

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Лекционный комплекс

Дисциплина	Клиническая фармакология
Код Farm	KF 5301
Название ОП	6B10101 «Общая медицина»
Объем учебных часов/ кредитов	120/4
Курс и семестр изучения	5/10
Объем лекций	10

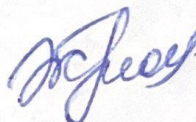
2023-2024 учебный год

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии	044-
Лекционный комплекс	

Лекционный комплекс разработан в соответствии с syllabusом и обсужден на заседании кафедры

Протокол № 10 от 15.05 2023г

Зав.кафедрой к.ф.н., н.о.профессора



Токсанбаева Ж.С.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

ЛЕКЦИЯ №1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ КАК НАУКА, ЕЁ ЗАДАЧИ И ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Цель:

После изучения темы студент должен иметь представление об основных этапах развития клинической фармакологии (КФ) и знать:

- понятие «клиническая фармакология»;
- её предмет и задачи;
- значение КФ для практической деятельности врача
- понятия «лекарственное средство» и «лекарственная форма».

Тезисы лекции

Основные этапы развития клинической фармакологии

В качестве самостоятельной науки КФ сформировалась во второй половине XX в.

С 30-х годов прошлого столетия начинается развитие научных основ КФ. Это совпадает с фундаментальными открытиями и началом применения сульфаниламидов, блокаторов H₁-рецепторов, фосфорорганических соединений, гипотензивных средств (раувольфин), фенитоина и других препаратов.

В развитие представлений об индивидуальной фармакотерапии (ФТ) внесли определённый вклад многие выдающиеся отечественные и зарубежные учёные. Развитию лекарственной токсикологии как науки о фармакокинетике (ФК) и фармакодинамике (ФД) лекарственных средств (ЛС) и ядов способствовал А.П. Нелюбин (1785-1858).

В 40-х годах были открыты и созданы пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, аминосалициловая кислота, антибластомные средства, ганглиоблокаторы, миорелаксанты и глюкокортикоиды. В 50-х годах в клиническую практику ввели психотропные препараты (хлорпромазин, галоперидол, резерпин, имипрамин, диазепам), в буквальном смысле развязавшие руки психически больным пациентам. В эти годы были созданы новые методы и средства лечения сахарного диабета (СД), гипертонической, опухолевой и ряда инфекционных болезней, гормональных нарушений, бронхиальной астмы (БА), препараты для комбинированного обезболивания и наркоза.

В последние десятилетия прошлого столетия, ознаменовавшиеся прогрессом медицинской техники, внедрением в практику врача тонких биохимических, цитологических, микробиологических, электрофизиологических, иммунологических и других методов, произошло накопление громадного арсенала информации о поведении ЛС в организме больных, их ФК, взаимодействии, способах введения препаратов в организм больного, контроле эффективности и безопасности лекарственных препаратов и др.

Предмет и задачи клинической фармакологии

КФ - наука, занимающаяся изучением ЛС в применении к человеку (определение ВОЗ). Её цель - оптимизация лекарственной терапии, т.е. достижение максимальной эффективности и безопасности.

КФ состоит из двух основных частей: фармакологии и терапевтической оценки (определение клинической ценности ЛС и способа его оптимального применения).

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

• Фармакология:

- ФДинамика - исследование изолированного и сочетанного (с другими препаратами) действия ЛС на организм молодого, пожилого, здорового и больного человека;
- ФКинетика - исследование всасывания, распределения, метаболизма и экскреции ЛС (т.е. влияние здорового или больного организма на ЛС).

• Терапевтическая оценка ЛС:

- официальные (формальные) контролируемые терапевтические исследования;
- наблюдения за эффективностью и нежелательными эффектами ЛС

Задачи КФ

- Организация и проведение клинических испытаний новых и старых ЛС.
- Разработка методов эффективной и безопасной ФТ.
- Организация информационно-консультативной работы в лечебно-профилактических учреждениях, аптеках и среди населения; обучение студентов, врачей и провизоров.

Актуальность изучения клинической фармакологии для практической деятельности врача

Необходимость знания основ КФ медицинским персоналом обусловлена неуклонным увеличением количества новых ЛС, выпускаемых мировой фармацевтической промышленностью. Известно, что в настоящее время общее число препаратов в разных странах мира превышает более 20 тыс. наименований. Важно признание того, что выбор ЛС и его безопасное и эффективное применение зависит от информации, которую можно получить только при систематическом изучении препарата в клинических условиях. К сожалению, в настоящее время зачастую необоснованно и бесконтрольно назначают ЛС, что приводит к развитию нежелательных побочных эффектов и осложнений, снижающих эффективность лечения. Именно поэтому каждый медицинский работник должен владеть достаточными знаниями КФ.

Название лекарственного средства и лекарственная форма

ЛС - любое вещество, которое после введения в живой организм изменяет его функционирование (ВОЗ, 1969). Индивидуальное химическое вещество (активный ингредиент препарата) может содержать множество других субстанций, которые обеспечивают стабильность лекарственной формы (ЛФ), назначаемой больному. В нашей стране ЛС - препараты, разрешённые установленным порядком для применения (Фармакологическим и Фармакопейными комитетами). Термины «лекарственное средство» и «лекарство» обычно используют как синонимы.

Классификация и название лекарственных средств

Классификация ЛС основана на следующих принципах.

- Лечебное применение: антигипертензивные, антиангинальные, антиаритмические и др.
- Механизм или место действия:
 - молекулярный - блокаторы рецепторов (α - и β -адреноблокаторы и др.), ингибиторы ферментов (например, фермента, конвертирующего ангиотензин) и др.;
 - внутриорганный - петлевые диуретики (действуют в почке на уровне петли Генле) и др.;
 - физиологическая система - вазодилататоры, гиполипидемические, антикоагулянты и др.
- Молекулярная структура: барбитураты, гликозиды и др.

Названия (номенклатура) ЛС могут быть трёх видов.

QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-

- Полное химическое название: обычно не употребляют во врачебной практике и используют в специальных справочных изданиях, аннотациях к препаратам.
- Непатентованное (международное) название: единое, официально принятое в фармакопеях разных стран (например, пропранолол, верапамил, изосорбида динитрат и др.).
- Патентованное (коммерческое) название: присваивают фармацевтические фирмы; служит их коммерческой собственностью, торговой маркой (для верапамила - финоптин♣, изоптин♣ и др.; для изосорбида динитрата - изокет♣ и др.).

Непатентованные наименования ЛС должны отвечать трём главным требованиям: иметь чёткое звучание и написание, выраженное отличие от других, уже существующих нефирменных или фирменных названий, и быть близкими к наименованиям препаратов, сходных по строению или механизму действия, т.е. принадлежащих к той же группе. Например, часто используют общую конечную часть названия: «олол» - для β -адреноблокаторов (пропранолол, ацебутолол, надолол и др.); «статины» - для одной из групп гипо-липидемических средств (ловастатин, правастатин, симvastатин; в последнее время эту группу препаратов стали упрощённо называть «статины», что принято даже в научной клинко-фармакологической литературе). Создание патентованных названий преследует другую цель: максимально выделить (отделить) препарат от подобных непатентованных средств, выпускаемых другими фирмами. Нередко в такое название вводят определённую часть, указывающую на принадлежность препарата к конкретной фирме (например, в конце названия - «кет», «мак» и др.). В последнее время в название часто вводят слова, цифры или окончания, указывающие на особенности ЛФ:

- «спрей» - ингаляционная форма;
- «лонг» или «SR» - для препаратов пролонгированного действия и др.;
- цифры, указывающие на дозу (в миллиграммах), - изоптин* 80, изоптин* 240 или изокет* 20, изокет* 60, изокет* 120;
- для выделения дозы одного и того же ЛС в таблетках или драже (большая доза - «форте», малая доза - «мите»).

Лекарственные формы

ЛФ - состояние, придаваемое лекарственному веществу и делающее его удобным для практического применения, при котором достигается необходимый лечебный или профилактический эффект. Другими словами, ЛФ - способ выпуска ЛС.

В зависимости от способа введения ЛФ делят на:

- сублингвальные - гранулы, таблетки и близкие к ним;
- аэрозоли (спреи) - ЛФ для введения в полость рта (например, нитроглицерин);
- буккальные - пластинки и таблетки с адгезивными свойствами для помещения на слизистую оболочку полости рта (например, пластины тринитролонга♣, динитросорбилонга♣; таблетки сусадринар и др.);
- оральные (пероральные) - для приёма внутрь в виде таблеток, драже, капсул, редко - облаток и растворов;
- парентеральные - для внутривенного, внутримышечного или подкожного введения (растворы в ампулах, флаконах);
- трансдермальные (накожные) - мази, пластыри или диски (например, с нитроглицерином).

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA —1979—	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии			044-
Лекционный комплекс			

Принципиально важно различать ЛФ:

- обычной продолжительности действия (свойственна для конкретного химического соединения);
- пролонгированного действия, полученные с помощью применения различных систем контролируемого длительного высвобождения (методом микрокапсулирования, присоединения к полимерам), сложных систем для очень большой пролонгации эффекта (пластыри или диски, депо-формы), благодаря растворению лекарственного вещества в масле, желатине, синтетической среде.

Понятие фармакотерапии и фармакопрофилактики

ФТ - учение о лечении болезней с помощью ЛС. Фармакопрофилактика - учение о предупреждении болезней с помощью ЛС.

В связи с практической необходимостью в настоящее время формируется новое направление - фармаковалеология (валеология - наука о здоровье), призванная укреплять здоровье людей с помощью ЛС адаптогенного и антиоксидантного действия.

Научно обоснованное применение ЛС для лечения и предупреждения болезней основано на знаниях механизмов развития болезней, защитных и компенсаторных резервов организма. Успех ФТ зависит от знаний ФД, ФК и метаболизма ЛС.

Различают следующие основные виды лекарственного лечения.

Этиотропная терапия (от греч. aetia - причина, tropon - направляю) направлена на устранение или ослабление действия причинного фактора болезни (например, при инфекционных болезнях и отравлениях).

К ЛС этиотропного действия относят антимикробные препараты (дезинфицирующие, антисептические, химиотерапевтические), лечебные сыворотки, содержащие антитела к антигенам бактерий определённого вида, а также различные антитоксигены, вступающие в прочную связь с токсическими веществами. Этот вид лечения наиболее эффективен.

Патогенетическая терапия (от греч. pathos - болезнь, genesis - происхождение) направлена на устранение или ослабление молекулярных и других механизмов развития болезни. С её помощью осуществляют лечение большинства немикробных заболеваний. К ЛС патогенетического действия относят большинство фармакотерапевтических средств. Например, сердечные гликозиды могут устранить слабость сердечной мышцы, но они не способны ликвидировать пороки клапанного аппарата сердца, которые служат причиной развития сердечной недостаточности (СН). Противовоспалительное действие ацетилсалициловой кислоты обусловлено уменьшением синтеза простагландинов, которые вызывают развитие отёка и покраснения тканей, а также чувство боли при воспалении.

К средствам патогенетической терапии относят довольно большую группу лекарственных препаратов заместительного действия (ферментные препараты, соляная кислота, гормональные и витаминные средства, различные препараты минерального происхождения), восполняющих недостаток эндогенных веществ.

Средства заместительной терапии, не влияя на причины болезни, могут обеспечить нормальное существование организма. Например, препараты инсулина при СД не устраняют причину

QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA —1979—	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии			044-
Лекционный комплекс			

изменений (отсутствие или недостаточное образование инсулина), но при условии постоянного введения в организм в течение всей жизни обеспечивают нормальный обмен углеводов.

Симптоматическая терапия направлена на устранение или ослабление отдельных симптомов заболевания (например, применение обезболивающих средств при головной боли, употребление слабительных при запорах или вяжущих средств при диарее).

Лекарственные препараты, устраняющие отдельные признаки болезни, называют симптоматическими средствами. Их лечебное действие основано лишь на ослаблении какого-либо симптома болезни, при этом основной механизм её развития сохраняется. Именно поэтому лечебная ценность симптоматических лекарственных препаратов хотя и несомненна, но не столь существенна.

Профилактическую терапию проводят для предупреждения заболевания (вакцины, сыворотки, противовирусные средства, антисептики, дезинфицирующие препараты).

Стратегия ФТ состоит в устранении или ослаблении действия причин и механизмов развития болезни, а также стимуляции естественных защитных механизмов компенсации и выздоровления. Наиболее быстрое и полное выздоровление достигают при одновременном применении лекарственных препаратов, устраняющих причину болезни и подавляющих механизмы её развития (патогенез), и средств, стимулирующих защитные механизмы организма, поэтому врач иногда вполне оправданно стремится к одновременному назначению нескольких ЛС.

Эффективность ФТ повышается при её назначении в комплексе с определённым режимом отдыха или активности, соответствующей диетой, подходящими физиотерапевтическими процедурами. Кроме того, она может дополнять хирургические методы лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ФК изучает особенности поступления препарата в организм в зависимости от пути введения, всасывание и биологическую усвояемость, связь с белками плазмы крови, а также распределение и элиминацию ЛС и их метаболитов из организма. Другими словами, ФК позволяет оценить динамику пребывания ЛС и его метаболитов в организме (рис. 2) и отвечает на вопрос: «Что организм делает с лекарством?» Для ФК важны исследования фармакологических процессов у здоровых и больных пациентов.

Знание ФК ЛС предоставляет возможность осуществлять индивидуальный подбор лекарственной терапии конкретному больному, исходя из состояния поражённых патологическим процессом и интактных органов и систем.

Данные ФК позволяют определить дозу, оптимальный путь введения, режим применения препарата и длительность лечения.

Регулярный контроль содержания препаратов в биологических средах (лекарственный мониторинг) позволяет своевременно вносить необходимые коррективы в схему лечения.

Изучение ФК имеет особое значение в случаях неэффективного лечения или плохой переносимости ЛС.

Фармакокинетические исследования необходимы при проведении ФТ у пациентов с заболеваниями печени и почек, а также при назначении комбинированного лекарственного лечения.

OǞTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA -1979- MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Без фармакокинетических исследований нельзя обойтись при разработке новых ЛС и их ЛФ, а также при экспериментальных и клинических испытаниях новых лекарственных препаратов.

Особенности введения лекарственных средств в организм

В организм ЛС можно ввести различными путями: через ЖКТ (через рот, в прямую кишку), кожу, инъекционно (в мышцу, вену и др.), ингаляторно и др. Путь введения во многом определяет возможность достижения ЛС места действия; от него зависит эффективность и безопасность препарата.

Традиционно выделяют энтеральный и парентеральный пути введения ЛС в организм.

Энтеральный путь введения

В этом случае ЛС вводят через ЖКТ. Этот путь очень удобен, так как пациент может осуществлять введение самостоятельно, без помощи медицинского персонала. Он сравнительно безопасен (отсутствует риск инфицирования и развития местных осложнений, например, образование инфильтратов, возникновение боли). При энтеральном способе введения ЛС могут оказывать не только резорбтивное, но и местное действие (например, в кишечнике). Последнее характерно для некоторых сульфаниламидов и противоглистных средств (пиперазина адипат, пирантел).

Энтеральное введение можно осуществлять разными способами.

Приём внутрь (через рот - per os). С помощью этого способа введения назначают лекарственные препараты для оказания резорбтивного воздействия или создания в ЖКТ высоких концентраций фармакологически активных компонентов, входящих в их состав. В первом случае ЛС должно хорошо всасываться в желудке или кишечнике, а во втором - наоборот, плохо.

Среди недостатков приёма внутрь следует выделить относительно медленное развитие терапевтического эффекта, достаточно большое различие в скорости и полноте всасывания, невозможность применения при рвоте и бессознательном состоянии пациента препаратов, оказывающих раздражающее действие на ЖКТ.

Приём внутрь используют для введения различных ЛФ: растворов, гелей, суспензий, порошков, таблеток, капсул, драже и пилюль. Раздражающее действие некоторых ЛС устраняют с помощью покрытия таблеток плёнками, обеспечивающими всасывание препарата в определённой среде. Для пролонгирования эффекта применяют таблетки с многослойными оболочками. Следует помнить, что некоторые капсулы и таблетки при приёме в положении лёжа могут задерживаться в пищеводе и вызывать язвенное поражение его стенок. Особенно это касается пожилых людей, у которых перистальтика ЖКТ нарушена. В таком случае рекомендуют запивать ЛС большим количеством воды.

Для приёма внутрь существуют специальные ЛФ, обеспечивающие постепенное замедленное высвобождение действующего вещества с постоянной скоростью в течение длительного времени и пролонгированный терапевтический эффект. Ретардные ЛФ при отсутствии разделительной полоски не подлежат дроблению, так как при этом утрачиваются свойства ЛС. С помощью различных технологий ретардирования созданы четыре ЛФ пролонгированного действия.

Сублингвально назначают, например, нитроглицерин (для купирования приступов стенокардии), нифедипин (при гипертоническом кризе) или бупренорфин (обезболивающее средство). Препараты обычно держат под языком до полного рассасывания. При частом использовании этого метода может возникнуть раздражение слизистой оболочки ротовой полости.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Разновидностью приёма ЛС через рот считают буккальный способ. Так употребляют ЛС, выпускаемые в виде полимерных плёнок (нитроглицерин или тринитролонг[♠]). Последние «приклеивают» к десне или щеке. Их расплавление под действием слюны создаёт условия для постепенного высвобождения фармакологически активного вещества (например, нитроглицерина в тринитролонге*), его всасывания и создания в системном кровотоке терапевтических концентраций в течение определённого времени.

Ректальный способ (введение в прямую кишку). Многие ЛС хорошо всасываются с поверхности слизистой оболочки прямой кишки, имеющей густую сеть кровеносных и лимфатических сосудов. Минуя печень, через геморроидальные вены в нижнем отделе прямой кишки они попадают в системный кровоток.

Ректальный способ введения позволяет избежать раздражающего действия лекарств на желудок и тонкую кишку. Он также приемлем и при невозможности приёма препарата внутрь. ЛС назначают ректально в форме свечей или в виде жидкостей с помощью клизм. При этом они оказывают как местный, так и резорбтивный эффект.

Парентеральный путь введения

Парентеральный путь - введение ЛС в организм, минуя ЖКТ.

Различают следующие виды парентерального введения ЛС.

Внутривенное введение обеспечивает быстрое возникновение лечебного эффекта, позволяет сразу остановиться при развитии

Способы внутривенного введения инъекционных растворов

Болюсное введение (от греч. bolos - комок) - быстрое внутривенное введение препарата в течение 3-6 мин. Дозу введённого ЛС обозначают в миллиграммах препарата либо в миллилитрах раствора определённой концентрации.

Инфузионное введение (обычно внутривенное, но иногда - внутриаартериальное или внутрикоронарное) проводят с определённой скоростью, причём дозу рассчитывают количественно (например, мл/мин, мкг/мин, мкг/[кг×мин]) либо менее точно (в виде количества капель раствора, вводимых в 1 мин). Для более точной продолжительной инфузии предпочтительно, а в ряде случаев, - строго обязательно (например, внутривенное введение нитропруссиды натрия) использовать специальные шприцы-дозаторы, системы для инфузии микроколичеств препарата, специальные соединительные трубки для предупреждения потери ЛС в системе вследствие его адсорбции на стенках трубок (например, при введении нитроглицерина).

Комбинированное внутривенное введение позволяет быстро достичь постоянной терапевтической концентрации препарата в крови. Например, внутривенно вводят болюс и сразу же начинают поддерживающую внутривенную инфузию или регулярное внутримышечное введение того же ЛС (например, лидокаина) через определённые интервалы времени.

При осуществлении внутривенного введения следует убедиться в том, что игла находится в вене: проникновение ЛС в околососудное пространство может привести к раздражению или некрозу тканей. Некоторые ЛС, особенно при длительном применении, оказывают раздражающее действие на стенки вен, что может сопровождаться развитием тромбофлебита и

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

венозного тромбоза. При внутривенном введении существует опасность инфицирования вирусами гепатита В, С и ВИЧ.

Лекарственные вещества в зависимости от клинической ситуации и особенностей ФК препарата вводят в вену с разной скоростью. Например, если нужно быстро создать в крови терапевтическую концентрацию ЛС, подверженного интенсивному метаболизму или связыванию с белками, используют быстрое (болюсное) введение (верапамил, лидокаин и др.). Если существует опасность передозировки при быстром введении и высок риск развития нежелательных и токсических эффектов (сердечные гликозиды, прокаинамид), препарат вводят медленно и в разведении (с изотоническими растворами декстрозы или натрия хлорида). Для создания и поддержания терапевтических концентраций в крови на протяжении определённого времени (несколько часов) применяют капельное введение ЛС с помощью систем для переливания крови (аминофиллин, глюкокортикоиды и др.).

Внутримышечное введение - один из самых частых способов парентерального введения ЛС, обеспечивающий быстрое наступление эффекта (в течение 10-30 мин). Внутримышечно вводят депо-препараты, масляные растворы и некоторые ЛС, обладающие умеренным местным и раздражающим действием. Нецелесообразно вводить однократно более 10 мл препарата и выполнять инъекции вблизи нервных волокон. Внутримышечное введение сопровождается местной болезненностью; нередко в месте введения развиваются абсцессы. Опасно проникновение иглы в кровеносный сосуд.

Подкожное введение. По сравнению с внутримышечной инъекцией, при этом способе лечебный эффект развивается медленнее, но сохраняется более длительно. Его нецелесообразно применять при шоковом состоянии, когда вследствие недостаточности периферического кровообращения всасывание ЛС минимально.

В последнее время весьма распространён метод подкожной имплантации некоторых ЛС, обеспечивающий длительное лечебное воздействие (дисульфирам - для лечения алкоголизма, налтрексон - для лечения наркоманий, некоторые другие препараты).

Ингаляционное введение - способ применения ЛС, выпускаемых в виде аэрозолей (сальбутамол и другие β_2 -адреномиметики) и порошков (кромоглициевая кислота). Кроме того, ингаляционно применяют летучие (эфир для наркоза, хлороформ) или газообразные (циклопропан) анестетики. Этот способ введения обеспечивает как местное β_2 -адреномиметики), так и системное (средства для наркоза) действие. Ингаляционно не вводят ЛС, обладающие раздражающими свойствами. Необходимо помнить, что в результате ингаляции препарат сразу поступает через лёгочные вены в левые отделы сердца, что создаёт условия для развития кардиотоксического эффекта.

Ингаляционное введение ЛС позволяет ускорить всасывание и обеспечить избирательность действия на дыхательную систему.

Достижение того или иного результата зависит от степени проникновения ЛС в бронхиальное дерево (бронхи, бронхиолы, альвеолы). При ингаляционном введении всасывание усилится, если частицы препарата будут проникать в его самые дистальные отделы, т.е. в альвеолы, где абсорбция происходит через тонкие стенки и на большей площади. Например, нитроглицерин при ингаляционном введении поступает непосредственно в системный кровоток (в отличие от энтерального способа введения).

Для достижения избирательного действия ЛС на дыхательную систему, например при лечении БА, необходимо распределение основной массы препарата в бронхах среднего и мелкого калибра. Вероятность возникновения системных эффектов зависит от количества вещества, попавшего в общий кровоток.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Небулайзеры - устройства, которые функционируют посредством пропускания мощной струи воздуха или кислорода под давлением через раствор препарата, либо за счёт ультразвуковой вибрации последнего. В обоих случаях образуется мелкая аэрозольная взвесь частиц ЛС, и больной вдыхает её через мундштук или лицевую маску. Доза препарата доставляется в течение 10- 15 мин, пока пациент нормально дышит. Небулайзеры оказывают максимальный терапевтический эффект при наилучшем соотношении местного и системного воздействия. Препарат максимально поступает в дыхательные пути, не требуется дополнительного усилия для вдоха. Возможно введение ЛС детям с первых дней жизни и пациентам с различной степенью тяжести заболевания. Кроме того, небулайзеры можно применять как в стационарах, так и на дому.

Ингаляционным путём нельзя вводить раздражающие ЛС. При использовании газообразных веществ прекращение ингаляции приводит к быстрому прекращению их действия.

Местное применение - нанесение ЛС на поверхность кожи или слизистых оболочек для получения эффектов в месте аппликации. При нанесении на слизистые оболочки носа, глаз и кожу (например, пластыри, содержащие нитроглицерин) активные компоненты многих препаратов подвергаются всасыванию и оказывают системное действие. При этом эффекты могут быть желательными (профилактика приступов стенокардии с помощью нитроглицериновых пластырей) и нежелательными (побочные эффекты глюкокортикоидов, вводимых ингаляционно).

Другие способы введения. Иногда для непосредственного действия на ЦНС ЛС вводят в субарахноидальное пространство. Так осуществляют спинномозговую анестезию, вводят антибактериальные препараты при менингите. Для переноса ЛС с поверхности кожи в ткани, расположенные глубоко, используют метод электро- или фонофореза.

Информация для медицинского работника.

- **При любом способе введения ЛС медицинский персонал обязан информировать пациента о:**
 - **названии и назначении ЛС;**
 - **возможных побочных действиях;**
 - **сроках и признаках наступления эффекта применяемого ЛС;**
 - **способе применения ЛС.**
- **Прежде чем дать пациенту ЛС:**
 - **внимательно прочитайте лист назначения;**
 - **убедитесь в том, что перед вами тот пациент, фамилия которого указана в листе назначения;**
 - **проверьте название ЛС, его дозу, способ применения, соответствие этикетки на упаковке назначению врача.**
- **Будьте особенно внимательны при выполнении назначений пациентам с одинаковыми фамилиями и (или) получающим одинаковые ЛС.**
- **Никогда не давайте пациенту ЛС при отсутствии упаковки.**
- **Пациент имеет право знать название, назначение и дозу ЛС.**
- **Ему нужно сообщить, чем запивать ЛС.**

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

- ***Пациент должен быть проинформирован об особенностях взаимодействия принимаемого ЛС с пищей. Разжёвывание таблеток и других твёрдых ЛВ изменяет действие препарата.***

Любое ЛС, покупаемое в аптеке, сопровождает специальная инструкция по применению. Между тем соблюдение (несоблюдение) правил приёма может оказывать большое, а иногда и решающее влияние на действие препарата. Например, при приёме внутрь пища, желудочный сок, пищеварительные ферменты и жёлчь, которые выделяются в процессе переваривания, могут взаимодействовать с ЛС и изменить его свойства. Именно поэтому имеет значение связь приёма лекарства с приёмом пищи: натощак, во время или после еды.

Через 4 ч после или за 30 мин до следующего приёма пищи (натощак) желудок пуст, количество пищеварительного сока в нём минимально (несколько столовых ложек). Желудочный сок (продукт, выделяемый железами желудка в процессе пищеварения) в это время содержит мало соляной кислоты. С приближением завтрака, обеда или ужина количество желудочного сока и соляной кислоты в нём возрастает, а с первыми порциями пищи их выделение становится особенно обильным. По мере поступления пищи в желудок кислотность желудочного сока снижается в результате нейтрализации пищей (особенно при употреблении яиц или молока). В течение 1-2 ч после еды она снова возрастает, поскольку желудок к этому времени освобождается от пищи, а выделение сока ещё продолжается. Особенно выраженную вторичную кислотность обнаруживают после употребления жирного жареного мяса или чёрного хлеба. Кроме того, при приёме жирной пищи её выход из желудка задерживается и иногда происходит заброс панкреатического сока, вырабатываемого поджелудочной железой, из кишечника в желудок (рефлюкс).

Пища, перемешанная с желудочным соком, переходит в начальный отдел тонкой кишки - двенадцатиперстную кишку. Туда же начинает поступать жёлчь, вырабатываемая печенью, и панкреатический сок, выделяемый поджелудочной железой. Благодаря содержанию большого количества пищеварительных ферментов в панкреатическом соке и биологически активных веществ в жёлчи начинается активный процесс переваривания пищи. В отличие от панкреатического сока жёлчь выделяется постоянно (в том числе между приёмами пищи). Её избыточное количество поступает в жёлчный пузырь, где создаётся резерв для нужд организма. Если в инструкции или назначениях врача отсутствуют указания, ЛС лучше принимать натощак (за 30 мин до приёма пищи), так как взаимодействие с пищей и пищеварительными соками может нарушить механизм всасывания или привести к изменению свойств препарата.

Натощак принимают:

- все настойки, настои, отвары и им подобные препараты, изготовленные из растительного сырья, так как они содержат действующие вещества, некоторые из которых под действием соляной кислоты желудка могут перевариваться и переходить в неактивные формы; кроме того, в присутствии пищи может нарушаться всасывание отдельных компонентов таких препаратов и, как следствие, возникать недостаточный или ис- кажённый эффект;
- все препараты кальция (например, кальция хлорид), оказывающие выраженное раздражающее действие; кальций, связываясь с жирными и другими кислотами, образует нерастворимые соединения; во избежание раздражающего действия лучше запивать такие ЛС молоком, киселём или рисовым отваром;

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

- ЛС, всасывающиеся с пищей, но по каким-то причинам оказывающие неблагоприятное воздействие на пищеварение или расслабляющие гладкую мускулатуру (например, дротаверин - средство, устраняющее или ослабляющее спазмы гладкой мускулатуры);
- тетрациклин (нельзя запивать его и другие тетрациклиновые антибиотики молоком, так как препараты связываются с кальцием).

Во время приёма пищи или сразу после него принимают все поливитаминные препараты. После еды лучше принимать препараты, раздражающие слизистую оболочку желудка (индометацин, ацетилсалициловая кислота, гормональные средства, метронидазол, резерпин и др.).

Особую группу составляют ЛС, которые должны действовать непосредственно на желудок или процесс пищеварения. Так, препараты, снижающие кислотность желудочного сока (антациды), а также средства, ослабляющие раздражающее воздействие пищи на больной желудок и предупреждающие обильное выделение желудочного сока, принимают обычно за 30 мин до приёма пищи. За 10-15 мин до еды рекомендовано принимать средства, стимулирующие секрецию пищеварительных желёз (горечи), и желчегонные препараты.

Заменители желудочного сока принимают вместе с пищей, а заменители жёлчи (например, аллохол) - в конце или сразу после еды. Препараты, содержащие пищеварительные ферменты и способствующие перевариванию пищи (например, панкреатин), принимают обычно до, во время или сразу после еды. Средства, подавляющие выделение соляной кислоты (например, циметидин) следует принимать сразу или вскоре после приёма пищи, иначе они блокируют пищеварение на самой ранней стадии.

Не только присутствие пищевых масс в желудке и кишечнике влияет на всасывание ЛС. Состав пищи тоже может изменять этот процесс. Например, при употреблении пищи, богатой жирами, увеличивается концентрация витамина А в крови (возрастает скорость и полнота его всасывания в кишечнике). Молоко способствует усилению всасывания витамина D, избыток которого опасен, в первую очередь, для ЦНС. При преимущественно белковом питании или употреблении маринованных, кислых и солёных продуктов ухудшается всасывание противотуберкулёзного средства изониазида, а при безбелковом, наоборот, - улучшается.

Информация для пациента

Кроме техники приёма (введения), необходимо уточнить, знает ли пациент:

- цель приёма назначенного ЛС;
- ожидаемый эффект и возможные побочные действия;
- как поступить при возникновении побочных явлений;
- способ и время приёма;
- чем запивать ЛС;
- о необходимости исключения из рациона каких-либо продуктов во время лечения;
- о необходимости исключения алкоголя;
- предполагаемую продолжительность лечения;
- последствия несоблюдения схемы лечения;
- о влиянии применения других ЛС в дополнение к существующей схеме (особенно важно - при самостоятельном приёме пациентом препаратов, которые ему не были назначены).

Если пациент не имеет всей необходимой информации, это может привести к несоблюдению режима приёма (введения) ЛС. Больные, страдающие хроническими заболеваниями, часто забывают о необходимости постоянного применения одного или нескольких ЛС.

Биотрансформация (метаболизм) лекарственных средств

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Биотрансформация - комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), способные элиминироваться из организма

Выделяют два основных вида превращения ЛС:

- метаболическую трансформацию;
- конъюгацию.

Метаболическая трансформация - это превращение веществ в результате окисления, восстановления, гидролиза.

Конъюгация - это бисинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к ЛВ, или его метаболитам ряда химических групп или молекул эндогенных соединений.

Метаболизм ЛС включает комплекс химических превращений в организме, подготавливающих выведение препарата и осуществ- ляемый в двух направлениях:

- уменьшение растворимости ЛС в липидах;
- уменьшение биологической активности лекарственного препарата.

Метаболизм ЛС может происходить во всех тканях и жидких средах организма. Наиболее выраженные процессы разрушения веществ происходят в полостях и слизистых оболочках желудка и кишечника.

Основные места и способы метаболизма лекарственных и токсических веществ в организме

Печень - основной орган, в котором происходит метаболизм ЛС. Кроме того, отдельные вещества могут подвергаться биотрансформации в почках (например, имипенем), плазме крови и других тканях (например, в стенке кишечника).

Экскреция лекарственных средств

Экскреция - выведение ЛС из организма.

ЛС экскретируются из организма после частичного или полного превращения в водорастворимые метаболиты; некоторые препараты выводятся в неизменном виде. Наиболее частый путь экскреции препаратов - с мочой. Другие пути элиминации лекарств - с жёлчью, выдыхаемым воздухом, слюной, потом, молоком, слезой и фекалиями.

Выведение веществ в значительной степени зависит от процесса их реабсорбции (обратное всасывание) в почечных канальцах.

Лекарственные средства реабсорбируются главным образом путем простой диффузии.

Почечная экскреция зависит от величины почечного клиренса, концентрации препарата в крови, а также от степени его связывания с белком.

Экскреция ЛС через кишечник. Через кишечник экскретируются два вида ЛС.

- Нерастворимые в липидах или ионизированные при рН кишечника молекулы, которые не абсорбируются через его слизистую оболочку и выделяются в неизменном виде либо перед выделением образуют комплексы с жёлчью, присутствующей в просвете кишечника (например, анионообменные смолы колестерамин, колестипол).
- Неионизированные молекулы (например, дигоксин), полярные вещества с молекулярной массой более 300 (например, гормоны, антидепрессанты, эритромицин), растворимые в воде. Многие ЛС и их метаболиты, попадая с жёлчью в ЖКТ, затем реабсорбируются и позже выделяются с мочой, что приводит к более длительному поддержанию их концентрации в крови. Препарат может попасть с жёлчью в жёлчный пузырь и задержаться в нём.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Экскреция со слюной. ЛС, экскретируемые со слюной, попадают в ротовую полость и обычно проглатываются, как и препараты, принятые внутрь. Слюна представляет смесь секретов околоушных, подчелюстных, подъязычных и других желёз, несколько различающихся по составу белков.

В отдельных случаях существует корреляция между концентрациями препарата, не связанного с белком, в крови и слюне. При быстром внутривенном введении прокаинамида его содержание в слюне сначала выше, чем в плазме, а затем постепенно изменяется. Концентрация препарата в слюне обычно не отражает таковую в плазме крови.

Экскреция через лёгкие касается не только летучих анестетиков, но в других случаях (например, в отношении сердечно-сосудистых препаратов) её значение невелико.

Экскреция с грудным молоком. Лекарственные вещества, содержащиеся в плазме крови кормящей матери, могут в небольших количествах экскретироваться с молоком и оказывать нежелательное влияние на грудного ребёнка. Грудное молоко отличается большей кислотностью, чем плазма крови. ЛС со свойствами оснований в большей степени ионизируются и накапливаются в нём, так же как и препараты с хорошей растворимостью в липидах. Количество средства, связанного с белками грудного молока, обычно в два раза меньше такового, связанного с белками плазмы. Необходимо учитывать, что новорождённого иногда докармливают коровьим молоком, в котором могут присутствовать антибиотики (бензилпенициллин и др.), способные вызвать аллергические реакции у ребёнка.

Кормящей матери противопоказан приём следующих сердечно-сосудистых препаратов: антикоагулянта непрямого действия фениндиона, антиаритмического средства амиодарона, ацетилсалициловой кислоты (при длительном приёме), β -адреноблокатора соталола (большинство других β -адреноблокаторов безопасны), мочегонных средств (некоторые подавляют лактацию) и глюкокортикоидов (например, при приёме преднизолона в дозе 10 мг/сут и более возможно развитие надпочечниковой недостаточности, но заместительная терапия безопасна).

Факторы, количественно и качественно изменяющие эффект лекарственных средств

- Физиологические факторы:
 - возраст - дети часто более чувствительны к изменениям водного, электролитного обмена и кислотно-щелочного баланса, вызываемым ЛС; пожилые больные могут необычно реагировать из-за нарушений распределения, инактивации и выведения препарата вследствие возрастных анатомических и физиологических изменений в организме, а также из-за сопутствующих заболеваний;
 - пол - женщины (особенно во время беременности) могут быть более чувствительны к ЛС;
 - хронестезия - циклические изменения чувствительности биологических систем организма к ЛС (циркадианные изменения - в течение суток; циркатригентантные - в течение месяца; цирканнуальные - в течение года);
- Особенности индивидуальной ФКинетики ЛС.
- Время введения ЛС в зависимости от приёма и характера пищи, влияния факторов внешней среды.
- Генетические факторы, влияющие на биологическую усвояемость и эффективность ЛС.
- Лекарственное взаимодействие при приёме нескольких препаратов.
- Сопутствующие патологические изменения в органах (печень, почки, ЖКТ).
- Чувствительность больного к ЛС.
- Приверженность больного лечению.

Иллюстративный материал: электронные слайды

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

- Что такое ЛС и лекарственное вещество?
- Принципы классификации ЛС.
- Основные виды лекарственного лечения.
- Какое значение имеет ЖК в лечении заболеваний внутренних органов?
- От чего зависит путь введения ЛС?
- Что такое абсорбция? Виды абсорбции.
- Перечислите факторы, влияющие на абсорбцию ЛС.
- Пути распределения ЛС в организме.
- Перечислите основные пути экскреции, приведите примеры.
- Перечислите основные фармакокинетические параметры.

ОҢТҮСТІК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

ЛЕКЦИЯ № 2: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ

Цель: Ознакомить студентов со средствами лечения различных видов пневмоний.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Под внебольничной пневмонией (ВП) понимают пневмонию, приобретенную вне стационара или развившуюся в течение первых 48 ч после госпитализации в лечебное учреждение. Заболеваемость внебольничной пневмонией составляет 10-12‰ и значительно увеличивается у больных преклонного возраста. Летальность колеблется от 1-3% в молодом и среднем возрасте до 15-20% в пожилом и старческом возрасте. Этиология и препараты выбора для лечения внебольничных пневмоний представлены в табл. 6.1.

Учитывая сложности микробиологической диагностики пневмоний, к которым относятся отсутствие мокроты, трудности определения внутриклеточных возбудителей, наличие исходной колонизации дыхательных путей, возможность приема антибактериального средства до момента выявления возбудителя, длительность получения микробиологических результатов возникает необходимость в осуществлении эмпирической антибактериальной терапии.

На сегодняшний день нет убедительных данных, которые позволили бы говорить об очевидном превосходстве одного класса антибиотиков над другим. В этой связи особое значение приобретает выполнение следующих правил антимикробной химиотерапии ВП (Страчунский Л. С., 2005):

- следует применять наиболее активные препараты и с лучшей биодоступностью в группе (например, амоксициллин, амоксициллин/

Таблица 6.1. Этиология и препараты выбора для лечения внебольничных пневмоний

Возбудитель	Особенность		Частота выявления, %	Препараты выбора
Пневмококк (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	Наиболее частый возбудитель среди всех возрастных групп, в том числе в организованных коллективах; первое место по летальности		30–50	Для чувствительных штаммов: бензилпенициллин, ампициллин Для пенициллинрезистентных штаммов (PRP): бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, ванкомицин
Микоплазма (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>)	Часто в тесно взаимодействующем коллективе (школьники, военнослужащие; пожилые люди, проживающие в домах престарелых)	До 35 лет	20–50	Макролиды, респираторные фторхинолоны, доксициклин
		После 35 лет	1–9	
		После 60 лет	1–3	
Гемофильная палочка (<i>Haemophilus influenzae</i>)	При ХОБЛ, хроническом бронхите, курении; у пациентов, проживающих в домах престарелых		3–10	Для чувствительных штаммов: ампициллин Для резистентных штаммов: защищенные ампициллин, цефалоспорины II–III поколения
Легионелла (<i>Legionella pneumophila</i>)	При контакте с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды; обычно тяжелое течение (второе место по летальности)		2–10	Макролиды, респираторные фторхинолоны

Окончание таблицы 6.1

Хламидии (<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>)	Часто в тесно взаимодействующем коллективе (школьники, военнослужащие; пожилые люди, проживающие в домах престарелых); как правило, нетяжелое течение	5–15	Макролиды, респираторные фторхинолоны, доксициклин
Кишечная палочка (<i>Escherichia coli</i>), клебсиеллы (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	При наличии сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническая сердечная, почечная и печеночная недостаточность), алкоголизм	3–10	Для чувствительных штаммов: цефалоспорины III поколения Для резистентных штаммов: цефалоспорины IV, защищенные аминопенициллины, монобактамы, карбапенемы, аминогликозиды, фторхинолоны
Стафилококк (<i>Staph. aureus</i>)	После гриппа, в пожилом возрасте, при декомпенсированном сахарном диабете, при наркоманиях и гемодиализе	3–10	Для чувствительных штаммов: аминопенициллины Для резистентных штаммов, продуцирующих β-лактамазы: оксациллин, защищенные аминопенициллины, цефалоспорины I–II поколения, оксазолидиноны, стрептограммины Для метициллинрезистентных штаммов (MRSA): ванкомицин, фузидиевая кислота, оксазолидиноны, стрептограммины
Моракселла (<i>Moraxella catarrhalis</i>)	При хроническом бронхите, ХОБЛ, обструкции бронхальных путей, в пожилом возрасте	1–3	Для чувствительных штаммов: аминопенициллины Для резистентных штаммов: защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II–III поколения

клавуланат; кларитромицин, азитромицин; левофлоксацин, моксифлоксацин);

- применять антибиотики необходимо в высоких дозах (например, амоксициллин по 3 г/сут);

- при тяжелой ВП - комбинация β-лактама и макролида или монотерапия «респираторным» фторхинолоном.

Подобный подход к выбору антибиотика при лечении ВП закреплен, в частности, в согласительных рекомендациях Российского респираторного общества, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Эмпирическое лечение внебольничных пневмоний у амбулаторных больных (Чучалин А. Г. и др., 2003, в модификации Синопальникова А. И., 2005)

Характер заболевания	Возбудители	Лечение	
		препараты выбора	альтернативные препараты
Нетяжелые пневмонии у больных до 60 лет без сопутствующих заболеваний	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Амоксициллин внутрь или макролиды внутрь (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин, спирамицин). Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на «атипичную» этиологию пневмонии (<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>)	«Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин) внутрь
Пневмонии у больных старше 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , род <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) внутрь	«Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин) внутрь

Доксициклин применяется только при подозрении на пневмонию, вызванную *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydophila pneumoniae*. При ВП, вызванных пневмококком, использование данного антибиотика

нерационально, учитывая достаточно высокий уровень резистентности возбудителя к препарату (в РФ более 30%).

Во всех случаях следует отдавать предпочтение пероральному приему антибиотиков, а к назначению парентеральных лекарственных форм прибегают только при невозможности приема препарата пациентом внутрь. Через 3-5 суток оценивают эффективность проводимой антибактериальной терапии, и в случае ее адекватности лечение продолжают до 7-10 дней (при атипичной пневмонии - 14 сут). При этом рентгенологическая картина не может быть полноценным критерием для продления длительности терапии.

Показания к госпитализации при ВП определяются исходя из критериев тяжести состояния пациента в соответствии с классом риска исхода заболевания (табл. 6.3) или по шкале CRB-65.

Критерии оценки риска неблагоприятного исхода ВП (PORT, Fine M. J. et al., 1999)

Критерий	Баллы
Мужчины	Возраст в годах
Женщины	Возраст в годах – 10
Постоянное проживание в домах престарелых	+10
Сопутствующие заболевания	
Онкологические заболевания	+30
Патология печени	+20
Застойная сердечная недостаточность	+10
Цереброваскулярные заболевания	+10
Заболевания почек	+10
Данные физикального обследования	
Нарушения психики	+20
Дыхание >30 в 1 мин	+20
Систолическое АД <90 мм рт. ст.	+20
Температура тела < 35 °С или >40 °С	+15
Частота пульса >125 уд./мин	+10
Лабораторные данные	
рН <7,35	+30
Азот мочевины >7 ммоль/л или креатинин >176,7 мкмоль/л	+20
Натрий <130 мэкв/л	+20
Глюкоза >13,9 ммоль/л	+10
Гематокрит <30%	+10

Окончание

Критерий	Баллы
PO ₂ <60 мм рт. ст. (насыщение O ₂ <89%) при дыхании комнатным воздухом	+10
Плевральный выпот	+10

Таблица 6.3. Классы риска исхода ВП (Fine M. J. et al., 1997)

Класс риска	Баллы	Летальность, %	Место лечения
I	0	0,1	Амбулаторно
II	≤70	0,6	Амбулаторно
III	71–90	2,8	Стационар
IV	91–130	8,2	Стационар
V	>130	29,2	Стационар

Кроме того, показаниями к госпитализации больных с внебольничной пневмонией могут быть:

1. Пожилой возраст (старше 65 лет).
2. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в амбулаторных условиях.
3. Предпочтение пациента или членов его семьи.
4. Наличие хотя бы одного критерия тяжелого состояния (см. выше).
5. Сопутствующие заболевания (см. выше) и состояния:

OŇTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

- алкоголизм;
- иммунодефицит;
- лейкопения;
- гиперлейкоцитоз;
- аспирация;
- септический шок;
- деструкция легочной ткани.

6. Неудовлетворительные или особые социальные условия. Следует учитывать, что при решении вопроса о госпитализации

больного, помимо медицинского аспекта (степень тяжести пневмонии, обострение/декомпенсация сопутствующих заболеваний и др.) следует учитывать и ряд социальных факторов, например, невозможность или сложность ухода за больным (в домашних условиях, при на- хождении в организованных коллективах и т. п.).

В настоящее время при лечении ВП у госпитализированных пациентов доказана целесообразность возможно более раннего парентерального назначения антибиотиков (в первые 4-8 ч от момента

госпитализации). Изначальное пероральное применение антибактериальных препаратов допускается только при наличии пневмонии легкой степени тяжести (табл. 6.4).

Таблица 6.4. Эмпирическое лечение внебольничных пневмоний у госпитализированных больных (Чучалин А. Г. и др., 2003, в модификации А. И. Синопальникова, 2005)

Характер заболевания	Возбудители	Лечение	
		препараты выбора	альтернативные препараты
Нетяжелая пневмония (независимо от возраста)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , род <i>Enterobacteriaceae</i>	Бензилпенициллин (внутривенно, внутримышечно). Ампициллин (внутривенно, внутримышечно). Амоксициллин/клавуланат (внутривенно). Цефотаксим (внутривенно, внутримышечно). Цефтриаксон (внутривенно, внутримышечно)	«Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин). (внутривенно) Азитромицин (внутривенно)
Тяжелая пневмония (независимо от возраста)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , род <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат (внутривенно) + макролид (внутривенно) Цефотаксим + макролид (внутривенно) Цефтриаксон + макролид (внутривенно) Цефепим внутривенно + макролид (внутривенно)	«Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин) (внутривенно) «Ранние» фторхинолоны [ципрофлоксацин (внутривенно), офлоксацин (внутривенно)] + + цефалоспорины III поколения (внутривенно)

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Если при тяжелой пневмонии у госпитализированных больных с ВП есть подозрение на то, что заболевание вызвано *Pseudomonas aeruginosa*, препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, це- фоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/та- зобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем). Эти препараты можно применять в монотерапии или комбинации с аминогликозидами поколения.

При наличии деструкции легочной ткани, зачастую вызываемой золотистым стафилококком и клебсиеллами с присоединением анаэробов, возможно добавление метронидазола или клиндамицина.

При подозрении на аспирацию следует назначать амоксициллин/ клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пи- перациллин/тазобактам, карбапенемы.

Через 3-4 суток антибактериальной терапии (иногда дольше) при достижении клинического эффекта (1 - уменьшение выраженности интоксикации; 2 - уменьшение кашля, объема экспекторируемой мокроты, одышки; 3 - нормальная температура тела при двух ее последовательных измерениях с 8-часовым интервалом; 4 - нормальное количество лейкоцитов в периферической крови; 5 - отсутствие нарушений гастроинтестинальной абсорбции) может быть рассмотрен вопрос о переводе больного на пероральный прием антибиотика («ступенчатая терапия»). Ступенчатая терапия (первоначальное назначение препарата парентерально, с последующим переходом на энтеральный путь введения) дает следующие преимущества:

- повышение приверженности больного к лечению;
- уменьшение стоимости антибактериальной терапии;
- снижение риска постинъекционных и нозокомиальных инфекций;
- сокращение сроков пребывания больного в стационаре;
- улучшение качества жизни;
- облегчение условий работы медицинского персонала. Общая длительность лечения антибактериальной терапии у госпи- тализированных больных ВП составляет, как правило, 7-10 суток, а у больных с тяжелыми ВП - 10 суток. Если клинические и/или эпидемиологические данные свидетельствуют в пользу микоплазменной или хламидийной инфекции, продолжительность лечения должна составлять 14 суток. При ВП, вызванной *Staphylococcus aureus* или бактериями рода *Enterobacteriaceae*, длительность антибиотикотерапии составляет 14-21 суток, а при легионеллезной этиологии - 21 суток.

Иногда сроки антибактериальной терапии приходится определять индивидуально, например, при затяжном течении заболевания или осложненной пневмонии (деструкция, абсцедирование, эмпиема).

Возможные причины затяжного (прогрессирующего) течения пневмоний на фоне антибактериальной терапии:

- Неадекватная антибактериальная терапия.
- Локальная обструкция дыхательных путей (рак, аденома, мукоидная закупорка).
- Кистозный фиброз.
- Бронхоэктазии.
- Нарушения иммунитета.
- Формирование абсцесса легкого.
- Рецидивирующая аспирация (ахалазия, рак пищевода).
- Активизация туберкулезной инфекции.

Для принятия решения о завершении антибактериальной терапии пневмонии используют следующие критерии:

- Нормальная температура тела в течение не менее 2-3 суток.

OŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии			044-
Лекционный комплекс			

- Отсутствие интоксикации.
- Стабильность гемодинамики и отсутствие дыхательной недостаточности.
- Отсутствие гнойной мокроты.
- Отсутствие отрицательной рентгенологической динамики.
- Количество лейкоцитов в периферической крови менее $10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<80\%$, юных форм $<6\%$.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных и/или рентгенологических признаков заболевания не является показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. Как правило, эти признаки разрешаются самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии.

Клинические и лабораторные признаки, не являющиеся показанием к продолжению антибактериальной терапии или замене антибиотика (Чучалин А. Г. и др., 2004)

Клинические и лабораторные признаки	Примечание
Стойкий субфебрилитет (температура тела $37,0-37,5^\circ\text{C}$)	При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении (вегетативной дисфункции), медикаментозной лихорадки
Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме (инфильтрация, усиление рисунка)	Могут сохраняться в течение 1–2 месяцев после перенесенной внебольничной пневмонии
Сухой кашель	Может сохраняться в течение 1–2 месяцев после перенесенной внебольничной пневмонии, особенно у курильщиков и пациентов с ХОБЛ

Окончание таблицы

Клинические и лабораторные признаки	Примечание
Сохранение сухих хрипов при аускультации	Сухие хрипы могут сохраняться в течение 3–4 недель и более после перенесенной внебольничной пневмонии и отражать естественное течение заболевания (локальный пневмосклероз на месте фокуса воспаления)
Увеличение СОЭ	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции
Сохраняющаяся слабость, потливость	Проявления постинфекционной астении

Большое значение для эффективности проводимой антибактериальной терапии имеет резистентность микроорганизмов к используемым антибиотикам. Согласно результатам многоцентрового российского исследования ПеГАС-I, β -лактамы сохраняют высокую активность *in vitro* в отношении исследованной популяции *Streptococcus*

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

pneumoniae: нечувствительность (частота умеренно резистентных и резистентных штаммов) к амоксициллину и амоксициллин/клавуланату составляет 0,5%, к цефотаксиму и цефепиму - 2%, к бензилпенициллину - 9%. Устойчивость к макролидам (эритромицину, азитромицину, кларитромицину и др.) колеблется от 2 до 6%. Не выявлено резистентности к «респираторному» фторхинолону левофлоксацину. Самый высокий процент нечувствительных штаммов (27 и 33% соответственно) отмечен к тетрациклину и ко-тримоксазолу. Некоторые обобщенные сведения по резистентности возбудителей пневмоний приведены в табл. 6.5 и 6.6.

Таблица 6.5. Резистентность возбудителей пневмоний

Резистентный штамм	Частота выявления, %	Группа антибиотиков	Механизм резистентности
<i>Streptococcus pneumoniae</i> пенициллинрезистентный (PRP)	10	β-лактамы, ассоциированная резистентность к макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолам и др.	Нарушение функции пенициллин-связывающих белков

Окончание табл. 6.5

Резистентный штамм	Частота выявления, %	Группа антибиотиков	Механизм резистентности
<i>Streptococcus pneumoniae</i> эритромицинрезистентный	2–12	Эритромицин	Не связан с выработкой β-лактамаз
<i>Haemophilus influenzae</i>	20	β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины I)	Выработка β-лактамаз
	4,7	Аминопенициллины	
	50	Эритромицин	Не связан с выработкой β-лактамаз
	5	Тетрациклины	
	29,8	Ко-тримоксазолы	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	До 75%	β-лактамы	Выработка β-лактамаз
	До 8%	Ампициллин, эритромицин	Не связан с выработкой β-лактамаз
<i>Staphylococcus aureus</i>	До 75%	Пенициллины	Выработка β-лактамаз
	До 10%	Метициллин, макролиды	Не связан с выработкой β-лактамаз, нарушение функции пенициллин-связывающих белков
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	99%	Аминопенициллины	Выработка β-лактамаз
	До 5%	Цефалоспорины	

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Таблица 6.6. Уровни резистентности *Streptococcus pneumoniae* к бензилпенициллину и препараты выбора

Чувствительность	МПК, мкг/мл	Препараты
Чувствительные	0,06	Бензилпенициллин или аминопенициллины
Промежуточная резистентность	0,1–1	Высокие дозы бензилпенициллина (или аминопенициллинов) или цефотаксим (или цефтриаксон)

Окончание табл. 6.6

Чувствительность	МПК, мкг/мл	Препараты
Высокая резистентность	>2	Цефалоспорины (IV поколение), карбапенемы, респираторные фторхинолоны, ванкомицин

Примечание: МПК - минимальная подавляющая концентрация.

6.2. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГОСПИТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Госпитальная (нозокомиальная, внутрибольничная) пневмония (ГП) - бронхолегочная инфекция, развившаяся через 48 ч после госпитализации при условии, что в течение первых двух суток не имелось ни клинических, ни рентгенологических признаков пневмонии.

Клинические классы госпитальных пневмоний

Госпитальная пневмония, развившаяся в отделении общего профиля:

- Ранняя - до 5 дней госпитализации.
- Поздняя - после 5 дней госпитализации.

Госпитальная пневмония, развившаяся в отделении интенсивной терапии и реанимации, ассоциированная с ИВЛ (вентилятор-ассоциированная пневмония, ВАП):

- Ранняя ВАП: ≤ 4 суток после ИВЛ.
- Поздняя ВАП: >4 суток после ИВЛ

С учетом особенностей профиля лечебного отделения и факторов риска ГП могут быть разделены следующим образом:

1. Пневмонии, развившиеся у пациентов в отделении общего профиля без факторов риска или ранние ВАП, развившиеся в ОРИТ.

Возбудители: *Streptococcus pneumoniae*, род *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, реже *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (преимущественно метициллинчувствительный, MSSA).

2. Пневмонии, развившиеся у пациентов в отделении общего профиля при наличии факторов риска или поздние ВАП, развившиеся в отделении интенсивной терапии и реанимации ОРИТ.

Возбудители: род *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, реже *Staphylococcus aureus* (преимущественно метициллинрезистентный, MRSA).

Госпитальные пневмонии отличаются от внебольничных в первую очередь тем, что вызываются грамотрицательными микроорганизмами (*Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*, род *Enterobacteriaceae*), а также *Staphylococcus aureus* (табл. 6.7). Почти в 50% случаев выявляется сразу несколько микроорганизмов.

Таблица 6.7. Этиология госпитальных пневмоний

Возбудитель	Частота выявления, %	Предрасполагающие факторы
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25–35	Длительная госпитализация, продолжительная ИВЛ, лечение глюкокортикоидами, предшествующая антибактериальная терапия, бронхоэктазы
Энтеробактерии (прежде всего <i>Klebsiella pneumoniae</i> и <i>Enterobacter sp.</i>)	25–35	Алкоголизм, мужской пол, пожилой возраст
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA и MRSA)	15–35	Сахарный диабет, кома, черепно-мозговая травма, почечная недостаточность, длительная госпитализация, предшествующая антибактериальная терапия, «внутривенные» наркоманы, грипп
Анаэробы (в ассоциациях)	10–30	Аспирация, недавние торакоабдоминальные операции
<i>Haemophilus influenzae</i>	10–20	Хронические обструктивные заболевания легких, госпитализация менее 1 недели
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (особенно PRP)	10–20	Госпитализация менее 1 недели, предшествующая госпитализация, предшествующая терапия β-лактамами

Примечание: PRP - пенициллинрезистентный *Streptococcus pneumoniae*; MSSA - метициллин чувствительный *Staphylococcus aureus*; MRSA - метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*.

Госпитальные пневмонии протекают тяжелее по сравнению с внебольничными и чаще дают летальные исходы. Летальность при ГП достигает 30%, а при инфицировании синегнойной палочкой - до 70%.

Факторами риска развития госпитальной пневмонии являются:

- пожилой возраст;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- тяжелые сопутствующие заболевания;
- нарушения сознания;
- аспирация;
- эндотрахеальная интубация.

Кроме того, частота развития госпитальных пневмоний может увеличиваться при назначении седативных и снотворных средств (повышение риска аспирации), применении глюкокортикоидов (формирование иммуносупрессии), использовании H₂-гистаминоблокаторов и антацидов (возрастание микробной колонизации желудка).

Рекомендации по эмпирической терапии госпитальных пневмоний представлены в табл. 6.8.

Таблица 6.8. Эмпирическое лечение госпитальных пневмоний

Вид пневмонии	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Пневмонии, развившиеся у пациентов в отделении общего профиля без факторов риска или ранние ВАП, развившиеся в отделении интенсивной терапии и реанимации	Амоксициллин/клавулат (внутривенно). Сультамициллин (внутривенно, внутримышечно). Цефотаксим (внутривенно, внутримышечно). Цефтриаксон (внутривенно, внутримышечно). Цефуроксим (внутривенно, внутримышечно)	Моксифлоксацин (внутривенно). Левифлоксацин (внутривенно). Цефепим (внутривенно) + Амикацин (внутривенно). Цефепим (внутривенно) + Гентамицин (внутривенно)
Пневмонии, развившиеся у пациентов в отделении общего профиля при наличии факторов риска или поздние ВАП, развившиеся в отделении интенсивной терапии и реанимации*	Имипенем (внутривенно). Цефтазидим (внутривенно). Цефоперазон (внутривенно). Цефепим (внутривенно). Меропенем (внутривенно) + Амикацин (внутривенно) ± Ванкомицин (внутривенно)	Азтреонам (внутривенно, внутримышечно). Моксифлоксацин (внутривенно). Левифлоксацин (внутривенно). Пиперацillin/тазобактам (внутривенно) + Амикацин (или гентамицин (внутривенно)). Тикациллин/клавулат (внутривенно) + Амикацин (или гентамицин (внутривенно))

Примечание: * - высокий риск инфицирования полирезистентными возбудителями.

Следует учитывать, что рекомендации по эмпирической терапии ГП являются в значительной степени условными, а проведение такого лечения должно основываться на локальных данных об этиологической структуре госпитальных инфекций и частоте распространения в лечебных отделениях стационара антибиотикорезистентных штаммов.

Лечение ГП следует начинать с внутривенного введения антибиотиков, однако при наличии хорошего ответа некоторые пациенты могут быть переведены на их пероральный прием (в первую очередь это касается линезолида и фторхинолонов, пероральные формы которых биоэквивалентны растворам для внутривенного введения).

Одним из факторов, оптимизирующих антибактериальную терапию ГП, является назначение антибиотиков с учетом их фармакокинетических/фармакодинамических особенностей (в частности, зависимости бактерицидного эффекта препаратов от концентрации или времени экспозиции) (табл. 6.9).

Таблица 6.9. Распределение антибиотиков по фармакодинамическим параметрам (Craig W., 1998)

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Фармакодина-мика	Важнейшие ФД/ФК параметры	Антибиотики	Цель режима дозирования
Зависимый от концентрации бактерицидный эффект	C_{max}/MPK PK/MPK	Аминоглико-зиды Фторхинолоны Тетрациклины* Азитромицин Ванкомицин	Достижение макси-мальной пиковой концентрации пре-парата в сыворотке крови (очаге инфек-ции)
Зависимый от времени экспозиции бактерицидный эффект	$t > MPK$	Пенициллины Цефалоспорины Монобактамы Карбапенемы Макролиды Линкозамиды	Максимальное со-хранение препарата в сыворотке крови и очаге инфекции в концентрациях, пре-вышающих МПК

Примечание: * - бактериостатическое действие; ФК - фармакокинетический; ФД - фармакодинамический.

Так, для β -лактамов характерно времязависимое бактерицидное действие, т. е. наибольшая гибель микроорганизмов наблюдается в том случае, если в очаге инфекции как можно дольше подде-рживается концентрация антибиотика, превышающая MPK_{90} в 4 раза. Следовательно, при использовании препаратов данной группы у больных с ГП (особенно находящихся в ОРИТ) более предпочтительна их длительная внутривенная инфузия. Исключение могут составлять карбапенемы, для которых возможен интермиттирующий режим дозирования в силу присутствия у них постантибиотического эффекта и нестабильности в растворах при комнатной температуре в течение суток.

В противоположность β -лактамам, аминогликозиды и фторхинолоны обладают зависимым от концентрации бактерицидным эффектом, а следовательно, максимальная эрадикация микроорганизмов наблюдается при концентрациях препаратов, превышающих МПК в 10 раз (для фторхинолонов) или в 10-12 раз (для аминоглюкозидов). Таким образом, оптимальным режимом при терапии аминогликозидами является введение всей суточной дозы однократно внутривенно в виде короткой инфузии, что наряду с хорошей биодоступностью создает концентрации антибиотика, максимально превышающие МПК, в очаге инфекции. Если больной получает комбинированную терапию с аминогликозидами, то при наличии хорошего ответа их можно отменить через 5-7 дней.

Фторхинолоны также могут вводиться один раз в сутки, однако, учитывая их способность в очень высоких концентрациях вызывать нежелательные реакции со стороны нервной системы, можно разделять суточную дозу препаратов на два введения.

При адекватно подобранной антибиотикотерапии состояние больных ГП обычно улучшается через 48-72 ч после начала лечения, поэтому изменять схему антимикробной терапии следует не ранее этого срока, за исключением тех случаев, когда прогрессирует ухудшение состояния или это диктуется результатами бактериологического исследования.

Традиционная длительность лечения ГП составляет 14-21 день, однако если исчезновение клинических признаков заболевания происходит ранее этого срока, то длительность терапии может быть сокращена до 7 дней (кроме случаев инфекции, вызванной синегнойной палочкой). Более длительная антибактериальная терапия на фоне разрешившейся инфекции (14 дней и

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

более) может приводить к колонизации новыми микроорганизмами (прежде всего синегнойной палочкой и энтеробактериями) и рецидиву пневмонии.

В том случае, если эмпирическая антибактериальная терапия подобрана адекватно, клинические признаки инфекции исчезают.

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

QAZAQSTAN QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

ЛЕКЦИЯ № 3: COVID-19 АССОЦИИРОВАННАЯ ПНЕВМОНИЯ

Цель: Ознакомить студентов с фармакотерапией при covid-19 ассоциированной пневмонии.

Медикаментозное лечение:

Ведение пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19.

При легкой степени тяжести:

- температура тела нормальная/ субфебрильная/фебрильная;
- одышки нет, ЧДД <20 в мин., SpO₂ в покое >95%;
- на рентгене / КТ легких изменения отсутствуют (при наличии - картина не совпадает с клиникой);
- фоновые заболевания (СД, АГ, ИБС, ХБП и др.) отсутствуют или компенсированы;
- ЧСС 60-80 уд. в мин. (необходимо соотносить с температурой тела);
- в гемограмме содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов в пределах референсных значений.

При установлении у пациента легкой степени тяжести COVID-19 рекомендовано придерживаться следующих положений:

1) При температуре тела выше 38°C купирование лихорадки проводится физическими методами охлаждения или НПВС:

- Парацетамол 500 мг (не более 2 г в сутки)

или

- Ибупрофен 200-400 мг (не более 1200 мг) [20, 21].

Для купирования воспалительного процесса:

Ибупрофен 200-400 мг 3 раза в день (не более 1200 мг) 5 дней. При совместном применении с АКТ и АСК оценить риск кровотечений [75-77, 89].

2) Пациентам с COVID-19 с установленным при помощи инвазивных и неинвазивных методов диагноза сердечно-сосудистых заболеваний назначается ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе до 100 мг в сутки (либо продолжается прием, если пациентам было назначено ранее) для профилактики повторных ишемических событий:

- перенесенный ОКС (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия);
- стабильная стенокардия;
- коронарная реваскуляризация (ЧКВ, КШ и др. с артериальной реваскуляризацией);
- перенесенный инсульт и транзиторная ишемическая атака;
- аневризма аорты и атеросклерозом периферических артерий;
- при наличии стенозов периферических артерий >50% по данным методов визуализации, включая ультразвуковое исследование артерий;
- СД с поражением органов-мишеней (микроальбуминурия) или с наличием больших факторов риска: курение, гиперлипидемия;
- АГ 3 стадии;
- СД 1 типа (>20 лет);
- тяжелая почечная недостаточность с pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²;
- семейная гиперлипидемия с ССЗ атеросклеротической природы и с другими большими факторами риска.

Кроме того, АСК может быть рекомендована для первичной профилактики пациентам при риске по шкале SCORE >10% и пациентам с колоректальным раком. При наличии противопоказаний к назначению АСК можно назначить клопидогрель 75 мг в сутки [22].

QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA —1979—	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии			044-
Лекционный комплекс			

3) Профилактика венозных тромбозов при легкой форме не показана.

4) Пациентам, принимающим ПОАК по показаниям (постоянная форма фибрилляции предсердий, тромбоз глубоких вен, тромбозы венозного синуса и др.) рекомендуется продолжить их прием под наблюдением врача. При этом следует регулярно оценивать переносимость, приверженность, состояние функции печени, почек и риск кровотечения по шкале IMPROVE.

5) Рутинная комбинация АСК или клопидогрела с антикоагулянтами не рекомендуется при COVID-19 за исключением пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий, которым проводили ЧКВ со стентированием.

6) Лица с хроническими заболеваниями, в том числе лица старше 60 лет в период неблагополучной эпидемиологической обстановки по COVID-19 находятся под динамическим наблюдением специалистов ПМСП ([Приложение 7](#)).

Лица с легкой степенью тяжести заболевания снимаются с медицинского наблюдения и изоляции спустя 10 дней с момента развития симптомов плюс не менее 3 дней без симптомов (напр., повышенной температуры тела, респираторных симптомов) (проведение ПЦР исследования и КТ/рентгенодиагностики не требуется).

Например: пациент был симптоматичен в течение первых двух дней, в таком случае изоляцию и прекращение контактных и капельных мер профилактики инфекции можно отменить через 10 дней + 3 дня без симптомов = 13 дней [42].

При нарастании клинических симптомов заболевания, любом ухудшении самочувствия и показателей измерения температуры тела, частоты пульса, дыхания, АД, сатурации необходимо поставить в известность участкового врача, который после оценки тяжести состояния определяет дальнейшее ведение, по показаниям направляет в инфекционный стационар.

Ведение пациентов со среднетяжелой формой заболевания (до госпитализации в стационар по показаниям).

При средней степени тяжести у пациентов отмечается:

- повышение температура тела до субфебрильных/ фебрильных цифр;
- одышка при нагрузках, ЧДД - 20-22 в мин., SpO₂ в покое 94- 95%;
- на Rg/КТ легких (при наличии) - признаки вирусного поражения легких с заключением КТ 1-2 - объем поражения легких до 50%;
- имеются фоновые заболевания (СД, АГ, ИБС, ХБП и др.), но без признаков декомпенсации или обострения;
- ЧСС 80-100 уд. в мин. (необходимо соотносить с температурой тела);
- в гемограмме незначительная лимфопения (более 15%).

При установлении у пациента средней степени тяжести COVID-19 рекомендовано придерживаться следующих положений:

1) При температуре тела выше 38°C купирование лихорадки проводится физическими методами охлаждения или НПВС:

- Парацетамол 500 мг (не более 2 г в сутки)

или

- Ибупрофен 200-400 мг (не более 1200 мг) [20, 21].

Для купирования воспалительного процесса:

- Ибупрофен 200-400 мг 3 раза в день (не более 1200 мг) 5 дней.

При совместном применении с АКТ и АСК оценить риск кровотечений [75-77, 89].

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

2) Рутинная профилактика венозных тромбозов при отсутствии риска венозных тромбозов не проводится.

3) При наличии сопутствующих заболеваний (онкологические заболевания в активной стадии, перенесенные тромбозы глубоких вен и ТЭЛА, тромбофилия, недавно перенесенные инфаркт миокарда, ишемический инсульт и большие оперативные вмешательства, пожилой возраст ≥ 70 лет, ХСН) следует определить риск венозных тромбозов по шкале PADUA или по модели оценки риска IMPROVE, затем оценить риск кровотечений согласно шкале IMPROVE.

Шкала оценки риска венозных тромбозов у госпитализированных нехирургических пациентов Padua

Фактор риска	Балл
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия < 6 месяцев назад)	2
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	1
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет) ≥ 3 дней	1
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	2
Травма и/или операция ≤ 1 месяца назад	1
Возраст ≥ 70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Примечание: при сумме баллов ≥ 4 риск венозных тромбозов считается высоким и показана их профилактика антикоагулянтами.

Модель оценки риска IMPROVE

Факторы риска	Баллы
ВТЭ в анамнезе	1
Тромбофилия	1
Паралич н/к в настоящее время	1
Рак в настоящее время	1
Иммобилизация не менее 7 дней	1
Госпитализация в ОРИТ или кардио-интенсивный блок	1
Возраст > 60 лет	1

0-1-низкий риск = нет необходимости в профилактике.

2 и больше = высокий риск требуется профилактика.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Модель оценки риска кровотечения IMPROVE

ФР	Баллы
Активная язва желудка и 12-перстной кишки	
Кровотечение <3 мес. до госпитализации* (ЖК, ИИ, прим НОАК)	
Тромбоциты <50000** (прим. АСК и P2Y12)	
Возраст >85 лет	
Печеночная недостаточность с уровнем ПВ >1,5 ВГН	
Тяжелая почечная недостаточность с рСКФ<30 мл/мин	
Госпитализация в ОРИТ	
Наличие центрального катетера	
Наличие ревматического или аутоиммунного заболевания	
Рак активный	
Возраст: 40-84 года	
Мужчины	
рСКФ 30-59 мл/мин	
Высокий риск ≥ 7 баллов, низкий риск <7 баллов.	

4) У пациентов, которые принимали ПОАК до госпитализации и профилактическую дозу НМГ в стационаре отмечается низкая частота ТЭЛА [23]. ПОАК являются более удобными для применения в амбулаторной практике у пациентов с COVID-19 по сравнению с применением антагонистов витамина К (АВК) [24].

5) ПОАК следует назначать после оценки риска развития тромбозов **согласно шкале PADUA**, общего анализа крови (показатели гемоглобина, тромбоцитов) и по показаниям - Д-димер, креатинин, оценки расчетной скорости креатинина (рСКФ) или клиренса креатинина (КК), уровня билирубина, ферментов печени и оценки риска кровотечения (шкала IMPROVE). В случае наличия результата рСКФ, следует разделить данный показатель рСКФ на 10, полученная цифра будет показывать через сколько месяцев (3-6 мес.) следует повторять обследование. Если пациент укладывается в эти промежутки времени возможно проведение биохимических анализов несколько позже и допустить применение ПОАК. В таких случаях врач ПМСП может ограничиться результатами ОАК, Д-димера и по показаниям проводится анализ печеночных проб (АЛТ, АСТ, билирубин).

Рекомендуемые схемы лечения ПОАК в минимальной дозе для лиц без сопутствующих (коморбидных) заболеваний:

- Апиксабан* 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней,

или

- Дабигатрана этексилат * 110 мг х 2 раза в сутки 10 дней

или

- Ривароксабан* 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Через 10 дней следует провести контроль общеклинического состояния, уровня Д-димера, тромбоцитов, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина.

Примечание: у пациентов со снижением рСКФ до 15 мл/мин коррекция дозы Апиксабана не требуется;

ONTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

- у пациентов, имеющих $рСКФ < 15$ мл/мин, применение Апиксабана не рекомендуется; Совместное использование Апиксабана и рифампицина, зверобоя, карбамазепина, фенобарбитала, кетоконазола, кларитромицина и эритромицина не рекомендуется;

- с осторожностью применять дабигатрана этексилат при состояниях, повышающих риск кровотечения: возраст 75 лет и старше; $рСКФ < 30$ мл/мин, у больных с высоким риском ИМ. Совместное применение Дабигатрана и зверобоя, верапамила, амиодарона, карбамазепина, фенобарбитала и кетоконазола значительно повышает уровень Дабигатрана в крови, следовательно, не рекомендовано.

- следует избегать применения Ривароксабана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек ($рСКФ < 30$ мл/мин).

-совместное использование Ривароксабана и ритонавира, рифампицина, зверобоя, карбамазепина, фенобарбитала, кларитромицина и эритромицина не желательно, - применение пероральных ингибиторов Ха-фактора предпочтительнее по сравнению с использованием перорального ингибитора Па фактора [29].

6) АСК в дозе 75-100 мг следует назначать:

- пациентам для вторичной профилактики ССЗ при отсутствии риска тромбозов согласно шкале PADUA и референсном уровне Д-димера; а также для первичной профилактики у больных с колоректальным раком и при уровне SCORE $\geq 10\%$ (при наличии противопоказаний к применению АСК назначается клопидогрель 75 мг) под наблюдением врача [22].

7) При наличии **высокого риска тромбоза и низком уровне кровотечений** пациентам рекомендуется проведение лекарственной профилактики венозных тромбозов с тщательным мониторингом состояния пациента с повторной оценкой риска тромбозов. При ухудшении состояния пациента, дальнейший маршрут определяет врач ПМСП.

8) Пациенты с сопутствующими (коморбидными) заболеваниями, которые принимают ПОАК по показаниям (постоянная форма фибрилляции предсердий, тромбоз глубоких вен в анамнезе и др.) продолжают их прием в той дозе, которая рекомендована по основному заболеванию [25-28].

9) Лица с хроническими заболеваниями, в том числе лица старше 60 лет в период неблагополучной эпидемиологической обстановки по COVID-19 находятся под динамическим наблюдением специалистов ПМСП ([Приложение 7](#)).

Примечание:* Перед применением необходимо подробно прочитать инструкцию каждого препарата, особенно, раздел лекарственного взаимодействия. Указанные дозы ПОАК для профилактики ВТЭ у пациентов с COVID-19 составлены на основании согласованного мнения экспертов, которые ответственны за составление настоящего протокола после тщательного анализа результатов РКИ. В настоящее время отсутствуют результаты РКИ по применению ПОАК у пациентов с COVID-19. По мере появления новых данных возможны изменения в дозировках и длительности АКТ у пациентов с COVID-19. [22, 25, 26].

Лица со среднетяжелой степенью тяжести заболевания снимаются с медицинского наблюдения и изоляции по прошествии не менее 10 дней с момента развития симптомов плюс не менее 3 дней без симптомов (см примеры выше)(проведение ПЦР исследования не требуется, КТ/ рентген-диагностика по показаниям) [42].

Сводная таблица комплексной медицинской помощи на амбулаторном уровне представлена в Алгоритме ведения пациентов КВИ COVID-19 на всех уровнях оказания медицинской помощи (раздел 5).

3.3. Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-

После выписки из стационара медицинское наблюдение реконвалесцентов, перенесших заболевание в среднетяжелой, тяжелой степени продолжается в домашних условиях под наблюдением врача ПМСП. Сроки наблюдения определяются индивидуально в зависимости от общего состояния реконвалесцента.

При ранней выписке из стационара:

Пример 1. В случае если у пациента были симптомы на протяжении 14 дней, тогда изоляция прекращается - 14 дней (были симптомы) + 3 дня (без симптомов) = 17 дней.

Пример 2: у пациента симптомы наблюдались 30 дней (лихорадка и обильный кашель с мокротой) - 30 дней (симптомы) + 3 дня (без симптомов) = 33 дней [42].

По показаниям проводится психологическая и респираторная реабилитация в амбулаторных условиях или лечение/реабилитация в профильном стационаре [30-32]. (Приложение 6, 8, 9).

По показаниям проводится профилактика тромбоэмболических осложнений:

- пациентам, перенесшим заболевание тяжелой или критической степени COVID-19, а также с факторами риска по развитию ВТЭ (гиподинамичные, на постельном режиме, с ИМТ > 30, при наличии ВТЭ в анамнезе, активом раке) рекомендуется тромбопрофилактика парентеральными антикоагулянтами НМГ (надропарином и эноксапарином), фондапаринуксом (при уровне тромбоцитов < 100000, при непереносимости НМГ), НФГ (при отсутствии НМГ или противопоказаниях к НМГ) после выписки в течение 10-14 дней [33, 34].

По истечении 10 дней от начала приема НМГ или НФГ у пациентов, перенесших заболевание тяжелой или критической степени тяжести COVID-19, но при сохраняющемся высоком уровне Д-димера (выше 2ВГН) целесообразно перейти на ПОАК (апиксабан, ривароксабан) в профилактических дозах на срок до 30 дней (*доказательной базы применения ПОАК при COVID-19 нет, поэтому необходимо решение консилиума и информированное согласие пациента, учитывая большую площадь поражения легких и высокие риски ВТЭ у данной категории пациентов*) [33, 35];

При обострении сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний, при развитии постковидных состояний врач ПМСП направляет реконвалесцента на консультацию к профильному специалисту. Ведение и лечение осуществляется в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения по сопутствующему заболеванию.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация температуры более 3 дней без приема жаропонижающих препаратов;
- регресс симптомов интоксикации (слабости, головных болей, миалгии);
- регресс респираторных симптомов (болей в горле, кашля).

4. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- среднетяжелая степень заболевания у пациента с наличием факторов риска тяжелого течения;

- тяжелая степень заболевания;
- крайне тяжелая/критическая степень тяжести (ОРДС, сепсис, септический шок);

и

- лихорадка 38°C и выше в течение 5 дней, устойчивая к жаропонижающим препаратам;
- ЧДД > 24 в 1 минуту;
- одышка нарастающего характера, при обычных бытовых нагрузках, разговоре;
- снижение SpO₂ < 93%;

QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

- лица с факторами риска (возраст старше 60 лет, СД, АГ и др.) при средней степени тяжести (ЧДД 20-24 в 1 мин., SpO₂ 93-95%, КТ 1-2 при наличии);
- КТ3-КТ4.

На уровне скорой помощи и приемного покоя стационара рекомендуется проводить сортировку согласно Алгоритма межведомственного комплексного инструмента сортировки ([Приложение 3](#)).

5. Тактика лечения на стационарном уровне [11, 16, 20, 21, 35, 36, 39, 40, 43-63, 66-78, 81-90]:

5.1 Немедикаментозное лечение:

- Режим полупостельный (в зависимости от тяжести течения желательна смена положения тела в постели, ходьба по палате под контролем состояния пациента (ЧДД, ЧСС, SpO₂)).
- При поражении легких рекомендовано применение прон-позиции тела пациента на животе для улучшения оксигенации легких с постепенным увеличением времени (по 1 часу 4 раза в день, максимально до 12-16 часов, ночной сон) под контролем состояния пациента (ЧД, ЧСС, SpO₂), диафрагмальное дыхание (по самочувствию).
- Диета, сбалансированная по содержанию белков, жиров, углеводов, микроэлементов с учетом сопутствующей патологии.
- Ранняя реабилитация пациентам проводится в соответствии с [Приложением 8](#).

5.2 Медикаментозное лечение:

В настоящее время этиотропные экспериментальные препараты применяются в рамках клинических исследований, главным принципом в ведении пациентов с диагнозом COVID-19 остается оптимальное патогенетическое лечение в зависимости от характера клинических симптомов, тяжести заболевания, наличия/отсутствия пневмонии (рентген и КТ/признаки), вида и степени осложнений, сопутствующих заболеваний.

Этиотропная (экспериментальная) терапия* - условная рекомендация [66-74].

- у госпитализированных пациентов с факторами риска тяжелого течения COVID-19, получающих кислород (инсуффляция, высокопоточная оксигенотерапия, НИВЛ) и **не получающих** ИВЛ, в наиболее ранние сроки от момента наступления заболевания.

- **Ремдесивир***200 мг в/в в 1-й день, затем 100 мг в/в ежедневно, всего 5-10 дней.

Примечание:

Противопоказания к назначению:

- признаки полиорганной недостаточности;
- коагулопатия;
- печеночная недостаточность;
- снижение СКФ менее 30 мл/мин на 1,73 м²;
- хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса;
- ИВЛ на протяжении 48 и более часов;
- ЭКМО;
- известная гиперчувствительность к препарату или его компонентам;
- повышение трансаминаз более 5 норм.

Примечание:

* назначается пациенту только при подписании информированного согласия лично или его законным представителем в рамках участия в клиническом исследовании;

*принимая во внимание возможные побочные эффекты, лечащему врачу следует проводить клиничко-лабораторный мониторинг за ЭТ, при выявлении отменить ЭТ и подать желтую карту в НЦЭС;

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

* при поздних сроках заболевания эффективность снижается.

Патогенетическая терапия.

При температуре тела выше 38°C купирование лихорадки проводится физическими методами охлаждения или НПВС:

- Парацетамол 500 мг (не более 2 г в сутки)

или

- Ибупрофен 200 - 400 мг (не более 1200 мг) [20, 21].

Для купирования воспалительного процесса НПВС:

- Ибупрофен 200-400 мг х 3 раза в сутки в течение 5 дней (по инструкции препарата) [75-77, 89].

При совместном применении с АКТ и АСК оценить риск кровотечений. [75-77, 89].

Пациентам с легкой и среднетяжелой степенью тяжести заболевания (при высокой температуре, потливости, жидком стуле) настоятельно рекомендуется обильное питье в виде энтерального восполнения жидкости с целью дезинтоксикации, коррекции гемоконцентрации и увлажнения слизистых оболочек. ([Приложение 1](#)).

Интенсивная терапия при тяжелом течении ([Приложение 1, 2](#)).

При наличии показаний проводится инфузионная терапия под контролем диуреза (не ниже 0,5 мл/кг/ч), сатурации, оценки отеков, гематокрита (>35%). Необходимо вести пациентов в нулевом или отрицательном гидробалансе.

Респираторная поддержка (профилактика и борьба с гипоксией) ([Приложение 1, 2](#))

При снижении SpO₂ менее 93% рекомендовано начало оксигенотерапии при помощи маски или назальных канюль с потоком кислорода 5-10 л в минуту до достижения показателя SpO₂ >95%. Сочетание оксигенотерапии (стандартной или высокопоточной) с положением пациента лежа на животе в прон-позиции не менее 12-16 часов в сутки приводит к улучшению оксигенации. Раннее начало респираторной поддержки снижает риск развития гипоксии мозга.

Неинвазивная вентиляция легких и высокопоточная назальная оксигенация (HFNO):

Показания:

- постоянно растущая потребность в кислороде (например, поток O₂ с 5л/мин до 15 л/мин) при SpO₂ 86-93%;

- тахипноэ 22-28 в мин. (без участия вспомогательной мускулатуры), которое не устраняется после снижения температуры тела, сопровождающееся увеличением скорости потока O₂, вне зависимости от уровня SpO₂;

- субъективное ощущение нехватки воздуха;

- PaO₂ <60 мм.рт.ст., либо PaO₂/FiO₂ 100-300 мм рт.ст.;

- PaCO₂ >45 мм.рт.ст.;

- SpO₂ 86-93% без признаков усталости дыхательной мускулатуры.

Аэрозольгенерирующие процедуры, к которым относится НИВЛ и HFNO, должны проводиться в специальных боксах с отрицательным атмосферным давлением (Мельцеровские боксы) с обменом воздуха минимум 12 объемов/час и с наличием гепafilтpов в системе рециркуляции, задерживающих вирусы в воздухе.

N.B.!!! При использовании НИВЛ и HFNO в условиях, не соответствующих требованиям, описанным выше, необходимо помнить о высоком риске образования аэрозолей, что может привести к инфицированию персонала ОРИТ и распространению инфицирующего агента в помещении ОРИТ. Если эти вмешательства осуществляются за пределами одноместных палат в ОРИТ, оснащенных ненадлежащими системами вентиляции, то в целях защиты от воздушной

QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

передачи инфекции целесообразно группировать пациентов, которым показаны эти методы лечения, в специально отведенных помещениях с адекватной вентиляцией, куда персонал может входить, только надев надлежащие СИЗ.

Абсолютные противопоказания (как показания для инвазивной ИВЛ):

- отсутствие полной кооперации с пациентом (выраженная энцефалопатия, отсутствие сознания);
- аномалии и деформации лицевого скелета, препятствующие наложению маски.
- ОРДС средней и тяжелой степени.

Описание метода: неинвазивная масочная вентиляция легких (НИВЛ), как правило, проводится в триггерных вспомогательных режимах, большинство из которых реализовано на многих современных аппаратах ИВЛ.

CPAP и/или PS может обеспечить более высокое среднее давление в дыхательных путях и, таким образом, наилучшее раскрытие спавшихся альвеол (рекрутмент).

CPAP не приводит к увеличению дыхательного объема, что обуславливает более щадящую вентиляцию легких. CPAP или положительное давление в конце выдоха (PEEP) в диапазоне 5-15 mbar (cm H₂O). При использовании режима CPAP/PS диапазон PS от 8 до 20 mbar (cm H₂O).

Если FiO₂ >60% и SpO₂ не превышает 92%, рассмотрите возможность повышения уровня давления на выдохе (PS).

В моменты прекращения НИВЛ (приемы пищи, отдых), рекомендовано подключать HFNC с использованием потока для поддержания SpO₂ от 88% до 94%. Более низкие скорости потока, ниже 30 л/мин, могут иметь меньшую аэрозольность. Для минимизации потока следует титровать фракцию вдыхаемого кислорода (FiO₂) до максимальной поддержки перед увеличением потока более 30 л/мин.

Интубация трахеи показана при неэффективности неинвазивной вентиляции, сопровождающейся:

- сохранением или нарастанием гипоксемии (сохранение SpO₂ <90% при клинических признаках дыхательной недостаточности, необходимость повышения скорости потока O₂ при HFNO или повышения FiO₂ на 30% и более в течение суток при масочном методе НИВЛ);
- отсутствие полной кооперации с больным (выраженная энцефалопатия, отсутствие сознания);
- декомпенсированным метаболическим ацидозом или респираторным алкалозом;
- отсутствием увеличения индекса PaO₂/FiO₂;
- высокой работой дыхания (десинхронизация с респиратором, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры, «провалы» вовремя триггирования вдоха на кривой давление - время).

Инвазивная вентиляция легких:

Перед принятием решения об интубации пациента очень важна детальная оценка клинического состояния пациента (общий системный статус пациента, наличие осложнений, прогрессирование заболевания).

NB!!! Интубацию проводит самый опытный доктор из всех в команде.

Показания для перевода пациента на инвазивную вентиляцию легких:

1. SpO₂ ≤90%, сопровождающейся гиперкапнией pO₂ >50 mmHg и/или клиническими признаками дыхательной недостаточности при НИВЛ.
2. Выраженные признаки дыхательной недостаточности: увеличение работы дыхания на фоне SpO₂ ≤90%, сопровождающейся:

OǞTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA -1979- MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

- пациент дышит ртом, расширение носовых ноздрей, диафорез;
 - тахипноэ ≥ 30 в минуту;
 - участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, втягивание межреберных промежутков, уступчивых мест грудной клетки вне зависимости от частоты дыхания.

3. Нарушение сознания: ажитация, сонливость, заторможенность (как проявления гипоксической энцефалопатии).

4. Исходно низкое значение индекса оксигенации. Индекс оксигенации ≤ 200 мм рт. ст. (с РЕЕР ≥ 5 см. вод. ст., либо без НИВЛ).

5. Наличие исходного или развитие в период НИВЛ декомпенсированного метаболического ацидоза или респираторного алкалоза на фоне клинических проявлений дыхательной недостаточности

Оценку тяжести пациентов рекомендуется проводить по шкала NEWS [16, 44] При проведении НИВЛ (CPAP) следует оценивать состояние пациента. При неэффективности CPAP в течение 30-60 минут от момента начала терапии (сохраняющаяся гипоксия - $SpO_2 < 90\%$, признаки ухудшения газообмена, значимое участие дыхательной мускулатуры в акте дыхания), при прогрессирующем ухудшении оксигенации пациента, или если пациент не толерирует устройство CPAP - рассмотреть интубацию трахеи и перевод на ИВЛ. CPAP не должна задерживать интубацию у пациента с показаниями для интубации и ИВЛ.

В руководствах по НИВЛ не содержится рекомендаций по применению этого метода при гипоксемической дыхательной недостаточности (за исключением кардиогенного отека легких, послеоперационной дыхательной недостаточности и раннего применения НИВЛ у пациентов с иммуносупрессией) или при пандемических вирусных заболеваниях (по имеющимся исследованиям ТОРС и пандемического гриппа). Риски включают задержку интубации, большие дыхательные объемы и травмирующее транспульмональное давление. Ограниченные данные свидетельствуют о высокой частоте неудач применения НИВЛ у пациентов с другими вирусными инфекциями, такими как MERS CoV.

Антикоагулянтная терапия (АКТ) для - профилактики тромбоэмболических осложнений.

Всем госпитализированным пациентам с COVID-19 в зависимости от наличия риска тромбоэмболических осложнений и степени тяжести заболевания (см. раздел 3.2 шкале PADUA - риск венозных тромбоэмболии/ Модель оценки риска IMPROVE, шкале IMPROVE - риск кровотечений **рекомендуется профилактическая** доза препаратов.

Промежуточная доза подбирается пациентам с ИМТ > 30 , ВТЭ в анамнезе, при наличии активного рака и с увеличенным уровнем Д-димера > 4 раз.

Фондапаринукс является препаратом выбора при тромбоцитопении (при снижении тромбоцитов $< 100000 \times 10^9/л$);

АКТ для профилактики у тяжелых и критических пациентов

Название препарата	Дозы	Примечание
Надропарин кальция раствор для инъекций в шприцах - 0,3 мл 2850 МЕ анти Ха: 0,4 мл / 3800 МЕ анти-Ха: 0,6 мл / 5700 МЕ анти-Ха	Профилактическая доза п/к 0,4 мл 1 раз в сутки. Промежуточная доза 0,4 мл 2 раз в сутки.	Пациентам с рСКФ < 30 мл/мин назначать не следует. Противопоказан при кровотечениях.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Эноксапарин инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл,	раствор мл 1 Промежуточная доза 0,4 мл 2 в сутки п/к.	Профилактическая доза п/к Пациентам с рСКФ <30 мл/мин назначать не следует. Противопоказан при кровотечении.
Фондапаринукс инъекций в шприцах по 0,25 мг препарат выбора при тромбоцитопении	раствор мл 1 раз в сутки.	Пациентам с рСКФ <25-30 мл/мин назначать не следует. Назначается при снижении тромбоцитов <100000x10 ⁹ /л
Гепарин 1 мл- 5000МЕ	Профилактическая доза Подкожно 5000 МЕ 3 раза в сутки	Биодоступность при п/к составляет до 30% Препарат выбора при рСКФ <30 мл мин.

В случае диагностики ТГВ и ТЭЛА пациента следует перевести на **терапевтическую дозу** нефракционированного гепарина, НМГ, фондапаринукса (согласно инструкции, см. клинический протокол диагностики и лечения «Тромбоэмболия легочной артерии»).

Пациентам в ОРИТ с ВТЭ с нестабильной гемодинамикой предпочтительно применения НФГ под контролем АЧТВ по весу.

Пациентам с тяжелой степенью тяжести, но относительно стабильной гемодинамикой можно продолжить НМГ. В случае нестабильности гемодинамики, или ухудшения функции почек (при уровне КК ниже 30 мл/мин) перевести на НФГ).

Диагностика и лечение ВТЭ у пациентов с COVID-19.

- Необходимо регулярно мониторировать любые изменения клинического состояния пациентов с COVID-19. При наличии симптомов ВТЭ - необходимо срочно оценить вероятность ВТЭ.

- В случае подозрения на развитие острого нарушения мозгового кровообращения оказания медицинской помощи пациентам осуществляется в соответствии с [Приложением 5](#).

- У пациентов с COVID-19 с подозрением на ВТЭ в случае невозможности проведения исследования из-за отсутствия возможностей клиники необходимо начинать парентеральное лечение НМГ в качестве первой линии при отсутствии противопоказаний.

- У критически тяжелых пациентов COVID-19 при наличии признаков ТЭЛА высокого риска в сочетании с гипотонией или ухудшением гемодинамики в сочетании с данными ЭхоКГ, подтверждающими ТЭЛА и перегрузку правых отделов сердца - рекомендуется проведение спасательной тромболитической терапии согласно клинического протокола диагностики и лечения «Тромбоэмболия легочной артерии» [43].

- У критически тяжелых пациентов с COVID-19 в случае рефрактерного коллапса кровообращения или остановки сердца можно рассмотреть применение ЭКМО в сочетании с хирургической эмболектомией или применение катетер-направленного лечения.

NB! Применение тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов COVID-19 с ТЭЛА высокого риска (альтеплаза, урокиназа) и при ОРДС без подтверждения ТЭЛА (преимущественно урокиназа) не противопоказано.

Глюкокортикостероиды (ГКС).

ГКС не рекомендуются для рутинного применения пациентам с **легкой и среднетяжелой степенью тяжести заболевания** в амбулаторных условиях, так как **эффективность и безопасность ГКС при легкой и средней степени тяжести не доказана**; назначение ГКС требует обязательного мониторинга лабораторных показателей (СРБ, ГОСТ, ферритин, глюкоза крови, коагулограмма).

QAZAQSTAN QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA 1979 MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

ГКС рекомендуются только в стационарных условиях с целью лечения гиперактивного иммуновоспалительного синдрома у пациентов с тяжелой степенью заболевания, выраженным повышением маркеров воспаления и необходимостью кислородотерапии или аппаратной респираторной поддержки [11, 45, 52]. Перед началом ГКС-терапии обязательно должны быть проведены следующие исследования: СРБ, прокальцитонин, сахар крови, Д-димер, коагулограмма, по возможности - ферритин, ЛДГ, интерлейкин-6. Длительность курса ГКС, выбор начальной дозы и темпы снижения проводятся под контролем указанных выше лабораторных параметров и зависят от клинической ситуации. Противовоспалительный эффект рекомендуется оценивать ежедневным исследованием СРБ [11, 45, 46, 52].

Системные кортикостероиды можно вводить как перорально, так и внутривенно. Следует отметить, что, хотя биодоступность дексаметазона очень высока (т.е. аналогичные концентрации достигаются в плазме после перорального и внутривенного приема), при тяжелой и критической степени тяжести врачи могут рассмотреть вопрос о введении системных кортикостероидов внутривенно, а не перорально, если есть подозрение на нарушение функции кишечника. Применение дексаметазона один раз в день может повысить приверженность. Доза дексаметазона 6 мг эквивалентна (с точки зрения глюкокортикоидного эффекта) 40 мг преднизолона, 32 мг метилпреднизолона (например, 8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов).

Наибольшую эффективность в предотвращении смертности и снижении частоты перевода на ИВЛ у пациентов с тяжелой COVID-19 показал дексаметазон [47-52]. Системные кортикостероиды не следует отменять пациентам с нетяжелым COVID-19, которые уже получают системные кортикостероиды по другим причинам (например, пациентам с хронической обструктивной болезнью легких не нужно прекращать курс системных пероральных кортикостероидов или при других хронических аутоиммунных заболеваниях). Если клиническое состояние пациентов с не тяжелым COVID-19 ухудшается (т. е. учащение дыхания, признаки респираторного дистресс-синдрома или гипоксемии), они должны получать системные кортикостероиды.

Схемы терапии ГКС

ГКС	Основная схема [39, 40]
Дексаметазон	6 мг перорально/ внутривенно 1 раз в день 7-10 дней.
Метилпреднизолон	32 мг перорально/ внутривенно, в 2-3 приема (например, 8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов), 7-10 дней.
Преднизолон	40 мг в день перорально в 1-2 приема, 7-10 дней.

Применение глюкокортикостероидов должно проводиться в сочетании с антикоагулянтной терапией. По показаниям рекомендуются антибактериальная терапия, блокаторы гистаминовых H2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы [11].

NB!!! В зависимости от клинической ситуации по показаниям может меняться доза, кратность и продолжительность ГКС на основе решения врачебного консилиума.

Противовоспалительная терапия (борьба с иммуновоспалительным синдромом и цитокиновым штормом).

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

При тяжелом течении COVID-19 развивается синдром высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм), который создает угрозу возникновения и прогрессирования ОРДС, полиорганной недостаточности и смерти. Поэтому чрезвычайно важно диагностировать цитокиновый шторм на ранних стадиях его развития.

Ранними лабораторными признаками цитокинового шторма являются:

- повышение уровня ИЛ-6 более 5-6 ВГН;
- повышение уровня ферритина сыворотки крови >600 нг/мл;
- снижение содержания лейкоцитов $\leq 3,0 \times 10^9/\text{л}$;
- снижение абсолютного числа лимфоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, относительного содержания лимфоцитов $\leq 10\%$;
- снижение содержания тромбоцитов $\leq 180 \times 10^9/\text{л}$,
- быстрое снижение содержания тромбоцитов и/или лейкоцитов, лимфоцитов (в течение суток) более чем в два раза на фоне сохраняющейся высокой воспалительной активности;
- повышение активности АСТ;
- снижения фибриногена крови $\leq 3,6$ мг/л.

Клинические признаки:

- высокая лихорадка более 38°C в течение 5 дней, устойчивая к жаропонижающим препаратам или резкое повышение температуры до фебрильных цифр;
- быстрое усугубление дыхательной недостаточности, резкое снижение сатурации $\text{SpO}_2 < 90\%$;
- развитие ОРДС;
- быстрое прогрессирование процесса в легких с объемом поражения более 50%.

Препарат на основе моноклональных антител - условная рекомендация [81-90].

Тоцилизумаб* (*ингибирует рецепторы ИЛ-6*) показан для взрослых пациентов, нуждающихся в кислороде, с клиническими признаками системного воспалительного процесса, с быстрым усугублением дыхательной недостаточности: клиникой острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома «цитокинового шторма» после определения показателей **интерлейкина-6** (более 5-6 норм).

Назначается совместно с дексаметазоном за исключением случаев, когда есть противопоказания к назначению кортикостероидов у пациента.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в разовой дозе не более 400 мг внутривенно капельно медленно (в течение не менее 1 часа), при недостаточности клинического эффекта повторить введение через 12 часов.

Предлагаемая доза тоцилизумаба в зависимости от массы тела:

Вес пациента	Доза препарата - курсовая
>90 кг	800 мг
> 65 и ≤ 90 кг	600 мг
> 40 и ≤ 65 кг	400 мг
≤ 40 кг	8 мг/кг

Примечание:

* назначается пациенту только при подписании информированного согласия лично или его законным представителем в рамках участия в клиническом исследовании.

QAZAQSTAN QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

** принимая во внимание возможные побочные эффект, лечащему врачу следует проводить клинико-лабораторный мониторинг за возможным побочным эффектом тоцилизумаба, при выявлении - отменить препарат и подать желтую карту в НЦЭЛС.*

** Не следует начинать лечение тоцилизумабом пациентам при риске развития сепсиса и активации хронических инфекционных заболеваний (вирусный гепатит В, С, герпесвирусные инфекции, ВИЧ-инфекция, туберкулез и др.). При развитии серьезных инфекций следует отменить терапию тоцилизумабом. С осторожностью применять у пациентов с рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе, а также при сопутствующих заболеваниях, предрасполагающих к развитию инфекций (например, при дивертикулите, сахарном диабете, язве кишечника), с сопутствующей иммуносупрессивной терапией, при печеночной недостаточности, при снижении абсолютного количества нейтрофилов $<2,0 \times 10^9/\text{л}$, при снижении тромбоцитов $<100000 \times 10^9/\text{л}$, при повышении уровня трансаминаз выше 3-5 ВГН.*

Иммунная плазма* реконвалесцентов является потенциальным средством лечения **коронавирусной болезни (COVID-19)** показана пациентам COVID-19 в раннем легочном периоде заболевания **при отсутствии риска венозных тромбоэмболии** [53-61].

Применение свежезамороженной плазмы иммунной анти COVID-19 вирусинактивированной:

1. Иммунная плазма может быть применена в лечении пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 (ПЦР и/или ИФА/ИХЛА) и (или) пневмонией предположительно COVID-19 ассоциированной, верифицированной любым доступным инструментальным методом.

2. Решение о применении иммунной плазмы принимается врачебным консилиумом при прогрессирующем течении COVID-19 с одним или более следующих признаков:

- госпитализация по поводу лихорадки (температура в подмышечных впадинах $>36,7^\circ\text{C}$ или оральная температура $>38,0^\circ\text{C}$) и частота дыхания >24 вдохов/мин или кашель;
- укороченное дыхание (диспноэ);
- сатурация кислорода крови $<93\%$ при дыхании воздухом;
- соотношение парциального давления кислорода артериальной крови к фракции инспираторного кислорода <300 ;
- быстрое развитие легочного инфильтрата $>50\%$ в течение 24-48 часов;
- потребность в оксигенотерапии;
- снижение уровня лимфоцитов в периферической крови до 15%.

Противопоказания.

Иммунная плазма не должна применяться:

- как «терапия отчаяния» у пациентов с субтотальным (более 75%) или тотальным поражением легких, находящихся на ИВЛ более 72 часов;
- у пациентов с бактериальным сепсисом и полиорганной недостаточностью;
- с давностью начала заболевания более 10-12 дней;
- при волеической перегрузке и отеке легких до стабилизации состояния;
- при наличии в анамнезе указаний на непереносимость трансфузий.

Консилиум оставляет за собой право использовать дополнительные критерии к назначению или отказу от применения иммунной плазмы.

3. Дозировка иммунной плазмы устанавливается индивидуально с учетом возможных осложнений, связанных с циркуляторной перегрузкой. Рекомендуемая дозировка - 1 доза (200-

QAZAQSTAN QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

300 мл) в первый день, 1 доза (200-300 мл) во второй день терапии иммунной плазмой (через 12-24 часа).

Примечания:

* Схемы лечения, включающие иммунную плазму назначаются пациенту только при подписании информированного согласия ([Приложение 4](#)) лично или его законным представителем в рамках участия в клиническом исследовании. Принимая во внимание возможный побочный эффект, лечащему врачу следует проводить клинико-лабораторный мониторинг, при выявлении - отменить плазму и подать желтую карту в НЦЭЛС. [62].

Интенсивная терапия при развитии ДН и ОРДС ([Приложение 1, 2](#)).

Антибактериальная терапия при COVID-19.

Вирусная этиология поражения легких при COVID-19 не является показанием для стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Назначение АБТ показано при присоединении вторичной бактериальной пневмонии (появление гнойной мокроты, повышение прокальцитонина, СРБ), при обострении хронических очагов инфекции, на фоне приема ГКС, присоединении бактериальных осложнений любой локализации, при проведении инвазивных мероприятий катетеризация вен, ИВЛ, ЭКМО и др. (эмпирически/и/или с учетом чувствительности выделенного штамма).

Лечение коморбидных заболеваний, состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения по данным заболеваниям, состояниям и осложнениям ([Приложение 7](#)). Алгоритм динамического наблюдения пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе лиц 60 лет и старше в период неблагоприятной эпидемиологической обстановки по COVID-19.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II: пациенты, имеющие сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы (или другие показания) на фоне COVID-19, которым ранее были назначены ИАПФ и БРА, настоятельно рекомендуется продолжать прием данных препаратов [63].

Статины: пациенты с COVID-19, которым назначена статиновая терапия для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, должны продолжать прием этих препаратов [63].

НПВС: пациенты с COVID-19, которые принимают НПВС для лечения сопутствующего заболевания, должны продолжать ранее назначенную терапию [63].

Ингаляционные кортикостероиды: пациентам с ХОБЛ, астмой, аллергическим ринитом рекомендуется продолжать предписанные ингаляционные кортикостероиды. Применение небулайзерной терапии при необходимости должно проводиться в отдельной комнате с отрицательным давлением [63].

Алгоритм ведения пациентов коронавирусной инфекции COVID-19 на всех уровнях оказания медицинской помощи

Периоды Лечебные мероприятия	Начальный (гриппоподобный) 1-7 дни	Разгар		Реконвалесценции
		Ранний легочный период 8-14 дни	Поздний легочный период 15-28 дни	
Этапы оказания медицинской помощи	легкая степень тяжести Амбулаторны	средняя степень тяжести Амбулаторный/ стационарный	тяжелая, крайне/тяжелая степень тяжести Стационарный	Амбулаторный (реабилитация)

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

	й уровень	уровень	уровень/ОРИТ	
Общие рекомендации	- Режим соответственно состоянию пациента (смена положения тела в постели, ходьба по палате). - Обильное дробное питье в зависимости от состояния пациента и сопутствующих заболеваний (желательно теплое или горячее).			Режим общий Психологическая реабилитация
НПВП	Парацетамол 500 мг (не более 2 г в сутки) с жаропонижающей целью. Ибупрофен 200-400 мг (не более 1200 мг) 5 дней для купирования воспалительного процесса.			Респираторная реабилитация
Профилактика гиповентиляции нижнебазальных отделов легких	не показана	Позиция тела пациента на животе не менее 1 ч. - 4 р. в день (при хорошей переносимости), диафрагмальное дыхание (по самочувствию).		
Респираторная поддержка	не показана	Кислородотерапия по показаниям (сатурации менее 93%)	Кислородотерапия. НИВЛ, ИВЛ, ЭКМО - по показаниям	По показаниям проводится
Антикоагулянты	не показаны	При наличии высокого риска тромбоза и низком уровне кровотечений пациентам рекомендуется проведение лекарственной профилактики венозных тромбозов с тщательным мониторингом состояния пациента с повторной оценкой риска тромбозов. Антикоагулянты следует назначать после оценки общего анализа крови (гемоглобина, тромбоцитов), Д-димера, по показаниям - креатинин (оценки рСКФ или КК), билирубин, ферменты печени и оценка	При высоком риске тромбозов НМГ или гепарин в профилактических дозах. Промежуточная доза подбирается пациентам с ИМТ >30, ВТЭ в анамнезе, при наличии активного рака и с увеличенным уровнем Д-димера >4 раз. Надропарин кальция Профилактическая доза п/к 0,3-0,4 мл 1 раз в сутки Промежуточная доза 0,4 мл 2 раза в сутки п/к, Эноксапарин Профилактическая доза п/к 0,4 мл 1 раз в сутки Промежуточная доза 0,4 мл 2 раза в сутки п/к,	ся профилактика тромбозов осложненных (см. КП)

		риска кровотечения (шкала IMPROVE).		
		На амбулаторном уровне ПОАК рекомендуются в профилактических дозах: - Апиксабан 2,5 мг*2 раза в сутки или - Дабигатран 110 мг х 2 раза или - Ривароксабан 10 мг в сут	Фондапаринукс (при снижении тромбоцитов $<100000 \times 10^9/\text{л}$) Профилактическая доза п/к 2,5 мг 1 раз в сутки Гепарин - Подкожно 5000 МЕ 3 раза в сутки (при снижении рСКФ <30 мл мин)	
			NB! АКТ (НМГ или гепарин) в лечебных дозах только при доказанных признаках тромбозов (см. КП).	
Антиагреганты	Для профилактики повторных ишемических событий пациентам с COVID-19 назначается ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе до 100 мг в сутки, а так же АСК показана для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. АСК может быть рекомендована для первичной профилактики пациентам при риске по SCORE $\geq 10\%$ и пациентам с колоректальным раком. При наличии противопоказаний к назначению АСК можно назначить клопидогрель 75 мг в сутки.			
Кортикостероиды	показаны	Не рекомендуются для рутинного применения пациентам со среднетяжелой формой заболевания в амбулаторных условиях.	Дексаметазон 6 мг перорально/ внутривенно 1 раз в день 7-10 дней или Метилпреднизолон 32 мг перорально/ внутривенно, в 2-3 приема (например, 8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов), 7-10 дней или Преднизолон - 40 мг в день перорально, в 1-2 приема, 7-10 дней	
Этиотропная терапия	не показана	Не показан на амбулаторном уровне, на стационарном уровне строго по показаниям. Ремдесивир 200 мг в/в в 1-й день, затем 100 мг в/в ежедневно, всего 5-10 дней. - у госпитализированных пациентов с факторами риска тяжелого течения COVID-19, получающих		

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

		кислород (инсуффляция, высокопоточная оксигенотерапия, НИВЛ) и не получающих ИВЛ, в наиболее ранние сроки от момента наступления заболевания	
Тоцилизумаб не показан		не показана на амбулаторном уровне, на стационарном уровне строго по показаниям	При прогрессировании иммуновоспалительного синдрома с развитием «цитокинового шторма» строго по показаниям (см. КП). В зависимости от массы тела пациента >90 кг - 800 мг; >65 и ≤90 кг - 600 мг; > 40 и ≤65 кг - 400 мг; ≤40 кг 8 мг / кг
Иммунная плазма реконвалесцентов	показана	не показана на амбулаторном уровне на стационарном уровне по показаниям	Иммунная плазма реконвалесцентов показана пациентам COVID-19 при отсутствии риска венозных тромбоэмболий - Рекомендуемая дозировка - 1 доза (200 мл) в первый день, 1 доза (200 мл) во второй день терапии иммунной плазмой (через 24 часа).
Антибактериальная терапия	не рекомендуется	не рекомендуется	В случае присоединения вторичной бактериальной инфекции по показаниям.
Терапия сопутствующих заболеваний (СД, ХОБЛ, БСК)	Продолжение базисной терапии сопутствующих заболеваний.		

***Примечание:** В настоящее время не завершены РКИ по применению ПОАК у пациентов с COVID-19. По мере появления новых данных возможны изменения в дозировках и длительности АКТ у пациентов с COVID-19. Указанные в таблице дозы ПОАК для профилактики ВТЭ у пациентов с COVID-19 составлены на основании согласованного мнения экспертов, после тщательного анализа результатов РКИ.*

**Показания для перевода взрослых в ОРИТ:
(Достаточно одного из критериев):**

Показания для перевода взрослых в ОРИТ осуществляется после осмотра реаниматолога (достаточно одного синдрома из критериев).

OǞTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

- **Дыхательная недостаточность**, десатурация (менее 85-90%) при адекватной оксигенотерапии (2-4 л/мин через назальные канюли в положении Prон-позиции), ЧДД более 30 в минуту.

- **Нарушения сознания любого генеза** (гипоксического, сосудистого, печеночная или почечная (уремическая) энцефалопатия).

- **Нарушения кровообращения.**

- гипотензия (САД менее 90 мм.рт.ст) или гипертензия (САД выше 190 мм.рт.ст при первичном кризовом течении);

- впервые возникшие сложные, угрожаемые нарушения ритма сердца (желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) и нарушения проводимости по типу АВ блокады 2 степени, сопровождающиеся приступами синкопе (синдром Морганьи-Адамса-Стокса (МЭС))

Острая печеночная недостаточность с клиническими и лабораторными проявлениями:

- нарушение сознания: печеночная энцефалопатия 2-3 ст.;

- гипопротеинемия (белок ниже 45 г/л);

- гипокоагуляция (ПТИ менее 70%; МНО более 1,5; АЧТВ более 45 сек при отсутствии гепаринотерапии с клиническими проявлениями геморрагического синдрома);

- повышение уровня билирубина выше нормы более чем на 20 мкмоль/л за сутки в течение 2-х суток.

- **Острая почечная недостаточность:**

- креатинин более чем в 2 раза выше нормы с олигоанурией (500 и менее мл/сут) при адекватной гидратации;

- склонность к гипогликемии (сахар крови менее 3,0 ммоль/л с клиническими проявлениями).

- **Коагулопатия:**

- время свертывания крови менее 3 минут на фоне гепаринотерапии или более 15 минут при отсутствии гепаринотерапии;

- нарастающая петехиальная или геморрагическая сыпь, появление гематом;

- нарастающая тромбоцитопения (число тромбоцитов <100 тыс./мкл или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х дней).

Диагностика и лечение неотложных состояний при COVID-19 и проведение ЭКМО представлены в [Приложениях 1 и 2](#).

Перечень основных лекарственных средств: нет.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
НПВС. Анальгетики-антипиретики другие. Анилиды.	Парацетамол, таблетки 200 мг, 500 мг; р-р для инфузий 1%; 10 мг/мл	Взрослые: Таблетки: 500 мг каждые 4-6 ч. при необходимости. Интервал между приемами - не менее 4 ч.	



		Максимальная суточная доза парацетамола не должна превышать 4 г. Р-р для инфузий: Максимальная суточная доза ≤ 10 кг - 30 мг/кг > 10 кг до ≤ 33 кг - 60 мг/кг не более 2 г > 33 кг до ≤ 50 кг - 60 мг/кг не более 3 г > 50 кг - 100 мг - 3 г	
НПВС. Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен таблетки, покрытые плёночной оболочкой 200 мг, 400 мг. Суспензия 100 мг/5 мл; 200 мг/5 мл. Р-р для внутривенного введения 400 мг/4 мл; 800 мг/8 мл	Взрослые, пожилые в таблетках по 200 мг 3-4 раза в сутки; в таблетках по 400 мг 2-3 раза в сутки. Суточная доза составляет 1200 мг (не принимать больше 6 таблеток по 200 мг) (или 3 таблеток по 400 мг) в течение 24 ч. Р-р для внутривенного введения: после введения 400 мг препарата возможен прием еще по 400 мг каждые 4-6 часов или по 100-200 мг каждые 4 часа. Продолжительность внутривенного введения должна быть не менее 30 минут.	
Экспериментальные лекарственные средства с противовирусным механизмом действия	Ремдесивир	200 мг в/в в 1-й день, затем 100 мг в/в ежедневно, 5-10 дней.	
Препарат на основе моноклональных антител, ингибирует рецепторы ИЛ-6.	Тоцилизумаб.	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 400 мг внутривенно капельно медленно (в течение не менее 1	

		часа), при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.	
Регуляторы водно-электролитного баланса и КЩС	Натрий хлорид 0,9% раствор по 100 мл, 200 мл, 250 мл, 400 мл, 500 мл 5% раствор глюкозы	Стартовая инфузия 0,9% раствора натрия хлорида из расчета 10-20 мл/кг в течение 30 мин в/в (под контролем гемодинамики). в/в капельно	
Альфа-адреномиметик Агонист допаминовых рецепторов Бета-1-адреномиметик	Норэпинефрин Допамин Добутамин 1 флакон	Раствор норэпинефрина 0,05-0,3 мкг/кг/мин - введение только при наличии центрального доступа; в случае отсутствия норэпинефрина либо центрального доступа вводится допамин 4% 5-10-15 мкг/кг/мин и/или добутамин 5-10 мкг/кг/мин	
Диуретик	Фуросемид 1% 2 мл (20 мг)	Начальная доза 1 мг/кг.	
Регуляторы водно-электролитного баланса и КЩС	Раствор гидрокарбоната натрия 4%	Раствор 100 мл, 200 мл, 400 мл	
Глюкокортикостероиды	Преднизолон 30 мг	Раствор 1 мл - 30 мг	
Глюкокортикостероиды	Преднизолон 5 мг	Таблетка 5 мг	
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон 4 мг/мл	раствор для в/м, в/в инъекций	
Глюкокортикостероиды	Метилпреднизолон в/в	250 мг во флаконе	
Глюкокортикостероиды	Метилпреднизолон, 4 мг	4 мг, таблетки	
Антикоагулянт прямого действия	Гепарин 1 мл 5000 МЕ 5 мл	Только в стационаре. Подкожно 5000 МЕ/сут, при непрерывной внутривенной инфузии 1000-2000 МЕ/ч	
Низкомолекулярный гепарин	Надропарин кальция раствор для инъекций в предварительно	Только в стационаре. Взрослые - для профилактики ВТЭ	

	наполненных шприцах, 2850 МЕ анти-Ха/0,3 мл, 3800 МЕ анти-Ха/0,4 мл, 5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл,	подкожно 0,3-0,6 мл 1 раз в сутки. Для лечения ТГВ и ТЭЛА из расчета 0,1 мл на кг массы тела н/р если вес пациента составляет 60 кг то ему 0,6 2 раза в сутки и далее.	
	Эноксапарин раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл	Взрослые - Подкожно 0,2-0,4 мл 1 раз в сутки для профилактики ВТЭ Для лечения ТГВ и ТЭЛА из расчета 1 мг/кг массы тела 2 раза/сут.	
	Фондапаринукс раствор для п/к и в/в введения; по 0,5 мл препарата в предварительно наполненном шприце из стекла.	Только в стационаре. Не применять внутримышечно! Взрослым для профилактики ТЭ 2,5 мг 1 раз в сутки в виде подкожной инъекции. Для лечения ТГВ и ТЭЛА для пациентов с массой тела менее 50 кг - 5 мг; для пациентов с массой тела 50-100 кг - 7.5 мг; для пациентов с массой тела более 100 кг - 10 мг. Пациентам с КК менее 30 мл/мин назначать не следует.	
Пероральные антикоагулянты	Апиксабан Таблетки 2,5; 5 мг	2,5 мг x 2 раза в день	
	Дабигатран этексилат 110 мг x 2 раза	110 мг x 2 раза	
	Ривароксабан Таб., покр. пленочной оболочкой 10 мг	10 мг x 1 раз в день	
Антиагреганты	ацетилсалициловая кислота 75/100	по 75 x мг 1 раз/ по 100 мг x 1раз	

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

	клопидогрел 75 мг	по 75 х мг 1 раз	
--	-------------------	------------------	--

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-

ЛЕКЦИЯ № 4: Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST . Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Цель: Ознакомить студента с фармакотерапией при коронарном синдроме.

Медикаментозная терапия острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Медикаментозное лечение больных с ОКС без подъема сегмента ST включает в себя комплексное применение нитратов, β -адреноблокаторов, блокаторов Ca^{2+} -каналов, антитромбоцитарных препаратов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, блокаторы $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов), антитромбиновых препаратов (фракционированных и нефракционированных гепаринов) и статинов.

Нитраты. На начальном этапе лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST нитраты вводят в виде постоянной внутривенной инфузии через дозаторы ЛС в стартовой дозе 5 мг/ч с последующей ее коррекцией в зависимости от величины АД и клинического состояния больного. Длительность внутривенной инфузии нитратов чаще всего не превышает 48 ч (этого обычно достаточно для стабилизации состояния), после чего переходят на пероральный или трансдермальный путь введения нитратов.

β -Адреноблокаторы. Не существует прямых доказательств благоприятного влияния β -адреноблокаторов на клинический исход у больных с ОКС без подъема сегмента ST, однако, учитывая антиангинальный и антиишемический эффект β -адреноблокаторов, их фармакологическое действие, вызывающее замедление ЧСС, уменьшение потребности миокарда в кислороде, снижение риска возникновения фатальных желудочковых аритмий, высокую эффективность их применения у больных инфарктом миокарда с Q-зубцом, можно говорить о целесообразности их использования у больных с ОКС без подъема сегмента ST.

Блокаторы кальциевых каналов. Применение коротко- и длительно действующих дигидропиридинов (нифедипин, амлодипин) у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, не получающих β -адреноблокаторов, противопоказано. Эффективность и безопасность двух недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов – верапамила и дилтиазема – никогда не оценивали в плацебо-контролируемых клинических исследованиях у больных с ОКС без подъема сегмента ST. Вероятно, верапамил, так же как и дилтиазем, можно применять у больных, когда имеются абсолютные противопоказания к использованию β -адреноблокаторов. Однако наиболее подходящей нишей для клинического применения дилтиазема служит вариантная вазоспастическая стенокардия Принцметала.

Антитромбоцитарные препараты. Ацетилсалициловая кислота остается одним из препаратов первого выбора в лечении больных с ОКС без подъема сегмента ST. Ацетилсалициловую кислоту в первоначальной дозе 160–320 мг (первую дозу желательно разжевать) необходимо как можно раньше назначать больным с несомненным ОКС без подъема сегмента ST либо с подозрением на него с последующим постоянным приемом ее в дозе 100 мг/сут. (желательно в кишечнорастворимой форме) неопределенно долго. Тиенопиридины (клопидогрел и тиклопидин), блокируя $P2Y_{12}$ -рецепторы тромбоцитов, необратимо подавляют агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ. По сравнению с тиклопидином клопидогрел лучше переносится, реже вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, лейкопению и тромбоцитопению, обладает более выраженным антитромбоцитарным действием и может применяться в нагрузочной дозе.

OǞTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Согласно современным рекомендациям, клопидогрел следует назначать как можно раньше больным, госпитализированным с ОКС без подъема сегмента ST в следующих случаях:

- если у пациентов отмечают гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или ее непереносимость из-за желудочнокишечных побочных эффектов;
- с применением нагрузочной дозы вместе с ацетилсалициловой кислотой, если не планируется выполнение чрескожных коронарных вмешательств, с последующим приемом от 1 до 9 месяцев;
- с применением нагрузочной дозы вместе с ацетилсалициловой кислотой, если планируют выполнение чрескожных коронарных вмешательств, с последующим приемом от 1 до 9 месяцев при отсутствии риска серьезных геморрагических осложнений.

Блокаторы Пб/Ша-рецепторов тромбоцитов (абциксимаб, эптифибатид и тирофибан) – наиболее мощные антитромбоцитарные препараты. Клинические исследования неопровержимо доказали высокую эффективность блокаторов Пб/Ша-рецепторов тромбоцитов при выполнении чрескожных коронарных вмешательств у больных с ОКС без подъема сегмента ST. В то же время Диагностика и лечение острого коронарного синдрома II в рамках комплексной медикаментозной терапии у больных с ОКС без подъема сегмента ST, у которых не планируют применение чрескожных коронарных вмешательств, можно использовать только эптифибатид и тирофибан (но не абциксимаб), при этом вводить их целесообразно только больным высокого риска.

Антитромбиновые препараты (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные фракционированные гепарины, ингибиторы фактора Ха) – одни из ключевых в лечении больных с ОКС без подъема сегмента ST.

Нефракционированный гепарин. При использовании НФГ в комплексном лечении больных с ОКС без подъема сегмента ST НФГ должен вводиться как минимум в течение 48–72 ч только внутривенно в виде постоянной инфузии через дозаторы ЛС под регулярным контролем АЧТВ (целевое АЧТВ в 1,5–2 раза выше первоначального значения). Помимо необходимости постоянной внутривенной инфузии, у НФГ есть и другие относительные недостатки: возникновение тромбоцитопении, развитие феномена «рикошета» по окончании введения препарата, выраженная вариабельность степени связывания с белками плазмы, что делает антикоагулянтный эффект НФГ труднопредсказуемым, повышает вероятность кровотечений и требует частого лабораторного контроля. Низкомолекулярные гепарины. НМГ по сравнению с НФГ в меньшей степени влияют на образование тромбина и в большей степени блокируют фактор Ха. Важные преимущества НМГ: возможность подкожного введения 2 раза в день (при этом достигают прогнозируемой и достаточной антикоагуляции), отсутствие необходимости в лабораторном контроле и более редкое развитие тромбоцитопении. Проводимые клинические испытания показали, что ни далтепарин, ни надропарин не имеют достоверных клинических преимуществ по сравнению с НФГ, за исключением удобства применения, а эноксапарин более эффективен, чем НФГ.

Ингибиторы фактора Ха (фондапаринукс натрия). В отличие от НМГ фондапаринукс натрия блокирует исключительно фактор Ха, что намного выгоднее и эффективнее, если иметь в виду подавление каскада коагуляции. При лечении больных с ОКС без подъема сегмента ST фондапаринукс также эффективен, как эноксапарин, суммарная частота кровотечений при его применении существенно ниже.

Выбор первоначальной тактики лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA -1979- MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Основной задачей при лечении больных с ОКС с подъемом сегмента ST является скорейшее (в первые 12 ч после начала клинической картины заболевания), полноценное и стойкое восстановление кровотока (реперфузия) по окклюзированной коронарной артерии. Существует два способа восстановить коронарный кровоток у больных с ОКС с подъемом сегмента ST – реперфузия с помощью тромболитических препаратов (стрептокиназа, тканевые активаторы плазминогена) либо с помощью первичных чрескожных коронарных вмешательств (баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий). При этом под понятием «первичное чрескожное коронарное вмешательство» понимают баллонную ангиопластику или стентирование инфарктсвязанной коронарной артерии, выполненные в течение первых 12 ч после начала клинической картины инфаркта миокарда без предшествовавшего применения тромболитических либо других препаратов, способных растворять тромбы. Согласно Европейским рекомендациям по чрескожным коронарным вмешательствам 2005 г., считают, что первичные чрескожные коронарные вмешательства – метод выбора лечения больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, госпитализированных в первые 12 ч заболевания. Однако подавляющее большинство больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST во всем мире, в том числе и в России, в качестве реперфузионной терапии получают тромболитические препараты. У каждой из этих тактик есть свои преимущества и недостатки. К преимуществам тромболитической терапии относят простоту ее проведения, относительно невысокую стоимость, возможность проведения как на догоспитальном этапе (существенное – не менее чем на 30 мин – сокращение времени до начала реперфузионной терапии), так и в любом стационаре. К недостаткам следует отнести низкую эффективность (от 50 до 80 % в зависимости от типа тромболитического препарата и времени, прошедшего от начала заболевания), развитие ранних (5–10 % больных) и поздних (30 % больных) повторных окклюзий коронарных артерий, вероятность тяжелых осложнений, включая геморрагический инсульт у 0,4–0,7 % больных. К преимуществам первичных чрескожных коронарных вмешательств относят более эффективное восстановление проходимости коронарных артерий (95–98 %), незначительную частоту ранних и поздних повторных окклюзий коронарных артерий, более полное сохранение сократительной функции миокарда, меньшую частоту инсультов, в том числе геморрагических. Все это трансформируется в хорошие отдаленные клинические результаты. Недостатки первичных чрескожных коронарных вмешательств: организационные сложности, потеря времени на дооперационном этапе, высокая стоимость.

Медикаментозная терапия острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST

Основные задачи:

- купирование болевого синдрома;
- скорейшее восстановление кровотока по окклюзированной коронарной артерии (тромболитическая терапия или первичные чрескожные коронарные вмешательства);
- ограничение зоны некроза (восстановление коронарного кровотока, β -адреноблокаторы, нитраты);
- предупреждение повторного тромбоза коронарной артерии (антитромбоцитарные и антитромбиновые препараты);
- лечение осложнений инфаркта миокарда.

Для купирования болевого синдрома обычно используют наркотические анальгетики (морфин, тримеперидин, фентанил). Наиболее эффективен 1%-й раствор морфина, который вводят внутривенно медленно после разведения в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Применять любой из наркотических анальгетиков нужно осторожно, помня об их способности

QOŃTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

угнетать дыхательный центр и снижать АД. Системный тромболизис. Принципиально важно, что проведение системного тромболизиса целесообразно только в первые 6 ч после появления клинических признаков ОКС. В более поздние сроки системный тромболизис не показан, поскольку эффективность его крайне низкая и он не оказывает существенного влияния на показатели госпитальной и отдаленной смертности. В настоящее время наиболее широко используют стрептокиназу (самый часто используемый в мире препарат) и тканевые активаторы плазминогена, к которым относят альтеплазу (t-PA), ретеплазу (rt-PA) и тенектеплазу (nt-PA).

Показания к проведению системного тромболизиса:

- наличие типичной клинической картины ОКС в сочетании с изменениями ЭКГ в виде подъема сегмента ST более 1,0 мм в двух смежных стандартных отведениях от конечностей либо подъема сегмента ST более 2,0 мм в двух и более смежных грудных отведениях;
 - впервые выявленная полная блокада левой ножки пучка Гиса в сочетании с типичной клинической картиной. Признаки эффективного тромболизиса:
- снижение интервала S–T на 50 % или более по сравнению с выраженностью первоначального подъема через 90 мин после окончания введения тромболитика;
- появление реперфузионных аритмий (частая желудочковая экстрасистолия, пробежки медленной желудочковой тахикардии, крайне редко возникает ФЖ). Необходимо отметить, что далеко не всегда формально эффективная по косвенным признакам тромболитическая терапия приводит к восстановлению коронарного кровотока, по данным коронароангиографии. Реперфузионная эффективность стрептокиназы составляет около 50 %, альтеплазы, ретеплазы и тенектеплазы – 75–85 %. По сравнению со стрептокиназой (тромболитик первого поколения), альтеплазой и ретеплазой (тромболитики второго поколения), которые требуют внутривенного капельного введения в течение определенного времени, удобство применения тенектеплазы (тромболитик третьего поколения) заключается в возможности его болюсного внутривенного введения. Это чрезвычайно удобно при проведении догоспитального тромболизиса в условиях бригады скорой медицинской помощи.

Абсолютные противопоказания:

- геморрагический инсульт или инсульт неизвестного характера любой давности в анамнезе; - ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев;
- наличие сосудистой патологии головного мозга (артериовенозная мальформация);
- наличие злокачественной опухоли головного мозга или метастазов;

Диагностика и лечение острого коронарного синдрома

- недавняя травма, в том числе черепномозговая, полостная операция в течение последних 3 недель;
- желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца;
- известные заболевания, сопровождающиеся кровоточивостью;
- подозрение на расслоение стенки аорты.

Относительные противопоказания:

- транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 месяцев;
- терапия непрямymi антикоагулянтами;
- беременность и 1-я неделя после родов;
- пункция сосудов, не поддающихся компрессии (например, подключичная вена);
- реанимационные мероприятия, сопровождающиеся травмой грудной клетки;
- неконтролируемая АГ (систолическое АД > 180 мм рт. ст.);
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;

OŇTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-

- запущенные заболевания печени;
- инфекционный эндокардит.

Необходимо подчеркнуть, что если раньше возраст старше 75 лет также считали противопоказанием к проведению тромболитической терапии, то в настоящее время это ограничение снято.

Стрептокиназу вводят внутривенно капельно в дозе 1,5 ЕД, растворенных в 100 мл 0,9%-го изотонического раствора натрия хлорида или 5%-й декстрозы в течение 30–60 мин. Предварительно, для того чтобы уменьшить вероятность аллергических реакций, целесообразно ввести внутривенно 60–90 мг преднизолона.

Альтеплазу вводят в суммарной дозе 100 мг следующим образом: первоначально внутривенно в виде болюса вводят 15 мг препарата, затем в течение следующих 30 мин начинают внутривенное капельное введение альтеплазы из расчета 0,75 мг/кг, в последующие 60 мин продолжают его из расчета 0,5 мг/кг.

Ретеплазу вводят внутривенно в виде двух болюсных инъекций в дозе 10 ЕД каждая с 30-минутным интервалом между введениями.

Тенектеплазу вводят внутривенно в виде однократной болюсной инъекции в дозе, рассчитываемой в зависимости от массы тела больного: при массе 60–70 кг вводят 35 мг препарата, 70–80 кг – 40 мг, 80–90 кг – 45 мг, более 90 кг – 50 мг. Для усиления тромболитического эффекта и предупреждения повторного тромбоза коронарной артерии (при эффективном тромболитизисе) используют антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) и антитромбиновые препараты (НФГ, НМГ, ингибиторы фактора Ха). Ацетилсалициловую кислоту следует назначать как можно раньше всем больным с ОКС с подъемом сегмента ST (при отсутствии абсолютных противопоказаний), при этом первую дозу следует разжевывать. Тиенопиридины (клопидогрел). Еще более эффективно добавление к тромболитической терапии комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Блокаторы P_{2b}/P_{2a}-рецепторов тромбоцитов, по современным сведениям, не показаны к применению в сочетании с тромболитическими препаратами с целью усиления реперфузионного действия последних.

Антитромбиновые препараты. Целесообразность применения НФГ при лечении больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST зависит от того, проводился ли системный тромболитизис, а если проводился, то какой тромболитик был использован. Если системного тромболитизиса по какой-либо причине не проводили, целесообразно начать внутривенное введение НФГ и продолжить инфузию в ближайшие 24–72 ч. Если системный тромболитизис проводили с использованием стрептокиназы, то последующее применение НФГ не обязательно, хотя и возможно (в исследовании GUSTO показано, что введение НФГ после проведенного системного тромболитизиса стрептокиназой не влияло на проходимость инфарктсвязанной коронарной артерии). Если в качестве тромболитического препарата использовали тканевый активатор плазминогена (альтеплаза, ретеплаза, тенектеплаза), то после его введения целесообразно начать внутривенную инфузию НФГ и продолжать ее в течение 24–48 ч. Это позволяет добиться более устойчивой проходимости инфарктсвязанной коронарной артерии. Принципиально важен путь введения НФГ: его следует назначать исключительно в виде постоянной внутривенной инфузии через дозирующие устройства под контролем АЧТВ. Целевая величина АЧТВ в 1,5–2 раза больше первоначального значения. Для этого первоначально НФГ вводят внутривенно в виде болюса 60 ЕД/кг (но не более 4 000 ЕД) с последующей внутривенной инфузией в дозе 12 ЕД/кг/ч, не превышающей 1 000 ЕД/ч, под регулярным (через 3, 6, 12 и 24 ч после начала инфузии) контролем АЧТВ с соответствующей

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

коррекцией дозы НФГ. В ряде случаев (у людей моложе 75 лет и при отсутствии признаков почечной недостаточности) альтернативой НФГ может служить эноксапарин (первоначально внутривенный болюс в дозе 30 мг, затем с интервалом 15 мин в виде подкожных инъекций в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч).

Нитраты. Рутинное применение нитратов на начальном этапе лечения больных ОКС с подъемом сегмента ST нецелесообразно.

β -Адреноблокаторы. Раннее рутинное внутривенное применение β -адреноблокаторов у больных с ОКС с подъемом сегмента ST не показано. Прием β -адреноблокаторов внутрь на начальном этапе лечения больных с ОКС с подъемом сегмента ST более безопасен и при отсутствии противопоказаний может быть рекомендован всем больным независимо от того, что им проводили – тромболитическую терапию или чрескожные коронарные вмешательства. Противопоказания: клинические признаки острой левожелудочковой недостаточности (застойные влажные хрипы в нижних отделах легких), артериальная гипотония (систолическое АД < 90 мм рт. ст.), брадикардия (< 60 ударов), АВ-блокада (PR-интервал более 0,24 с), наличие выраженного бронхообструктивного синдрома.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II. При отсутствии противопоказаний ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II следует назначать всем больным с ОКС с подъемом сегмента ST в первые сутки заболевания, но особенно они показаны больным высокого риска. Блокаторы медленных кальциевых каналов. Результаты клинических исследований не позволяют рекомендовать блокаторы кальциевых каналов (как короткодействующие, так и медленно высвобождающиеся дигидропиридины) в качестве рутинной терапии больных с ОКС с подъемом сегмента ST. Препараты магния, глюкозо-инсулинкалиевая смесь не влияют на прогноз и течение ОКС с подъемом сегмента ST, поэтому их рутинное применения не показано. Лидокаин. В современных рекомендациях профилактическое назначение лидокаина больным с ОКС с подъемом сегмента ST не показано

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

ЛЕКЦИЯ № 5: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ЦЕЛЬ: Ознакомить студента с фармакотерапией при артериальной гипертензии

Артериальная гипертония (АГ) – заболевание, имеющее генетическую предрасположенность и характеризующееся стойким повышением систолического (>140 мм рт. ст.) и диастолического (>90 мм рт. ст.) артериального давления (АД). Подсчитано, что АГ имеют более 1 млрд человек в мире, и примерно 7,1 млн смертей в год связаны с этой патологией. С учетом приведенных выше фактов оптимальная гипотензивная терапия должна не только снижать АД, но и предотвращать осложнения, связанные с АГ [1].

АГ можно эффективно лечить с помощью различных препаратов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), диуретики, альфа-блокаторы и бета-адреноблокаторы (БАБ). АД изменяется на протяжении суток, следовательно, риск многих сердечно-сосудистых осложнений также неодинаков в различные часы, поэтому гипотензивные препараты, минимизирующие суточные колебания АД, проявляют наибольшую эффективность в контроле АД и потенциально позволяют лучше всего защитить сердечно-сосудистую систему [2, 3].

Классификация уровня АД и определение артериальной гипертонии:

Оптимальное	АД	–	$<$	120/80	мм	рт.	ст.
Нормальное	АД	–	$<$	130/85	мм	рт.	ст.
Повышенное	нормальное	АД	–	130–139/85–90	мм	рт.	ст.
АГ 1-й степени:	систолическое	АД (САД)	–	140–159	мм	рт.	ст.,
	диастолическое	АД (ДАД)	–	90–99	мм	рт.	ст.
АГ 2-й степени:	САД	–	160–179	мм	рт.	ст.,	ДАД – 100–109 мм рт. ст.
АГ 3-й степени:	САД	–	180	мм	рт.	ст. и выше,	ДАД – 110 мм рт. ст. и выше.
Изолированная систолическая АГ:	САД	–	выше 140	мм	рт.	ст.,	ДАД – ниже 90 мм рт. ст.

Немедикаментозная терапия

При выявлении 1-й степени АГ рекомендуется контролировать АД и начать немедикаментозную терапию, которая включает в себя: психологическую разгрузку – нормализацию функции ЦНС (предотвращение стрессов), формирование распорядка дня (постоянное время подъема и отхода ко сну), соблюдение режима труда и отдыха с достаточным ночным сном. Следует избегать ненормированного рабочего дня, работы в ночную смену и без выходных дней.

Необходимы отказ от курения и ограничение потребления спиртных напитков – не более 30 мл чистого этанола в день для мужчин (соответствует 50–60 мл водки, 200–250 мл сухого вина, 500–600 мл пива) и 20 мл для женщин.

Физические упражнения, направленные на тренировку выносливости (общеразвивающие, дыхательные упражнения, занятия на тренажерах, плавание, ходьба, бег), приводят к заметному гипотензивному эффекту. Лучше всего заниматься 30–40 мин каждый день, постепенно увеличивая нагрузку от слабой до умеренной. Хорошим методом самоконтроля может служить

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

измерение пульса во время занятия. Его частота не должна превышать возрастной предел, который определяется по формуле: 180 минус возраст в годах.

Питание больных АГ должно быть рациональным – следует снизить калорийность пищи с целью контроля над весом (ограничивать сладкую, жирную и мучную пищу), потребление животных жиров (цельное молоко, сливочное масло, сметана, колбаса, сыры, сало). Жиров можно употреблять в сутки не более 50–60 г, причем 2/3 из них должны составлять жиры растительного происхождения. Нужно ограничить потребление продуктов, содержащих большое количество легкоусвояемых углеводов (сахар, мед, изделия из сдобного и дрожжевого теста, шоколад, манную, рисовую крупы). В пище должно быть достаточное количество белков (нежирные сорта рыбы, птицы, обезжиренные молочные продукты). Рекомендуется отказаться от продуктов, возбуждающих нервную систему (кофе, чай, газированные напитки, содержащие кофеин, острые пряности и крепкие алкогольные напитки). Необходимо ограничить употребление поваренной соли до 5 г/сут, при этом следует учесть, что многие продукты (сыры, копчености и соленья, колбасные изделия, консервы, майонез, чипсы) содержат много соли. Необходимо заменить соль пряными травами, чесноком либо солью с пониженным содержанием натрия. Желательно употреблять продукты, богатые калием и магнием, такие как чернослив, абрикосы, тыква, капуста, бананы, шиповник, темный хлеб с отрубями, черный шоколад, овсяная, гречневая, пшенная каша, свекла, морковь, салат.

Если на фоне немедикаментозной терапии АД остается повышенным (>140/90 мм рт. ст.) или имеются факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, АГ, медикаментозное лечение следует назначать сразу.

Среди факторов риска, которые влияют на прогноз у пациентов с АГ и обуславливают необходимость раннего применения гипотензивной терапии, можно выделить следующие: курение, высокий уровень холестерина в крови, СД, пожилой возраст (мужчины старше 55 лет; женщины старше 65 лет), мужской пол, женщины после наступления менопаузы, сердечно-сосудистые заболевания у родственников, поражение сердца (гипертрофия левого желудочка, стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность), хроническая почечная недостаточность (ХПН), нарушение мозгового кровообращения (инсульт, транзиторная ишемическая атака), заболевания периферических артерий и ретинопатия.

Принципы выбора медикаментозной терапии при АГ

Оптимальное лечение АГ подразумевает плавное снижение АД и стабильное поддержание АД на целевом уровне, комплаентность пациентов, регресс поражения органов-мишеней, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Целевое АД – уровень АД, при котором регистрируется минимальный риск развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (табл. 1).

Таблица 1. Целевые уровни артериального давления

Группа пациентов	Целевое АД, мм рт. ст.
Общая популяция пациентов с АГ	<140/90
АГ + СД, протеинурия < 1 г/сут	<130/85
АГ + СД, протеинурия > 1 г/сут	<125/75
АГ + ХПН	<125/75
Пациенты старше 60 лет	<150/90

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Для пациентов, у которых нет особых показаний, главными классами гипотензивных средств будут ингибиторы АПФ или БРА, дигидропиридиновые АК. Наличие сопутствующих болезней диктует применение конкретных гипотензивных препаратов, поскольку эти препараты имеют позитивные эффекты, независимые от снижения АД. Например, после исследования ALLHAT альфа-блокаторы по-прежнему используются для терапии АГ у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хотя и не были рекомендованы для непрерывного лечения

Классификация		гипотензивных	препаратов:
		1.	Диуретики:
		а)	петлевые;
б)	тиазидные	и	тиазидоподобные;
		в)	калийсберегающие;
г)	ингибиторы		карбоангидразы.
2.	Антагонисты	адренергических	рецепторов:
		а)	альфа-блокаторы;
		б)	бета-адреноблокаторы;
в)	альфа-	и	бета-адреноблокаторы.
3.	Агонисты	адренергических	рецепторов:
		а)	альфа2-агонисты.
4.	Блокаторы	кальциевых	каналов.
5.		Ингибиторы	АПФ.
6.	Блокаторы	рецепторов	ангиотензина-2.
7.		Антагонисты	альдостерона.
8.			Вазодилататоры.
9.	Адренергетики центрального действия или стимуляторы альфа-рецепторов в мозге.		
10.	Прямые	ингибиторы	ренина.

Выбор гипотензивного препарата целесообразно проводить по определенному алгоритму, состоящему из 4-х этапов. Использование подобного алгоритма должно помочь врачу добиться максимальной результативности и одновременно свести к минимуму риск побочных эффектов проводимой фармакотерапии.

Первый этап выбора гипотензивного препарата – патогенетический, т. е. выбор лекарственного препарата (ЛП) будет зависеть от причины повышения АД. Врач должен попытаться в каждом конкретном случае определить, какой фактор гемодинамики способствует повышению АД (табл. 2).

Таблица 2. Распределение гипотензивных препаратов в соответствии с их влиянием на причины артериальной гипертензии

Повышенный сердечный выброс	Повышенное периферическое сопротивление	Повышенный ОЦК
БАБ Агонисты I ₁ -рецепторов Недигидропиридиновые АК	Ингибиторы АПФ БРА Дигидропиридиновые АК Агонисты I ₁ -рецепторов Симпатолитики БАБ с вазодилатирующим действием Альфа-блокаторы	Диуретики

Например, у пациентов с повышенным сердечным выбросом (при «гиперкинетическом» варианте АГ при гипертиреозе или на ранних стадиях АГ у людей молодого возраста) целесообразно назначение препаратов, снижающих сердечный выброс (БАБ, препараты центрального действия, недигидропиридиновые АК).

У пожилых пациентов с длительным стажем АГ наиболее частой причиной АГ является повышенное периферическое сопротивление. Сначала оно обусловлено преходящими повышениями периферического артериального сосудистого сопротивления в ответ на повышение АД, со временем развиваются гипертрофия среднего мышечного слоя артериол и повышенное сосудистое сопротивление. Данной категории пациентов показано назначение препаратов, снижающих общее периферическое сосудистое сопротивление, таких как ингибиторы АПФ, БРА, дигидропиридиновые АК, препараты центрального действия (агонисты I₁-рецепторов: рилменидин, моксонидин и др.), симпатолитики, бета-адреноблокаторы с вазодилатирующим действием (карведилол, небиволол и др.), альфа-блокаторы длительного действия (доксазозин, теразозин и др.).

У пациентов с ожирением, отеками нижних конечностей можно говорить о наличии патогенетического механизма, обусловленного повышенным объемом циркулирующей крови (ОЦК) с формированием объем-зависимой АГ, таким образом, данной категории пациентов предпочтительно назначение диуретиков. Также следует помнить, что возможны смешанные гемодинамические варианты, в таких случаях назначают комбинации гипотензивных препаратов [2, 4].

На втором этапе выбора гипотензивного средства необходимо оценить наличие поражения у пациента органов-мишеней: это может быть головной мозг и его сосуды, сердце (гипертрофия или дилатация левого предсердия и желудочка, коронароангиосклероз с явной или скрытой ишемией миокарда), почки (микроальбуминурия, гиперазотемия).

В соответствии с выявленным органом-мишенью необходимо назначить гипотензивный препарат, обладающий соответствующим органопротективным свойством (кардио-, церебро- или нефропротективным). Доказанными кардиопротективными свойствами обладают ингибиторы АПФ, БРА, БАБ, АК, церебропротективными свойствами – антагонисты кальция. Нефропротективные свойства при АГ, особенно при сочетании АГ и СД, доказаны для ингибиторов АПФ, БРА, а также АК (табл. 3).

Таблица 3. Распределение гипотензивных препаратов в соответствии с их органопротекторными свойствами

Кардиопротекторные ЛП	Церебропротекторные ЛП	Нефропротекторные ЛП
Ингибиторы АПФ БРА БАБ АК Агонисты I ₁ -рецепторов	АК	Ингибиторы АПФ БРА АК

Сопоставив гипотензивные препараты из таблиц 2 и 3, необходимо оставить в окончательном списке только те ЛП, которые присутствовали в обоих списках одновременно.

Третий этап выбора оптимального ЛП для лечения АГ посвящен оценке безопасности проводимого лечения. Для решения этой задачи необходимо оценить анамнез (указания на непереносимость или неудовлетворительную переносимость тех или других ЛП). Далее следует

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

проанализировать наличие сопутствующих заболеваний у данного пациента, выявив противопоказания к приему тех или иных препаратов. Например, при наличии в анамнезе бронхиальной астмы противопоказаны препараты из группы БАБ. Эти же препараты, за исключением БАБ, обладающих вазодилатирующими свойствами, противопоказаны пациентам со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с перемежающейся хромотой. БАБ противопоказаны также при предсердно-желудочковой блокаде выше 1-й степени / брадикардии менее 50/мин. Альфа-блокаторы противопоказаны при сопутствующей стенокардии, поскольку способны вызывать учащение ангинозных приступов. Симпатолитики противопоказаны лицам с язвенной болезнью. АК противопоказаны пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), т. к. вызывают расслабление нижнего пищеводного сфинктера и тем самым могут обострять симптомы ГЭРБ. Верапамил может усугублять запоры и поэтому противопоказан у этой категории больных. Диуретики способны повышать уровень мочевой кислоты в крови, поэтому гиперурикемия и подагра являются для них противопоказаниями. Ряд гипотензивных ЛП способен оказать негативное влияние на течение и исход беременности. Поэтому при ней назначается ограниченный круг гипотензивных ЛП: метилдопа, лабетолол, нифедипин, гидралазин. Таким образом, после третьего этапа выбора в списке останутся ЛП, эффективные и безопасные для пациента с АГ.

Четвертый, заключительный этап выбора гипотензивного препарата – это этап подбора индивидуальной фармакотерапии. При решении вопроса, какая фармакотерапия показана данному больному (моно- или комбинированная), следует исходить из степени повышения АД и длительности АГ. В случаях мягкой АГ, не корригируемой немедикаментозными методами лечения, и умеренной АГ в ряде случаев возможно проведение монотерапии. Вместе с тем при лечении АГ существует правило: комбинации гипотензивных ЛП с разным механизмом действия предпочтительнее монотерапии высокими дозами. Во-первых, в комбинации эффект достигается воздействием на разные звенья патогенеза АГ, а во-вторых, при правильно подобранной комбинации побочные эффекты ЛП взаимно нейтрализуются. Так, например, «ускользание» гипотензивного действия за счет активации симпато-адреналовой системы (САС) проявляется при приеме артериолярных вазодилататоров путем увеличения сердечного выброса; при приеме всех гипотензивных средств, кроме диуретиков, – за счет задержки натрия и воды в организме; при приеме диуретиков – за счет активации нейрогормональных систем организма, в частности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [2, 3].

Для поддерживающей гипотензивной терапии показаны препараты длительного действия, с большим периодом полувыведения. Еще одним важным преимуществом препаратов с большой продолжительностью действия является возможность их приема 1–2 р./сут, что способствует повышению приверженности пациентов лечению. В этом отношении представляет интерес БРА кандесартан (Гипосарт, компания «Акрихин»), имеющий наибольший период полувыведения из всех препаратов этой группы (более 24 ч), что позволяет добиваться контроля АД также и в утренние часы. Кроме того, кандесартан имеет преимущества перед другими препаратами в случаях сочетания АГ с ХСН, СД, нефропатией, гипертрофией миокарда левого желудочка сердца.

К настоящему моменту доступны результаты 14 плацебо-контролируемых исследований с кандесартаном у 3377 пациентов с АГ. Суточные дозы препарата составляли от 2 до 32 мг при продолжительности наблюдения от 4 до 12 нед. Исходный уровень ДАД находился в диапазоне от 95 до 114 мм рт. ст. В указанном диапазоне дозировок 2350 больных получали активную терапию кандесартаном, а 1027 пациентов – плацебо. Во всех исследованиях был отмечен значительный гипотензивный эффект кандесартана, который был дозозависимым. Было

OǞTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA -1979- MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

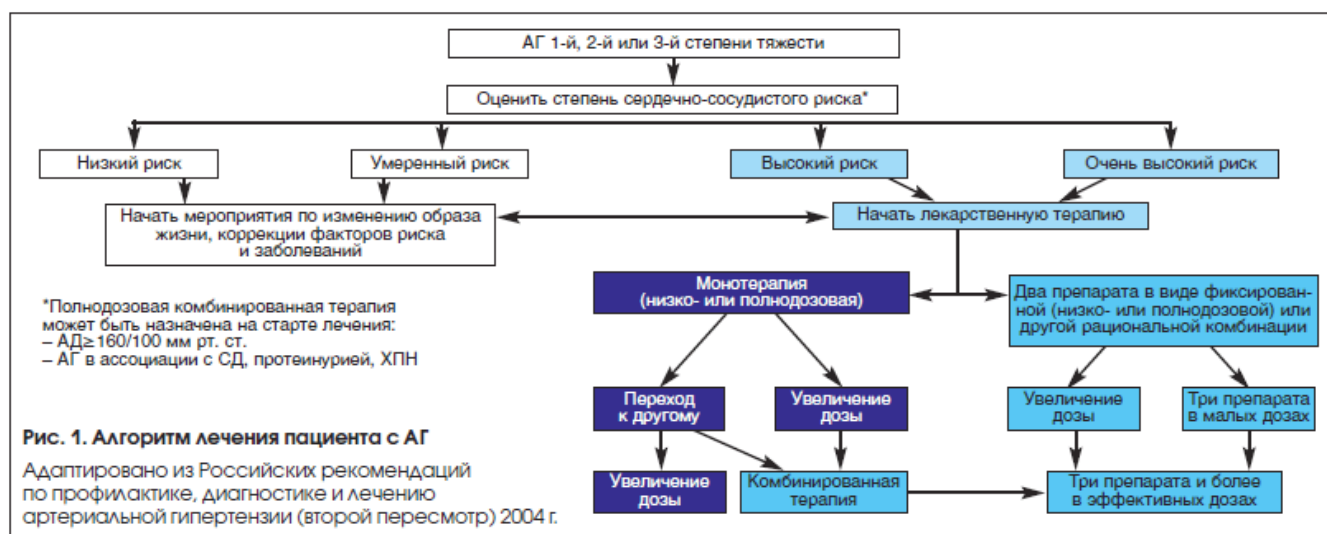
продемонстрировано отсутствие «эффекта первой дозы», т. е. при приеме первой дозы кандесартана не происходило резкого снижения АД. Как и для других гипотензивных средств, гипотензивный эффект кандесартана нарастал в течение первых 2 нед. и к концу этого срока уже был отчетливо выражен. Аналогично другим гипотензивным средствам максимальный эффект отмечался к концу 1-го мес. терапии, при этом гипотензивный эффект кандесартана не зависел от возраста и пола пациентов. Следует особо отметить хорошую переносимость кандесартана даже в суточной дозе 32 мг. Что же касается устойчивости гипотензивного действия, в исследованиях продолжительностью до 1 года не было отмечено «ускользания» гипотензивного эффекта кандесартана [5–10].

Безопасность кандесартана была оценена в исследованиях, включавших более чем 3600 пациентов, в т. ч. более 3200 больных АГ. У 600 из этих пациентов безопасность препарата была изучена в течение по крайней мере 6 мес., у более чем 200 больных – в течение не менее 1 года. В целом лечение кандесартаном переносилось хорошо, общая частота побочных эффектов при его приеме была сходна с таковой плацебо. Частота отмены препарата из-за побочных эффектов во всех исследованиях у больных АГ (всего 7510) составила 3,3% (108 из 3260) пациентов, получавших кандесартан в качестве монотерапии, и 3,5% (39 из 1106) пациентов, получавших плацебо. В плацебо-контролируемых исследованиях прекращение терапии из-за неблагоприятных клинических событий произошло у 2,4% (57 из 2350) пациентов, получавших кандесартан, и у 3,4% (35 из 1027) пациентов, получавших плацебо. Наиболее распространенными причинами прекращения терапии кандесартаном были головная боль (0,6%) и головокружение (0,3%). Побочные эффекты, которые наблюдались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях по крайней мере у 1% пациентов, получавших кандесартан (при большей частоте случаев (n=2350), чем в группе плацебо (n=1027)): боли в спине (3% против 2%), головокружение (4% против 3%), инфекции верхних дыхательных путей (6% против 4%), фарингит (2% против 1%). Побочные эффекты, которые наблюдались в плацебо-контролируемых клинических испытаниях менее чем у 1% пациентов, получавших кандесартан, но встречались приблизительно с той же частотой, что и в группе плацебо: повышенная утомляемость, периферические отеки, боль в груди, головные боли, кашель, синусит, тошнота, боль в животе, диарея, рвота, боли в суставах, альбуминурия [7–10].

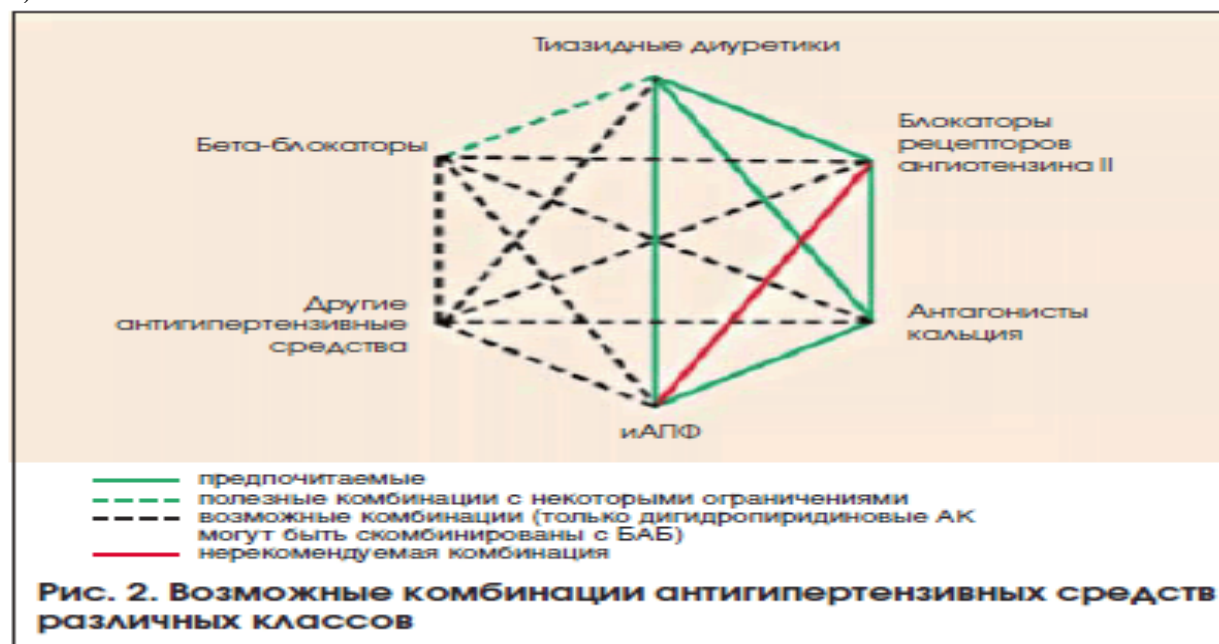
По данным контролируемых исследований, клинически значимых изменений в величине стандартных лабораторных показателей, связанных с приемом кандесартана, практически не наблюдалось. Так, крайне редко отмечалось незначительное увеличение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Гиперурикемия наблюдалась редко: у 19 (0,6%) из 3260 пациентов, получавших кандесартан, и у 5 (0,5%) из 1106 пациентов, получавших плацебо. Крайне редко происходило незначительное снижение уровня гемоглобина и гематокрита (среднее снижение примерно на 0,2 г/л и 0,5 объемного процента соответственно) у пациентов, получавших кандесартан в качестве монотерапии, более того, оно практически не имело клинического значения. Развитие анемии, лейкопении, тромбоцитопении с последующей отменой наблюдалось только у 1 пациента среди участников всех клинических исследований препарата. Отмечено небольшое увеличение уровня калия в сыворотке крови (в среднем на 0,1 ммоль/л) у пациентов, получавших кандесартан в виде монотерапии, однако оно редко имело клиническое значение. У 1 пациента с застойной СН наблюдалась выраженная гиперкалиемия (калий сыворотки = 7,5 ммоль/л), потребовавшая отмены препарата, однако этот больной параллельно получал спиронолактон. Повышение уровня печеночных ферментов выявлено у 5 пациентов, билирубина – у 2 пациентов [7–10].

При длительной АГ с высокими цифрами следует начинать терапию с комбинации

гипотензивных ЛП. В случае неэффективности комбинированной терапии переходят к назначению препаратов, входящих в состав использовавшейся комбинации в полной дозе или добавляют 3-й препарат в низкой дозировке. Если и эта терапия не приводит к достижению целевых уровней АД, то назначается комбинация 2–3 препаратов в обычных эффективных дозах. До сих пор остается открытым вопрос, каким пациентам можно назначать комбинированную терапию уже на первом этапе лечения. Для принятия решения о том, как же лечить больного с АГ, пришедшего на прием впервые или повторно, мы предлагаем врачам использовать алгоритм, представленный на рисунке 1.



При этом выделяют рациональные и нерациональные комбинации гипотензивных ЛП (рис. 2).



Рациональная комбинированная терапия должна отвечать ряду обязательных условий: безопасность и эффективность компонентов; вклад каждого из них в ожидаемый результат; разные, но взаимодополняющие механизмы действия; более высокая эффективность по

OŇTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

сравнению с таковой монотерапии каждым из компонентов; сбалансированность компонентов по биодоступности и продолжительности действия; усиление органопротективных свойств; воздействие на механизмы повышения АД; уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости. В таблице 4 указаны нежелательные последствия применения гипотензивных препаратов и возможности их устранения при добавлении второго препарата.

Таблица 4. Нежелательные явления гипотензивных средств и возможности их устранения

Препарат А	Нежелательные эффекты препарата А	Корректирующий препарат
Дигидропиридиновые АК	Активация САС, сердцебиение	БАБ
	Периферические отеки	Ингибитор АПФ, БРА
Диуретик	Гипокалиемия, гипомagnesия, инсулинорезистентность, активация РААС	Ингибитор АПФ, БРА
	Дислипидемия	Альфа-блокатор
БАБ	Задержка натрия, снижение сердечного выброса и почечного кровотока	Диуретик
	Периферический вазоспазм	АК
Альфа-блокатор	Вазодилатация, гипотония первой дозы, постуральная гипотония	БАБ

Комбинированная терапия не всегда означает усиление гипотензивного эффекта и может привести к нарастанию нежелательных явлений (табл. 5).

Таблица 5. Неблагоприятные последствия комбинированного применения гипотензивных препаратов

Препарат А	Препарат Б	Неблагоприятные эффекты, усиливаемые препаратом Б
Диуретик	Вазодилататоры	Гипокалиемия
	БАБ	Гипергликемия, дислипидемия
АК (недигидропиридиновый)	БАБ	Атриовентрикулярная блокада, брадикардия
АК (дигидропиридиновый)	Альфа-блокатор	Гипотония
Альфа-блокатор	Диуретик	Гипотония первой дозы, постуральная гипотония
Ингибитор АПФ	Диуретик	Уменьшение скорости клубочковой фильтрации
	Калийсберегающий диуретик	Гиперкалиемия
	Альфа-блокатор	Гипотония
Гидралазин	АК (дигидропиридиновый)	Сердцебиение, ишемия миокарда

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии Лекционный комплекс		044-

Заклучение

Алгоритм выбора препарата для лечения АГ направлен на поддержание целевых цифр АД, достижение протективного эффекта в отношении всех органов-мишеней, предотвращение возникновения осложнений и улучшение прогноза жизни больных АГ.

Длительное время препараты БРА рассматривались врачами как резервные средства, назначаемые только в случае плохой переносимости ингибиторов АПФ. Существовало еще два важных препятствия для более широкого применения БРА в клинической практике: меньшая доказательная база БРА по сравнению с таковой ингибиторов АПФ, а также более высокая стоимость лечения БРА по сравнению с ингибиторами АПФ.

В статье представлен алгоритм выбора оптимального гипотензивного препарата, а также приведена доказательная база эффективности и безопасности препарата кандесартан (Гипосарт, компания «Акрихин»). Кандесартан обладает хорошим дозозависимым антигипертензивным эффектом у всех категорий больных АГ и может быть рекомендован для более широкого клинического использования.

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

Основные

Фармакология :оқу құралы = Фармакология : учебное пособие / Г. М. Пичхадзе [т.б.]. - М. : "Литтерра", 2016. - 504 бет

Katzung , Bertram G. Basic and Clinical Pharmacology [Text] : textbook / Katzung Bertram G. - 14 nd ed. - [S. l.] : McGraw-Hill education, 2018. - 1250 p.

Goodman and Gilman's , A. The Pharmacological Basis of Therapeutics [Text] : textbook / Goodman & Gilman's A. ; editor L. L. Brunton . - 13 nd ed. - New York : McGraw-Hill Education, 2018. - 1419 p.

Essentials of Medical Pharmacology : textbook / KD Tripathi MD. - 8 th ed. - [s. l.] : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2019.- 1064 p.

Стикеева, Р. Қ. Фармакология-1: оқуқұралы / Р. Қ. Стикеева. - Алматы :Эверо, 2016. - 148 бет.с.

Харкевич, Д. А. Основы фармакологии: учебник. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2015. - 720 с.

Аляутдин, Р. Н. Фармакология : учебник. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2014. - 704 с. :

Харкевич, Д. А. Фармакология :оқулық. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2014. - 784 бет.

Рахимов, Қ. Д. Фармакология :оқуқұралы. - Алматы : ЖШС "Жания-Полиграф", 2014. - 554 бет.с.

Орманов, Н. Ж. Фармакология. 1-кітап :оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Алматы :Эверо, 2013. - 656 бет.с.

Орманов, Н. Ж. Фармакология. 2-кітап :оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Алматы :Эверо, 2013. - 512 бет.с.

Фармакология : учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2013. - 832 +эл.

Дополнительные:

Фармакология :нұсқаулық = Фармакология : руководство / Г. М. Пичхадзе [т.б.]. - М. : "Литтерра", 2017. - 640 бет с.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16.-е издание. перераб., доп. и испр. М. Новая волна. 2017. – 1216 с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Дәнекеруіпаларауруларыныңфармакотерапиясы: оқулық / З. А. Керимбаева [ж.б.]. - Алматы :Эверо, 2016. - 184 б. с.

Микробқа қарсы дәрілердің фармакологиясы: оқу құралы /Т. А. Муминов [ж/б.]; каз. тіл. ауд. Н. М. Малдыбаева.- Алматы : Литер Принт. Казахстан, 2016.-552 бет. с.

Фармакология антимикробных средств : учеб.пособие / Т. А. Муминов. - Алматы : Литер Принт. Казахстан, 2016.

Фармакология:руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / под ред. Д. А. Харкевича. - 6-е изд., испр. и доп. ; Рек. учебно-методическим объединением по мед. и фарм. образованию вузов России. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2014.- 512 с

Рахимов, Қ. Д. Фитофармакология. Фармакология - Тезаурус. : оқу құралы = Фитофармакология. Фармакология -Тезаурус : учеб. пособие. - Алматы: ЖШС "Жания-Полиграф", 2015. - 528

Фармакология негіздері және рецептурасы : оқулық / М. З. Шайдаров [ж/б.]. - Астана :Ақнұр, 2014. - 398 бет. с.

Основы фармакологии с рецептурой : учебник / М. З. Шайдаров [и др.]. - Астана :Ақнұр, 2014. - 406 с.

Жаугашева, С. К. Фармакологический глоссарий = Фармакологиялық глоссарий / сөздік = PHARMACOLOGIC GLOSSARY : соварь. - 2-е изд ; Утв. и рек. к изд. Ученым советом КГМУ. - Алматы : Эверо, 2013. - 132 с.

Асқорыту ағзалары ауруларының фармакотерапиясы.: оқу құралы/ Н.Ж. Орманов, Г.Ж. Садырханова. 2013.

Тыныс алу жолдары ағзалары ауруларының фармакотерапиясы.: оқу құралы/ Н.Ж. Орманов. 2013.

Орманов, Н. Ж. Жалпы рецептура. Жалпы фармакология : оқуқұралы .- Шымкент : "RISO", 2013. - 76 бет.с.

Орманов , Н. Ж. Фармакологический справочник лекарственных препаратов (классификация, номенклатура, механизм действия и показания к применению) : учеб.-методическое пособие. - Алматы :Эверо, 2013. - 138 с.

Орманов, Н. Ж. Жалпы рецептура. Жалпы фармакология :оқуқұралы / ҚР денсаулық сақтау министрлігі; ОҚММА. - Алматы: Эверо, 2012. - 102 бет.с.

Орманов, Н. Ж. Фармакотерапия. 1-кітап :оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. – Шымкент : ЮКГФА, 2012.

Орманов, Н. Ж. Фармакотерапия. II-кітап: оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Шымкент : ОҚМФА, 2012.

Электронные

Асқорыту ағзалары ауруларының фармакотерапиясы. [Электронный ресурс]: Оқулық/ Керимбаева З. А., Орманов Н.Ж., Джакипбекова З.К., Орманов Т.Н. Шымкент, 2018ж.

Kharkevitch, D. A. Pharmacology:textbookformedicalstudents / D. A. Kharkevitch. - Электрон.текстовые дан. (83.9Мб). - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2017. - эл. опт. Диск

Фармакология:оқуқұралы / ред. бас. Г. М. Пичхадзе = Фармакология : учебное пособие / под ред. Г. М. Пичхадзе. - Электрон.текстовые дан. (43.0Мб). - М. : "Литтерра", 2016.

Клинико-фармакологические подходы к периоперационной антитромботической терапии. Дюсембаева Н.К., 2016 <https://aknurpress.kz/login>

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		

Курс лекций по фармакологии для студентов стоматологического факультета. Стикеева Р.Қ., Коранова Т.С., 2014 <https://aknurpress.kz/login>

Айсина, Р.А., Орынтаева, М.Д. Фармакология с токсикологией к разделу рецептура: Методические указания. - Костанай: КГУ им. А. Байтұрсынова, 2012. <http://rmebrk.kz/>

Гаевый, Михаил Дмитриевич Фармакология с рецептурой [Текст] : учебник / М. Д. Гаевый, Л. М. Гаевая. - 11-е изд., стер. - М. : ООО "Издательство "Кно Рус", 2016. <http://elib.kaznu.kz>

Федюкович, Николай Иванович Фармакология [Текст] : учебник / Н. И. Федюкович, Э. Д. Рубан. - 10-е изд., доп. и перераб. - М.: Ростов-на-Дону : Феникс, 2013. <http://elib.kaznu.kz>

Калиева Ш.С. Клиникалық фармакология және ұтымды фармакотерапияның таңдамалы сұрақтары. Том 2 – Оқулық / Ш.С.Калиева, Н.А. Симохина, Б.Е.Тонкабаева. – Алматы: «Эверо» баспасы, 2020. https://www.elib.kz/ru/search/read_book/2799/

Орманов Н.Ж., Сырманова Н.Р., Орманова Л.Н. Жалпы рецептура. Жалпы фармакология- Алматы: Эверо, 2020. https://elib.kz/ru/search/read_book/743/

Стикеева Р.К. Фармакология – 1 - учебное пособие. - Р.К.Стикеева.- Алматы: Эверо, 2020. https://elib.kz/ru/search/read_book/2742/

Стикеева Р.Қ. Фармакология-I.- оқу құралы.- Стикеева Р.Қ. – Алматы Эверо.- 2020.https://elib.kz/ru/search/read_book/2741/

Орманов Н.Ж., Орманова Л.Н. Фармакология-1. Алматы. «Эверо» ЖШС. 2020. https://elib.kz/ru/search/read_book/735/

Орманов Н.Ж., Орманова Л.Н. Фармакология-2. «Эверо» ЖШС. Алматы, 2020. https://elib.kz/ru/search/read_book/736/