

Методическая разработка

для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов III курса лечебного, педиатрического и
фармацевтического факультетов

**Тема: «Противовирусные, противогрибковые
и противопротозойные средства»**

Составители:

доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н. Н.Б. Дмитриева

профессор кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н. Г.В. Кукушкин

Москва, 2025

Глава 2. Противовирусные средства

Вирусы – сверхмикроскопические инфекционные агенты (от 20 до 300 нм в диаметре), не имеющие клеточного строения. Они метаболически инертны и размножаются только в клетке-хозяине после ее заражения, поэтому их называют «облигатные внутриклеточные паразиты». Вирусы содержат только одну нуклеиновую кислоту (ДНК или РНК), которую защищает оболочка, представленная, в зависимости от типа вируса, одним или двумя слоями. Первый слой – капсид (лат. capsula футляр) – состоит из одного или более белков, структура которых контролируется вирусным геномом. Второй (внешний) липопротеиновый слой – суперкапсид – имеет гликопротеиновые шипы, предназначенные для фиксации вируса на клеточной мембране. При наличии второго слоя вирусы носят название оболочечных, а при его отсутствии – безоболочечных.

Геном ДНК-содержащих вирусов проникает в ядро клетки, где происходит его транскрипция с образованием мРНК вируса, которая транспортируется в цитоплазму для синтеза вирусных белков. Большинство РНК-содержащих вирусов реплицируется в цитоплазме, при этом в одних случаях РНК сразу устремляется на рибосомы и играет роль матричной РНК для синтеза вирусных белков («+»РНК), в других же – РНК («-»РНК) не узнается рибосомным аппаратом клетки и поэтому используется в качестве матрицы для синтеза мРНК при помощи РНК-зависимой-РНК полимеразы. Существуют РНК-содержащие вирусы (ретровирусы), которые используют для репликации генома уникальный механизм обратной транскрипции, когда в качестве матрицы выступает РНК. К таким вирусам относят вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

В большинстве случаев действие противовирусных средств направлено на ингибирование вирусной репликации, которая полностью встроена в клеточный метаболизм, поэтому любое вмешательство в вирусный синтез может оказывать токсическое влияние на организм человека. Это основное препятствие для активной разработки и синтеза новых противовирусных средств, число которых относительно невелико.

По механизму действия противовирусные средства делят на две основные группы: антиметаболиты и препараты, действующие на уникальные вирусные белки. Первые после метаболической активации путем фосфорилирования в клетках хозяина становятся химически похожими на пуриновые или пиримидиновые основания и, встраиваясь в РНК или ДНК вируса, нарушают его репликацию, вторые обладают активностью против уникальных вирусных белков, таких как ВИЧ-протеазы или нейраминидазы вируса гриппа, они более селективны по отношению к вирусным белкам и не вмешиваются в деятельность клетки-хозяина.

Существует несколько групп противовирусных препаратов, различающихся по клинико-фармакологическим характеристикам и особенностям практического использования.

Таблица 2-1. Классификация противовирусных средств

Группы		Лекарственные средства
1.	Противогриппозные ЛС	- Римантадин - Осельтамивир • Занамивир - Балоксавир марбоксил
2.	Противогерпетические ЛС	- Ацикловир, Валацикловир - Ганцикловир, Валганцикловир
3.	ЛС, применяемые для лечения гепатита В и С	
3.1	ЛС, применяемые для лечения гепатита В	- Энтекавир - Интерферон альфа-2а
3.2	ЛС, применяемые для лечения гепатита С	- Гразопревир - Велпатасфир - Софосбувир - Дасабувир - Рибавирин
4.	ЛС для лечения ВИЧ-инфекции (антиретровирусные ЛС)	
	Ингибиторы слияния	Энфувиртид
	Блокаторы ко-рецепторов	Маравирок
	Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	- Зидовудин - Ламивудин - Тенофовир
	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	- Невирапин - Эфавиренз
	Ингибиторы протеазы	Ритонавир
	Ингибиторы интегразы	Ралтегравир

Таблица 1-1. Противогриппозные средства

Препараты	Римантадин*	Осельтамивир**, Занамивир***	Балоксавир марбоксил
Механизмы действия	Ингибирует М ₂ –белки вируса гриппа А, формирующие ионные каналы → нарушает его «разделение» в клетке хозяина	Ингибирует нейраминидазу → нарушает процесс высвобождения вирусных частиц из инфицированных клеток	Пролекарство. Ингибирует полимеразу, селективно блокируя кэп-зависимую эндонуклеазную область полимеразного кислого белка вируса гриппа, которая участвует в инициации транскрипции генома
Спектр активности	Вирусы гриппа А	Вирусы гриппа А и В	Вирусы гриппа А и В
Применение	Профилактика и лечение гриппа		
Побочные эффекты	Общие (римантадин, осельтамивир): головокружение, головная боль, тошнота и рвота Дополнительно: эффекты, связанные с увеличением высвобождения допамина → раздражительность, бессонница, судороги		Головная боль, тошнота, диарея, бронхит, синусит
	Дополнительно: занамибир → бронхоспазм у пациентов с гиперреактивностью бронхов		

* в связи с высокой резистентностью применяется редко; ** ЛС для приема внутрь; *** ингаляционное ЛС

Схема 2-2. Графологическая структура «Противогерпетические средства»

Группы	Противогерпетические средства	
Препараты	Ацикловир Валацикловир*	Ганцикловир Валганцикловир**
Механизм действия	Антиметаболит-пролекарство, синтетический аналог гуанозина, с помощью вирусной тимидинкиназы превращается (фосфорилируется) в активную форму – трифосфат → ингибирование ДНК-полимеразы вирусов герпеса	Структурно близок к ацикловиру, в большей степени ингибирует ДНК-полимеразу цитомегаловирусов (ЦМВ)
Спектр активности	Наиболее чувствительны вирусы простого герпеса (ВПГ)*** 1 и 2 типов (herpes simplex) и вирусы герпес-зостер (Varicella-zoster virus)****	ЦМВ, ВПГ, вирусы герпес-зостер (Varicella-zoster)
Применение	Герпетические инфекции: кожи и слизистых (офтальмо-, генитальный, герпесный энцефалит, опоясывающий лишай, ветряная оспа); пневмония, энцефалит	ЦМВ-инфекция у пациентов с иммунодефицитом (ретинит, пневмонит, гепатит). Профилактика ЦМВ-инфекций на фоне иммуносупрессии: после трансплантации органов или химиотерапии по поводу злокачественного новообразования.
Побочные эффекты	Диспепсия (при введении внутрь), нефротоксичность, жжение при нанесении на слизистые оболочки, флебит при в/в введении	Дозозависимые нейтропения, анемия, тромбоцитопения; мукозит, сыпь, лихорадка

* валиловый эфир ацикловира, имеет высокую биодоступность при приеме внутрь, при всасывании из кишечника и первом прохождении через печень превращается в ацикловир, создавая высокие концентрации в плазме, сопоставимые с в/в введением;

** валиловый эфир ганцикловира;

*** ВПГ-1 → лабиальный, генитальный герпес, офтальмогерпес, энцефалит, пневмонит;

ВПГ-2 → неонатальный, генитальный герпес;

**** Varicella-zoster virus → два типа поражений – 1) ветряная оспа (varicella, лат. пятнистый) у детей (экзогенное заражение), 2) при рецидивировании у взрослых опоясывающий лишай (zoster, греч. zoster - пояс).

Лекарственные средства, применяемые для лечения хронических вирусных гепатитов

Вирусы гепатитов В (HBV) и С (HCV), геномы которых представлены ДНК и РНК соответственно, являются наиболее частыми причинами хронических гепатитов (ХГ), цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Для лечения вызываемого ими инфекционного процесса разработаны средства этиотропной терапии, которые для повышения эффективности и преодоления резистентности назначаются в комбинации. При ХГВ используют парентеральное (подкожное) введение пэгинтерферона-α-2а один раз в неделю и пероральные противовирусные средства. Современная терапия ХГС представляет собой комбинированное лечение противовирусными ЛС только для приема внутрь. В нее могут быть включены ЛС, которые действуют либо на определенный генотип HCV, либо пангенотипически. Именно последним отдают все большее предпочтение. В некоторых случаях для усиления положительного ответа в схему терапии добавляют рибавирин. С введением новых ЛС пэгинтерферон-α для лечения ХГС больше не рекомендуется из-за его низкой эффективности и плохой переносимости.

Схема 2-3. ЛС, применяемые для лечения гепатита В*

ЛС	Механизм действия	Побочные эффекты
Пэгинтерферон альфа-2а**	Противовирусный и иммуномодулирующий эффекты: ингибирует синтез вирусных белков, способствует расщеплению вирусной РНК, индуцирует повышенную экспрессию молекул МНС класса I	Гриппоподобный синдром, угнетение кроветворения, кровотечение, депрессия, кардиотоксичность, миалгия, алопеция
Энтекавир	Нуклеозидный аналог гуанозина → фосфорилирование → конкуренция с естественным метаболитом дезокси-гуанозин-трифосфатом → ингибирование ДНК-полимеразы	Головная боль, головокружение, тошнота, лактацидоз, гепатомегалия с тяжелым течением. Не используется у пациентов с ВИЧ-инфекцией (развитие резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ)

* Для лечения гепатита В также используются рибавирин, ламивудин, тенофовир

** **Пэгинтерферон альфа** – интерферон-альфа, к которому ковалентно для увеличения размера молекулы присоединен бис-монометокси полиэтиленгликоль (т.н. «пегилированный» интерферон), что приводит к замедлению его абсорбции из места введения, удлинению продолжительности действия и уменьшению клиренса.

ЛС, применяемые для лечения гепатита С

Комбинация пэгинтерферона-α и рибавирина длительное время была стандартом лечения пациентов ХГС. Введение в практику так называемых противовирусных средств прямого (в противоположность интерферону) действия (ПСПД) позволило добиться излечения больных с этой патологией более чем в 95% случаев. Эти ЛС применяются в схемах комбинированной терапии. В некоторых из них ПСПД используются в сочетании с рибавирином.

После слияния вирусной и клеточной мембран в цитоплазму клетки-хозяина высвобождается одноцепочечный РНК-геном HCV, кодирующий синтез полипротеина, который расщепляется на 9 белков: 3 структурных и 6 неструктурных (non-structural, NS) (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Структурные белки принимают участие, например, в строительстве капсида, тогда как неструктурные протеины контролируют внутриклеточные процессы жизненного цикла вируса. Мишенями ПСПД являются три NS:

NS5B – РНК-зависимая-РНК-полимераза, отвечающая за репликацию вирусной РНК;

NS5A – фосфопротеин, не обладающий ферментативной активностью; предполагается, что он принимает участие в репликации, сборке, выходе вирионов.

NS3 – сериновая протеаза, отщепляющая от полипротеина неструктурные белки,

NS4A – ко-фактор NS3, поэтому их объединяют в комплекс **NS3/4A**.

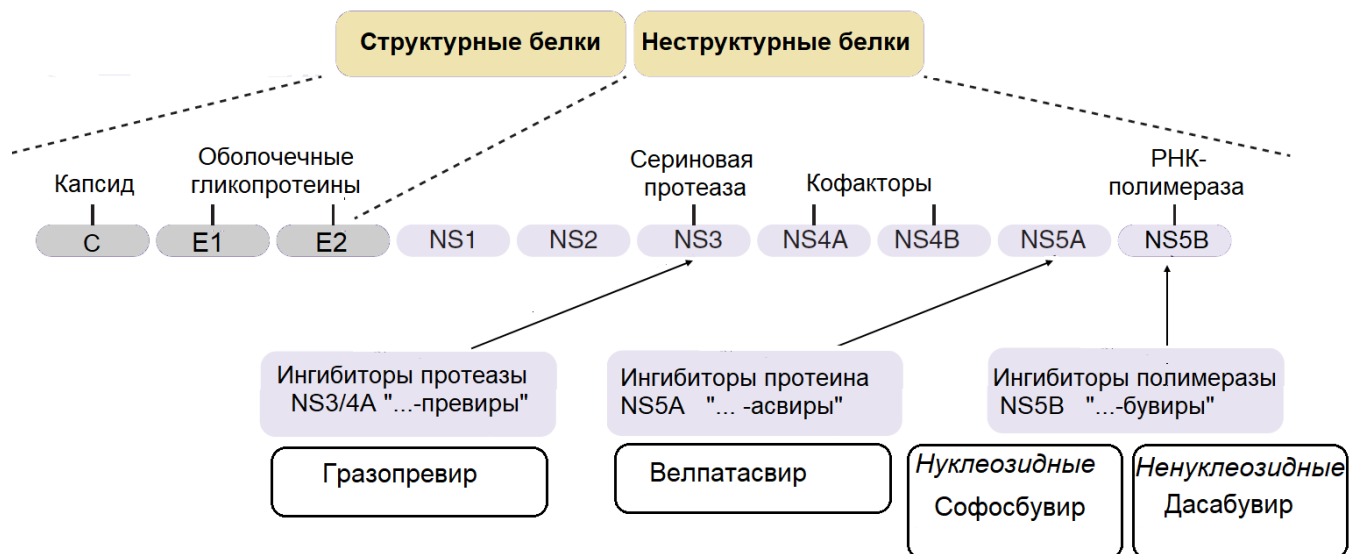


Рис. 2-1. Геном вируса гепатита С и потенциальные мишени действия лекарственных средств
(Заимствовано из Bertram G. Katzung. Basic & Clinical Pharmacology – 16th ed., 2023)

Схема 2-4. ЛС, применяемые для лечения гепатита С

ЛС	Механизм действия	Побочные эффекты
I. Противовирусные средства прямого действия		
Ингибиторы протеазы NS3/4A («-превиры»)		
Гразопревир	Ингибирует протеазу (NS3/4A) → препятствует расщеплению кодируемого HCV полипротеина	Повышенная утомляемость, головная боль, тошнота/рвота, ↑ АЛТ
Ингибиторы протеина NS5A («-асвиры»)		
Велпатасвир	Точный механизм неизвестен. Возможно, блокирует гиперфосфорилирование белка → нарушает репликацию вируса	Повышенная утомляемость, головная боль
Ингибиторы полимеразы NS5B («-бувиры»)		
Нуклеозидные ингибиторы		
Софосбувир	Связывается с активным центром фермента РНК-зависимая РНК-полимераза (NS5B) → нарушает синтез РНК → блокирует репликацию вируса	Повышенная утомляемость, головная боль
Ненуклеозидные ингибиторы		
Дасабувир	Связывается с аллостерическим участком фермента РНК-зависимая РНК-полимераза (NS5B) → нарушает синтез РНК → блокирует репликацию вируса	Тошнота, зуд, бессонница, ↑ АЛТ и АСТ
II. Аналоги гуанозина		
Рибавирин	Фосфорилируется в рибавирин трифосфат → конкурентно ингибирует инозин-монофосфат-дегидрогеназу → ↓ синтез ГТФ → ↓ синтез РНК и ДНК вирусов. Показания к применению: • комбинированное лечение ХГВ (внутри) • вирусная геморрагическая лихорадка (в/в) • РСВ бронхолит (ингаляционно)	Гематотоксичность (эритро-, нейтро-, тромбоцитопения); бронхоспазм, отек легких (при ингаляционном введении); тератогенное действие

ЛС для лечения ВИЧ-инфекции (антиретровирусные ЛС)

ВИЧ является РНК-ретровирусом. В настоящее время выделено два его типа: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Основным возбудителем ВИЧ-инфекции является ВИЧ-1, распространенный в Северной и Южной Америке, Европе и Азии. ВИЧ-2 эволюционно родственен предыдущему, но менее распространенный вариант, поэтому, когда говорят о лечении ВИЧ-инфекции, как правило, подразумевают воздействие на ВИЧ-1.

Для репликации ВИЧ использует клетки иммунной системы (лимфоциты Т-хелперы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки и др.), несущие на поверхности дифференцировочный антиген CD4.

Жизненный цикл ВИЧ начинается с его слияния с цитоплазматической мембраной клетки-хозяина, которое осуществляется с помощью гликопротеинов – поверхностного gp120 и трансмембранного gp 41 («шпицы» оболочки вируса). Гликопротеин gp120 связывается с CD4, что вызывает его конформационные изменения, которые позволяют ему взаимодействовать с хемокиновыми ко-рецепторами (CCR5 или CXCR4) на поверхности лимфоцита. Эти события в свою очередь приводят к конформационным изменениям gp41, которые делают возможной связь его гидрофобного хвоста с интегринными клетками-хозяина, что приводит к слиянию вируса и переносу вирусного генома в цитоплазму. Попадая в клетку, ВИЧ «раздевается» и с помощью фермента РНК-зависимая ДНК-полимераза (обратная транскриптаза) вначале синтезирует ДНК-копию с РНК-генома, а затем, используя тот же фермент, строит вторую цепь ДНК. Вирусная ДНК поступает в ядро клетки-хозяина, где включается в геном хозяина с помощью интегразы, а затем транскрибируется. Образовавшаяся РНК выходит в цитоплазму, где с ее участием на рибосомах в результате трансляции синтезируются большого объема нефункциональные полипептиды, называемые полипротеинами. Фермент ВИЧ-протеаза гидролизует полипротеины на более мелкие структурные белки и ферменты («созревание» вирусных белков), которые затем собираются, чтобы сформировать зрелые инфекционные вирионы. Вокруг РНК потомства собирается капсид, который постепенно выпячивается из клетки, обволакиваясь ее цитоплазматической мембраной, и в конечном итоге отщепляется от нее. Таким образом, внешняя оболочка вируса, вышедшего из клетки-хозяина, включает в себя, в том числе, и компоненты мембраны клетки. В результате клетка разрушается и погибает, а новые вирионы инфицируют здоровые клетки.

Лечение ВИЧ-инфекции проводят, используя комбинированную терапию двумя и более ЛС, действующими на разные этапы репродуктивного цикла ВИЧ, что ведет к заметному снижению вирусной нагрузки и увеличивает выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов. Такое лечение, получившее название высокоактивной антиретровирусной терапии, требует многократного приема нескольких доз различных ЛС ежедневно. Создание в последние годы комбинированных лекарственных препаратов пролонгированного действия позволило повысить комплаентность и эффективность антиретровирусной терапии.

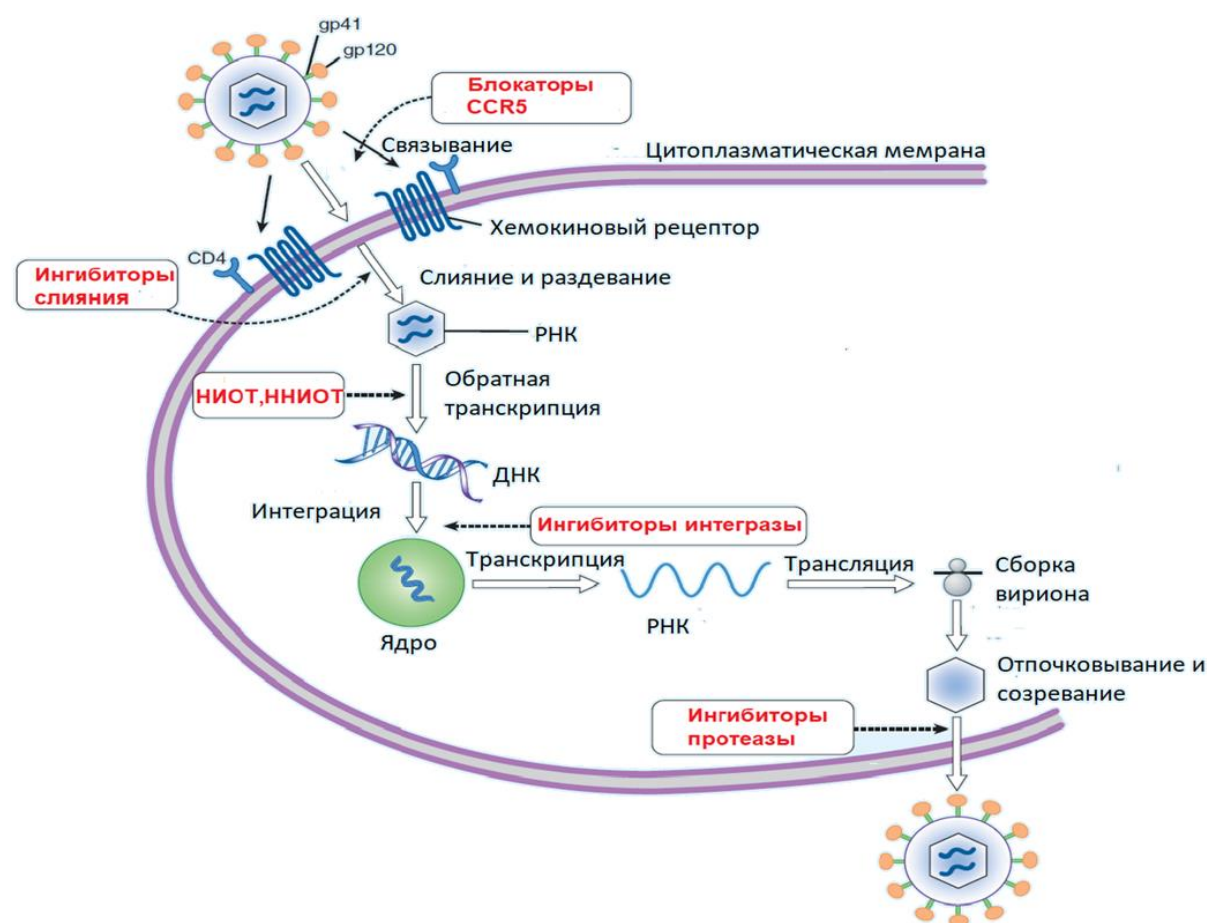


Рис. 2-1. Точки приложения антиретровирусных лекарственных средств

(Заимствовано из Bertram G. Katzung. Basic & Clinical Pharmacology – 16th ed., 2023)

Классификация антиретровирусных средств

1. Блокаторы ко-рецепторов (ингибиторы проникновения вируса в клетку)
2. Ингибиторы слияния
3. Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)
4. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)
5. Ингибиторы интегразы
6. Ингибиторы протеазы

Схема 2-5. **Ингибиторы слияния и блокаторы ко-рецепторов**

ЛС	Механизмы действия	Побочные эффекты
А. Ингибиторы слияния		
Энфувиртид	Связывается с gp41 субъединицей вирусного оболочечного гликопротеина → предотвращает конформационные изменения, необходимые для слияния вирусных и клеточных мембран	Тошнота/рвота, диарея. Покраснение, отек, болезненность в месте введения
Б. Блокаторы ко-рецепторов (ингибиторы проникновения)		
Маравирок	Блокирует CCR5 → невозможность присоединения gp120 к активному центру CCR5 → предотвращает проникновение ВИЧ	Гепатотоксичность, системные аллергические реакции, суставные и мышечные боли

Схема 2-6. **Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)**

ЛС	Механизмы действия	Побочные эффекты
А. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
<i>Антиметаболиты, которые активируются превращением в трифосфаты → встраивание в вирусную ДНК ⇒ обрыв цепи</i>		
Зидовудин	<u>Структурный аналог тимидина</u> ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и ВИЧ-2	Тошнота/рвота, макроцитарная анемия, нейтропения, головная боль, бессонница, миопатия
Ламивудин	<u>Структурный аналог цитозина</u> • ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1, ВИЧ-2; • ингибирует ДНК-полимеразу HBV	Тошнота/рвота, боль в животе, диарея, головная боль, бессонница, повышенная утомляемость
А. Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы		
<i>Действие аналогично нуклеозидным ингибиторам, но в отличие от них уже содержат фосфатные группы.</i>		
Тенофовир	<u>Структурный аналог дезоксиаденозин-монофосфата</u> • ингибирует обратную транскриптазу-ВИЧ-1, ВИЧ-2; • ингибирует ДНК-полимеразу HBV	Тошнота/рвота, боль в животе, диарея, нефротоксичность с электролитными нарушениями (гиперфосфатемия), остеопороз

Схема 2-7. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)*

ЛС	Механизмы действия	Побочные эффекты
Невирапин	Химические субстраты, прямо ингибирующие обратную транскриптазу ВИЧ-1.	Кожная сыпь, тошнота, головная боль, лихорадка, гепатотоксичность
Эфавиренз		Головная боль, головокружение, бессонница, кожная сыпь. Тератогенность.

* Общие свойства:

- высоко эффективны, но к ним быстро развивается устойчивость $\Rightarrow$ в монотерапии не используются;
- все элиминируют с помощью печеночной биотрансформации;
- невирапин и эфавиренз мощные индукторы ферментов системы цитохрома P450 (CYP3A4).

Схема 2-8. Ингибиторы интегразы

ЛС	Механизмы действия	Побочные эффекты
Ралтегравир	Ингибирует интегразу, необходимую для внедрения ДНК вируса в ДНК клетки-хозяина.	Тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, миалгия, $\uparrow$ амилаза, АЛТ, АСТ, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз

Схема 2-9. Ингибиторы протеазы

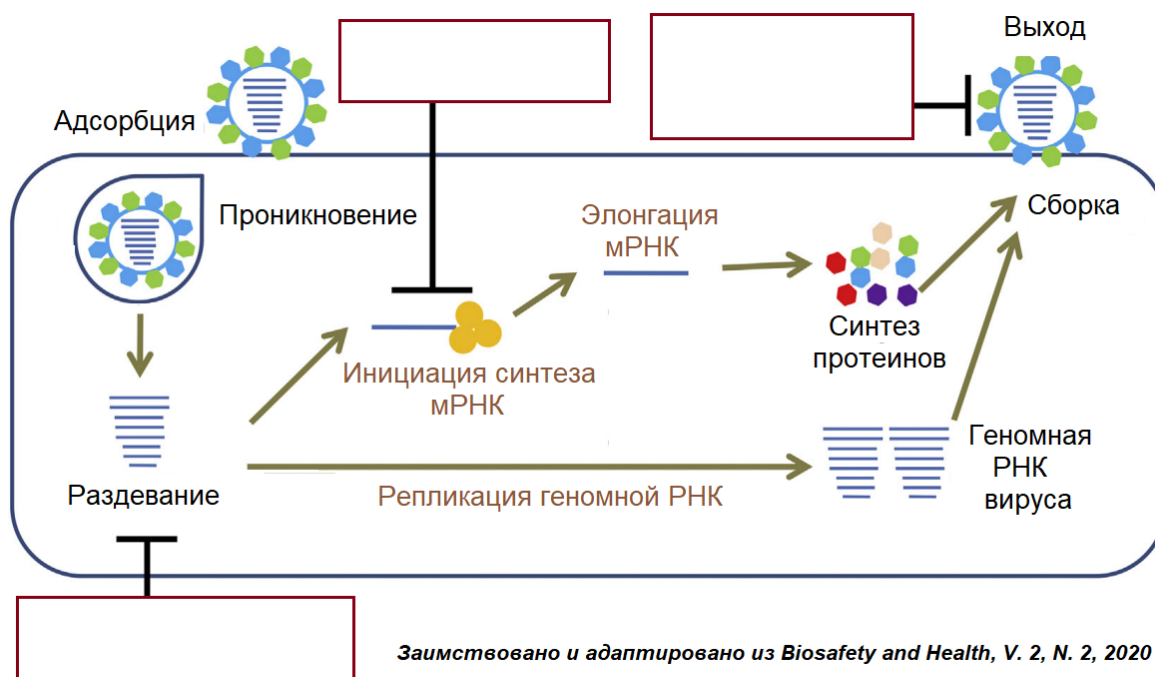
ЛС	Механизмы действия	Побочные эффекты
Ритонавир	Блокирует активный центр протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 $\rightarrow$ ингибирует протеолиз полипротеина $\rightarrow$ нарушает «созревание» белков вириона	Метаболические расстройства, напоминающие метаболический синдром (резистентность к инсулину, гипергликемия, гиперлипидемия), ожирение, липодистрофия, гепатотоксичность.

Таблица 2-2. Основные побочные эффекты некоторых противовирусных ЛС (отметить знаком «+»)

Препараты	Поражение			Гриппо-подобный синдром	Остеопороз	Диспепсия	Гиперфосфатемия	Раздражение в месте введения
	ЦНС	крови	почек					
Осельтамивир								
Ацикловир								
Тенофовир								
Пэгинтерферон альфа-2а								

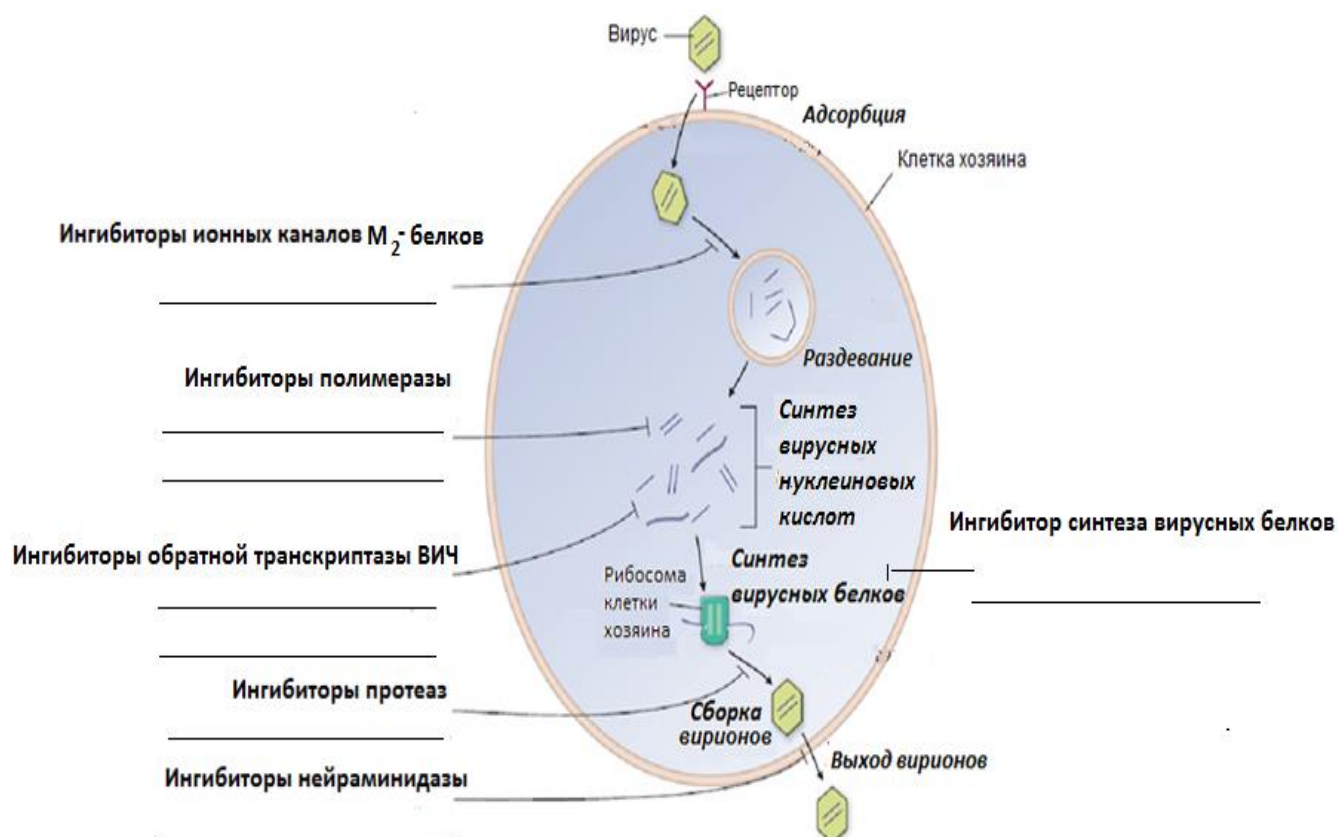
У экспериментальных животных **римантадин**, **ганцикловир**, **рибавирин** вызывали эмбриотоксический и тератогенный эффекты, поэтому данные ЛС противопоказаны беременным.

Рис. 2-2. Механизмы действия противогриппозных средств



Задание к рисунку 2-1. Укажите точки приложения противогриппозных средств.

Рис. 2-3. Механизмы действия противовирусных средств



Заимствовано из «*Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*», 4th ed., D.E. Golan et al., 2017

Задание к рисунку 2-1. Укажите точки приложения противовирусных средств.

Вопросы по теме: «Противовирусные препараты»

1. **Противогриппозные средства.** ЛС, механизмы их действия, спектры активности, применение и побочные эффекты.
2. **Противогерпетические и противоцитомегаловирусные средства.** ЛС, механизмы их действия, спектры активности, применение и побочные эффекты.
3. **Антиретровирусные средства.** ЛС, механизмы их действия, спектры активности, применение и побочные эффекты.
4. **Противовирусные средства для лечения гепатитов В и С.** ЛС, механизмы их действия, спектры активности, применение и побочные эффекты.
5. Определите ЛС по следующим свойствам:
относится к противовирусным средствам // ингибирует нейраминидазу и нарушает процесс высвобождения вирусных частиц из инфицированных клеток // в спектре активности вирусы гриппа А и В // вызывает головную боль, головокружение, синусит
1) осельтамивир; 2) римантадин; 3) ацикловир; 4) ганцикловир; 5) рибавирин
6. Определите ЛС по следующим свойствам:
избирательно ингибирует ДНК-полимеразу вирусов // эффективен против вирусов герпеса // применяется при офтальмо-, генитальном герпесе, герпесном энцефалите, опоясывающем лишае, ветряной оспе и др. // может вызывать раздражение и отек роговицы
1) римантадин; 2) осельтамивир; 3) ацикловир; 4) рибавирин; 5) саквинавир
7. Определите ЛС по следующим свойствам:
является нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ // ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1, блокирует активность РНК- и ДНК-зависимой полимеразы // применяется для профилактики и лечения ВИЧ-инфекций // вызывает сыпь, лихорадку, головную боль, синдром Стивенса – Джонсона
1) невирапин; 2) римантадин; 3) ацикловир; 4) ганцикловир; 5) рибавирин
8. Определите ЛС по следующим свойствам:
 - подавляет синтез вирусных белков
 - способствует расщеплению вирусной РНК
 - не обладает специфичностью противовирусного действия
 - в показаниях к применению гепатиты В, С
 - вызывает гриппоподобный синдром, нарушение кроветворения, депрессию и др.1) зидовудин; 2) пэгинтерферон альфа-2а; 3) римантадин; 4) ацикловир
9. Укажите противовирусные ЛС, применяемые при гриппе:
1) балоксавир марбоксил; 2) невирапин; 3) ацикловир; 4) азидотимидин; 5) осельтамивир
10. Укажите ЛС, блокирующие обратную транскриптазу ВИЧ, применяемые в комплексной терапии ВИЧ-инфекций:
1) ацикловир; 2) зидовудин; 3) невирапин; 4) ганцикловир; 5) римантадин
11. Укажите противовирусное ЛС, стимулирующее противовирусный иммунитет:
1) азидотимидин; 2) ацикловир; 3) пэгинтерферон альфа-2а; 4) ганцикловир; 5) римантадин
12. Укажите побочные эффекты, наблюдаемые при применении ацикловира:
1) диспептические расстройства; 2) остеопороз; 3) нефротоксичность; 4) флебит при внутривенном введении; 5) жжение при нанесении на слизистые оболочки
13. Укажите ЛС, применяемое для лечения герпетического кератита:
1) ганцикловир; 2) ацикловир; 3) азидотимидин; 4) осельтамивир; 5) римантадин
14. Выберите правильные утверждения из предложенных:
 - осельтамивир имеет узкий спектр активности, ограниченный гриппом А
 - ацикловир ингибирует ДНК-полимеразу вирусов герпеса
 - ралтегравир ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ
 - римантадин эффективен при ЦМВ-инфекциях
 - пэгинтерферон альфа-2а стимулирует противовирусный иммунитет
15. Выберите правильные утверждения из предложенных:
 - римантадин эффективен при герпесе
 - ацикловир вызывает жжение при нанесении на слизистые оболочки
 - зидовудин применяют для профилактики и лечения ВИЧ-инфекций
 - ламивудин блокирует обратную транскриптазу ВИЧ
 - рибавирин вызывает поражение костной ткани

Глава 3. Противогрибковые средства

Таблица 3-1. Классификация противогрибковых препаратов

№	Группы препаратов	Препараты	
		Системного действия	Местного действия
1.	Азолы	Флуконазол, Вориконазол	Клотримазол
2.	Аллиламины	Тербинафин	–
3.	Полиены	Амфотерицин В	Нистатин
4.	Эхинокандины	Каспофунгин	–
5.	Средства разных групп	–	Аморолфин

Схема 3-1. Графологическая структура темы: «Противогрибковые средства системного действия. Азолы и аллиламины»

Группы Препараты	Азолы Флуконазол Вориконазол	Аллиламины Тербинафин
Тип и механизм действия	Фунгистатический: ингибируют цитохром Р450-зависимую 14 α -деметилазу и нарушают синтез эргостерола и образование ЦПМ грибов	Фунгицидный: ингибирует скваленэпоксидазу $\rightarrow$ $\downarrow$ синтез ланостерола на ранних стадиях $\Rightarrow$ нарушение целостности ЦПМ грибов
Спектр активности	Широкий: кандиды (общий спектр)	
	аспергиллы (вориконазол)	дерматомицеты
Применение	Флуконазол и тербинафин: поверхностные микозы (кандидоз кожи и слизистых, дерматомикозы*, в т.ч. эпидермофития, трихофития, микроспория, онихомикоз); Флуконазол и вориконазол: профилактика и лечение инвазивного кандидоза Вориконазол: аспергиллез*	
Побочные эффекты	Общие: аллергические реакции, диспепсия, гепатотоксичность	
	вориконазол (высокие дозы): зрительные и слуховые галлюцинации	

Примечание:

* Препарат выбора при дерматомикозах – **тербинафин**, при аспергиллезе – **вориконазол**.

Схема 3-2. Графологическая структура темы: «Противогрибковые средства системного действия. Полиены и эхинокандины»

Группы Препараты	Полиены Амфотерицин В	Эхинокандины Каспофунгин
Тип и механизм действия	Фунгицидный: селективное связывание с эргостеролом ЦПМ грибов $\rightarrow$ образование пор в мембране $\rightarrow$ выход ионов и низкомолекулярных веществ $\Rightarrow$ гибель клетки	Фунгицидный: блокирует синтез β -(1,3)-D-глюкана и нарушает целостность клеточной стенки грибов
Спектр активности	Широкий: кандиды, аспергиллы, в т.ч. резистентные к азолам	
	зигомицеты, криптококки, гистоплазмы	
Применение	Общие: тяжелые формы системных микозов (инвазивный кандидоз и аспергиллез) мукомикоз, криптоплазмоз, гистоплазмоз	
		профилактика грибковой инфекции у пациентов с фебрильной нейтропенией
Побочные эффекты	Лихорадка, гипотония, поражения ЦНС, анемия, тромбофлебит Наиболее серьезный побочный эффект – нефротоксичность	Диспепсия, лихорадка, кожные реакции*, флебит

Примечание: *Покраснение кожи связывают с выбросом гистамина из тучных клеток при быстром парентеральном введении **каспофунгина**.

**Схема 3-3. Графологическая структура темы:
«Противогрибковые средства местного действия»**

Препараты	Полиены Нистатин	Азолы Клотримазол	Амолорфин
Тип и механизм действия	См. тип и механизм действия полиенов	См. тип и механизм действия азолов	Фунгицидный : нарушает синтез эргостерола и целостность ЦПМ грибов
Спектр активности	Узкий : грибы <i>Candida</i>	Широкий : дерматомицеты (эпидермофиты, трихофиты, микроспоры) и плесневые грибы	
Применение	Кандидоз кожи и слизистых*	Дерматомикозы, кандидоз кожи и слизистых, разноцветный лишай	Онихомикозы, профилактика грибковых поражений ногтей
Побочные эффекты	Редко: тошнота, рвота	Покраснение, зуд и жжение в области ногтей, возможна сыпь на коже	

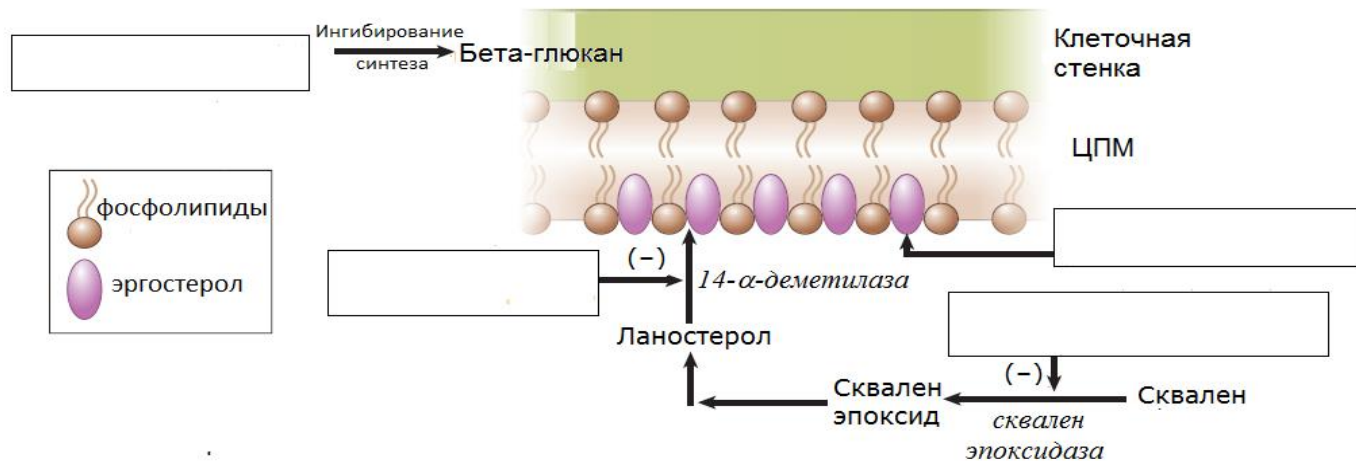
Примечание:

***Нистатин** используется только местно в виду его высокой системной токсичности.

Таблица 3-1. Активность противогрибковых препаратов

Препарат	Дерматофиты	Дрожжи (кандиды, криптококки)	Плесневые грибы (аспергиллы)
Тербинафин	+	–	–
Амфотерицин В	–	+	+
Флуконазол	+	+	–
Вориконазол		+	+
Каспофунгин		+	+
Нистатин	+	+	–
Клотримазол	+	+	
Амолорфин	+	+	

Рис. 3-1. Механизмы действия противогрибковых средств



Заимствовано из USMLE® STEP 1 Lecture Notes 2021

Задание к рисунку 3-1. Укажите точки приложения некоторых противогрибковых средств.

Вопросы по теме: «Противогрибковые средства»

1. Назовите противогрибковые ЛС резорбтивного действия.
2. Назовите противогрибковые препараты, применяемые местно.
3. Укажите ЛС, эффективные при дерматомикозах.
4. Определите ЛС по следующим свойствам:
обладает широким спектром противогрибкового действия // нарушает целостность ЦПМ грибов // применяется при тяжелых формах системных микозов (инвазивный кандидоз, аспергиллез, мукормикоз) // вызывает лихорадку, поражение ЦНС, анемию и нефротоксичность
1) флуконазол; 2) амфотерицин В; 3) нистатин; 4) каспофунгин; 5) амолорфин

5. Определите ЛС по следующим свойствам:
эффективен при дерматомикозах, кандидозах кожи и слизистых // ингибирует синтез скваленэпоксидазы, нарушает синтез эргостерола и целостность ЦПМ грибов // вызывает аллергические реакции, диспепсию, нарушение функции печени
1) тербинафин; 2) каспофунгин; 3) аморолфин; 4) вориконазол; 5) нистатин
6. Определите ЛС по следующим свойствам:
обладает фунгицидным типом действия // нарушает синтез β -(1,3)-D-глюкана и целостность ЦПМ грибов // спектр активности широкий // применяется при инвазивном кандидозе и аспергиллезе вызывает диспепсию, лихорадку, кожные реакции и флебиты
1) аморолфин; 2) тербинафин; 3) каспофунгин; 4) нистатин 5) клотримазол
7. Определите ЛС по следующим свойствам:
обладает фунгицидным типом действия // повреждает клеточную мембрану грибов за счет нарушения синтеза эргостерола // применяется при онихомикозе и для профилактики грибковых поражений ногтей // побочные эффекты: покраснение и зуд кожи, жжение в области ногтей
1) флуконазол; 2) амфотерицин В; 3) нистатин; 4) каспофунгин; 5) аморолфин
8. Определите ЛС по следующим свойствам:
используется местно, хорошо проникает в эпидермис и кератин ногтевых пластин // спектр активности широкий // применяется при дерматомикозах, кандидозах кожи и слизистых, при разноцветном лишае // может вызвать покраснение, зуд и жжение в области ногтей, сыпь на коже
1) флуконазол; 2) тербинафин; 3) каспофунгин; 4) нистатин 5) клотримазол
9. Определите ЛС по следующим свойствам:
используется ограничено при местной инфекции Candida // плохо всасывается со слизистой ЖКТ // не может быть использован парентерально в виду его системной токсичности // побочные эффекты редки (возможны тошнота и рвота)
1) аморолфин; 2) тербинафин; 3) каспофунгин; 4) нистатин 5) клотримазол
10. Укажите противогрибковое ЛС, применяемое только местно для профилактики грибковых поражений ногтей:
1) нистатин; 2) аморолфин; 3) вориконазол; 4) каспофунгин; 5) амфотерицин В
11. Назовите противогрибковое ЛС, применяемое при аспергиллезе в качестве препарата выбора:
1) вориконазол; 2) флуконазол; 3) тербинафин; 4) нистатин; 5) амфотерицин В
12. Укажите противогрибковое ЛС, применяемое только местно при кандидозах кожи и слизистых:
1) флуконазол; 2) тербинафин; 3) нистатин; 4) амфотерицин В
13. Выберите правильные утверждения из предложенных:
- амфотерицин В применяется только местно
 - нистатин используют для профилактики грибковых поражений ногтей
 - каспофунгин ингибирует синтез β -(1,3)-D-глюкана и целостность клеточной стенки грибов
 - аморолфин может вызывать зуд, покраснение и жжение в области ногтей
14. Выберите правильные утверждения из предложенных:
- клотримазол обладает узким спектром активности (только грибы Candida)
 - тербинафин – препарат выбора при дерматомикозах
 - амфотерицин В эффективен при тяжелых формах системных микозов
 - нистатин широко применяется при дерматомикозах
15. Выберите правильные утверждения из предложенных:
- амфотерицин В и каспофунгин эффективны при тяжелых формах системных микозов
 - аморолфин – препарат выбора при аспергиллезе
 - нистатин применяют при кандидозах кожи и слизистых
 - наиболее серьезный побочный эффект амфотерицина В – поражение почек

Глава 4. Противопаразитарные средства

Противопаразитарные средства применяются для лечения инфекций, вызванных простейшими, гельминтами и эктопаразитами. Они действуют на различных этапах жизненного цикла паразитов, нарушая их метаболизм или другие жизненно важные функции.

4.1. Противопротозойные средства

Эти лекарственные средства используются для лечения инфекций, вызываемых простейшими – одноклеточными (обычно микроскопическими) организмами, имеющими несколько стадий жизненного цикла, включая паразитирование в человеческом организме. К ним относят препараты для лечения малярии, амебиаза, лейшманиоза, токсоплазмоза, трихомониаза и др.

Малярия – паразитарное протозойное заболевание, передающееся комарами рода *Anopheles* и вызываемое пятью основными видами плазмодия, наиболее опасным из которых является *P. falciparum* (рис.5-1). Инфицирование этим паразитом приводит к развитию тяжелых осложнений (фебрильная лихорадка и полиорганная недостаточность) и высокому риску смертельного исхода. Согласно рекомендациям ВОЗ, приоритетным в лечении малярии является назначение комбинированных схем терапии на основе препаратов производных артемизинина (артемизинин, артемизинин, которые не зарегистрированы в России). Хлорохин и мефлохин используются в районах с сохраненной к ним чувствительностью, мефлохин и пириметамин входят в схемы артемизининкомбинированной терапии.

Рисунок 5-1. Жизненный цикл *P. falciparum*



ЛС	Спектр активности, механизм действия, применение	Побочные эффекты
Хлорохин Мефлохин	Эритроцитарные формы плазмодия (механизм резистентности → эффлюкс); <i>Доп. хлорохин: амёбы</i> Хлорохин → ↑ рН пищеварительной вакуоли → ↑ токсичный гем → гибель плазмодия. Показания: Малярия (профилактика и лечение), внекишечный амебиаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка Мефлохин → действие аналогично хлорохину (возможно, непосредственное связывание с гемом и образование токсичного комплекса) Показание: Малярия (профилактика и лечение),	Хлорохин Диспепсия, головная боль, заторможенность, нарушение зрения, удлинение интервала QT Мефлохин Диарея, боль в животе, головная боль, головокружение, депрессия, психоз, ортостатическая гипотензия
Пириметамин	Тканевые формы плазмодия и токсоплазмы Ингибирует дигидрофолатредуктазу → ↓ синтез ТГФК ⇒ ↓ синтез нуклеиновых кислот плазмодия Показания: Малярия (профилактика и лечение), токсоплазмоз	Мегалобластная фолиеводефицитная анемия, кожная сыпь, крапивница

Примечание:

- Побочные эффекты **хлорохина** чаще всего встречаются при длительной терапии ревматических заболеваний, с осторожностью его следует назначать пациентам с тяжелыми неврологическими расстройствами, а также заболеваниями печени и крови. Хлорохин может спровоцировать обострение порфирии и псориаза.
- Пириметамин** противопоказан беременным (тератогенное действие).

**Схема 5-2. Графологическая структура темы:
«ЛС, применяемые при различных протозойных инфекциях»**

ЛС	Паромомицин*	Стибоглюконат натрия
Механизм действия	Нарушает синтез белка (см. механизм аминогликозидов)	Механизм неизвестен
Спектр активности	Амебы, криптоспоридии, лейшмании	Лейшмании
Показания	Неинвазивный амебиаз (бессимптомное носительство), криптоспоридиоз (в том числе и при ВИЧ), кожный лейшманиоз (местно)	Все формы лейшманиоза, включая кожный, кожно-слизистый и висцеральный
Побочные эффекты	Диспепсия, возможны ото- и нефротоксичность	Боль в месте инъекции, сердечные аритмии и расстройства ЖКТ

Примечание: *Паромомицин* – антибиотик группы аминогликозидов, эффективен только в отношении кишечных форм амебиаза, т.к. не всасывается со слизистой ЖКТ.

Таблица 5-1. Спектры действия противопротоzoйных препаратов
(отметить знаком «+»)

Препараты	I. Плазмодий малярии	II. Дизентерийная амёба	III. Криптоспоридии	IV. Лейшмании	V. Токсоплазмы
1. Хлорохин					
2. Мефлохин					
3. Пириметамин					
4. Паромомицин					
6. Метронидазол*					
7. Стибоглюконат натрия					

Примечание:

***Метронидазол** (см. Главу 1 «Антибактериальные химиотерапевтические средства» в разделе «Нитроимидазолы») относится к группе амебицидных средств смешанного действия, т.е. активен против кишечных и тканевых форм амеб.

Вопросы по теме: «Противопротоzoйные средства»

- Назовите основные противомаларийные препараты, механизмы их действия, особенности применения и побочные эффекты.
- Назовите противомаларийный препарат, который действует только на эритроцитарные формы плазмодия малярии.
- Назовите противомаларийные препараты, которые действуют на тканевые формы плазмодия малярии.
- Назовите противомаларийный препарат, который используется для химиопрофилактики малярии.
- Назовите противомаларийный препарат, используемый при ревматоидном артрите и красной волчанке.

6. Назовите препараты, применяемые при амебиазе, механизмы их действия, показания к применению (формы амебиаза) и их побочные эффекты.
7. Назовите препараты для лечения лейшманиоза.
8. Определите препарат по следующим свойствам:
эффективен в отношении эритроцитарных форм плазмодия малярии // применяется при малярии и внекишечном амебиазе // вызывает головную боль, заторможенность и нарушение зрения // может быть назначен при ревматоидном артрите и системной красной волчанке
1) хлорохин; 2) мефлохин; 3) пириметамин; 4) паромомицин
9. Определите препарат по следующим свойствам:
эффективен в отношении амёб, криптоспоридий и лейшманий // применяется при неинвазивном амебиазе (носительство) // эффективен при кожном лейшманиозе (местно) // используется при криптоспоридиозе (в том числе и при ВИЧ)
1) мефлохин; 2) паромомицин; 3) хлорохин; 4) стибоглюконат натрия
10. Определите препарат по следующим свойствам:
действует на эритроцитарные формы плазмодия // механизм действия аналогичен хлорохину // применяется для лечения малярии
1) хлорохин; 2) паромомицин; 3) стибоглюконат натрия; 4) мефлохин.
11. Назовите показания к назначению хлорохина:
1) амёбиаз (внекишечный); 2) трихомониаз; 3) малярия (все виды); 4) ревматоидный артрит; 5) все перечисленные
12. Укажите формы развития малярийного плазмодия, на которые действует хлорохин:
1) презэритроцитарные; 2) паразэритроцитарные; 3) эритроцитарные; 4) гаметоциты
13. Укажите препараты, применяемые для лечения амёбиаза:
1) паромомицин; 2) хлорохин; 3) метронидазол; 4) стибоглюконат натрия; 5) все перечисленные
14. Укажите препараты, применяемые для лечения лейшманиоза:
1) паромомицин; 2) хлорохин; 3) метронидазол; 4) стибоглюконат натрия

4.2. Противогельминтные средства

Антигельминтные средства применяются для лечения и профилактики паразитарных заболеваний – гельминтозов (гельминт, др.-греч. червь). По строению гельминты – возбудители болезней человека – классифицируются на два типа: круглые и плоские черви, последние подразделяются на два класса: цестоды (ленточные черви) и трематоды (сосальщики). Выделяют гельминтозы с кишечной и внекишечной локализацией (печень, желчный пузырь, подкожная жировая ткань, кровеносные и лимфатические сосуды).

Таблица 4-1. Классификация гельминтов и вызываемых ими гельминтозов

Типы гельминтов	Название гельминтов	Гельминтоз
Круглые черви (нематоды)	Аскарида Острица Анкилостома Трихинелла	Аскаридоз Энтеробиоз Анкилостомидоз Трихинеллёз
Плоские черви Класс <i>цестоды</i> (ленточные черви)	Бычий цепень Свиной цепень Карликовый цепень Широкий лентец Эхинококк	Тениаринхоз Тениоз Гименолепидоз Дифиллоботриоз Эхинококкоз
Класс <i>трематоды</i> (сосальщики)	Шистосома Печеночный сосальщик	Шистосомоз Фасциолёз

Таблица 4-2. Классификация и механизм действия противогельминтных средств

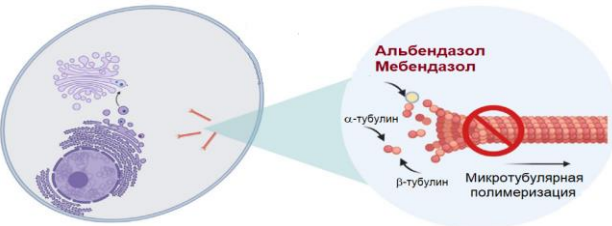
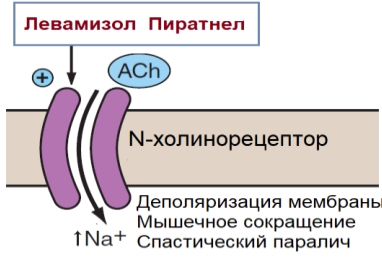
ЛС	Механизм действия	
Производные бензимидазола Альбендазол Мебендазол		Связывание с β-тубулином микротрубочек цитоскелета и ингибирование их полимеризации $\rightarrow$ $\downarrow$ абсорбция глюкозы $\Rightarrow$ нарушение энергетического метаболизма; $\Rightarrow \downarrow$ подвижность гельминта
Производные имидазотиазола Левамизол		$\uparrow$ N-ацетилхолиновых рецепторов $\rightarrow$ спастический паралич
Производные пиримидина Пирантел		
Производные изохинолина Празиквантел		$\uparrow$ Ca^{++} через мембрану $\rightarrow$ мышечная контрактура

Таблица 4-2. Показания и побочные эффекты противогельминтных средств

Препараты	Левамизол	Пирантел	Празиквантел	Альбендазол Мебендазол
Спектр активности	Узкий: только круглые черви (нематоды): аскариды, острицы, анкилостомы		Узкий: только плоские черви: бычий цепень, карликовый цепень, свиной цепень, широкий лентец	Широкий: круглые и плоские черви
Применение	Аскаридоз, энтеробиоз, анкилостомидоз		Тениаринхоз, гименолепидоз, тениоз, дифиллоботриоз, шистосомоз	Аскаридоз, энтеробиоз, анкилостомидоз, стронгилоидоз, трихинеллез, тениоз, эхинококкоз печени
Побочные эффекты	Тошнота, рвота, головокружение	Диспепсия, головная боль, сонливость, кожная сыпь	Тошнота, головная боль, головокружение, сонливость	Боль в животе, головокружение, гранулоцитопения (высокие дозы)

Вопросы по теме: «Противогельминтные средства»

1. Назовите противогельминтные ЛС с узким спектром, действующие только на круглых червей, механизм и спектр их активности, применение и побочные эффекты.
2. Назовите противогельминтные ЛС с узким спектром, действующим только на плоских червей, механизм и спектр их активности, применение и побочные эффекты.
3. Назовите противогельминтные ЛС широкого спектра действия, механизмы и спектр их активности, применение и побочные эффекты.
4. Определите ЛС по следующим свойствам:
оказывает парализующее действие на мускулатуру гельминтов // в спектре активности только круглые черви // применяется при аскаридозе, энтеробиозе, анкилостомидозе // хорошо переносится
1) альбендазол; 2) мебендазол; 3) празиквантел 4) левамизол
5. Укажите показания к назначению левамизола как противогельминтного средства:
1) анкилостомидоз; 2) тениоз; 3) энтеробиоз; 4) дифиллоботриоз; 5) аскаридоз.

6. Укажите противогельминтные ЛС, действующие только на круглых червей:
1) левамизол; 2) празиквантел; 3) мебендазол; 4) пирантел
7. Укажите противогельминтное ЛС, действующее только на ленточных червей:
1) празиквантел; 2) левамизол; 3) мебендазол; 4) пирантел
8. Укажите противогельминтные ЛС широкого спектра действия:
1) левамизол; 2) мебендазол; 3) празиквантел; 4) албендазол
9. Укажите ЛС, применяемые для лечения нейроцистицеркоза, вызванном личиночными формами свиного цепня:
1) пирантел; 2) албендазол; 3) празиквантел; 4) левамизол
10. Укажите противогельминтные ЛС, оказывающие парализующее действие на мускулатуру гельминтов:
1) левамизол; 2) празиквантел; 3) мебендазол; 4) пирантел
11. Укажите противогельминтные ЛС, нарушающие активность микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминтов:
1) левамизол; 2) мебендазол; 3) празиквантел; 4) албендазол
12. Укажите противогельминтные ЛС, применяемые для лечения аскаридоза, энтеробиоза, анкилостомидоза:
1) левамизол; 2) пирантел; 3) празиквантел; 4) все перечисленные
13. Укажите ЛС, применяемые для лечения смешанных гельминтозов:
1) левамизол; 2) мебендазол; 3) празиквантел; 4) албендазол
14. Укажите противогельминтное ЛС, эффективное при тениаринхозе, гименолепидозе, дифиллоботриозе:
1) пирантел; 2) левамизол; 3) празиквантел; 4) все перечисленные

4.3. Противозектопаразитарные средства

Эктопаразитозы – паразитарные дерматозы, среди которых наиболее распространены чесотка и педикулез. Чесотка вызывается клещом *Sarcoptes scabiei* var *hominis*, педикулез – *Pediculus humanus* и *Pthirus pubis*.

ЛС	Перметрин	Бензилбензоат
Механизм действия	Ингибирование закрытия натриевых каналов нервных клеток → длительная деполяризация мембраны ⇒ паралич и гибель насекомого	Нейротоксическое действие, точные механизмы которого не установлены
Спектр активности	- Клещ <i>Sarcoptes scabiei</i> (чесоточный зудень) - Вши (<i>Pediculus humanus capiti</i>, <i>Pediculus humanus corporis</i>, <i>Pthirus pubis</i>)	Клещ <i>Sarcoptes scabiei</i>
Показания	Чесотка, головной и лобковый педикулез (местно)	Чесотка
Побочные эффекты	Зуд, жжение, контактный дерматит	Зуд, жжение, раздражение кожи

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ	– антибиотик
АБП	– антибактериальные препараты
АЛТ	– аланинтрансаминаза
АСТ	– аспартаттрансфераза
БЛРС	– бета-лактамазы расширенного спектра
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВДП	– верхние дыхательные пути
ВПГ	– вирус простого герпеса
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИАИ	– интраабдоминальные инфекции
ИБЛ	– ингибиторы бета лактамаз
ИДП	– инфекции дыхательных путей
ИКМТ	– инфекции кожи и мягких тканей
ИМВП	– инфекция мочевыводящих путей
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путем
КМТ	– кожа и мягкие ткани
КФК	– креатинфосфокиназа
МБТ	– микобактерии туберкулёза
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	– туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МВП	– мочевыводящие пути
MSSA	– метициллинорезистентный <i>S. aureus</i>
MRSA	– метициллиночувствительный <i>S. aureus</i>
НДП	– нижние дыхательные пути
НК	– нуклеиновая кислота
ОПН	– острая почечная недостаточность
ПАБК	– аминокислотная кислота
ПАСК	– парааминосалициловая кислота
ПТС	– противотуберкулёзные средства
ПЭ	– побочные эффекты
САП	– сульфаниламидные препараты
СКВ	– системная красная волчанка
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦНС	– центральная нервная система
<i>C. difficile</i>	– <i>Clostridium difficile</i>
<i>H. pylori</i>	– <i>Helicobacter pylori</i>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бертрам К. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. Том.1 / Пер. с англ. – 2-е издание, перераб. и доп. – М.; СПб.: Издательство Бином – Издательство «Диалект», 2007. – 648 с., ил.
2. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю.Б. Белоусов– 3-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 872 с.: ил.
3. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман, и Л. Лимберд. Пер с англ. – М., Практика, 2006. – 1648 с.
4. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
5. Клиническая фармакология: Учеб. / Под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – 5-е издание, исправ. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1024 с.
6. Фармакология в вопросах и ответах / ред. Аманд Рамачандран: пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина, В.Ю. Балабаньяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
7. Фармакология: учебник / под. ред. Р.Н. Аляутдина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1152 с.
8. Харкевич Д.А. Фармакология. 13-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 908 с.

9. B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A.J. Trevor. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review – 12th ed. – McGraw-Hill Education, 2019. – 585 p.
10. Todd W. Vanderah. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology. – 16th ed. – McGraw-Hill Education, 2023.
11. Brenner George M., Craig W. Stevens. Brenner and Stevens' Pharmacology. – 6th ed. – Elsevier saunder, 2023. – 594 p.
12. D.E. Golan, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. – 4th ed. – Wolters Kluwer, 2017. – 1020 p.
13. H.P. Rang, J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. Rang & Dale's Pharmacology. – 9th ed. – Wolters Kluwer, 2020. – 755 p.
14. K. Whalen, R. Finkel, T. A. Panavelil. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. – 7th ed. – Wolters Kluwer, 2019. – 576 p.
15. K.D. Tripathi. Essentials of Medical Pharmacology – 8th ed. – Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2019. – 1064 p.
16. S. Lerchenfeldt. BRS Pharmacology – 7th ed. – Wolters Kluwer, 2019. – 352 p.
17. USMLE® STEP 1 Lecture Notes 2021: Pharmacology. – Kaplan, Inc., 2021. – 342 p.