**Задача 1**

 **Проанализируйте случай из клинической практики.**

**При ответе на вопросы используйте инструкции к препаратам «Варфарин», «Налидиксовая кислота» (разделы «Взаимодействие», «Особые указания») Государственного реестра лекарственных средств (https://grls.rosminzdrav.ru), проведите поиск в базе PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) по ключевым словам: warfarin interaction, nalidixic acid, serenoa repens, alcohol.**

Больному В. 68 лет, пенсионеру, в 2003 г. по поводу критической ишемии правой ноги, возникшей на фоне облитерирующего атеросклероза артерий, выполнена ампутация правой ноги до нижней трети бедра. В связи с длительным нахождением больного на постельном режиме для профилактики тромбоэмболических осложнений сосудистым хирургом назначен варфарин, подобранная доза которого составила 7,5 мг в сутки, при этом значение МНО при регулярном ежемесячном контроле составляло от 2,3 до 2,6, т.е. в пределах терапевтического диапазона. В 2004 г. в связи с жалобами больного на изжогу больному выполнена ЭГДС, по результатам которой был диагностирован хронический гастрит, по поводу чего пациент эпизодически принимал антациды (при возникновении симптомов).

С начала 2008 г. больной стал отмечать дизурические расстройства в виде учащения мочеиспускания, по поводу чего под влиянием телевизионной рекламы с середины апреля 2008 г. самостоятельно начал принимать препарат сухого экстракта пальмы Сабаля *(Serenoa repens)* (выпускается под торговым названием простамол уно\*), при этом к врачам больной не обращался. Через 2 нед после появления у больного дизурии поднялась температура до 39 °С, появились жалобы на болезненное мочеиспускание, в связи с чем обратился к урологу по месту жительства. На основании результатов анализа мочи (белок 0,03 г/л, рН 5, лейкоциты 15-20 в поле зрения, эритроциты 2-4 в поле зрения) поставлен диагноз острого бактериального уретрита, назначена налидиксовая кислота (невиграмон\*) в дозе 1000 мг 4 раза в сутки на 14 дней, кроме того, уролог рекомендовал продолжить прием препарата сухого экстракта пальмы Сабаля. На 4-й день после начала приема налидиксовой кислоты состояние больного улучшилось: нормализовалась температура, перестали беспокоить боли при мочеиспускании. Во время лечения налидиксовой кислотой больной однократно употреблял алкогольный напиток джин-тоник в количестве 500 мл (1 банка). Через 10 дней после начала лечения на фоне хорошего самочувствия больной отметил появление черного, дегтеобразного стула, однако значения этому не предал, связав это явление с предшествующим приемом свеклы. А еще через несколько дней больной отметил появление слабости, повышенной утомляемости, к врачам больной не обращался. Через 2 нед после начала терапии налидиксовой кислотой больной прекратил прием данного ЛС, как это было и рекомендовано урологом, однако слабость и дегтеобразный стул сохранялись. Еще через несколько дней слабость резко усилилась, у больного возникло предобморочное состояние, была вызвана бригада скорой помощи, больной госпитализирован в реанимационное отделение стационара. Вплоть до поступления в стационар больной продолжал принимать варфарин и препарат сухого экстракта пальмы Сабаля. При осмотре при поступлении состояние больного крайне тяжелое, температура 36,7 °С, кожные покровы бледные, влажные, частота дыхания 26 в минуту, перкуторно звук ясный легочный, дыхание везикулярное, ослаблено во всех отделах, хрипы не выслушиваются, перкуторно границы сердца расширены влево на 1,5 см, сердечные тоны приглушены, ритм сердца неправильный, шумов нет, ЧСС 120 в мин., АД 90/50 мм рт.ст., живот мягкий, болезненный при пальпации в эпигастрии, симптомов раздражения брюшины нет, печень перкуторно не увеличена, не пальпируется, селезенка перкуторно не увеличена, не пальпируется, симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон, очаговой неврологической симптоматики не выявлено. При поступлении в клиническом анализе крови обращали на себя внимание выраженная гипохромная анемия и лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (гемоглобин 35 г/л, эритроциты 1,87х1012/л, цветовой показатель 0,55, тромбоциты 374х109/л, лейкоциты 61,0х109/л, недифференцированные элементы 3%, промиелоциты 4%, миелоциты 9%, палочкоядерные 24%, сегментоядерные 36%, лимфоциты 1%), в коагулограмме отмечалось резкое увеличение значения МНО до 12,35. При экстренной ЭГДС были обнаружены: геморрагический гастрит, продолжающееся кровотечение из острых эрозий и язв луковицы двенадцатиперстной кишки, диапедезное кровотечение из луковицы двенадцатиперстной кишки, геморрагический бульбит. При ЭГДС проведено обкалывание кровоточащих эрозий и язв раствором спиртоновокаина 35% из 10 точек, после чего достигнут нестабильный гемостаз.

 В реанимационном отделении поставлен диагноз относительной передозировки варфарином, осложненной желудочно-кишечным кровотечением, геморрагический шок 3-й степени. Начата интенсивная терапия: переливания свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, внутривенное введение цефтриаксона, метронидазола, внутримышечное введение викасола\*, внутрь - эзомепразола. Варфарин и препарат сухого экстракта пальмы Сабаля отменены. На 2-й день госпитализации выполнена еще одна ЭГДС, по результатам которой зафиксирована остановка кровотечения: эрозивно-язвенный гастрит антрального отдела желудка, эрозивно-язвенный бульбит с признаками состоявшегося кровотечения. На 3-й день госпитализации на фоне проводимой терапии состояние улучшилось: уменьшилась слабость, стабилизировалась гемодинамика (АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС 88 в минуту), в общем анализе крови повысился уровень гемоглобина, однако выраженность лейкоцитоза несколько увеличилась (гемоглобин 70 г/л, лейкоциты 71,6х109/л). На 3-й день госпитализации значение МНО снизилось до 1,88, а на 5-й день госпитализации составило 1,3. ЭГДС в последующем выполнялись еще несколько раз: регистрировались отсутствие кровотечения, постепенная эпителизация эрозий, рубцевание язв. На 6-й день госпитализации по данным общего анализа крови отмечались нарастание гемоглобина, увеличение содержания эритроцитов, уменьшение интенсивности лейкоцитоза (гемоглобин 87 г/л, эритроциты 2,95х1012/л, цветовой показатель 0,87, тромбоциты 153,4х109/л, лейкоциты 18,5х109/л, недифференцированные элементы 0,5%, миелоциты 1%, метамиелоциты 1%, палочкоядерные 9%, сегментоядерные 67,5%, эозинофилы 1%, базофилы 1%, лимфоциты 14%, моноциты 9%). В этот же день больной был переведен из реанимационного в терапевтическое отделение. В последующем состояние больного постепенно улучшается. На 10-й день госпитализации по данным общего анализа крови продолжается рост гемоглобина, увеличивается содержание эритроцитов, исчез лейкоцитоз (гемоглобин 97 г/л, эритроциты 3,19х1012/л, цветовой показатель 0,91, тромбоциты 210,4х109/л, лейкоциты 9,1х109/л, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 69%, эозинофилы 1%, лимфоциты 18%, моноциты 5%).

05.06.2008 года по результатам общего анализа мочи было отмечено устранение лейкоцитурии и протеинурии, антибактериальные препараты были отменены. Перед выпиской выполнена контрольная ЭГДС: картина гастродуоденита, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Перед выпиской также был выполнен клинический анализ крови: гемоглобин 117 г/л, эритроциты 3,97х1012/л, цветовой показатель 0,88, тромбоциты 714,4х109/л, лейкоциты 7,3х109/л, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 69%, эозинофилы 2%, лимфоциты 22%, моноциты 4%.

 Во время госпитализации у больного была взята кровь для проведения фармакогенетического тестирования на предмет изучения возможной генетически детерминированной чувствительности к варфарину: определение носительства аллельных вариантов CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 и генотипов по полиморфному маркеру G3673A гена VKORC1. По результатам фармакогенетического тестирования у больного выявлены генотипы CYP2C9\*1/\*1 и GG, что говорит об отсутствии генетической предрасположенности к развитию кровотечений при применении варфарина в среднетерапевтических дозах. Кроме того, больному проведено дополнительное генетическое исследование, направленное на изучение возможной генетической предрасположенности к тромбообразованию: изучались полиморфизмы генов системы свертывания крови и ферментов метаболизма фолиевой кислоты. Однако генотипов, ассоциированных с высоким риском тромбообразования, у больного обнаружено не было. Больной выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями длительного приема эзомепразола в дозе 20 мг в сутки, кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты (Тромбо АСС\*) 50 мг в сутки, наблюдение терапевта, хирурга, гастроэнтеролога, уролога по месту жительства.

**Вопросы:**

1. Какие причины могли привести к развитию желудочнокишечного кровотечения у больного?

2. Предположите типы, уровни и механизмы взаимодействия варфарина с другими ЛС, а также алкоголем, возникшие у больного?

3. Какие факторы риска нежелательных взаимодействий ЛС имелись у больного?

4. Как можно избежать развития желудочно-кишечного кровотечения у больного?

5. Адекватны ли были ведение пациента в стационаре и рекомендации при выписке?