кровоснабжается недостаточно, в условиях сниженного периферического кровотока подкожные инъекции могут образовывать депо препарата, продлевая фармакологический эффект. В свою очередь, при внутримышечных инъекциях местно-раздражающих веществ (аминазин) возможно возникновение инфильтратов.

Для пожилых пациентов предпочтительно назначение препаратов перорально, однако при этом нередко наблюдаются изменения фармакокинетики лекарственных препаратов на этапе всасывания.

1) Особенности всасывания лекарств в желудочно-кишечном тракте.

У пожилых пациентов с возрастом прогрессирует гипокинезия желудка и кишечника, тонус различных отделов желудка в процессе старения снижается, желудок удлиняется, приобретая крючкообразную форму, снижается эвакуаторная способность желудка, замедляется выведение препаратов из желудка в кишечник.

Снижение скорости всасывания препаратов у людей старшего возраста обусловлена атрофическими изменениями в стенке желудка, снижением мезентериального кровотока. Изменения происходят в иннервации желудка, что создает условия для трофических нарушений, ахлоргидрии, снижения всасывания.

Из-за замедления эвакуации лекарственных средств из желудка и кишечника снижается скорость абсорбции препаратов в желудочно-кишечном тракте.

Задержка препарата в желудке особенно нежелательна при приеме кислотонеустойчивых лекарственных средств, например, макролидов, ферментных препаратов.

2) Распределение препаратов в организме

Для пожилых пациентов существенное влияние на распределение препаратов в организме имеет изменение пропорции мышечной массы, жировой ткани, объема внеклеточной жидкости, снижение фракции лекарственных веществ, связанной с белками крови.

В отличие от лиц среднего возраста, у пожилых пациентов уменьшен минутный объем кровообращения, уменьшается кровоснабжение почек и печени, снижается общее количество воды в организме и мышечная масса, возрастает процентное содержание жира (табл.19). Вместе с тем у очень пожилых людей имеется тенденция к уменьшению доли жира в общей массе тела.

Если рассчитывать дозу по весу или по общей площади поверхности тела, то водорастворимые лекарственные вещества, распределяющиеся в основном в жидкости и мышечной массе, у пожилых пациентов они создают более высокую концентрацию.

Относительное увеличение содержания жировой ткани у лиц пожилого возраста способствует депонированию липофильных препаратов, что отмечено для наркозных средств и других жирорастворимых соединений. Объем распределения липофильных лекарственных веществ возрастает из-за увеличения пропорции жира в общей массе тела.

С возрастом в крови понижается содержание альбуминов. Концентрация альбуминов в крови с возрастом уменьшается на 10-20%, что обусловлено уменьшением их синтеза. Это ведет к уменьшению связанной (конъюгированной с белками плазмы) фракции препарата в сыворотке крови, тогда как концентрация несвязанного препарата (свободная фракция) возрастает, создавая предпосылки для лекарственной интоксикации.

У пожилых пациентов нарушается структура липопротеидов, что может быть причиной нарушения транспорта жирорастворимых витаминов.

3) Снижение метаболической активности печени

Печеночный клиренс препаратов зависит как от метаболической активности ферментов печени, так и от печеночного кровотока, определяющего транспорт препаратов в печень.

Особенности печеночного метаболизма лекарственных препаратов у пожилых обусловлены снижением кровоснабжения печени, уменьшением белоксинтезирующей и антиоксидантской функции печени, которые возникают за счет атрофии паренхимы печени, уменьшения количества активных гепатоцитов, снижения активности микросомальных ферментов.

Возрастное снижение активности ферментов печени влияет на «эффект первого прохождения», увеличивая биодоступность препаратов и повышая их концентрацию в печени, что может повышать фармакологический эффект липофильных бета-адреноблокаторов (пропранолол, метопролол, небиволол) и антагонистов кальция (верапамил).

С другой стороны, снижение печеночного клиренса способствует увеличению периода полувыведения препаратов, которые метаболизируются и выводятся печенью (макролиды, нейролептики).

Возрастные изменения печени (атрофия паренхимы, снижение активности микросомальных ферментов) – основные причины снижения элиминации в организме препаратов, которые выводятся печенью. Это требует коррекции режима дозирования теофиллина, макролидов, психотропных средств, наркотических анальгетиков.

4) Уменьшение выделительной функции почек

По мере старения организма человека у него снижается азотвыделительная функция почек.

Возрастные изменения почек включают атрофию преимущественно кортикального слоя, уменьшение количества активных клубочков и изменение базальной мембранны канальцев, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации с одновременной частичной потерей канальцами секреторной функции и способности к реабсорбции.

Снижение экскреторной функции почек позволяет рассматривать пожилых пациентов как больных с легкой степенью почечной недостаточности. При этом уровень креатинина в сыворотке крови не повышается, так как его продукция снижается параллельно уменьшению мышечной массы.

Снижение почечного клиренса препаратов, выводимых преимущественно почками, приводит к их задержке в организме, увеличению периода полувыведения и повышению риска развития нежелательных побочных эффектов.

К числу лекарственных веществ, требующих коррекции режима дозирования у больных пожилого возраста, относят препараты с узким терапевтическим диапазоном: сердечные гликозиды, антиаритмические средства, аминогликозиды, цефалоспорины, НПВС.

При назначении фармакотерапии у пожилого пациента необходимо следовать следующим принципам безопасного и эффективного применения лекарственных средств

1. Оценивать тяжесть состояния и наличие фоновой патологии (полиморбидность), чтобы исключить назначение препарата, способного вызвать ухудшение сопутствующего заболевания. Например, у больного, страдающего артериальной гипертензией в сочетании с

сахарным диабетом, не использовать в качестве гипотензивной терапии тиазидные диуретики, которые способствуют гипергликемии и гиперлипидемии.

2. При выборе препарата использовать лекарственные средства с многоцелевым достижением результатов фармакотерапии, что позволит ограничить число назначаемых лекарственных средств. Например, для больного с сочетанием артериальной гипертензии и ХСН рекомендовать ингибиторы АПФ, позволяющие одновременно проводить коррекцию повышенного АД и лечение сердечной недостаточности.

3. При назначении фармакотерапии обязательно оценивать состояние элиминирующей функции печени и почек для уменьшения риска кумулятивного эффекта. По возможности назначать препараты, имеющие два пути выведения (почечный и печеночный клиренс), например, из препаратов группы бета-адреноблокатор - бетаксолол, из антибиотиков группы цефалоспоринов - цефтриаксон, цефоперазон.

4. При определении режима дозирования – начинать лечение с 1/3-1/2 рекомендуемой дозы с постепенным титрованием и определением индивидуальной эффективной дозы лекарственного препарата для больного.

5. При выборе лекарственной формы препарата исключать сыпучие формы в связи со сложностью приема для пожилого больного (тремор, снижение остроты зрения).

6. В случае парентерального введения лекарственных средств избегать подкожный путь введения препарата в связи с низкой всасываемостью препаратов и риском создания депо препарата.

7. Определить последовательность применения препаратов в течение суток и в зависимости от времени приема пищи.

8. Упростить режим применения лекарственных препаратов, используя, если возможно, прием 1-2 раза в сутки.

9. Объяснить больному и его родственникам необходимость приема препаратов и цели проводимой фармакотерапии, убедить в необходимости вести дневник контроля приема препаратов.

10. Осуществлять мониторирование эффективности и побочного действия фармакотерапии с обязательной регулярной оценкой элиминирующей функции почек по уровню креатинина сыворотки.

11. Учесть рекомендации по лекарственной терапии других врачей-специалистов, консультирующих больного, чтобы избежать нерациональных либо потенциально опасных комбинаций препаратов.

12. В случае наличия у больного вредных привычек (алкоголь, курение), которые могут повысить риск фармакологического действия препаратов (цефалоспорины, антигистаминные средства, нитрофураны и др.), требуется исключить влияние вредных факторов либо избегать применения потенциально опасных лекарственных средств.

В заключение следует помнить, что не все болезни пожилого пациента требуют обязательного медикаментозного лечения. В комплексной терапии пожилого пациента следует возможно более широко применять физиотерапевтические методы, фитотерапию, массаж, ЛФК, что также создает необходимый лечебный эффект

Особенностью пожилого больного является полиморбидность. Это затрудняет выбор препарата, повышает риск развития нежелательных побочных реакций, требует постоянного мониторирования проводимой фармакотерапии.

5.2 Лекарство и беременность

При проведении фармакотерапии во время беременности следует учитывать, что изменяются фармакокинетические показатели многих лекарственных средств. Это связано с процессами, происходящими в организме беременной женщины:

1. Повышается объем распределения лекарственных препаратов за счет задержки жидкости, особенно при гестозе,

2. Почечный клиренс препаратов при нормально протекающей беременности повышается, а при гестозе - снижается,

3. Гормональная перестройка во время беременности, за счет повышения выработки прогестерона и прогнандиола, снижает активность глюкоронилтрансферазы, замедляя II фазу метаболизма препаратов,

4. Уменьшается содержание белков плазмы и возрастает свободная фракция лекарственных средств.

Риск возникновения нежелательных побочных реакций лекарственных препаратов у беременной женщины возрастает при гестозах в связи с изменением фармакокинетики и возможностью более длительного нахождения лекарственного вещества в организме.

Важно учитывать, что плацента проницаема для многих препаратов, которые могут задерживаться в дополнительных депо (жировая ткань, околоплодные воды плода).

На проникновение препаратов через плаценту влияют как свойства препаратов, так и состояние плаценты.

1. Физико-химические свойства лекарственных средств:

а) липофильность – через плаценту лучше проникают препараты, которые хорошо растворяются в липидах,

б) молекулярная масса – легче преодолевают плацентарный барьер препараты с низкой молекулярной массой,

в) величина свободной фракции препарата – по мере уменьшения связывания препарата с белками плазмы повышается его проницаемость через плаценту,

г) лекарственная форма - препарат, введенный внутривенно, лучше проходит через плаценту, чем тот же препарат, принятый в твердой лекарственной форме,

д) степень ионизации лекарственного препарата - при уменьшении ионизации препарата создаются условия для его прохождения через плацентарный барьер.

2. Состояние плаценты:

а) зрелость плаценты - по мере увеличения сроков беременности происходит истончение плаценты и облегчается поступление лекарственных препаратов,

б) метаболическая активность плаценты, которая повышается с увеличением сроков беременности

в) величина плацентарного кровотока – по мере увеличения маточно-плацентарного кровотока препарат лучше проникает к плоду. При этом на прохождение лекарственных препаратов через плаценту косвенно влияют лекарственные средства, которые повышают тканевой кровоток (эуфиллин, дипиридамол, кофеин, дибазол, папаверин, кордиамин, полиглюкин, сульфат магния).

Распределение препаратов в организме плода имеет свои особенности.

При поступлении лекарственных веществ через плаценту и пуповину кровь собирается через пупочную вену, из которой 60-80% крови поступает в портальную вену, а остальное количество крови - 20-40%, минута печень, сразу поступает в нижнюю полую вену, оттуда в системный кровоток, достигая сердце, головной мозг, почки плода.

Метаболическая активность печени у плода снижена. Наиболее активным органом, участвующим у плода в метаболизме лекарственных веществ, являются надпочечники.

Лекарственные средства могут поступать в околоплодные воды и заглатываться плодом. В то же время плод выделяет в околоплодные воды мочу, содержащую препараты, и таким образом лекарственные вещества могут длительно задерживаться в околоплодных водах. Среди препаратов, способных поступать в организм плода через околоплодные воды следует назвать ампициллин, гентамицин, рифамицин, цефазолин, цефоперазон.

Лекарственные вещества могут избирательно накапливаться в отдельных органах плода – наркотические анальгетики в ЦНС, препараты иода – в щитовидной железе, тетрациклины – в костной ткани, клиндамицин – в печени плода, что способствует возникновению нежелательных побочных реакций.

Лекарственные средства могут оказывать неблагоприятное действие на плод на любом сроке беременности. Это важно учитывать при назначении лекарств женщинам детородного возраста.

При этом выделяют характер воздействия лекарственных препаратов на плод:

- эмбриотокическое – вызывает гибель плода, развивается в сроке до 3 месяцев беременности (период органогенеза и плацентации),
 - тератогенное – лекарственные препараты приводят к аномалиям развития, ферментопатиям, новообразованиям при воздействии в сроке 3-8-я неделя беременности.
- Кроме того, аномалии развития половых органов и патология ЦНС могут возникать в сроке 12-14 -я неделя беременности.
- фармакологическое – это токсическое действие препаратов на плод при проникновении через плаценту

Пороки развития, вызываемые лекарственными препаратами

Лекарственные препараты	Пороки развития у человека
Кортико стероиды	Расщелина неба, мацерация кожи рук плода – «руки прачки», атрофия надпочечников
Андрогены	Сращения половых губ, гипертрофия клитора
Транквилизаторы	Множественные пороки развития
Антидепрессанты	Пороки развития конечностей
Противомалярийные препараты	Глухота, умственная отсталость
Антитиреоидные препараты	Зоб, умственная отсталость
Противотуберкулезные препараты	Энцефалопатия, небольшие аномалии развития
Эстрогены	Рак влагалища
Пероральные антикоагулянты	Аномалии лицевой части скелета, кровоизлияния во внутренние органы плода
Стрептомицин	Поражение слуха
Пероральные контрацептивы, применяемые во время беременности	Пороки развития конечностей, позвоночника и внутренних органов
Пероральные гипогликемические средства	Пороки развития конечностей и сердца
Тетрациклины	Катаракта, изменение цвета зубов
Метатрексат	Аномалии пальцев, черепа, ребер
Ингибиторы АПФ	Аномалии почек
Фторхинолоны	Нарушение структуры хрящевой части скелета
Левомицетин	Угнетение кроветворения

При приеме в I триместре беременности лекарства чаще вызывают пороки развития (тератогенное действие). Период наибольшего риска развития тератогенного действия препаратов 3-11-я недели беременности.

Во II и III триместре беременности лекарства могут влиять на рост и развитие плода или оказывать на него токсическое действие. При приеме лекарственных средств в конце беременности или во время родов - препараты могут оказывать влияние на течение родов или на новорожденного.

При применении лекарственных средств беременными риск для плода условно делится на 5 категорий (категории Администрации США по лекарственным средствам и пищевым добавкам, FDA).

Нежелательные реакции на применение препаратов во время родов

Препарат	Реакция
Наркозные средства (закись азота, тиопентал натрия)	При длительной ингаляции – гипоксия новорожденного, угнетение ЦНС
Наркотические анальгетики (промедол)	Угнетение дыхательного центра, остановка дыхания у новорожденного
Сульфаниламиды (бисептол)	Гипербилирубинемия
НПВС (диклофенак)	Слабость родовой деятельности
Гипотензивные средства (сульфат магния)	Угнетение дыхания, рефлексов
Бета-адреноблокаторы	Гипотензия, брадикардия
Сердечные гликозиды	Брадикардия
Ганглиоблокаторы	Атония кишечника новорожденного
Бензодиазепины (диазepam)	Гипотермия, гипотензия, угнетение дыхания

Согласно рекомендациям FDA, только лекарственные препараты, относящиеся к категории А, безо всяких опасений могут использоваться у женщин во время беременности. При применении лекарств категории В нельзя исключить потенциальный риск для плода. Препарат категории С может быть назначен с существенным риском для плода, особенно в I и II триместре беременности, однако, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, то препарат может быть назначен. Лекарственные препараты категории D применяются в редких случаях по медицинским показаниям, если нет альтернативных препаратов категории A-C. Препараты категории X нельзя в любом сроке беременности.

Категории риска применения препаратов при беременности (FDA)

Категория	Риск применения препарата при беременности
A	Риск для плода в I триместре беременности в контролируемых клинических испытаниях не выявлен, какие-либо свидетельства о риске в более поздние сроки беременности отсутствуют
B	Риск для плода в экспериментах у животных не выявлен, контролируемые испытания у беременных женщин не проводились
C	Выявлено отрицательное влияние на плод в экспериментах у животных, контролируемые испытания у беременных женщин не проводились, но потенциальная польза может оправдывать применение лекарственного средства у беременных женщин, несмотря на возможный риск
D	Имеются свидетельства риска для плода, которые основаны на сведениях о побочных реакциях, полученных в клинических испытаниях и начальном периоде широкого использования, но потенциальная польза может оправдывать назначение лекарственного средства беременным женщинам несмотря на возможный риск (при угрозе жизни или для лечения серьезного заболевания, когда безопасные лекарства не эффективны)
X	Выявлены аномалии плода в исследованиях на животных и у человека, риск, связанный с использованием лекарства превышает потенциальную пользу

В клинической практике беременной женщине лекарства следует назначать лишь в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода. При этом следует по возможности избегать назначения препаратов в I триместре беременности.

У беременной женщины предпочтительно применение препаратов, не оказывающих, по данным исследований, неблагоприятного действия на плод, исключая назначения новых и мало изученных в этом аспекте лекарственных средств.

При проведении фармакотерапии во время беременности также рекомендуется по возможности применять препараты в минимальных эффективных дозах.

Про некоторые препараты точно известно, что они оказывают тератогенное действие, однако ни одно лекарство не следует считать абсолютно безопасным для применения в ранние сроки беременности. В таблице представлены препараты с учетом категории FDA, что дает возможность для оценки риска их назначения при беременности.

Категории риска применения препаратов при беременности

Препарат	Категория FDA
азитромицин	категория В, при беременности - с осторожностью
активированный уголь	категория А
актовегин	сведений нет
аллопуринол	категория С, противопоказание – беременность
алпразолам (ксанакс)	категория D
алюминия гидроксид+магния гидроксид (гастал, маалокс)	избегать длительного применения
аминокапроновая кислота	категория С, противопоказание – беременность
аминосалициловая кислота (ПАСК)	категория не определена, при комплексной терапии туберкулеза увеличивается вероятность пороков развития ушей, конечностей, гипоспадии
аминофиллин (эуфиллин)	категория С, применение по жизненным показаниям
амиодарон (кордарон)	категория D, возможный риск развития зоба у новорожденных
амитриптилин	категория С, проходит через плаценту. Тератогенный эффект у животных в дозах, во много раз превышающих терапевтические дозы у человека
амлодипин	категория С, при беременности с осторожностью
амоксициллин	категория В, проходит через плаценту в высоких концентрациях, применять при беременности с осторожностью
амоксициллин+claveулановая кислота	категория В, проходит через плаценту в высоких концентрациях. Нет сведений о вредных воздействиях
арбидол	категория FDA не определена, применение не рекомендуется
аскорбиновая кислота	категория А
атенолол	категория D, риск гипогликемии, угнетения дыхания, брадикардии, гипотензии, применять при беременности с осторожностью
атропин	категория С, применять при беременности с осторожностью
ацетилсалициловая кислота (аспирин)	категория D, противопоказание – беременность I и III триместр беременности
ацетилцистеин (АЦЦ, флуимуцил)	категория В, противопоказание – беременность
ацикловир	категория С, проходит через плаценту, не применять
беклометазон (беклазон, бекотид)	категория С, препарат выбора в США при беременности в связи с большим клиническим опытом использования

Препарат	Категория FDA
бетаксолол (бетак, локрен)	категория C, риск гипогликемии, угнетения дыхания, брадикардии и гипотензии у плода и новорожденного, применять при беременности с осторожностью
бисакодил	категория В, применять при беременности с осторожностью
бисопролол (конкор)	категория C, риск гипогликемии, угнетения дыхания, брадикардии и гипотензии у плода и новорожденного, применять при беременности с осторожностью
бифидобактерин бифидум	нет сведений
бромокриптин	категория B, противопоказания – гестоз, беременность I триместр
будесонид	категория C, противопоказание – беременность
валсартан (диован)	I триместр – категория C, II и III триместр – категория D, противопоказание – беременность
вальпроевая кислота	категория D, противопоказание – беременность I триместр и с осторожностью в поздние сроки
верапамил	категория C, противопоказание – беременность
винクリстин	категория D, противопоказание – беременность
винпоцетин	категория не определена
витамин Е	категория А в терапевтических дозах
галоперидол	категория C, противопоказание – беременность
ганцикловир	категория C, рекомендуется исключить в связи с риском тератогенного действия
гепарин	категория C, возможен остеопороз при длительном применении, применять при беременности с осторожностью
гидрокортизон	категория C, системно в высоких дозах может угнетать функцию надпочечников
гидрохлоротиазид	категория B, противопоказание – беременность I триместр
глибенкламид (манинил)	категория C, имеются сведения о гипогликемии, дефектах ушей, противопоказание – беременность
гликвидон (глюренорм)	применение противопоказано
гликлавид (диабетон)	категория C (мальформации), противопоказание – беременность
глимепирид (амарил)	категория C, противопоказание – беременность
глипизид (глибенез ретард)	категория C, противопоказание – беременность
глюкагон	категория B, противопоказание – беременность
грамицидин С	категория не определена, не применять
дексаметазон	категория C, проходит через плаценту, отрицательные эффекты терапевтических концентраций не подтверждены, противопоказание – беременность, особенно I триместр
диазepam	категория D, при приеме во время беременности возможен синдром отмены
дигоксин	категория C, применение возможно при изменении дозы
диклофенак	категория B, может вызвать закрытие боталлового протока, применять при беременности только если ожидаемая польза превышает риск
дилтиазем	категория C, противопоказание – беременность
доксициклин	категория D, проходит через плаценту, вызывает подавление роста скелета плода и гипоплазию эмали

Препарат	Категория FDA
домперидон (мотилиум)	сведений нет, изготовители рекомендуют исключить
дротаверин (но-шпа)	категория отсутствует
железа сульфат + аскорбиновая кислота (сорбифер дурулес)	категория C, назначение беременным с гемоглобином ниже 110 г/л предотвращает развитие анемии у детей при рождении, назначение беременным с гемоглобином выше 110 г/л – повышает вероятность кесарева сечения
изониазид	категория C, при беременности назначать с осторожностью в дозе не более 10мг/кг
изосорбida динитрат	категория C, назначать при беременность с осторожностью
изосорбida мононитрат	категория C, назначать при беременность с осторожностью
имипрамин (мелипрамин)	есть свидетельства аномалий развития, связанных с приемом имипрамина. Противопоказание – беременность
иммуноглобулин человеческий нормальный	Приникает через плаценту. <i>Не применять!</i> Вводить только по строгим показаниям, если предполагаемая польза для матери превышает риск для плода
индапамид (арифон)	категория B, противопоказание – беременность
индинавир	категория C, адекватных исследований не проводилось. Не применять.
Инсулин	не проходит через плаценту, применяется для лечения диабета у беременных, потребность в инсулине в I триместре снижается, во II-III триместре – возрастает
интерферон альфа 2А (реаферон, роферон)	категория C, сведений о безопасности нет противопоказание – беременность
интерферон альфа 2b (виферон, реальдирон)	категория C, сведений о безопасности нет
интерферон бета1а (ребиф)	категория C, сведений о безопасности нет, применение противопоказано
интерферон бета1b (бетаферон)	категория C, сведений о безопасности нет, применение противопоказано, описаны случаи самопроизвольного прерывания беременности на фоне приема препарата
ипратропия бромид (атровент)	категория B, противопоказание – беременность I триместр
ипратропия бромид + фентерол (беродуал)	категория B, противопоказание – беременность I триместр
итраконазол (орунгал)	категория C, противопоказание – беременность
калия и магния аспаргинат (аспракам)	применять с осторожностью, особенно в I триместр беременности – относительное противопоказание
калия йодид	категория D, противопоказание – беременность (за исключение угрозы поступления радиоактивного йода)
кальцитонин (миакальцик)	категория C, не проникает через плаценту, но в эксперименте на животных снижает массу новорожденных, вероятно за счет метаболического действия на беременную самку, противопоказание – беременность
каптоприл	при беременности не применять
карбамазепин (финлепсин)	категория C, противопоказание – беременность
кетопрофен (кетонал, фастум-гель)	противопоказан в III триместре, с осторожностью во II триместре в связи с риском гипербилирубинемии
кетотифен	адекватных исследований у человека не проводилось

Препарат	Категория FDA
кларитромицин (кларбакт, фромилид)	категория С, противопоказание – беременность I триместр
клемастин (тавегил)	категория В, противопоказание – беременность
клиндамицин (далацин)	проходит через плаценту, накапливается в печени плода, не применять !
клозапин (азалептин)	категория В, проникает через плаценту, противопоказание – беременность
кломифен (клостильбегит)	категория X
клонидин (клофелин)	категория C
ко-тримоксазол	категория C, проходит через плаценту, применяется для профилактики пневмоцистной пневмонии у инфицированных ВИЧ беременных
лактулоза (дюфалак)	категория В, противопоказание – беременность
ламивудин	категория В, проникает через плаценту, противопоказание – беременность
левоноргестрел (постиор)	категория X
левотироксин натрия (L-тиroxин)	категория A
лизиноприл (диротон)	риск тератогенного действия, при беременности противопоказан
лиотиронин (трийодтиронин)	категория A
лития карбонат	категория D, не применять, вызывает тератогенный эффект, в частности аномалии Эбштейна (аномалия правого сердца с цианозом)
лозартан (козаар)	I триместр – категория C, II и III триместр – категория D
лоперамид	категория В, противопоказан в I триместре
лоратадин	категория В, противопоказание – беременность
мебгидролин (диазолин)	категория не определена, при беременности противопоказан
мебендазол (вермокс)	категория C, при беременности противопоказан
метамизол натрий (анальгин)	категория не определена, противопоказание – беременность I триместр и последние 6 недель
метилпреднизолон (метипред, депо-медрол)	категория C, проходит через плаценту, отрицательные эффекты терапевтических концентраций не подтверждены
метоклопрамид (церукал)	категория В, противопоказание – I триместр
метопролол	категория C, риск гипогликемии, угнетения дыхания, брадикардии и гипотензии, применять при беременности с осторожностью
метотрексат	категория X
метронидазол	категория В, системное применение противопоказано в I триместре, применять с осторожностью во II и III триместре, местное – крем для наружного применения с осторожностью в I триместре
метформин (сиофор)	категория В, противопоказание – беременность
морфин	категория C, противопоказание – беременность
нандролон (ретаболил)	категория X
никетамид (кордиамин)	противопоказан, сведений о безопасности у беременных нет

Препарат	Категория FDA
никотиновая кислота	категория А, но при увеличении дозы – категория С противопоказание – беременность
нитроксолин	категория не определена, при беременности не применять
нитрофурантонин (фурадо-нин)	категория В, возможна гемолитическая анемия у плода противопоказание – беременность
нифедипин (коринфар)	категория С, противопоказание – беременность
ницерголин (сермион)	сведений нет
норэтистерон (норколут)	категория D, противопоказание - беременность (за исключением случаев применения по поводу невынашивания)
окситоцин	категория X
октреотид (сандостатин)	категория В, в экспериментах на животных показал отрицательный эффект на плод в дозах, много раз превышающих терапевтические для человека, противопоказание – беременность
омепразол	категория C, противопоказание – беременность
ондансетрон (зофран)	категория В, противопоказание – беременность
офлоксацин	категория С, проникает через плаценту, применять при беременности не рекомендуется
парацетамол	категория В, проходит через плаценту, противопоказание – беременность
пентоксифиллин (трентал)	категория С, противопоказание – беременность
периндоприл (престариум)	не применять, противопоказание – беременность
пилокарпин	категория С
пиразинамид (протионамид)	категория С, применять при беременности с осторожностью
пирантел	адекватных исследований проведено не было, не применяется
пирацетам (ноотропил)	категория не определена, при беременности не применять
платифиллин	нет сведений, применять при беременности с осторожностью
преднизолон	категория С, проходит через плаценту, отрицательные эффекты терапевтических концентраций не подтверждены
прокаинамид (новокаинамид)	категория С
пропранолол (анаприлирин)	категория С, риск гипогликемии, угнетения дыхания, брадикардии
пэгинтерферон альфа 2а (пегасис)	категория С, сведений о безопасности нет, применение не рекомендовано
рабепразол (париет)	категория С, противопоказание – беременность
ранитидин	категория В, противопоказание – беременность
репаглинид (новоНорм)	категория С, противопоказание – беременность
ремантадин	категория С, противопоказание – беременность
рифабутин	категория В, сведений о повреждающем действии нет, противопоказание – беременность
рифампицин	категория В, сведений о повреждающем действии нет, при беременности применять с осторожностью
салметерол	категория С, применять при беременности с осторожностью
сальбутамол	категория С, противопоказание для внутривенного введения – инфекции родовых путей, внутриутробная гибель

Препарат	Категория FDA
	плода, кровотечение при предлежании плаценты или преждевременной отслойке плаценты
симвастатин	категория X
спиронолактон (верошипирон)	категория D, противопоказание – беременность I триместр
стрептомицин	категория D, противопоказание – беременность
сульфасалазин	категория B, с осторожностью – при беременности под контролем количества форменных элементов, функции печени, почек
теофиллин (теопэк, теотард)	категория C, применять при беременности с осторожностью
тестостерон	категория X
тетрациклин	категория D, вызывает гипоплазию эмали и подавление роста скелета плода, противопоказание – беременность
тиамазол (мерказолил)	категория D, противопоказание – беременность
тиамин – витамин В ₁	категория A, при передозировке – категория C
тиотропия бромид (спирива)	категория не определена, противопоказание – беременность I триместр
трамадол	категория C, противопоказание – беременность
тримепиридин (промедол)	категория C
триметазидин (предуктал)	адекватных исследований не проводилось, противопоказание – беременность
триметилгидразиния пропионат (милдронат)	исследований не проводилось, противопоказание – беременность
урсодезоксихолевая кислота (урсосан)	категория B, противопоказание – беременность
фамотидин (квамател)	категория B, противопоказание – беременность
феназепам	нет сведений, противопоказание – беременность
фенитоин (дифенин)	категория D, противопоказание – беременность
фенобарбитал	категория D, в III триместре синдром отмены, витамин K-зависимые кровотечения у новорожденных, противопоказание – беременность в I и III триместре
фенотерол (беротек)	категория B, противопоказания – предлежание плаценты, преждевременное отслоение плаценты, аритмии плода
фенотропил	не назначать из-за отсутствия данных клинических исследований
фентанил	категория C, противопоказание – беременность
флуконазол (дифлюкан)	категория C, противопоказание – беременность
флутиказон (фликсотид)	категория C
фозиноприл (моноприл)	не применять
фолиевая кислота	категория A
формотерол (форадил, оксис)	категория C, при беременности применять с осторожностью
фосфомицин (монурал)	категория B, при беременности применять с осторожностью
фтивазид	категория отсутствует, применять нельзя
фуразидин (фурагин)	категория не определена, применять нельзя
фуросемид (лазикс)	категория C, при беременности применять с осторожностью, особенно первая половина, по жизненным показаниям

Препарат	Категория FDA
хлорамфеникол (левомицетин)	категория не определена, препарат проникает через плаценту, плазменная концентрация у плода составляет 30-80% материнской, возможно развитие «серого синдрома» или угнетение костного мозга, противопоказание – беременность
хлоргексидин	категория В, при беременности применять местно 0,2% раствор
хлорохин	категория С, проникает через плаценту, применять не рекомендуется, кроме случаев малярии или печеночного амебиаза
целекоксиб (целебрекс)	категория С, применение исключить
церебролизин	категория не определена, при беременности не применять
цетиризин (зиртек)	категория В, противопоказание – беременность
цефазолин	категория В
цефотаксим	категория В
цефтриаксон	категория В
цефуроксим	категория В
цефпиром	рекомендовано исключить
цианокобаламин	категория С, имеются сведения о возможном тератогенном действии в высоких дозах
ципрофлоксацин	категория С, проходит через плаценту, при беременности не применять !
эналаприл	I триместр – категория С, II и III триместр – категория D (фетальная и неонатальная гипотензия, неонатальная гипоплазия черепа, анурия, обратимая и необратимая почечная недостаточность, смерть), не применять !
эритромицин	категория В, сведений о вредном влиянии нет
этамбутол	категория В, нет сведений о повреждающем действии
этинилэстрадиол (микрофоллин)	категория X, врожденные аномалии мочеполовой системы, при беременности не применять!

Лекарственные средства следует назначать беременной женщине лишь в случае, если ожидаемая польза превышает риск для плода.

Существуют фармакологические группы лекарственных средств, которые нельзя назначать в любом сроке беременности - это препараты группы фторхинолонов, тетрациклических стероидов, ингибиторы АПФ, бифосфонаты, производные сульфонилмочевины, бигуаниды, статины, фибраторы, левомицетин. Опасность для плода представляют препараты йода, вызывающие развитие зоба и гипотиреоз у новорожденных.

У беременных рекомендуется исключать препараты декстрана в связи с высоким риском анафилаксии у матери и последующей гибелью плода.

К препаратам, ухудшающим маточный кровоток в любом сроке беременности, относится норэpineфрин, поэтому его применение следует избегать.

К препаратам, которые могут угнетать родовую деятельность, относятся блокаторы кальциевых каналов. Напротив, мизопростол повышает тонус матки, повышая риск преждевременных родов.

Нежелательное действие препаратов на плод нередко зависит от применяемой дозы. Так, местные анестетики в больших дозах угнетают дыхание у новорожденного, а также после парацирвикального и эпидурального введения анестетиков могут вызвать гипотензию и брадикардию.

Общие анастетики, введенные во время родов способны угнетать дыхательный центр новорожденного.

Препарат магния сульфат при внутривенном введении во время эклампсии вредного влияния не оказывает, однако в чрезмерных дозах вызывает угнетение дыхания у новорожденного.

Применение некоторых препаратов рекомендуется назначать в зависимости от сроков беременности. Так, препараты железа для парентерального введения не применяют на ранних сроках беременности в связи с опасностью побочного действия.

Изготовители рекомендуют избегать назначения во время беременности ряд препаратов (акарбоза, антидепрессанты, бензодиазепины, бифосфонаты, ванкомицин, домперидон, интерфероны, ко-тритамаксазол, лансопразол, лоперамид, мепробомат, мизопростол, моксонидин, октреотид, орлистат, пирацетам, пропафенон, ранитидин, рибавирин, рифабутин, статины, трамадол, урсодеоксихолевая кислота, фамотидин, фибраты, флуконазол, целекоксиб).

Для отдельных препаратов имеются указания их назначать только при отсутствии альтернативных лекарственных средств (азитромицин, аллопуринол, амиодарон, атропин, кларитромицин, меронем, метоклопрамид, ондансетрон, формотерол, эноксапарин натрий, эртапенем).

По отдельным препаратам рекомендации FDA не всегда совпадают с данными отечественных источников (Федеральное руководство «Формулярная система»), что затрудняет выбор безопасного лекарственного средства во время беременности. Например, противоречивый характер имеет информация о препарате «клинидамицин», который в отечественной литературе указан как препарат, не оказывающий на плод вредного воздействия, тогда как по данным FDA, препарат проходит через плаценту, накапливается в печени плода и при беременности его применять не следует.

Во всех случаях применения лекарственных препаратов во время беременности следует оценивать риск для матери и плода и по возможности выбирать препарат с минимальной опасностью для будущего ребенка.

5.3 Прием лекарственных препаратов в период лактации

По отношению к лактации препараты характеризуются следующим образом:

1. Совместим с лактацией.
2. Совместим с лактацией, но необходимо наблюдать за проявлением у ребенка возможных побочных эффектов, о которых необходимо подробно рассказать матери.
3. Препарат применять не рекомендовано. Назначать данные препараты возможно только по жизненным показаниям.
4. Препарат не совместим с лактацией, так как может оказывать опасные для жизни ребенка побочные эффекты. Если назначение данных лекарств необходимо для матери, нужно прекратить кормление грудью до завершения лечения.
5. Препарат не совместим с лактацией, так как подавляет ее (например, бромкриптин, атропин, адреналин, норадреналин, димедрол, кальцитонин, клемастин, пироксикам).

Рекомендации по применению антимикробных препаратов
у беременных и кормящих (С.Н.Козлов и соавт. 2016 г.)

Препарат	Категория	Применение при беременности	Применение при лактации
Пенициллины	B	С осторожностью	С осторожностью, проникают в грудное молоко
Цефалоспорины	B	С осторожностью	С осторожностью, проникают в грудное молоко
Имипенем	C	Есть данные о тератогенном действии у животных	Не рекомендуется

Препарат	Катего-рия	Применение при бере-менности	Применение при лактации
Меропенем	B	В исключительных слу-чаях	В исключительных случаях
Эртапенем	B	В исключительных слу-чаях	В исключительных случаях
Спирамицин	-	С осторожностью	Не рекомендуется, проникает в грудное молоко в высоких кон-центрациях
Эритромицин	B	С осторожностью	С осторожностью, проникает в грудное молоко в низких кон-центрациях
Амикацин	D	Применяются по жиз-ненным показателям, риск ототоксичности	С осторожностью, проникает в грудное молоко в низких кон-центрациях
Гентамицин	C	Применяются по жиз-ненным показателям	С осторожностью, проникает в грудное молоко в низких кон-центрациях
Тетрациклины	D	Не рекомендуются, вы-сокий риск гепатоток-сичности	Не рекомендуется, проникает в грудное молоко, возможно нарушение развития зачатков зубов.
Фторхинолоны	C	Не рекомендуются, вы-сокий риск хондроток-сичности	Не рекомендуется, проникает в грудное молоко
Ванкомицин	C	Применяются по жиз-ненным показателям	Не рекомендуется, проникает в грудное молоко
Линкозамиды	C	Не рекомендуется. Воз-можна кумуляция в пе-чени плода	Не рекомендуется, возможно изменение микрофлоры ребенка
Метронидазол	B	Не рекомендуется в I триместре, в других – с осторожностью	Не рекомендуется, проникает в грудное молоко, придает ему горький вкус
Нитрофурантоин	B	С осторожностью, воз-можна гемолитическая анемия у новорожден-ных	С осторожностью, проникает в грудное молоко, возможно раз-витие гемолитической анемии
Фуразолидон	-	С осторожностью	С осторожностью
Ко-тримоксазол	C	Не рекомендуется, по-вышает риск аномалий сердечно-сосудистой системы	Не рекомендуется
Фосфомицин	B	С осторожностью	С осторожностью
Хлорамфеникол	-	Не рекомендуется, воз-можно развитие «се-рого синдрома», осо-бенно в поздних сроках	Не рекомендуется, проникает в грудное молоко

Глава 6. Режим дозирования препаратов при нарушении функции органов элиминации

6.1 Коррекция режима дозирования препаратов при почечной недостаточности

Большинство препаратов частично или полностью выделяется через почки путем клубочковой фильтрации либо канальцевой секреции. При тяжелых заболеваниях почек происходит задержка воды в организме, наблюдается развитие отеков. Отечная жидкость может явиться дополнительным «депо» для препаратов. Период полувыведения лекарственных средств, выводимых почками, у больных хронической почечной недостаточности (ХПН) увеличивается, что может привести накоплению препарата в организме и интоксикации.

При нарушении выделительной функции почек необходимо проводить коррекцию режима дозирования. В клинической практике это необходимо при назначении значительной части антибиотиков (карбапенемы, аминогликозиды, фторхинолоны, цефалоспорины).

Рекомендуемые дозы препаратов связаны с уровнем СКФ, которая определяется в зависимости от клиренса креатинина (КК).

Разработаны специальные формулы, по которым с учетом массы тела, возраста и пола можно рассчитать КК взрослых пациентов. Наиболее известными и общепризнанными являются формулы Кокрофта и Голта, для расчета по которым требуется знать уровень креатинина в сыворотке крови, определяемого в мкмоль/л.

Формула для мужчин:

$$КК = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8}$$

Формула для женщин:

$$КК = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,85}$$

Препараты, которые следует использовать с осторожностью при ХПН

Лекарственные средства	Примечание
азитромицин	При умеренной почечной недостаточности коррекции дозы не требуется
аллопуринол	При КК > 10 мл/мин 100 мг/сут., при КК < 10 мл/мин увеличить интервалы между приемами.
аминогликозиды	снизить дозу, контролировать побочное действие (ототоксичность, нефротоксичность), не реже 1 р/нед контролировать функцию почек.
амоксициллин	снизить дозу, при КК 10-30 мл/мин 500 мг через 12 час, при КК < 10 мл/мин – 1 р/сут. Риск кристаллурии, особенно при парентеральном введении.
амоксициллин/claveуланат	Снизить дозу при КК < 30 мл/мин. Риск кристаллурии, особенно при парентеральном введении
анксиолитики и снотворные препараты	Тяжелая почечная недостаточность (ограничение к применению), начинать лечение с небольших доз
атенолол	При КК < 15-35 мл/мин п/о 50 мг/сут или в/в 10 мг/сут через день, при КК < 15 мл/мин п/о 25 мг/сут или в/в 10 мг/сут каждые 4 сут.
ацетазоламид (диакарб)	Исключить при легкой почечной недостаточности (метаболический ацидоз)

Лекарственные средства	Примечание
ацетилсалициловая кислота	Исключить при КК<10 мл/мин, вызывает снижение почечной функции, задержку натрия и воды, повышается риск желудочно-кишечных кровотечений
ацикловир	При КК 10-25 мл/мин в обычной дозе п/о каждые 8 час, при КК <10 мл/мин через 12 час
валсартан	Коррекции дозы не требуется
ванкомицин	Уменьшить дозу, контролировать функцию почек (препарат нефротоксичен), при почечной недостаточности нагрузочная доза 15 мг/кг, далее коррекция дозы с учетом значений КК
гепарин	При КК<10 мл/мин повышается риск кровотечений, следует уменьшить дозу
глибенкламид	Исключить при КК<10 мл/мин, повышается риск гипогликемии
гликлазид	Уменьшить дозу, исключить при КК <10 мл/мин
глимепирид	Исключить при КК<10 мл/мин
глипизид	Исключить при КК<10 мл/мин, повышается риск гипогликемии
дезлоратадин	При тяжелой почечной недостаточности применять с осторожностью
дигоксин	Уменьшить дозу, риск электролитных нарушений, при КК 50-80 мл/мин – 50% обычной дозы, при КК<10 мл/мин – 25 % дозы.
домперидон (мотилиум)	снизить дозу, кратность приема 1-2 р/сут
диуретики калийсберегающие	Контроль концентрации в плазме K+, высокий риск гиперкалиемии, исключить при КК<20 мл/мин
диуретики тиазидные	Исключить при КК<30 мл/мин, низкая эффективность
диуретики тиазидоподобные	Исключить при КК<30 мл/мин, низкая эффективность
изониазид	ВСД-200 мг при КК<10 мл/мин, периферическая нейропатия
ингибиторы АПФ	Использовать с осторожностью, чаще развиваются гиперкалиемия и другие побочные эффекты, при КК 10-20 мл/мин начальные дозы - каптоприл 12,5 мг/сут, эналаприл 2,5-5 мг/сут, периндоприл 2 мг/сут, лизиноприл 2,5-5 мг/сут. Рамиприл при КК<20 мл/мин исключить.
инсулин	Может потребоваться снижение дозы инсулина, при ХПН уменьшается потребность в инсулине, компенсаторный ответ на гипогликемию нарушается
кандесартан	При КК<30 мл/мин назначается 4 мг/сут
кларитромицин	Использовать половинную дозу при КК<30 мл/мин
клопидогрел	Применять с осторожностью
левофлоксацин	Обычная начальная доза, затем снижение дозы при КК<50 мл/мин
лозартан	Коррекции дозы не требуется, контроль концентрации в плазме K+
магний (соли)	Исключить или снизить дозу, риск токсичности
меропенем	При КК 26-50 мл/мин интервал между введениями 12 час в обычной дозе, при КК 10-25 30 мл/мин назначается в половине дозы через 12 час, КК<10 мл/мин в половине дозы через 24 час.
метоклопрамид	При КК 11-60 мл/мин назначать в дозе 15 мг/сут (2р/сут), при КК<10 мл/мин – 10 мг/сут, риск экстрапирамидных нарушений

Лекарственные средства	Примечание
метопролол	При тяжелой почечной недостаточности начинать лечение с малой дозы
метотрексат	Снизить дозу, нефротоксичен, при КК<20 мл/мин – исключить
метформин	При КК<60 мл/мин – исключить, риск молочнокислого ацидоза
моксифлоксацин	При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется
Натрия гидрокарбонат	Исключить, особенно при некоторых заболеваниях почек
нитраты	при КК<10 мл/мин применять с осторожностью
нитрофурантонин	Исключить при КК<60 мл/мин, неэффективен в связи с низкой концентрацией в моче
норфлоксацин	Если КК>20 мл/мин, в полной дозе в 1 прием или в половинной дозе в 2 приема
наркотические анальгетики	Уменьшение дозы, усиление и удлинение действия, повышение чувствительности ЦНС
НПВС	Использовать меньшие дозы и контролировать функцию почек, вызывают задержку натрия и воды, могут способствовать разить почечной недостаточности, исключить при КК<20 мл/мин
Наркотические анальгетики	Снизить дозу, возможно усиление и удлинение действия
осельтамивир	Снизить дозу при КК 10-30 мл/мин, исключить при КК<10 мл/мин
офтлоксацин	При КК 20-50 мл/мин в обычной начальной дозе, затем в половинной дозе, при КК<10 мл/мин исключить
пентоксифиллин	При КК<30 мл/мин уменьшить дозу на 30-50%
пирацетам	При КК 50-79 мл/мин использовать 2/3 дозы (в 2-3 приема), при КК 30-49 мл/мин – в 1/3 дозы (в 2 приема), при КК 20-30 мл/мин в 1/6 дозы 1 р/день, при КК<20 мл/мин исключить
ранитидин	Использовать ½ дозы при КК<50 мл/мин
симвастатин	при КК<30 мл/мин дозы ВСД 10 мг/сут
сotalол	При КК 30-60 мл/мин использовать 1/2 дозы, при КК 10-30 мл/мин – в 1/4 дозы, при КК<10 мл/мин исключить. Контроль ЧСС
сукральфат	Прием ограничить, алюминий может всасываться и кумулировать
тамсулозин	Применять с осторожностью при КК<10 мл/мин
тетрациклины (кроме доксициклина)	Исключить, доксициклин при необходимости, избегать высокие дозы
Тиотропия бромид	При КК<50 мл/мин повышается концентрация в плазме, применять с осторожностью
торасемид	Риск развития водно-электролитных нарушений, при почечной недостаточности с анурией - исключить
трамадол	Увеличить интервал между введениями
фамотидин	При КК<50 мл/мин в обычной дозе через 36-48 час снизить дозу или в половинной дозе, могут быть судороги
Фондапаринукс натрия	При КК<50 мл/мин повышается риск кровотечений, при КК<30 мл/мин исключить
фенобарбитал	Исключить высокие дозы
флуконазол	При КК 11-50 мл/мин 50% рекомендуемой дозы или в обычной дозе 1р в 2 дня
фуросемид	Возможно выраженное нарушение слуха

Лекарственные средства	Примечание
целекоксиб	Исключить при КК<30 мл/мин
цетиризин	При КК 30-49 мл/мин 5 мг/сут, при КК 10-30 мл/мин по 5 мг/сут через день, при КК<10 мл/мин исключить
цефазолин	При КК>35 мл/мин в полной дозе через 12 час, при КК 11-34 мл/мин в ½ дозы через 12 час, при КК<10 мл/мин в ¼ дозы каждые 24 час
цефотаксим	Начальная доза 1 г, затем в половинной дозе при КК<10 мл/мин, интервал введений без изменений
цефтазидим	При КК 31-50 мл/мин по 1 г 2р/сут, при КК 16-30 мл/мин по 1 г 1р/сут, при КК 6-15 мл/мин по 0,5 г 1р/сут,
цефтриаксон	Снизить дозу при КК<10 мл/мин (ВСД 2г)
ципрофлоксацин	При КК 31-60 мл/мин ВСД п/о 1000 мг, в/в 800 мг, при КК<30 мл/мин ВСД п/о 500 мг, в/в 400 мг
эзомепразол	Применять с осторожностью
Эноксапарин натрия	При КК<30 мл/мин рассмотреть возможность замены на гепарин, 20 мг 1р в сут с профилактической целью

Функция почек снижается с возрастом, для многих пожилых пациентов КК<50 мл/мин, однако показатель креатинина сыворотки остается без существенных изменений. При назначении фармакотерапии лицам пожилого возраста необходимо учитывать небольшое снижение выделительной функции почек.

Индивидуальный режим дозирования препаратов у больных с хронической почечной недостаточностью осуществляется после расчета КК. С учетом степени почечной недостаточности проводится коррекция режима дозирования препаратов – суточную дозу уменьшают либо снижением разовой дозы либо увеличением интервала между приемами.

Клинический пример: Больная А., 76 лет, диагноз: Внебольничная двухсторонняя нижнедолевая пневмония, тяжелое течение. ДН III.

В связи с тяжелым клиническим состоянием, больной назначен меропенем, выведение которого из организма осуществляется почками. Для расчета режима дозирования меропенема необходимо оценить выделительную функцию почек. По формуле с учетом возраста (76 лет), веса (64 кг), показателя креатинина сыворотки (180 мкмоль/мл) определяют КК:

$$(140 - 76 \text{ лет}) \times 64 \text{ кг}$$

$$\text{КК} = \text{_____} \times 0,85 = 28,4 \text{ мл/мин}$$

$$180 \text{ мкМоль/л} \times 0,8$$

С учетом показателя КК =28,4 мл/мин режим дозирования препарата «меропенем» у пациентки по 1 г каждые 12 часов (2 раза в сутки).

Режим дозирования препарата «меропенем» у больных с нарушением выделительной функции почек (сведения из инструкции к препарату)

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза с учетом тяжести заболевания на основе единицы дозы (500 мг или 1 г или 2 г)	Частота введения
26-50	одна единица дозы	каждые 12 час
10-25	половина единицы дозы	каждые 12 час
< 10 мл	половина единицы дозы	каждые 24 час

6.2 Дозирование препаратов при патологии печени

Печень является основным органом, участвующим в метаболизме лекарственных средств. При заболеваниях печени с нарушением метаболизма препаратов - пролекарств.

Нарушение функции печени может нарушать «эффект первого прохождения» и увеличивать период полувыведения препаратов с печеночным клиренсом с накоплением токсичных метаболитов. С помощью биохимических показателей можно предположить нарушение элиминации отдельных фармакологических групп препаратов. Так, при гипопротеинемии (гипоальбуминемия), которая встречается при тяжелых заболеваниях печени, уменьшается фракция препарата, связанная с белком. Это ведет к повышению токсичности лекарственных средств, имеющих значительный показатель связи с белками плазмы (более 85%), в частности НПВС и кортикоステроидов.

Снижение показателей свертывания крови (протромбиновый индекс и др.) указывает на снижение в печени синтеза факторов свертывания. Это может усиливать чувствительность к действию непрямых антикоагулянтов (варфарин). Нарушение функции печени также ведет к существенному увеличению частоты геморрагических осложнений при назначении аспирина, гепарина и НПВС.

На фоне тяжелой патологии печени возникает тяжелая энцефалопатия при назначении психотропных препаратов, наркотических анальгетиков, средств, снижающих моторику кишечника (атропин, платифиллин, дротаверин).

В клинической практике у больных с заболеванием печени важно оценить риск назначения лекарственных препаратов и по возможности исключить назначение потенциально токсичных лекарственных средств

Препараты, которые следует исключить при тяжелой печеночной недостаточности
Аацетилсалициловая кислота, альтеплаза, антикоагулянты непрямого действия гепарин, глимепирид, димедрол, интерферон альфа, интерферон бета, карведилол, клопидогрел, кетоконазол, кетотифен, магния соли, моксифлоксацин, моксонидин препараты золота, пэгинтерферон альфа, силденафил, эргометрин

Метаболизм в печени лекарственных препаратов может иметь различные варианты:

- 1) Препарат быстро метаболизируется до неактивных метаболитов
- 2) Препарат (пролекарство) образует активные метаболиты
- 3) Препарат в печени не подвергается метаболизму

При циррозе для оценки функции печени используется шкала Чайлда-Пью

Признак	Баллы		
	1	2	3
Билирубин мкМоль/л	< 34	34 - 51	> 51
Альбумин, г/л	> 35	35-28	< 28
Протромбиновое время	> 60	60-40	< 40
асцит	нет	умеренный	тяжелый
энцефалопатия	нет	умеренный	тяжелый

Класс А (5-6 баллов) – компенсированный цирроз, коррекции дозы не требуется

Класс В (7-9 баллов) – рекомендуется снижение дозы на 25 %

Класс С (10-15 баллов) – декомпенсация, необходимо снижение дозы:

- для препаратов с эффектом 1-го прохождения –на 75%
- для препаратов без эффекта 1-прохождения-на 25%

Многие препараты, метаболизирующиеся в печени – гепатотоксичны. Лабораторные показатели, отражающие повреждение клеток печени – АЛАТ, АСАТ, билирубин

При холестатических повреждениях печени – повышение показателя щелочной фосфатазы, ГГТ. В случае обструктивных процессов в желчевыводящих путях может замедляться выведение препаратов с желчью. Цефтриаксон может вызывать сладж желчи.

Для определения функции печени используют показатели – альбумин сыворотки, МНО, протромбиновый индекс. Если альбумин < 30 г/л, проводится коррекция режима дозирования:

- уменьшение дозы на 50% для ЛС, имеющих «эффект 1-прохождения»
- уменьшение дозы на 25% для ЛС, не имеющих «эффект 1-прохождения»

Пример 1. Расчет дозы метилпреднизолона у пациента 45 лет с диагнозом аутоиммунный цирроз, гемолитическая анемия.

У больного асцит, желтуха, Нв-91 г/л, Нт-30%, билирубин – 60 мкмоль/л, альбумин – 31 г/л, ПТИ-48%. По инструкции – препарат метаболизируется в печени, ПД=4-12 мг, средняя доза – 8 мг. У пациента - по шкале Чайлда-Пью энцефалопатии нет (сознание ясное) – 1 балл
умеренный асцит – 2 балла
билирубин 60 мкмоль/л -3 балла
альбумин – 31 г/л - 2 балла
ПТИ – 48% - 2 балла

Итого – 10 баллов (класс С), препарат не имеет «эффекта 1-прохождения», необходимо уменьшение дозы на 50%, 8 мг – (8 мг x 0,5) = 4 мг метилпреднизолона

Пример 2. Определить дозу изосорбida динитрата у пациента с диагнозом: стенокардия напряжения, цирроз печени.

У пациента умеренная энцефалопатия, асцит, билирубин – 38 мкмоль/л, альбумин – 30 г/л, ПТИ-52%.

По инструкции – препарат метаболизируется в печени, есть эффект 1-го прохождения, суточная доза =120 мг.

По клиническим данным у пациента - по шкале Чайлда-Пью
умеренная энцефалопатия – 2 балла
умеренный асцит – 2 балла
билирубин 38 мкмоль/л -2 балла
альбумин – 30 г/л - 2 балла
ПТИ – 52% - 2 балла

Итого – 10 баллов (класс С), препарат имеет «эффекта 1-прохождения», следовательно уменьшаем дозу на 75%, 120 мг – (120 мг x 0,75) = 30 мг

В метаболизме препаратов в печени принимают участие изоферменты цитохрома P450 - CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6.

Генетический полиморфизм характерен для CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6. Например, при 2C9 *2, 2C9*3 происходит снижение скорости метаболизма варфарина и дозу препарата необходимо уменьшить.

При патологии печени может снижаться скорость реакций окисления (1 фаза), но минимально страдают синтетические реакции (2 фаза) – глюкуронизации, сульфатирования, ацетилирования.

При гипоальбуминемии возрастает токсичность препаратов (преднизолон). Риск печечной энцефалопатии увеличивается при назначении препаратов (седативные, диуретики, вызывающие гипокалиемию, препараты, замедляющие перистальтику кишечника).

При обструкции желчевыводящих путей необходимо избегать назначения препаратов, которые экскретируются желчью в неизмененном виде (рифампицин, фузидовая кислота).

Жирорастворимые препараты легко метаболизируются при 1-м прохождении через печень с их пресистемным выделением.

«Печеночный клиренс» - это извлечение ЛС из кровотока гепатоцитами.

На метаболизм препаратов в печени влияют активность печеночных ферментов (емкость ферментных систем), объем печеночного кровотока (бета – адреноблокаторы замедляют печеночный кровоток). Выделяют гепатотоксичные средства, которые оказывают дозозависимое действие. Назначение препаратов с подобным эффектом должно быть исключено у пациентов с заболеванием печени либо должен быть изменен режим дозирования.

**Дозирование лекарственных средств при печеночной недостаточности
(Белоусов Ю.Б, 2016 с дополнениями)**

Необходимо снижение доз	Снижение дозы необходимо только при тяжелых поражениях печени	Изменения дозы не требуется
аллопуринол	амитриптиллин	амикацин
амлодипин	бисопролол	ампициллин
бромокриптин	верошиприон	атенолол
ванкомицин	гепарин	гентамицин
верапамил	изониазид	гепарин
диазепам	метронидазол	дигоксин
дилтиазем	рифабутин	клиндамицин
доксирубицин	цефотаксим	норфлоксацин
лидокаин	цефтриаксон	преднизолон
метопролол	фенобарбитал	
метоклопрамид		
метотрексат		
напроксен		
нимодипин		
нифедипин		
пропафенон		

О высоком «печеночном клиренсе» свидетельствует низкая биодоступность < 40%, высокие показатели 1-го прохождения через печень.

Доза уменьшается, так как при заболеваниях печени устраняется «эффект 1-го прохождения». Если препарат не имеет «эффекта 1-го прохождения», но метаболизируется до неактивных метаболитов при циррозе печени, его дозу надо снижать или заменить на другое ЛС, которое не метаболизируется в печени. Изменение режима дозирования препарата для приема внутрь учитывает снижение функции печени, что ведет к уменьшению дозы.

Доза x биодоступность

$$\text{Доза} = \frac{\text{Доза}}{100 \%}$$

Пример 3. Определить дозу галоперидола при нарушении функции печени, если биодоступность препарата 60%, доза галоперидола для нормальной функции печени – 10 мг/сут

$$10 \text{ м} \times 60\%$$

$$\text{Доза} = \frac{10 \text{ м}}{100 \%} = 6 \text{ мг}$$

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ. Выбрать один правильный ответ

1. ТИП НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ АЛЛЕРГИИ В ВИДЕ ОТЕКА КВИНКЕ НА АМОКСИЦИЛЛИН

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

2. ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ АМИНОГЛИКОЗИДОВ, КОТОРЫЙ НЕОБХОДИМО КОНТРОЛИРОВАТЬ У БОЛЬНОГО

- 1) нефротоксичность
- 2) холестаз
- 3) фотосенсибилизация
- 4) угнетение кроветворения
- 5) удлинение интервала Q-T на ЭКГ

3. МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЗВОЛЯЮЩИЙ КОНТРОЛИРОВАТЬ ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- 1) рентгенография
- 2) ЭКГ
- 3) УЗИ почек
- 4) общий анализ крови
- 5) общий анализ мочи

4. ОСНОВНЫМ ПОБОЧНЫМ ЭФФЕКТОМ ТЕТРАЦИКЛИНОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) нарушение функции печени
- 2) тромбоз
- 3) дискolorация зубов
- 4) судорожный синдром
- 5) выпадение волос

5. НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРИМЕНЯТЬ ПРИ ПОДАГРЕ ИЗ-ЗА СПОСОБНОСТИ УВЕЛИЧИВАТЬ УРИКЕМИЮ

- 1) нитраты
- 2) нестероидные противовоспалительные средства
- 3) ингибиторы АПФ
- 4) тиазидные диуретики
- 5) бета-адреноблокаторы

6. СИМПТОМ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЙ О ПЕРЕДОЗИРОВКЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- 1) повышение АД
- 2) гинекомастия
- 3) потеря аппетита (анорексия)
- 4) судороги
- 5) отеки

7. ДЛЯ АМИНОГЛИКОЗИДОВ НЕ ХАРАКТЕРНО

- 1) ототоксичность
- 2) потенцирование нейромышечной блокады
- 3) нефротоксичность
- 4) провоцирование реакции гиперчувствительности к пенициллином
- 5) вестибулотоксичность

8. РИСК ОТОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ УВЕЛИЧИВАЕТСЯ ПРИ КОМБИНАЦИИ ГЕНТАМИЦИНА С ПРЕПАРАТОМ

- 1) азитромицин
- 2) бензилпенициллин
- 3) эуфиллин
- 4) фуросемид
- 5) дексаметазон

9. БЕТА₂-АДРЕНОСТИМУЛЯТОР КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ (САЛЬБУТАМОЛ) МОЖЕТ ВЫЗЫВАТЬ

- 1) бронхоспазм
- 2) тахикардия
- 3) А-В блокада
- 4) лейкопения
- 5) снижение АД

10. К ЧАСТЫМ ОСЛОЖНЕНИЯМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЦЕФАЛОСПОРИНАМИ ОТНОСИТСЯ

- 1) фотосенсибилизация
- 2) нефротоксичность
- 3) сухой кашель
- 4) анорексия
- 5) все перечисленное

11. К «СЕРЬЕЗНЫМ ПОБОЧНЫМ РЕАКЦИЯМ» ОТНОСЯТСЯ ВСЕ, КРОМЕ

- 1) угрожающие жизни состояния
- 2) состояния, требующие экстренной госпитализации пациента
- 3) НПР, приводящие к инвалидности
- 4) невынашивание плода, досрочное прерывание беременности
- 5) артериальная гипотония

12. НЕБЛАГОПРИЯТНАЯ ПОБОЧНАЯ РЕАКЦИЯ, ОТНОСЯЩАЯСЯ К ТИПУ «А»

- 1) лекарственная зависимость
- 2) прогнозируемая реакция, зависящая от дозы
- 3) идиосинкразия
- 4) синдром отмены
- 5) тератогенный эффект

13. НЕПРАВИЛЬНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ЛОЗАРТАНА

- 1) обладает нефропротекторным действием
- 2) повышает АД
- 3) при длительном применении приводит к регрессии гипертрофии миокарда
- 4) снижает содержание мочевой кислоты в плазме крови
- 5) увеличивает уровень калия в крови

14. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ИНГИБИТОРОВ АПФ

- 1) беременность
- 2) двухсторонний стеноз почечных артерий
- 3) артериальная гипотония
- 4) лактация
- 5) все перечисленное

15. НЕПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ДИЛТИАЗЕМА

- 1) может вызывать периферические отеки
- 2) снижает АД
- 3) может вызывать брадикардию
- 4) вызывает бронхоспазм
- 5) может вызвать АВ-блокаду

16. СЕЛЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ЗАВИСИТ ОТ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКАЗАТЕЛЯ

- 1) период полувыведения
- 2) способ приема
- 3) связь с белком
- 4) объем распределения
- 5) разовая доза

17. ПРЕПАРАТ, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО ПРОТИВОПОКАЗАНО У ДЕТЕЙ ДО 18 ЛЕТ

- 1) амикацин
- 2) ампициллин
- 3) ципрофлоксацин
- 4) эритромицин
- 5) дигоксин

18. ПРЕПАРАТ, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО ПРОТИВОПОКАЗАНО У ДЕТЕЙ ДО 8 ЛЕТ

- 1) гентамицин
- 2) доксициклин
- 3) меропенем
- 4) амоксициллин+claveулановая кислота
- 5) цефтазидим

19. ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ, КОТОРЫЙ НЕОБХОДИМО КОНТРОЛИРОВАТЬ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ФТОРХИНОЛОНОВ

- 1) снижение нейро - мышечной проводимости
- 2) ототоксичность
- 3) снижение АД
- 4) вестибулярные нарушения
- 5) увеличение интервала Q-T

20. ПОКАЗАТЕЛЬ, КОТОРЫЙ НЕОБХОДИМО КОНТРОЛИРОВАТЬ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ

- 1) уровень мочевой кислоты
- 2) уровень креатинина мочи
- 3) суточный диурез
- 4) уровень глюкозы крови
- 5) уровень щелочной фосфатазы

21. БЕСКОНТРОЛЬНЫЙ ПРИЕМ (БОЛЕЕ 4 РАЗ В СУТКИ) САЛЬБУТАМОЛА ВЫЗЫВАЕТ СЛЕДУЮЩЕЕ

- 1) выраженная вазоконстрикция
- 2) десенситизация адренорецепторов
- 3) блокада сердца
- 4) увеличение желудочной секреции
- 5) очаговая алопеция

22. БОЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ПРЕДЬЯВЛЯЕТ ЖАЛОБЫ НА РАССТРОЙСТВО СТУЛА (АНТИБИОТИКО-АССОЦИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ). ЭТИ СИМПТОМЫ МОГЛО ВЫЗВАТЬ ПРИМЕНЕНИЕ СЛЕДУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА

- 1) ампициллин
- 2) цефоперазон
- 3) гентамицин
- 4) меропенем
- 5) все перечисленное

23. НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИЗМЕНЕНИЕ ВКУСА ВЫЗЫВАЕТ

- 1) амикацин
- 2) кларитромицин

- 3) гентамицин
- 4) цефотаксим
- 5) цефтриаксон

24. У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА И ТАХИКАРДИЕЙ НАЗНАЧЕНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ

- 1) резкое повышение АД
- 2) усиление тахикардии
- 3) возбуждение
- 4) брадикардия и снижение АД
- 5) повышение потребности миокарда в кислороде

25. ПРЕПАРАТ, ИМЕЮЩИЙ МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К НИТРАТАМ

- 1) нитроглицерин сублингвально по потребности
- 2) изосорбида динитрат постоянный прием
- 3) изосорбида мононитрат постоянный прием
- 4) пластырь, содержащий нитроглицерин
- 5) моксонидин

26. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- 1) стероидный диабет
- 2) повышение АД
- 3) избыточное отложение жировой ткани в области лица и туловища
- 4) гипокалиемия
- 5) все перечисленное

27. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНДОМЕТАЦИНА ВСЕ, КРОМЕ

- 1) желудочное кровотечение
- 2) дислипидемия
- 3) синдром Рейя
- 4) гипергликемия
- 5) артериальная гипотония

28. ПРЕПАРАТ, ВЫЗЫВАЮЩИЙ «СИНДРОМ ОБКРАДЫВАНИЯ»

- 1) нифедипин
- 2) дигоксин
- 3) бисопролол
- 4) эналаприл
- 5) метопролол

29. ПРЕПАРАТ, ВЫЗЫВАЮЩИЙ «СИНДРОМ ОТМЕНЫ»

- 1) гентамицин
- 2) дигоксин
- 3) лоратадин
- 4) гепарин
- 5) фуросемид

30. ПРЕПАРАТ, ПРИ НАЗНАЧЕНИИ КОТОРОГО ТРЕБУЕТСЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПОКАЛИЕМИИ

- 1) фуросемид
- 2) спиронолактон
- 3) эналаприл
- 4) рамиприл
- 5) периндоприл

31. БОЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИЙ ТЕРАПИЮ, ПРЕДЬЯВЛЯЕТ ЖАЛОБЫ НА ИЗМЕНЕНИЕ ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ. КАКАЯ ГРУППА ПРЕПАРАТОВ МОЖЕТ ВЫЗЫВАТЬ ЭТИ СИМПТОМЫ

- 1) пенициллины

- 2) цефалоспорины
- 3) ингибитор-защищенные пенициллины
- 4) макролиды
- 5) фторхинолоны

32. ФАКТОР, СПОСОБСТВУЮЩИЙ РАЗВИТИЮ ОТОТОКСИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРИЕМЕ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

- 1) нарушение функции почек
- 2) пожилой возраст больного
- 3) инфекционные заболевания МВП
- 4) одновременный приём с фуросемидом
- 5) все перечисленное

33. ПРЕПАРАТ, УМЕНЬШАЮЩИЙ ЧСС И ВЫЗЫВАЮЩИЙ ЗАМЕДЛЕНИЕ АВ-ПРОВОДИМОСТИ

- 1) нифедипин
- 2) фозиноприл
- 3) телмисартан
- 4) индапамид
- 5) верапамил

34. ПРИЁМ БЕТА – АДРЕНОБЛОКАТОРОВ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ ВСЕ, КРОМЕ

- 1) брадикардия
- 2) синдром отмены
- 3) АВ-блокада
- 4) бронхоспазм
- 5) повышение потребности сердца в кислороде

35. ПРЕПАРАТ, ПРИЕМ КОТОРОГО НЕЖЕЛАТЕЛЕН ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, ТАК КАК ВОЗМОЖНО УВЕЛИЧЕНИЕ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА И ГЛЮКОЗЫ

- 1) периндоприл
- 2) гипотиазид
- 3) моксонидин
- 4) верапамил
- 5) кандесартан

36. ПРОТИВОПОКАЗАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОНЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

- 1) метопролол
- 2) каптоприл
- 3) нифедипин
- 4) ирбесартан
- 5) индапамид

37. ПРИ ОТЕКЕ КВИНКЕ (АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК) НА ФОНЕ ПРИЕМА ЭНАЛАПРИЛА НЕОБХОДИМО

- 1) отменить иАПФ
- 2) ввести димедрол в/м
- 3) ввести преднизолон в/м
- 4) все перечисленное
- 5) верно 1,2

38. ПРЕПАРАТ, ОКАЗЫВАЮЩИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ 24 ЧАСА

- 1) нифедипин
- 2) метопролола тартрат
- 3) периндоприл
- 4) каптоприл
- 5) дилтиазем

39. АТИПИЧНАЯ РЕАКЦИЯ НА ПЕРВОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА, НЕ СВЯЗАННАЯ С ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ

- 1) толерантность
- 2) атопия
- 3) аллергизация
- 4) идиосинкразия
- 5) тахифилаксия

40. ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА НА ПОВТОРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

- 1) толерантность
- 2) тахифилаксия
- 3) кумуляция
- 4) сенсибилизация
- 5) аллергизация

41. МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА – ЭТО

- 1) доза лекарственного средства на курс лечения
- 2) максимальная доза лекарственного средства, при которой есть терапевтический эффект, но нет токсического действия
- 3) доза для сильнодействующих и ядовитых веществ, разрешенная к приему в течение суток
- 4) доза, вызывающая максимальный токсический эффект
- 5) стартовая доза

42. ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

- 1) увеличивают конечно-sistолический объем полостей сердца
- 2) увеличивают конечно-диастолический объем полостей сердца
- 3) повышается вероятность гликозидной интоксикации
- 4) могут ухудшать внутрисердечную гемодинамику
- 5) могут ухудшать системную гемодинамику

43. АНТИБИОТИК, ОБЛАДАЮЩИЙ НЕФРОТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

- 1) азитромицин
- 2) метронидазол
- 3) эритромицин
- 4) ванкомицин
- 5) амоксициллин

44. ПРЕПАРАТ, НАЗНАЧЕНИЕ КОТОРОГО ПАЦИЕНТАМ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ, УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ

- 1) варфарин
- 2) амикацин
- 3) нифедипин
- 4) каптоприл
- 5) дротаверин

45. ПРЕПАРАТ, НЕ ПОЗВОЛЯЮЩИЙ ПРОВОДИТЬ КОРРЕКЦИЮ ГИПОКАЛИЕМИИ

- 1) калия хлорид
- 2) панангин
- 3) аспаркам
- 4) спиронолактон
- 5) оротат калия

46. ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТИАЗИДНЫХ ДИУРЕТИКОВ МОЖЕТ ВОЗНИКНУТЬ

- 1) гиперкалиемия
- 2) нарушение половой функции у мужчин

- 3) нарушение толерантности к глюкозе
- 4) бессонница
- 5) синдром Рейно

47. ГРУППА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА НЕЙРОМЫШЕЧНУЮ ПЕРЕДАЧУ

- 1) пенициллины
- 2) тетрациклины
- 3) интерфероны
- 4) аминогликозиды
- 5) макролиды

48. ВИТАМИН В₆ НАЗНАЧАЮТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ ПРЕПАРАТА

- 1) преднизолон
- 2) метотрексат
- 3) витамин Е
- 4) изониазид
- 5) дигоксин

49. ЯВЛЕНИЕ СУПЕРИНФЕКЦИИ ОБЫЧНО РАЗВИВАЕТСЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА СЛЕДУЮЩИХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ

- 1) витамины
- 2) антибиотики
- 3) гепатопротекторы
- 4) желчегонные препараты
- 5) антациды

50. ПРЕПАРАТ, ВЫЗЫВАЮЩИЙ НА ФОНЕ КУРСОВОЙ ТЕРАПИИ ЖЕЛУДОЧКОВУЮ ТАХИКАРДИЮ ТИПА «TORSADE DE POINTES»

- 1) верапамил
- 2) бисопролол
- 3) магния сульфат
- 4) прокаинамид
- 5) эналаприл

51. БЫСТРАЯ ОТМЕНА КЛОНИДИНА (КЛОФЕЛИНА) ОПАСНА РАЗВИТИЕМ СЛЕДУЮЩЕГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

- 1) острая почечная недостаточность
- 2) тяжелый гипертонический криз
- 3) сердечная недостаточность
- 4) нарушение ритма сердца
- 5) все перечисленное

52. ПРЕПАРАТ, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ОКРАШИВАНИЕ МОЧИ В ТЕМНО-ЖЕЛТЫЙ ЦВЕТ

- 1) ципрофлоксацин
- 2) нитрофурантоин
- 3) амоксициллин/claveulanat
- 4) ампициллин
- 5) амоксициллин

53. ДИУРЕТИК, ВЫЗЫВАЮЩИЙ НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ, ВПЛОТЬ ДО РАЗВИТИЯ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

- 1) ацетазоламид
- 2) индапамид
- 3) гипотиазид
- 4) маннитол
- 5) спиронолактон

54. ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ОТ ПРИЕМА ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

- 1) потеря аппетита
- 2) болезненное опухание слюнных желез, гиперсаливация
- 3) затуманивание зрения, потеря волос
- 4) миалгия
- 5) тромбоз

55. ПРЕПАРАТ, СПОСОБНЫЙ ВЫЗВАТЬ У БОЛЬНОГО С ЯЗВЕННЫМ ДЕФЕКТОМ В ЛУКОВИЦЕ 12-ТИ ПЕРСТНОЙ КИШКИ КРОВОТЕЧЕНИЕ

- 1) дротаверина гидрохлорид
- 2) омепразол
- 3) атропин
- 4) метамизол натрия
- 5) лансопразол

56. НЕБЛАГОПРИЯТНАЯ ПОБОЧНАЯ РЕАКЦИЯ, ОТНОСЯЩАЯСЯ К ТИПУ «В»

- 1) избыточное терапевтическое действие
- 2) лекарственная зависимость
- 3) канцерогенный эффект
- 4) аллергическая реакция
- 5) передозировка ЛС

57. ЧАСТЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ РЕГИСТРИРУЮТСЯ

- 1) менее 0,01% пациентов
- 2) 0,1 % пациентов
- 3) 0,5% пациентов
- 4) 1% пациентов
- 5) более 10% пациентов

58. НЕПРЕДВИДЕННАЯ НЕБЛАГОПРИЯТНАЯ ПОБОЧНАЯ РЕАКЦИЯ (НПР)

- 1) НПР, сущность и тяжесть которой не соответствуют инструкции по применению препарата
- 2) НПР, которая развивается при использовании препарата в токсических дозах
- 3) НПР, указанная в инструкции по применению препарата
- 4) ожидаемая неблагоприятная побочная реакция
- 5) НПР, зависящая от дозы

59. ПРЕПАРАТ, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СО СТОРОНЫ ЦНС (СОНЛИВОСТЬ, ДЕПРЕССИЯ)

- 1) клонидин (клофелин)
- 2) пропранолол
- 3) метилдопа
- 4) дифенгидрамин
- 5) все перечисленное

60. ПРЕПАРАТ, ВЫЗЫВАЮЩИЙ «СИНДРОМ ОТМЕНЫ»

- 1) эналаприл
- 2) периндоприл
- 3) ирbesартан
- 4) клонидин
- 5) гипотиазид

61. ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВКЛЮЧАЮТ ВСЕ, КРОМЕ

- 1) уменьшение разовой дозы
- 2) увеличение интервала между приемами препарата
- 3) снижение суточной дозы
- 4) увеличение суточной дозы
- 5) снижение курсовой дозы

62. УМЕНЬШЕНИЕ СУТОЧНЫХ ДОЗ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА НЕОБХОДИМО ПРИ НАЗНАЧЕНИИ

- 1) трициклические антидепрессанты
- 2) пенициллины
- 3) антиагреганты
- 4) пробиотики
- 5) макролиды

63. ЛАБОРАТОРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ, КОТОРЫЙ НЕОБХОДИМО ОПРЕДЕЛЯТЬ ДЛЯ ИЗМЕНЕНИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА У БОЛЬНОГО С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

- 1) суточный диурез
- 2) проба Зимницкого
- 3) уровень протеинурии
- 4) клиренс креатинина
- 5) уровень билирубина

64. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИЗ-ЗА РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРКАЛИЕМИИ

- 1) антикоагулянты непрямого действия
- 2) ингибиторы АПФ
- 3) нестероидные противовоспалительные препараты
- 4) макролиды
- 5) пенициллины

65. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, ПРИ КОТОРОМ ЕГО ЭФФЕКТ ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖАЕТСЯ

- 1) синдром «отмены»
- 2) синдром «рикошета»
- 3) синдром «обкрадывания»
- 4) синдром тахифилаксии
- 5) абстинентный синдром

66. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ, ПРИ КОТОРОМ ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ПРИЕМА ПРОИСХОДИТ РЕЗКОЕ УСИЛЕНИЕ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 1) синдром «отмены»
- 2) синдром «привыкания»
- 3) синдром «обкрадывания»
- 4) синдром тахифилаксии
- 5) абстинентный синдром

67. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА РЕЯ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕ 15 ЛЕТ ПРИ ПРИЕМЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

- 1) снижение слуха
- 2) диспепсия
- 3) энцефалопатия
- 4) кровотечение
- 5) гастропатия

68. ПРЕПАРАТ, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ГИНЕКОМАСТИЮ И ГИРСУТИЗМ

- 1) индапамид
- 2) спиронолактон
- 3) фуросемид
- 4) ацетазоламид
- 5) торасемид

69. К РАЗВИТИЮ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ПОЧЕК МОЖЕТ ПРИВЕСТИ

- 1) натрия хлорид

- 2) гидрокарбонат натрия
- 3) гидроокись алюминия
- 4) магния трициликат
- 5) натрия альгинат

70. ДОЗОЗАВИСИМЫЙ ЯВЛЯЕТСЯ ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ

- 1) тератогенный
- 2) токсический
- 3) аллергический
- 4) мутагенный
- 5) идиосинкразия

71. ПРЕПАРАТЫ С УЗКИМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

- 1) макролиды
- 2) пенициллины
- 3) сердечные гликозиды
- 4) водорастворимые витамины
- 5) пищеварительные ферменты

72. ПРЕПАРАТ, СПОСОБНЫЙ ВЫЗВАТЬ ПЕРЕКРЕСТНУЮ АЛЛЕРГИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ С ЦЕФАЛОСПОРИНАМИ

- 1) эритромицин
- 2) амоксициллин
- 3) ципрофлоксацин
- 4) азитромицин
- 5) офлоксацин

73. ГРУППА ПРЕПАРАТОВ, ВЫЗЫВАЮЩАЯ ПРИ ВНЕЗАПНОМ ПРЕКРАЩЕНИИ ПРИЕМА «СИНДРОМ ОТМЕНЫ»

- 1) ингибиторы АПФ
- 2) диуретики
- 3) агонисты имидазолиновых рецепторов
- 4) бета-адреноблокаторы
- 5) сердечные гликозиды

74. ИНГИБИТОР АПФ, РЕЖЕ ВЫЗЫВАЮЩИЙ КАШЕЛЬ

- 1) эналаприл
- 2) периндоприл
- 3) фозиноприл
- 4) квинаприл
- 5) мօէксиприл

75. ПРЕПАРАТЫ, ПРИ НАЗНАЧЕНИИ КОТОРЫХ НЕОБХОДИМО КОНТРОЛИРОВАТЬ АВ-ПРОВОДИМОСТЬ

- 1) ингибиторы АПФ
- 2) диуретики
- 3) нитраты
- 4) бета-адреноблокаторы
- 5) альфа-адреноблокаторы

76. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ «ТИП В»

- 1) зависят от дозы
- 2) не зависят от дозы
- 3) связаны с механизмом действия лекарства
- 4) связаны со временем приема ЛС
- 5) связаны с длительностью приема ЛС

77. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ «ТИП А»

- 1) связаны с развитием зависимости к лекарственному препарату

- 2) связаны с механизмом действия лекарства
- 3) имеют аллергическую природу
- 4) связаны с дефектами иммунной системы
- 5) все перечисленное верно

78. ТЕРАТОГЕННОСТЬ ЯВЛЯЕТСЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИЕЙ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

79. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ЯВЛЯЕТСЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИЕЙ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

80. СИНДРОМ ОТМЕНЫ ОТНОСИТСЯ К НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

81. ВИД ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, СВЯЗАННЫЙ С ВЫЯВЛЕНИЕМ, ОЦЕНКОЙ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЕМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ, НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) фармакодинамика
- 2) фармаконадзор
- 3) фармакэпидемиология
- 4) фармакокинетика
- 5) фармакоэкономика

82. СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА ОТНОСИТСЯ К НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

83. СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА ОТНОСИТСЯ К НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

84. ОПОВЕЩАТЬ О ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ НЕОБХОДИМО В СЛУЧАЕ

- 1) развитие серьезной НПР
- 2) развитие НПР при применении ЛС, зарегистрированных 5 лет назад и менее
- 3) развитие неожиданной НПР
- 4) летальный исход по причине НПР
- 5) все перечисленное

85. К СЕРЬЕЗНЫМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПОБОЧНЫМ РЕАКЦИЯМ ОТНОСИТСЯ

- 1) анафилактический шок
- 2) желудочно-кишечное кровотечение
- 3) агранулоцитоз
- 4) коллапс
- 5) все перечисленное

86. ФАКТОР, ПОВЫШАЮЩИЙ РИСК РАЗВИТИЯ НПР

- 1) пожилой возраст
- 2) тяжелое состояние больного
- 3) одновременное назначение нескольких лекарственных средств
- 4) генетическая предрасположенность
- 5) все перечисленное

87. НПР ТИПА А

- 1) предсказуемые
- 2) дозозависимые
- 3) связаны с механизмом действия лекарства
- 4) наиболее часто встречаются
- 5) все перечисленное

88. НПР ТИПА В

- 1) не зависят от дозы
- 2) непредсказуемые
- 3) не связаны с механизмом действия лекарства
- 4) возникают редко
- 5) все перечисленное

89. БРАДИКАРДИЯ НА ФОНЕ ПРИЁМА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ЯВЛЯЕТСЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИЕЙ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

90. ГАСТРОТОКСИЧНОСТЬ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ НПВС ЯВЛЯЕТСЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИЕЙ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

91. МУТАГЕННОСТЬ ОТНОСИТСЯ К НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

92. КАНЦЕРОГЕННОСТЬ ОТНОСИТСЯ К НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

93. КРОВОТЕЧЕНИЕ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВАРФАРИНА ЯВЛЯЕТСЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИЕЙ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

94. СИНДРОМ ОТМЕНЫ НА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ОТНОСИТСЯ К НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

95. НАРУШЕНИЕ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) нефротоксичность
- 2) гастротоксичность
- 3) миелотоксичность
- 4) гепатотоксичность
- 5) правильного ответа нет

96. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ ОТНОСИТСЯ К НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

97. ПРЕДСКАЗУЕМОЙ ЯВЛЯЕТСЯ НЕБЛАГОПРИЯТНАЯ ПОБОЧНАЯ РЕАКЦИЯ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

98. НЕПРЕДСКАЗУЕМОЙ ЯВЛЯЕТСЯ НЕБЛАГОПРИЯТНАЯ ПОБОЧНАЯ РЕАКЦИЯ

- 1) тип А
- 2) тип В
- 3) тип С
- 4) тип D
- 5) тип Е

99. ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ДОСТОВЕРНОСТИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВА И РАЗВИТИЕМ НПР ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ШКАЛА

- 1) Апгар
- 2) CURB-65
- 3) APACHE-2
- 4) Наранжо
- 5) HAS-BLED

100. ПРЕПАРАТ, ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ КОТОРОГО ПРИМЕНЯЮТ ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ

- 1) варфарин
- 2) ривароксабан
- 3) апиксабан

- 4) гепарин
- 5) фенилин

101. АНТАГОНИСТ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- 1) парацетамол
- 2) ибупрофен
- 3) налоксон
- 4) морфин
- 5) протамина сульфат

102. АНТИДОТ, СОДЕРЖАЩИЙ ТИОЛОВЫЕ ГРУППЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЙ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ СОЕДИНЕНИЯМИ ХРОМА, МЫШЬЯКА, ВИСМУТА, РТУТИ

- 1) кальция глюконат
- 2) натрия тиосульфат
- 3) калия хлорид
- 4) кальция хлорид
- 5) тиопентал натрия

103. СРЕДСТВО ТЕРАПИИ ПРИ ГЛИКОЗИДНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

- 1) унитиол
- 2) дротаверин
- 3) парацетамол
- 4) флуконазол
- 5) атропин

104. «СИНДРОМ РИКОШЕТА»

- 1) снижение эффекта препарата при его отмене
- 2) увеличение эффекта препарата при его отмене
- 3) ответная реакция организма на отмену препарата
- 4) развитие обратного эффекта при продолжении использования препарата
- 5) правильного ответа нет

105. «СИНДРОМ ОТМЕНЫ»

- 1) положительное действие лекарственного средства
- 2) снижение эффекта препарата при его отмене
- 3) ответная реакция организма на отмену препарата с ухудшением клинического течения заболевания
- 4) усиление эффекта препарата при его отмене
- 5) правильного ответа нет

106. АНТИБИОТИК, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

- 1) эритромицин
- 2) амоксициллин
- 3) ампициллин
- 4) гентамицин
- 5) ванкомицин

107. СИМПТОМ ПЕРЕДОЗИРОВКИ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- 1) рвота
- 2) а-в блокада
- 3) потеря аппетита
- 4) экстрасистолы
- 5) все перечисленное

108. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИХ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

- 1) сердцебиение
- 2) сухость во рту
- 3) нарушение аккомодации

- 4) задержка мочеиспускания
- 5) все перечисленное

109. ДИУРЕТИК, КОТОРЫЙ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ РАЗВИТИЕ ГИРСУТИЗМА И ГИНЕКОМАСТИИ

- 1) гипотиазид
- 2) спиронолактон
- 3) фуросемид
- 4) ацетазоламид
- 5) индапамид

110. КОНТРОЛЬ НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ВКЛЮЧАЕТ

- 1) биохимия крови с определением уровня АСАТ и АЛАТ
- 2) биохимия крови с определением уровня щелочной фосфатазы и билирубина
- 3) общий анализ крови
- 4) биохимия крови с определением уровня креатинина
- 5) анализ мочи по Нечипоренко

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Ситуационная задача №1

Больной М., 82 года, диагноз: ИБС, кардиосклероз атеросклеротический и постинфарктный (ОИМ в 2011 г.), стенокардия напряжения, ФК II, постоянная форма фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь III ст., риск ССО₄, ХСН IIБ. Данные ЭХО-КГ: ФВ 37%, акинез переднебоковой стенки левого желудочка (рубцовые изменения).

Амбулаторно постоянно принимает лизиноприл 10 мг 1 р/сут, розувастатин 10 мг/сут, дигоксин по 1/2 таб. 2 р/сут (ВСД 0,25 мг/сут), нитроглицерин по потребности (1-2 раза в неделю), ацетилсалициловая кислота 100 мг, нифедипин короткого действия 10 мг под язык при повышении АД выше 180/100 мм рт.ст. (со слов пациента принимает 3-4 раза в неделю, пульс при этом не превышает 60-65 уд/мин, давление при использовании нифедипина снижается быстро до 110/70 мм рт.ст.), доксазозин 8 мг 1 р/сут утром (ВСД 16 мг 1 р/сут), феназепам 0,5 мг на ночь (со слов больного – для уменьшения бессонницы), фуросемид 40 мг 3 раза в неделю через день.

Вопросы: 1. Перечислите, какие из принимаемых лекарственных средств имеют высокий риск побочных реакций у лиц пожилого возраста, обоснуйте ответ.

2. Оцените рациональность назначения сердечных гликозидов, показания для назначения, режим дозирования. Укажите методы контроля возможных побочных реакций.

Ситуационная задача №2

Больная Г., 57 лет, вес 78 кг, рост 170 см. Диагноз: ИБС, аритмический вариант, частая наджелудочковая экстрасистолия. Гипертоническая болезнь III ст., риск ССО₄, ХСН I. Сопутствующие заболевания: Бронхиальная астма, персистирующее течение, ремиссия.

Постоянно принимает метопролол сукцинат 100 мг 1 р/сут, дилтиазем 90 мг 2 р/сут, эналаприл 10 мг 2 р/сут, аторвастатин 20 мг 1 р/сут вечером, клопидогрел 75 мг 1 р/сут на ночь, симбикорт турбухайлер 80 мкг+4,5 мкг ингаляционно по 1 дозе 2 раза в сутки. При осмотре АД 135/80 мм рт.ст., ЧСС 55 уд/мин. Б/х крови: глюкоза 5,2 ммоль/л, креатинин 60 мкмоль/л, ОХС 4,5 ммоль/л, ЛПНП 2,3 ммоль/л, ТГ 1,2 ммоль/л. В остальном – без особенностей.

Вопросы: 1. Оцените рациональность выбора лекарственных средств с учётом сопутствующей патологии.

2. Укажите нерациональные комбинации препаратов, обоснуйте коррекцию фармакотерапии.

3. Укажите методы контроля неблагоприятных побочных реакций представленной фармакотерапии.

Ситуационная задача №3

Пациент М., 46 лет, вес 98 кг, рост 174 см, находился на лечении в кардиологическом отделении с диагнозом: Артериальная гипертензия II ст., смешанной этиологии, риск ССО₃. Н0. Сопутствующий диагноз: МКБ, хронический пиелонефрит, фаза ремиссии, ХПН I. Остеохондроз грудного отдела позвоночника.

Поступил с жалобами на выраженное головокружение, головную боль в затылочной области, мелькание мушек перед глазами. АД 165/100 мм рт.ст., ЧСС 85 уд/мин. Курит в течение 10 лет 2 пачки/сут.

Из анамнеза: страдает повышением АД в течение 10 лет, максимальные цифры 170-180/100-110 мм рт.ст., постоянно гипотензивные препараты не принимает.

ЭКГ: Ритм синусовый, правильный, ЧСС 85 уд/мин, нормальное положение ЭОС.

ЭХО-КГ: Общая сократимость миокарда ЛЖ хорошая, полости сердца нормальных размеров, гипертрофия миокарда левого желудочка.

СМАД: На протяжении мониторирования выявлена постоянная sistоло-диастолическая АГ умеренного уровня. Средний уровень вочные часы 145/84 мм рт.ст., в дневные часы – 156/99 мм рт.ст. Эпизоды повышения АД не связаны с физической нагрузкой. Отмечалось недостаточное снижение АД ночью (тип суточного профиля «non-dipper»). Периоды повышения АД ассоциировались с эпизодами увеличения ЧСС. Б/х крови: глюкоза 4,9 ммоль/л, АСАТ 24 ед/л, АЛАТ 39 ед/л, мочевина 5,6 ммоль/л, креатинин 145 мкмоль/л, холестерин 6,7 ммоль/л, ЛПНП 3,7 ммоль/л, ТГ 1,5 ммоль/л, ЛПВП 0,9 ммоль/л. ОАМ: плотность 1008, белок отр., лейкоциты 3-5 в п/зрения, глюкоза отр. ОАК: Эр 4,9x10¹², Нв 157 г/л, Л 6,4x10⁹/л, С 42%, П 4%, Л 37%, М 15%, СОЭ 3 мм/ч. Б/х крови в динамике: холестерин 6,8 ммоль/л, ЛПНП 3,7 ммоль/л, креатинин 182 мкмоль/л.

При поступлении назначено:

Tabl. Nifedipini 10mg 1 т. сублингвально однократно

Sol. Dibazoli 1% - 5 ml в/м однократно

Tabl. Enalapril 5 mg 1 т. 1 р/д

Через 3 дня лечения в связи с недостаточной эффективностью антигипертензивной терапии отменен эналаприл в дозе 5 мг и назначено лечение:

Tabl. Losartani 50 mg 1р/д

Tabl. Enalapril+Hydrochlorthiazidi20 + 25 mg 2р/д

Sol. Vinpocetini 2ml + Sol. NaCl 0,9% - 200 мл в/в кап.

Sol. Pyracetami 20% - 10 ml в/в

На фоне лечение состояние с положительной динамикой, однако АД при контрольных измерениях 140/90 мм рт.ст., ЧСС 80 уд/мин.

Вопросы: 1. Оцените рациональность комбинаций антигипертензивных средств с учетом имеющихся у пациента метаболических нарушений.

2. Проанализируйте режимы дозирования препаратов. Оцените наличие полипрагмазии.

3. Оцените клиренс креатинина до начала лечения и на фоне проводимой терапии. Предположите патогенез развившихся изменений.

Ситуационная задача №4

Больная В., 84 года, вес 78 кг, рост 155 см, находится на госпитализации в кардиологическом отделении с диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения, ФК III, ухудшение. Кардиосклероз диффузный. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Артериальная гипертензия III ст., 2 степени, риск ССО₄. ХСН IIА, ФК II. Дискуляторная энцефалопатия III ст. с вестибуло-атаксическим синдромом. Остеохондроз шейного отдела позвоночника с болевым синдромом. На момент госпитализации предъявляет жалобы на боли в области сердца давящего характера, иррадиирующие в область левой руки, преимущественно на фоне физической нагрузки; повышение АД до 175-180/100 мм рт.ст. 2-3 раза в неделю, что сопровождается головной болью, шаткостью при ходьбе, сильным головокружением. Обычные цифры АД 150-155/95 мм рт.ст. Постоянно принимает аспирин-кардио 100 мг/сут, нитросорбид, лизиноприл 20 мг 1 р/сут. Кроме того, жалуется на сильные боли в области шеи, иррадиирующие в правую руку.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 98 уд/мин, нормальное положение ЭОС. Одиночная и парная НЖЭС, одиночная ЖЭС. ЭКГ (в динамике): ритм синусовый, ЧСС 65 уд/мин, нормальное положение ЭОС. ЭХО-КГ: Стенки аорты кальцинированы, кальциноз створок аортального и митрального клапанов. Общая сократимость миокарда ЛЖ хорошая (ФВ 60%), гипертрофия стенок ЛЖ. Б/х крови: глюкоза 5,4 ммоль/л, АСАТ 39 ед/л, АЛАТ 35 ед/л, мочевина 5,6 ммоль/л, креатинин 92 мкмоль/л, холестерин 6,0 ммоль/л, ЛПНП 3,2 ммоль/л, ТГ 1,5 ммоль/л, ЛПВП 1,2 ммоль/л. Б/х крови (в динамике) – без существенных изменений. ОАМ: плотность 108, белок отр., лейкоциты 1-2 в п/зрения, глюкоза отр. ОАК: Эр 4,63x10¹², Нв 108 г/л, Л7,5x10⁹, С 52%, П 2%, Л 26%, М3%, СОЭ 6 мм/ч.

Назначено: Нолипрел-форте (Периндоприл 5 мг + Индапамид 2,5 мг) 1 т. 1 р/д, Бисопролол 5 мг 2 р/д, Симвастатин 20 мг 1 р/д, Моксонидин 2 мг 1 р/д, Нитросорбид 10 мг 2 р/д, Пирацетам 20% - 10 мл в/в 1 р/д, Кардиомагнил 75 мг 1 р/д, Диклофенак 3 мл в/м 1 р/д, Кеторолак 1 мл в/м 1 р/д. АД в динамике при поступлении 175/110 мм рт.ст., ЧСС 86 уд/мин, АД 140/90 ммрт.ст., ЧСС 65 уд/мин.

Вопросы: 1. Укажите какие комбинации относятся к «рациональным», «возможным» и «нерациональным».

2. Укажите, назначение каких препаратов могло повлиять на эффективность антигипертензивных средств, объясните механизм.

3. Проанализируйте режим дозирования антигипертензивных препаратов, укажите побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, развитие которых возможно вследствие нарушения режима дозирования.

Ситуационная задача №5

Больная М., 64 года, наблюдается с диагнозом: ИБС, постинфарктный кардиосклероз, ХСН IIБ, III ФК по NYHA. Гипертоническая болезнь III ст., риск ССО₄. Сахарный диабет, 2 тип, целевой уровень НвА_{1c}<7,5%. При осмотре на фоне приема препаратов АД 140/90 мм рт.ст., ЧСС 80 уд/мин, отмечается пастозность голеней, стоп. ЭХО-КГ: ФВ 45%. Б/х крови: клиренс креатинина 75 мл/мин, К⁺ 4,2 ммоль/л. Получает: Метопролола тартрат 25 мг 2 р/сут, Ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, Аторвастатин 20 мг/сут, Гидрохлортиазид 50 мг 1 р/сут, Телмисартан 80 мг 1 р/сут, Метформин 500 мг 2 р/сут. В анамнезе у пациента возникновение сухого кашля на прием эналаприла.

Вопросы: 1. Оцените рациональность выбора β₁-адреноблокатора.

2. Предложите альтернативный препарат из группы β₁-адреноблокаторов с учетом данных о сопутствующих заболеваниях. Укажите режим дозирования, дальнейшую тактику назначения.

3. Оцените рациональность назначения гидрохлортиазида в данной клинической ситуации.

Ситуационная задача №6

Больная С., 67 лет, рост 176 см, вес 95 кг. Диагноз: ИБС, стенокардия напряжения ФК III, постинфарктный кардиосклероз (ОИМ 2008 г.). Гипертоническая болезнь III ст., риск ССО₄, ХСНПА, ФКП. Сахарный диабет типа 2, целевой уровень HbA_{1c}<7%. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей. При поступлении: жалобы на одышку при обычной физической нагрузке, слабость, боли в области сердца давящего характера, возникающие при физической нагрузке или эмоциональном напряжении. При осмотре АД 160/90 мм рт.ст., ЧСС 95 уд/мин, при аусcultации дыхание жесткое в межлопаточной области, хрипов нет, отеков, пастозности голеней не отмечается.

Данные инструментальных методов лечения:

ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 92 уд/мин, нормальное положение ЭОС, признаки рубцовых изменений передней стенки ЛЖ (ОИМ в анамнезе). ЭХО-КГ: Общая сократимость миокарда ЛЖ нормальная (ФВ 50%), диастолическая дисфункция ЛЖ I тип, незначительная концентрическая гипертрофия стенок ЛЖ. УЗИ ЖКТ: УЗИ признаки гепатомегалии и диффузных изменений печени.

Данные лабораторных методов лечения:

Биохимия крови: АСАТ 150 ед/л, АЛАТ 175 ед/л, креатинин 200 мкмоль/л, ОХС 6,2 ммоль/л, ТГ 2,4 ммоль/л, ЛВП 1,2 ммоль/л, глюкоза 7,0 ммоль/л, K⁺ 5,9 ммоль/л.

Во время пребывания в стационаре (12 койко-дней) пациентка получала ежедневно: Нитросорбид 10 мг 4 р/д, Спиронолактон 25 мг 3 р/д, Фуросемид 1% - 4 мл в/в, Торасемид 10 мг утром, Аспирин 100 мг 1 р/д, Эналаприл 10 мг 2 р/д, Биосулин Р подкожно в 7:00 - 14 ЕД, в 13:00 - 12 ЕД, в 19:00 - 12 ЕД; Биосулин Н подкожно в 7:00 - 10 ЕД, в 22:00 - 10 ЕД. Курсовой прием препаратов: Р-р Берлитион 300 МЕ в/в кап на 200 мл 0,9% NaCl 1 р/сут №7, Р-р Мексидол 4 мл в/в на 20 мл 0,9% NaCl 1 р/сут №7.

Вопросы: 1. Оцените целесообразность назначения спиронолактона, адекватность выбранного режима дозирования. Объясните ответ.

2. Оцените соответствие проводимого лечения современным рекомендациям фармакотерапии ХСН: назначение препаратов, блокирующих систему РААС, режим дозирования с учетом состояния органов элиминации. Дайте рекомендации по оптимизации фармакотерапии.

3. Оцените необходимость назначения препаратов с отрицательным хронотропным действием.

4. Оцените правильность назначения нитратов, укажите возможные негативные последствия указанного режима дозирования и методы их профилактики.

Ситуационная задача №7

Больной 78 лет, рост 170 см, вес 72 кг, поступил с диагнозом: Сахарный диабет, тип 2, целевой уровень HbAc<8%, ретинопатия, диабетическая микро- и макроангиопатия. ИБС, стенокардия напряжения ФК II, Гипертоническая болезнь II ст., риск ССО₄, синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма, трофическая язва 1 пальца правой стопы 1 ст. по Вагнеру.

Получает метформин 1000 мг на ночь, диабетон 60 мг утром, лизиноприл 10 мг 2 раза в день, кардиомагнил 75 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 20 мг 1 раз в сутки.

При поступлении – глюкоза 9,2 ммоль/л, АСАТ 160 ЕД/л, АЛАТ 140 ЕД/л, ОХС 6,3 мМоль/л, ЛПНП 3,3 мМоль/л, креатинин 156 мкмоль/л.

При бактериологическом исследовании посева раневого отделяемого выделен золотистый стафилококк – MSSA.

Вопросы: 1. Дайте оценку режима дозирования препарата лизиноприл с учетом состояния органов элиминации, контроль безопасности применения, предложите дальнейшую тактику назначения.

2. Оцените эффективность и безопасность приема аторвастатина.

3. Предложите способ коррекции режима дозирования препаратов при нарушении элиминирующей функции почек. Укажите, какие антимикробные препараты, рекомендованные для лечения инфекция мягких тканей у больного, могут потребовать коррекции суточной дозы.

Ситуационная задача №8

Больная З., 70 лет, вес 67 кг, диагноз: ИБС, аритмический вариант, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, тахиформа. ХСН IIА. Пациент поступил в стационар в связи с возникновением пароксизма фибрилляции предсердий, длительность более 2-х суток. Дома принимал бисопролол 2,5 мг 1 р/сут, периндоприл 5 мг 1 р/сут, торасемид 10 мг 1 р/сут. При поступлении АД 110/80 мм рт.ст., ЧСС 110 уд/мин, PS 90 в мин. ОАК – без патологии. Б/х крови – ОХС 5,6 ммоль/л, ЛПНП 3,1 ммоль/л. В связи с нестабильными показателями гемодинамики принял решение о проведении экстренного восстановления ритма.

Назначено лечение:

- Р-р. Амиодарон 3 мл (450 мг) в/в капельно+р-р. глюкозы 5% 200 мл однократно
- Табл. Амиодарон 200 мг 3 р/сут в течение 5 дней, затем 200 мг 1 р/сут
- Р-р. Эноксапарин 0,2 мл 2 р/сут п/к 3 дня
- Табл. Аторвастатин 20 мг 1 р/сут
- Табл. Торасемид 10 мг 1 р/сут
- Табл. Эналаприл 5 мг 1 р/сут

Со первых суток пребывания в стационаре пациенту назначен варфарин 2 табл. 1 р/сут, через 3 дня приема препарата МНО=2,3, через 5 дней – МНО=3,5. На фоне лечения – восстановление ритма на 1-е сутки пребывания в стационаре, состояние стабильное, с положительной динамикой. На 5-е сутки пребывания в стационаре в связи с развитием острого респираторного заболевания принимал ибупрофен 200 мг 3 раза в день. На 7-е сутки пребывания в стационаре отмечается возникновение гематурии, что стало причиной отмены варфарина. Показатель МНО на фоне развития гематурии – 5,6.

Вопросы: 1. Укажите, какие возможные реакции лекарственного взаимодействия послужили причиной повышения МНО.

2. Укажите дальнейшую тактику назначения варфарина.

3. Перечислите методы лабораторного и инструментального контроля безопасности длительного назначения амиодарона.

Ситуационная задача №9

Пациентка В., 67 лет, находится на госпитализации в урологическом отделении с диагнозом: МКБ, конкремент правой почки, хронический калькулезный пиелонефрит, обострение. ХПН I. В анамнезе гипертоническая болезнь II ст., риск ССО₃. Постоянно принимает лизиноприл 10 мг 1 р/сут. Со слов больной, АД на фоне лечения снижается до 130-135/85 мм рт.ст.

В стационаре назначено лечение: амикacin в/в 1 г. 1 р/сут, р-р. кеторолак в/м 1 мл 2 р/сут ежедневно, дротаверин в/м 2 мл 2 р/сут, инфузионная терапия – реамберин 500 мл ежедневно. При поступлении в биохимическом анализе крови креатинин 120 мкмоль/л (норма 44-97 мкмоль/л), в ОАК – лейкоциты 12x10⁹/л, П-12%. В ОАМ – лейкоциты 60-80 в п/зрения, бактериурия. Посев мочи – E.coli 10⁸ КОЕ, ампициллин R, цефтазидим S.

На фоне проводимого лечения на 4-е сутки состояние с положительной динамикой, отмечается уменьшение болевого синдрома, нормализация показателей ОАК, исчезновение бактериурии. На 5-е сутки госпитализации возникли изменения в биохимическом анализе крови – креатинин крови увеличился до 350 мкмоль/л. Отмечено повышение АД до 160/100 мм рт.ст. на фоне приема лизиноприла в прежнем режиме дозирования.

Вопросы: 1. Укажите, какие побочные эффекты наблюдаются у пациентки на фоне проводимой терапии. Предположите, какие препараты могли стать причиной их развития.

2. Укажите возможный механизм снижения эффективности ингибиторов АПФ.

3. Оцените рациональность выбора антибактериального препарата для стартового лечения инфекции мочевыводящих путей с учетом нарушения элиминирующей функции почек. Предложите альтернативные варианты лечения.

4. Перечислите препараты, назначение которых требует коррекции режима дозирования из-за нарушения элиминирующей функции почек.

Ситуационная задача №10

Больная М., 35 лет, вес 85 кг, рост 169 см. Беременность 14 недель. Повышение АД до 150-160/90 мм рт.ст. отмечает с 30 лет. До возникновения беременности постоянно принимала индапамид-ретард 1,5 мг 1 р/сут. На фоне беременности самостоятельно прекратила лечение. При обращении к участковому терапевту АД 160/90 мм рт.ст. Врач назначил метилдопу 250 мг 3 р/сут. На фоне лечения пациентка отмечает снижение АД до 130/80 мм рт.ст., однако предъявляет жалобы на выраженную сонливость, головную боль, головокружение при переходе в вертикальное положение.

Вопросы: 1. Укажите препараты для фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) при беременности.

2. Перечислите группы антигипертензивных препаратов, противопоказанные в период беременности.

3. Укажите методы контроля безопасности фармакотерапии АГ при беременности с учетом назначения разрешенных лекарственных средств.

Ответы на задания самостоятельной работы

Ответы на тесты

№ вопр.	Ответ						
1	1	31	4	61	4	91	4
2	1	32	5	62	1	92	4
3	2	33	5	63	4	93	1
4	1	34	5	64	2	94	3
5	4	35	2	65	4	95	3
6	3	36	1	66	1	96	3
7	4	37	4	67	3	97	1
8	4	38	3	68	2	98	2
9	2	39	2	69	3	99	4
10	2	40	4	70	2	100	4
11	5	41	2	71	3	101	3
12	2	42	3	72	2	102	2
13	2	43	4	73	4	103	5
14	5	44	1	74	3	104	2
15	4	45	5	75	4	105	3
16	5	46	3	76	2	106	1
17	3	47	4	77	2	107	5
18	2	48	4	78	4	108	5
19	5	49	2	79	3	109	2
20	5	50	4	80	3	110	4
21	3	51	5	81	2		
22	5	52	2	82	2		
23	2	53	3	83	2		
24	4	54	2	84	5		
25	1	55	4	85	5		
26	5	56	4	86	5		
27	5	57	4	87	5		
28	1	58	1	88	5		
29	4	59	5	89	1		
30	1	60	4	90	1		

Ответы на задачи

Ответ к ситуационной задаче №1

1. Пожилой возраст является фактором, повышающим риск развития НПР транквилизатора феназепама (снижение мышечного тонуса, замедление скорости реакции, сонливость). Прием альфа-блокатора доксазозина обладает риском ортостатической гипотонии. Прием нифедипина сопровождается быстрым снижением АД до 110/70 мм рт.ст., что ведет к ухудшению мозгового кровотока. Прием дигоксина может вызвать нарушения ритма и проводимости, особенно на фоне гипокалиемии при назначении фуросемида.

2. Дигоксин может назначаться всем больным ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40 % при ФП с целью урежения и упорядочения ритма, для возможного улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности С), однако наиболее безопасным режимом дозирования для пациентов старше 75 лет является назначение препаратов в суточной дозе не превышающей 0,125 мг. При увеличении суточной дозы возрастает

риск кумуляции и развития гликозидной интоксикации. Необходимо снизить суточную дозу и проводить контроль возможных побочных реакций, включая клиническое наблюдение (выявление возможных неврологических и гастроэнтерологических симптомов передозировки), ЭКГ-контроль (интервал PQ, QT, нарушения ритма), контроль ЧСС.

Ответ к ситуационной задаче № 2

1. Для терапии ртетиальной гипертензии важно учитывать коморбидную патологию (ИБС, бронхиальная астма). У больной назначен бета-адреноблокатор метопролола сукцинат, прием которого обоснован для терапии ИБС, но не может быть продолжен в связи с наличием бронхиальной астмы, так как препарат способен вызвать бронхоспазм.

2. Больной проводится пульсурежающая терапия 2 препаратами – блокатор кальциевых каналов (дилтиазем) и бета-адреноблокатор (метопролола сукцинат), что является нерациональной комбинацией с высоким риском брадикардии, атрио-вентрикулярной блокады, отрицательного инотропного эффекта. В связи с сопутствующей патологией (бронхиальная астма) рекомендована отмена метопролола сукцината. Терапию продолжить комбинированной пульсурежающей терапией (дилтиазем + ивабрадин), которая не будет влиять на течение бронхиальной астмы.

3. Контроль побочного действия проводимой терапии включает ЭКГ, ЧСС, риск атрио-вентрикулярной блокады (на фоне приема дилтиазема), контроль АД, появления кашля, уровня калия сыворотки (на фоне приема эналаприла), контроль печеночных трансаминаз, миопатии (на фоне аторвастатина), контроль кандидоза полости рта (на фоне ингаляционного кортикоステроида – препарат «симбикорт турбухайлер», в состав которого входят будесонид+формотерол).

Ответ к ситуационной задаче №3

1. Комбинация препаратов эналаприл+лозартан(ингибитор АПФ + антагонист рецепторов ангиотензинаII) оказывает схожее воздействие на систему РААС и является нерациональной. Комбинация препаратов эналаприл + гидрохлортиазид (ингибитор АПФ + тиазидный диуретик) является рациональной, но не оптимальна для данного пациента, у которого отмечаются нарушения липидного обмена.

2. Препараты Винпоцетин и Пирацетам не имеют показаний для назначения, лишь способствуют повышению риска полипрагмазии.

3. По формуле Кокрофта-Голта клиренс креатинина (КК) до начала лечения 49 мл/мин, на фоне терапии 38 мл/мин. Снижение КК может быть связано с одновременным назначением иАПФ и АРА, которые способствуют снижению фильтрационного давления в почках. Кроме того, некоторое снижение клубочковой фильтрации возможно на фоне использования тиазидного диуретика гидрохлортиазида.

Ответ к ситуационной задаче №4

1. «Рациональные»: индапамид + периндоприл, бисопролол + тиазидоподобный диуретик; «возможные»: периндоприл + бисопролол; моксонидин + иАПФ, моксонидин +диуретики; «нерациональные»: моксонидин + бисопролол.

2. Назначение НПВС могло снизить эффективность антигипертензивной терапии вследствие снижения почечного кровотока из-за уменьшения синтеза простагландинов и активизации системы РААС.

3. Бисопролол назначен 2 р/сут, что может вызвать брадикардию, гипотонию, риск развития АВ-блокады, снижение инотропной функции. Необходимо назначать этот препарат 1 р/сут.

Ответ к ситуационной задаче №5

1. Выбор β_1 -адреноблокатора (метопролола тартрат) не соответствует национальным рекомендациям по фармакотерапии ХСН, так как доказательная база по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений существует для 4-х препаратов (бисопролол, карведилол, метопролол сукцинат, небиволол).

2. Наиболее рационально назначение Карведилола в дозе 6,25 мг 2 р/сут. Выбор препарата связан с положительным влиянием на инсулинерезистентность, доза – исходя из предшествующего назначения метопролола тартрата. В дальнейшем необходимо постепенно титрование дозы препарата до достижения целевого режима дозирования (25 мг 2 р/сут). Увеличение дозы рекомендуется 1 раз в 2 недели с последующей оценкой клинического состояния пациента для снижения риска развития декомпенсации ХСН.

3. Назначение гидрохлортиазида в дозе выше 25 мг/сут нерационально в данном случае, так как препарат может негативно влиять на уровень глюкозы.

Ответ к ситуационной задаче №6

1. Спиронолактон назначен 3 раза в сутки, для лечения отечного синдрома у больных с ХСН рекомендованный режим дозирования 1-2 раза в сутки. Кроме того, у пациентки наблюдается признаки ХПН и гиперкалиемии, что делает нежелательным назначение спиронолактона.

2. Назначен эналаприл, однако доза должна быть снижена из-за наличия почечной недостаточности ($KK=30,7$ мл/мин, снижение дозы на 50%), возможно назначение ингибитора АПФ с двойным путём эliminации (Фозиноприл, Спираприл).

3. Согласно современным рекомендациям по фармакотерапии ХСН необходимо назначение β_1 -адреноблокаторов для снижения избыточной активации нейрогормональных систем, доказательную базу по уменьшению прогрессирования заболевания имеют бисопролол, карведилол, небиволол, метопролола сукцинат. Препаратором выбора на фоне нарушения функции почек и печени может быть бисопролол, учитывая его двойной путь выведения.

4. Нитросорбид назначен 4 р/сут. Корректный режим дозирования: 2 р/сут утром и в обед. Для профилактики развития толерантности к нитратам необходим «безнитратный» период длительностью 8-10 часов, как правило, в ночное время. При развитии толерантности и для ее профилактики возможен периодический перевод пациентов на прием нитратоподобных препаратов (Молсидомин).

Ответ к ситуационной задаче №7

1. У больного имеются данные за нарушение элиминирующей функции почек (повышен уровень креатинина 156 мкмоль/л). Необходима коррекция режима дозирования препарата лизиноприл, который имеет один путь выведения (почки). Препарат назначен больному по 10 мг 2 раза в день, тогда как рекомендуемый режим дозирования – 1 раз в сут. Прием лизиноприла рекомендуется продолжить при уменьшении суточной дозы по 5 мг 1 раз в сут. под контролем АД и уровня калия сыворотки. Возможной тактикой лечения является замена препарата на ингибитор АПФ с двойным путем выведения (фозиноприл, спираприл) или антагонист рецепторов ангиотензина II с преимущественным печеночным путем эliminации.

2. У пациента имеется очень высокий сердечно-сосудистый риск, высокие показатели ОХС 6,3 мМоль/л, ЛПНП 3,3 мМоль/л, что требует назначения статинов с достижением целевых показателей ОХС $<4,0$ мМоль/л, ЛПНП $<1,8$ мМоль/л. Однако высокий уровень трансаминаz АСАТ 160 ЕД/л, АЛАТ= 140 ЕД/л (выше 3 норм) требует временной отмены аторвастатина с последующим контролем лабораторных показателей.

3. При нарушении элиминирующей функции почек необходимо использование формулы Кокрофта-Голта для расчета клиренса креатинина. Снижение суточной дозы при ХПН

требуется для антимикробных препаратов, которые выводятся почками (пенициллины, цефалоспорины).

Ответ к ситуационной задаче №8

1. Угнетение биотрансформации варфарина на фоне ингибиции CYP2C9 амиодароном и конкурентное отношение за связь с белками плазмы между варфарином и ибупрофеном, которые привели к увеличению свободной фракции варфарина.

2. Отменить ибупрофен, отменить варфарин, через 2 дня после отмены провести контроль МНО, продолжить прием варфарина при снижении МНО до диапазона 2-3 в сниженной дозе (1 табл. или 1 табл+1/2 табл.) с последующим контролем МНО через 2 дня.

3. Необходим контроль уровня гормонов щитовидной железы (T_3 , T_4 , ТТГ) перед решением вопроса о длительном назначении препарата, последующий контроль уровня гормонов на фоне лечения. Также необходим регулярный контроль ЭКГ (оценка показателей ЧСС, АВ-проведения, длительности интервала QT), рентгенологическое исследование легких на фоне терапии для выявления риска интерстициального фиброза.

Ответ к ситуационной задаче №9

1. У пациентки наблюдается развитие нефротоксического побочного эффекта, предположительно на антибиотик группы аминогликозидов амикацин и нестероидное противовоспалительное средство кеторолак.

2. Назначение НПВС кеторолака сопровождается снижением синтеза простогландинов в почках, что сопровождается уменьшением антигипертензивного эффекта ингибиторов АПФ.

3. Выбор амикацина нерациональный в связи с высоким риском кумуляции и выраженной нефротоксичностью препарата. Возможно назначение цефалоспоринов III поколения, ингибиторзащищенных пенициллинов, фторхинолонов II-III поколения с коррекцией режима дозирования в зависимости от показателей клиренса креатинина.

4. Необходима коррекция режима лизиноприла, кеторолака, амикацина с учетом данных клиренса креатинина, так как препараты выводятся почками.

Ответ к ситуационной задаче №10

1. Препаратами первой линии являются метилдопа и дигидропиридиновые АК (нифедипин). Для постоянной терапии желательно использовать нифедипин замедленного высвобождения для снижения риска резкого падения АД и снижения фетоплацентарного кровотока. Возможно назначение кардиоселективных бета-адреноблокаторов (небиволол, бисопролол).

2. При беременности противопоказано назначение иАПФ, АРА и прямых ингибиторов ренина в связи с риском развития врожденных уродств и гибели плода.

3. Регулярное измерение АД во избежание артериальной гипотонии, которая отрицательно влияет на маточно-плацентарный кровоток. На фоне приема метилдопы необходим контроль состояния ЦНС, так как препарат обладает центральным действием и может вызывать сонливость, головную боль, головокружение. На фоне приема нифедипина – контроль АД и ЧСС, риск развития претибиональных отеков, гиперемии кожных покровов. На фоне приема бета-адреноблокаторов – контроль АД, ЧСС, ЭКГ (АВ-проведение).

ЛИТЕРАТУРА

№ п/п	Автор, название, место издания, год издания учебной и учебно-методической литературы
Основная литература	
1.	Клиническая фармакология : нац. рук-во / под ред. Ю.Б. Белоусова [и др.]. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 976 с. + 1 компакт-диск. Шифр 615 К 493
2.	Клиническая фармакология и фармакотерапия : учебник для вузов / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. - 3-е изд., доп. и перераб. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. + 1 компакт-диск. - гриф. Шифр 615 К 493 http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970426463.html
3.	Сычев Д.А. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии : практикум ; учеб. пособие для вузов / Д.А. Сычев, Л.С. Долженкова, В.К. Прозорова ; под ред. В.Г. Кукеса. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 224 с. - гриф. Шифр 615 С 958
4.	Электронные издания основной литературы Фармакология [Электронный ресурс] / Д. А. Харкевич - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970438848.html
5.	Клиническая фармакология : национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970428108.html
6.	Клиническая фармакология [Электронный ресурс] : учебник / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. - 5-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970441961.html
7.	Фармакология [Электронный ресурс] / Д.А. Харкевич, Е.Ю. Лемина, В.П. Фисенко, О.Н. Чиченков, В.В. Чурюканов, В.А. Шорр ; под ред. Д.А. Харкевича - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970426166.html
8.	Фармакология. Тестовые задания [Электронный ресурс] : учебное пособие / Д.А. Харкевич, Е.Ю. Лемина, Л.А. Овсянникова и др.; под ред. Д. А. Харкевича. - 3-е изд., испр. и перераб. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013." - http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970423806.html
Дополнительная литература	
1.	Аляутдин Р.Н. Фармакология. Ultra light : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 584 с. Шифр 615 А 608 . http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970419854.html
2.	Регистр лекарственных средств России: РЛС. Энциклопедия взаимодействий лекарственных препаратов: ежегод. сб. / под ред. Г.Л. Вышковского [и др.]. - Москва: Веданта, 2015. - 1552 с. Шифр 615(03) Р 326