

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ, ФАРМАЦІЇ,  
ФАРМАКОТЕРАПІЇ І КОСМЕТОЛОГІЇ*

**Крайдашенко О.В., Кремзер О.О., Главацький О.М.,  
Свинтозельський О.О., Михайлик О.А., Ніколаєва К.Л.**

## **Клінічна фармакологія**

Навчальний посібник до практичних занять для підготовки магістрів галузі знань «22 Охорона здоров'я» спеціальності «221 Стоматологія» ЗВО МОЗ України  
Видання 3 (перероблено, доповнено)

Запоріжжя-2021

**УДК 615.015 (075.8)**

**К 78**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол №\_\_ від «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ р.)*

**Автори:**

О. В. Крайдашенко, д.мед.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології.

О.О. Кремзер, д.мед.н., доцент кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології;

О.М. Главацький, к.мед.н., асистент кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології;

О.А. Михайлик, к.мед.н., асистент кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології;

О.О. Свинтозельський – к.мед.н., доцент кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології;

К.Л. Ніколаєва - к.мед.н., асистент кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології;

**Рецензенти:**

Доценко Сергій Якович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб № 3;

Фуштей Іван Михайлович - доктор медичних наук, професор, проректор з наукової роботи ДЗ «Запорізька державна медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Клінічна фармакологія: навч. посіб. до практ. занять для підготовки магістрів галузі знань «22 Охорона здоров'я» спеціальності «221 Стоматологія» ЗВО МОЗ України / О.В. Крайдашенко, О.О. Кремзер, О.М. Главацький, О.О. Свинтозельський, О.А. Михайлик., К.Л. Ніколаєва – Запоріжжя: [ЗДМУ], 2021. – 214 с.

У навчальному посібнику відповідно до програми з клінічної фармакології розглядаються головні теоретичні питання, необхідні для вивчення дисципліни. На основі даних фармакокінетики і фармакодинаміки розглянуті принципи індивідуального підбору ліків при різних захворюваннях людини, принципи моніторингу фармакотерапії та взаємодії лікарських препаратів. Книга містить навчальні завдання та тести для контролю засвоєння матеріалу.

Призначений для підготовки магістрів галузі знань «22 Охорона здоров'я» спеціальності «221 Стоматологія» ЗВО МОЗ України

## ЗМІСТ

|  |     |
|--|-----|
| Список умовних скорочень   | 4   |
| Передмова  | 5   |
| Тема 1. Предмет і завдання клінічної фармакології. Основні положення фармакокінетики та фармакодинаміки  | 7   |
| Тема 2. Клініко-фармакологічна характеристика антиангінальних та антиішемічних лікарських засобів.   | 29  |
| Тема 3. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на бронхіальну прохідність.                                     | 46  |
| Тема 4. Клініко-фармакологічна характеристика протизапальних і місцевоанестезуючих лікарських засобів.   | 55  |
| Тема 5. Клініко-фармакологічна характеристика антимікробних лікарських засобів.  | 86  |
| Тема 6. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на органи травлення.  | 114 |
| Тема 7. Види побічної дії ліків, ускладнення медикаментозної терапії.  | 128 |
| Тема 8. (СРС). Клініко-фармакологічна характеристика протиалергійних лікарських засобів.   | 140 |
| Тема 9. (СРС). Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на здатність крові до згортання                          | 149 |
| Тема 10. (СРС). Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на метаболізм кісткової тканини та мінералізацію емалі. | 157 |
| Тема 11. (СРС). Клініко-фармакологічна характеристика антигіпертензивних лікарських засобів.   | 175 |
| Додаток 1. Фармакокінетичні параметри  | 195 |
| Додаток 2. Схема написання „Протоколу ефективності та безпеки застосування лікарських засобів”.  | 200 |
| Рекомендована література   | 212 |

## Список умовних скорочень

АГ – артеріальна гіпертензія  
АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент  
АТ – артеріальний тиск  
Г-6-ФД – глюкозо-6-фосфатдегідрогенази  
ГМФ – гуанозинмонофосфат  
ІМ – інфаркт міокарда  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
ЛЗ – лікарський засіб  
ЛР – лікарська речовина  
ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії  
ХС – холестерин  
ХСН – хронічна серцева недостатність  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт  
ЧСС – частота серцевих скорочень

## ПЕРЕДМОВА

Впровадження в клінічну практику великої кількості лікарських засобів, необхідність визначення їх ефективності та безпеки призначення обумовлює потребу уніфікованого підходу до системи вивчення їх фармакокінетики, фармакодинаміки, взаємодії та побічної дії у хворих. Це стало причиною введення у програму підготовки лікарів наприкінці 60-х початку 70-х років ХХ сторіччя нової медичної дисципліни – клінічної фармакології.

Клінічна фармакологія - це наука, що займається вивченням лікарських засобів (ЛЗ) в застосуванні до людини (ВООЗ). Вона вчить лікаря вибрати з усіх існуючих найефективніший і найбезпечніший препарат для індивідуалізованої терапії і профілактики з урахуванням його супутніх захворювань. Поглиблені знання з клінічної фармакології дозволять визначити правильний режим застосування ЛЗ, його лікарську форму і шляхи введення, запобігти й усунути побічні реакції і небажану взаємодію ліків між собою.

Знання клінічної фармакології базується як на експериментальних даних і теоретичних положеннях фармакології і інших медико-біологічних наук так і на фактичному матеріалі клінічних дисциплін.

Викладання клінічної фармакології є найбільш оптимальним на клінічних терапевтичних базах, з урахуванням етіології захворювання, основних патогенетичних механізмів його формування, клінічної картини його перебігу, відповідних лікарських препаратів з порівняльним їх аналізом і вибором потрібного.

Головним завданням при викладанні предмета повинна бути підготовка спеціаліста з достатнім обсягом теоретичних знань і практичних навичок для проведення максимально раціональної медикаментозної терапії у конкретного хворого, спеціаліста, який володіє методологією індивідуального підбору ефективних і безпечних препаратів на підставі фармакокінетики, фармакодинаміки, можливих виявів побічної дії, особливостей перебігу захворювання, віку хворого, оптимальних лікарських форм, складання раціональної у фармакокінетичному і фармакодинамічному відношенні комбінації ліків.

Студент повинен вміти розробити стратегію і тактику лікування захворювання у конкретного хворого і здійснювати динамічний контроль ефективності й безпеки медикаментозної терапії.

Посібник складений згідно програми з клінічної фармакології для студентів вищих медичних закладів III-IV рівнів акредитації для спеціальності 7.12010005 „Стоматологія” у напрямку підготовки 1201 „Медицина”.

# Тема 1

## ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ. ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ТА ФАРМАКОДИНАМІКИ

### *I. Теоретичні питання*

1. Визначення предмету і завдань клінічної фармакології.
2. Основні принципи фармакокінетики. Основні фармакокінетичні параметри: біодоступність, кліренс, об'єм розподілу, період полужиття.
3. Основні фармакокінетичні процеси: всмоктування, розподіл, біотрансформація, екскреція лікарських засобів.
4. Основні принципи фармакодинаміки. Механізм дії лікарських речовин, їх фармакологічні ефекти та зміни стану функцій організму у відповідь на вплив лікарських препаратів.

### *II. Теоретичний матеріал*

#### *2.1. Предмет і завдання клінічної фармакології*

Клінічна фармакологія як предмет розглядає проведення максимально раціональної лікарської терапії у конкретного хворого, методологією вибору методу лікування з врахуванням індивідуальних особливостей організму, перебігу та форми захворювання, наявності супутньої патології, визначає найбільш ефективні та безпечні лікарські засоби, а також їх комбінацій, на основі даних доказової медицини.

Основні завдання клінічної фармакології включають проведення клінічних випробувань фармакологічних засобів та розробку методів ефективного та безпечного застосування ліків.

Основними розділами клінічної фармакології є фармакодинаміка і фармакокінетика.

Серед лікарів добре відомо, що при дії ліків може сильно розрізнятися серед різних індивідуумів. Ліки впливають на специфічні таргетні молекули, що призводить до основних та побічних фармакологічних ефектів. Процеси між введенням препарату і розвитком цих ефектів можна розділити на два важливих компонента, кожен з яких відповідає за варіабельність дії ліків.

Сукупність ефектів фармакологічного засобу і механізм його дії відносяться до фармакодинамічних процесів. Ці властивості ліків визначають групу, до якої відноситься лікарський засіб і часто мають важливу роль у визначенні, чи є дана група адекватною терапією конкретного симптому чи захворювання.

Фармакокінетичні процеси визначають вплив організму на лікарський засіб та включають вивільнення ЛР із з лікарської форми всмоктування, розподіл, біотрансформацію та екскрецію.

Крім того, клінічна фармакологія вивчає побічні дії, особливості дії ліків у залежності від різноманітних умов (вік, захворювання, вагітність), взаємодію ліків при їх сумісному застосуванні, вплив їжі та фармакологічний ефект та інше. Відносно новий розділ клінічної фармакології – фармакогенетика, предметом якої є визначення генетичних основ реакції організму на лікарський засіб.

## **2.2. Основні принципи фармакокінетики**

### **2.2.1. Основні фармакокінетичні параметри**

**Концентрація лікарської речовини ( $C$ )** – це її кількість у певному об'ємі крові в конкретний момент часу після введення в організм.

**Об'єм розподілу препарату ( $V_d$  – volume of distribution)** – характеризує ступінь захоплення лікарської речовини (ЛР) тканинами з плазми крові і виражається формулою  $V_d = D/C_0$  – це умовний об'єм рідини, потрібний для рівномірного розподілу введеної дози ЛР до концентрації, що визначається у крові в момент дослідження. Розрізняють також поняття питомий об'єм розподілу – це відношення об'єму розподілу до маси тіла, виражається у л/кг. Об'єм розподілу ЛР певною мірою визначає ступінь проникнення її з крові й позаклітинної рідини у тканини, а також створення її депо в органах.

**Площа під фармакокінетичною кривою "концентрація - час"** ( $AUC$  – area under the curve) - площа фігури, обмежена фармакологічною кривою і осями координат ( $AUC = C_0/K_{el}$ ). Площа під кривою залежить від об'єму розподілу і загального кліренсу лікарського засобу.

**Біодоступність ( $F$ )** визначають відносною кількістю ЛР, що надходить до системного кровообігу і взаємодіє з тканинними рецепторами. Біодоступність лікарського засобу при позасудинному введенні визначають як співвідношення до його лікарської форми для внутрішньосудинного введення. Якщо досліджують лікарські



форми для позасудинного і внутрішньовенного введення у рівних дозах, застосовують формулу:

$$F = \frac{AUC \text{ (позасудинне введення)}}{AUC \text{ (внутрішньовенне введення)}} \times 100\%$$

**Біоеквівалентність** (порівняльна біодоступність) – це співвідношення кількості ЛР, що надходить у кров при введенні її в різних лікарських формах (або лікарських препаратів різних фірм). Якщо лікарські препарати демонструють схожу біодоступність, вони розцінюються як біоеквівалентні.

**Загальний кліренс препарату (Cl)** – це умовний об'єм крові чи її плазми, що очищається від ЛР за одиницю часу. Він характеризує швидкість елімінації лікарського препарату з організму. Виражають кліренс у літрах за годину чи мілілітрах за 1 хвилину і розраховують за формулою:

$$Cl = \frac{D}{AUC}$$

де  $Cl$  – загальний кліренс;  $D$  – доза уведеного препарату;  $AUC$  – площа під фармакокінетичною кривою.

Елімінація ліків відбувається у нирках, печінці та інших органах (легені, потові залози, молочні залози тощо). Тому виділяють нирковий, печінковий та інші види кліренсів, що в сумі складають загальний кліренс:

$$Cl_{\text{нирковий}} + Cl_{\text{печінковий}} + Cl_{\text{інші}} = Cl_{\text{загальний}}$$

Кліренс у різних органах залежить від швидкості кровообігу у органі ( $Q$ ) та коефіцієнта екстракції препарату органом ( $ER$ ):

$$Cl_{\text{органа}} = Q \times ER$$

Коефіцієнт екстракції залежить від кількості препарату, що поступає в орган з артеріальною кров'ю ( $C_A$ ) і кількості препарату, що виводиться з органу з венозною кров'ю ( $C_V$ ):

$$ER = \left( \frac{C_A - C_V}{C_A} \right)$$

**Період напіввиведення ( $T_{1/2}$  або  $T_{0,5}$ )** – це фармакокінетичний показник часу, протягом якого кількість ЛР в камері або його концентрація в крові зменшується на 50 %.

$$T_{1/2} = \frac{0,693 \times Vd}{CL}$$

де  $T_{1/2}$  – період напіввиведення; 0,693 – коефіцієнт, що є логарифмом від 2;  $V_d$  - об'єм розподілу;  $Cl$  - загальний кліренс.

**Константа елімінації ( $K_{el}$ )** – відсоток зменшення концентрації ЛР в крові за одиницю часу. Чим більша  $K_{el}$ , тим швидше ЛР видаляється з крові. Константа елімінації залежить від періоду напіввиведення:

$$K_{el} = \frac{0.693}{T_{1/2}}$$

**Період напівабсорбції ( $T_{1/2a}$ )** - час, необхідний для всмоктування половини дози лікарського засобу з місця введення в системний кровоток; пропорційний швидкості абсорбції ( $T_{1/2a} = 0,693/K_a$ ).

**Константа абсорбції ( $K_a$ )** – характеризує швидкість всмоктування ЛР в організмі людини чи тварини. Константа абсорбції залежить від періоду напіввиведення:

$$K_a = \frac{0.693}{T_{1/2a}}$$

**Удавана початкова концентрація ( $C_0$ )** – концентрація препарату, що була б у плазмі крові при внутрішньовенному шляху введення і миттєвому розподілі по органах і тканинам.

**Рівноважна концентрація ( $C_{ss}$ )** – концентрація препарату, що встановлюється в плазмі крові при надходженні препарату в організм із постійною швидкістю. При переривчастому введенні препарату через однакові проміжки часу в однакових дозах виділяють максимальну ( $C_{max}$ ) і мінімальну ( $C_{min}$ ) рівноважні концентрації.

### 2.2.2. Всмоктування лікарських речовин

**Всмоктування (абсорбція) лікарських речовин** – проникнення ліків через біологічні мембрани в судинне русло.

Швидкість вивільнення з лікарської форми з різних ЛР неоднакова. Процес вивільнення лімітує швидкість всмоктування в тих випадках, коли ліки даються в твердій формі. Наприклад, вивільнення ЛР з таблетки включає як процес розпаду, так і процес розчинення. На швидкість розчинення впливають певні характеристики складу лікарської форми. При цьому важливими є розмір і форма частинок, форма кристалів і такі добавки, як забарвлюючі, ковзні, розпушуючі і суспендууючі речовини, а також виробничі змінні: тиск пресування, вміст вологи у таблетках тощо.

Природно, що і ступінь всмоктування ліків неоднаковий, оскільки на нього впливають такі фактори, як моторика шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і швидкість проходження.

**При ентеральному введенні** всмоктування відбувається головним чином в тонкому кишківнику. При всмоктуванні відбувається як пасивний, так і активний енергозалежний транспорт. Для перенесення речовин в ШКТ особливе значення мають велика площа поверхні кишківника і вплив постійного кровотоку в слизовій оболонці на градієнти концентрації між просвітом кишківника і кров'ю. Шляхом дифузії і осмосу через слизову оболонку кишківника переносяться, зокрема, вода,  $Cl^-$ , а також такі речовини, як аскорбінова кислота, піридоксин і рибофлавін. Оскільки клітинні мембрани містять велику кількість ліпідів, для дифузії через мембрану речовини повинні бути в деякій мірі *жиророзчинними*. Згідно теорії неіонної дифузії, вказаним шляхом переносяться головним чином недисоційовані солі слабких кислот або слабких основ. Це необхідно враховувати при призначенні ліків, велика частина яких всмоктується шляхом дифузії. Для перенесення якоїсь речовини відповідно до *рівняння Гендерсона-Гассельбаха* особливе значення має  $pK_a$  цієї речовини і  $pH$  в просвіті кишківника:

$$\lg \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a, \quad \lg \frac{[B]}{[BH^+]} = pH - pK_a, \quad \text{де}$$

$[A^-]$ ,  $[BH^+]$  – молярні концентрації іонізованих,

$[HA]$ ,  $[B]$  – неіонізованих форм кислоти  $HA$  і основи  $B$ ;

$pH$  – кислотно-основний показник середовища;

$pK_a$  – логарифм константи дисоціації сполуки, чисельно рівний значенню  $pH$ , при якому аналізована сполука дисоціює наполовину.

З рівняння видно, що із збільшенням значення  $pH$  середовища дисоціація кислот збільшується, а основ – зменшується.

Таким чином, фактори, що впливають на процеси всмоктування ЛР, різноманітні: розчинність речовини в ліпідах, ступінь іонізації молекули (чим менше іонізована молекула, тим краще вона всмоктується), перистальтика кишківника, характер і кількість харчової маси, особливості регіонарного кровотоку, стан сполучної тканини, агрегатний стан речовин, поєднання лікарських засобів.

На всмоктування можуть впливати ступінь наповнення шлунку, здатність ЛР до комплексо-, хелато- і іоноутворення, а також об'єм, склад і в'язкість секрету, ступінь взаємодії з активним транспортом, проникність слизової оболонки травного тракту, ушко-

дживальна дія препарату і харчових продуктів на слизову оболонку, вплив на мікрофлору, що бере участь в метаболізмі препарату. Процес всмоктування залежить також перистальтики, місцевого кровообігу, наявності ферментів тощо. Як правило, вказані фактори взаємозв'язані і обумовлені індивідуальними і віковими особливостями хворого, специфікою перебігу патологічного процесу.

Ліки, що всмокталися в порожнині рота або в прямій кишці, проходять через примикаючі капілярні мережі безпосередньо у велике коло кровообігу, що дозволяє усунути пресистемний метаболізм. При сублінгвальному введенні препарат проникає в системний кровообіг через вени голови, які впадають в яремну вену. Отже, такі ліки (наприклад, *нітрогліцерин*) не метаболізуються під дією ферментів печінки або кишківника до їх надходження в загальний кровообіг. Лікарський препарат, введений перорально, піддаватиметься інтенсивному метаболізму, а при всмоктуванні в порожнині рота або в прямій кишці в повнішому об'ємі поступає в системний кровообіг.

Інші відділи ШКТ відрізняються один від одного величиною рН секрету, властивостями поверхневого епітелію, ферментами і в результаті – здатністю абсорбувати різні ЛР. Шлунковий сік людини має в нормі рН 1-3, вміст дванадцятипалої кишки досягає рН 6-8, а вміст тонкої і товстої кишок рН близько 8. Тому препарати-кислоти краще всмоктуватимуться у шлунку, а ліки-основи – в кишківнику. Невеликі нейтральні молекули, наприклад спирту і води, добре всмоктуються у шлунку.

Кисле середовище шлунку, окрім впливу на ступінь іонізації ЛР, може викликати їх хімічне руйнування (наприклад, бензилпеніцилін).

**При внутрішньом'язовому введенні** водних розчинів гідрофільних препаратів спостерігається їх швидке всмоктування в кров. З олійних розчинів ліпофільні препарати всмоктуються повільніше, утворюючи в м'язах депо. Швидше всмоктування спостерігається при введенні препарату в м'язи стегна, ніж при ін'єкції в м'язи сідниці.

**Всмоктування через шкіру** використовується для створення не тільки місцевого, але і системного ефектів. У разі **підшкірної ін'єкції** ліки, розчиняючись в тканинній рідині, всмоктуються в капіляри і лімфатичні судини дерми.

Шляхом *інгаляції* можуть вводитися ЛР у вигляді аерозолів, газів і порошоків. У легенях всмоктуються газоподібні і леткі речовини, що використовуються для наркозу (ефір, хлороформ, азоту закис, фторотан тощо).

Основним показником всмоктування є **біодоступність** – відносна кількість ЛР, яка досягає системного кровотоку. Окрім властивостей самої речовини, на біологічну доступність можуть впливати технологія виготовлення лікарської форми, взаємодія з їжею і інші умови. Біодоступність лікарського засобу після внутрішньовенного введення завжди дорівнює 100 %. Тому на практиці біодоступність при однакових дозах лікарського препарату визначають за формулою:

$$F = \frac{AUC(\text{позасудинний шлях введення})}{AUC(\text{внутрішньовенний шлях введення})}$$

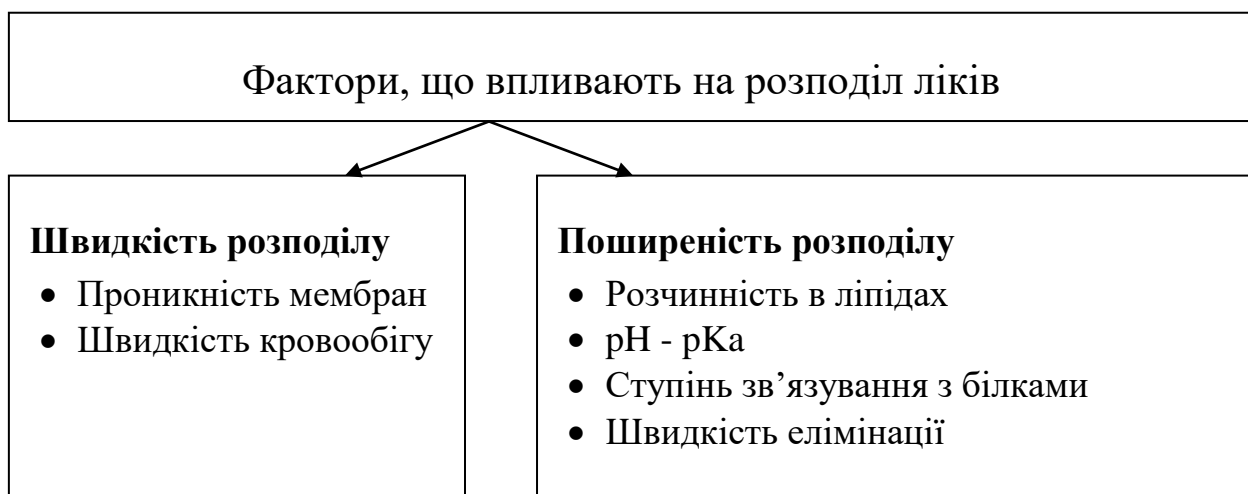
де *AUC* – площа під кінетичною кривою «концентрація–час» (area under the curve).

Також виділяють *порівняльну біодоступність (біоеквівалентність)* – показник порівняння біодоступностей двох лікарських форм одного лікарського засобу. Наприклад, різні лікарські форми: таблетки, капсули, розчин однієї і тієї ж сполуки можуть відрізнятися за біодоступністю.

### 2.2.3. Розподіл лікарських речовин

**Розподіл лікарських речовин** – рух речовини від місця всмоктування до міста дії і, далі, до міста елімінації.

Ступінь тканинної проникності для лікарських засобів залежить від ряду чинників: величини концентрації препарату в крові, ступені їх зв'язування з білками плазми, міжклітинних просторів і цитоплазми клітин-мішеней, швидкості проникнення через різні біомембрани, швидкості кровоплину в тканинах, наявності тих або інших патологій, що змінюють ці показники (рівня або структури сироваткових і тканинних білків, з якими зв'язуються дані ліки, мембранної проникності, кровоплину в місці інфекції тощо).



Фізико-хімічні властивості препарату (молекулярна маса, рівень іонізації і полярності, розчинність у воді і ліпідах) впливають на його проходження через мембрани, а отже, і на розподіл. На величину розподілу впливають і фізіологічні чинники – вік, стать, загальна кількість жиру в організмі. Крім того, розподіл змінюється при деяких патологічних станах, особливо при захворюваннях печінки, нирок, серцево-судинної системи і ін.

Основним показником розподілу є об'єм розподілу ( $V_d$  – volume of distribution) – об'єм рідини, у якому розчиняється лікарський засіб з концентрацією, що дорівнює його концентрації у плазмі крові. При судинному введенні величина  $V_d$  не може бути менше об'єму крові і при значеннях  $V_d$  близько 5 % від об'єму організму доречно припустити, що розподіл речовини обмежується об'ємом кров'яного русла. Величини  $V_d$ , у межах 15-30 %, свідчать про об'ємний розподіл препарату в позаклітинній рідині, а  $V_d = 50-60$  % – у всій водній фазі організму. Якщо ж величина  $V_d$  перевищує реальний об'єм організму то слід припустити, що відбувається кумуляція речовини поза судинним руслом. У клінічній практиці  $V_d$  використовується для розрахунку **навантажувальної дози**, потрібної для досягнення необхідної концентрації препарату в крові:

$$D = V_d \cdot C$$

де  $D$  – доза;  $V_d$  – об'єм розподілу;  $C$  – необхідна концентрація.

Розподіл ліків тісно пов'язаний з проникненням ліків через біологічні бар'єри організму: гематоенцефалічний, плацентарний, гематоофтальмічний, тестикулярний.

Гематоенцефалічний бар'єр утворюють безперервний ендотелій капілярів, клітини якого сполучені *обширними щільними кон-*

*тактами*, які, майже повністю перекривають щілини і дуже щільна базальна мембрана, що оточує капіляри.

Проникність мозкових оболонок підвищена в ранньому дитячому і старечому віці, при гострому запальному процесі, знижена – при утворенні капсули фібрину навколо абсцесу мозку. Відзначають високі концентрації як в тканині мозку, так і в гнійному вмісті абсцесів високоліпофільних препаратів, що слабо зв'язуються сироватковими білками, а також ліків з низькою молекулярною масою (левоміцетин, метронідазол, кліндаміцин, фузидієва кислота).

У нормі ліки порівняно погано проникають в глибокі шари ока. Навіть при місцевому застосуванні, коли концентрація в тканинах ока вища, ніж при парентеральному введенні, визначити препарат, наприклад, в склоподібному тілі не завжди вдається.

У проникненні препаратів через плевру відіграють роль різні чинники: зв'язування з білками крові, молекулярна маса ліків, їх ліпофільність, зв'язування з рецепторами клітинних мембран тощо.

Як відомо, в нормі кров матері і плоду не змішується, між ними існує *плацентарний бар'єр*. Механізми трансплацентарного перенесення аналогічні механізмам проникнення через інші бар'єри – пасивний транспорт, полегшена дифузія, активний транспорт, ендцитоз; деякі низькомолекулярні речовини можуть проходити через водні пори в плаценті. Гідрофільні і іонізовані молекули ліків дуже слабо проникають через плаценту. Багато нейтральних речовин, слабкі кислоти або основи більшою чи меншою мірою проходять через плаценту, викликаючи у плоду ембріотоксичну або специфічну фармакологічну дію.

Білки плазми крові мають специфічну структуру і своїми активними групами можуть зв'язуватися з ліками. Швидкість, ступінь і міцність зв'язування залежать від конформації і комплементарності цих центрів і характер хімічних зв'язків, що виникають при взаємодії. Тільки незв'язані речовини можуть дифундувати в тканини, оскільки комплекс білок-ліки не здатний пройти через мембрану клітини.

Ступінь зв'язування білків з ліками залежить від наступних чинників:

- 1) кількості різних типів, що зв'язують макромолекули;
- 2) концентрації макромолекул кожного типу;
- 3) здатності зв'язувати або «спорідненості» активного центру білка і лікарського препарату;

- 4) наявності конкуруючих хімічних сполук екзогенного характеру;
- 5) фізико-хімічного стану крові: рН, температури, іонного складу, в'язкості, осмотичного тиску тощо.

Ряд тканинних структур здатні активно зв'язувати певні хімічні речовини. Наприклад, тканина щитовидної залози накопичує сполуки міді, кісткова тканина – тетрациклін і т.д.

Зменшення кількості білків плазми, що зв'язують ліки на 10-15 % спостерігається при старінні. Це забезпечує збільшення концентрації в плазмі лікарських препаратів при стандартній дозі і розвитку побічних ефектів. Зв'язування лікарських засобів з білками крові порушується при деяких захворюваннях (опіки, нефротичний синдром, хронічні захворювання печінки, множинна мієлома).

#### 2.2.4. Біотрансформація ліків

**Біотрансформація (метаболізму) ліків** включає біохімічні процеси перетворення ліків зі зміною їх фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які можуть виводитися з організму. В результаті біотрансформації утворюються терапевтично активні, індіферентні чи токсичні продукти. При цьому речовини отримують більшу полярність і, як наслідок, вищу гідрофільність.

Розрізняють два типи реакцій метаболізму лікарських препаратів в організмі: **несинтетичні** (реакції I фази) і **синтетичні** (реакції II фази). Усі несинтетичні реакції метаболізму лікарських препаратів можна розділити на дві групи: реакції, що каталізуються ферментами ендоплазматичного ретикулуму (*мікрсомні*), і реакції, що каталізуються ферментами, локалізованими в інших місцях (*немікрсомні*). Несинтетичні реакції (I фаза) обумовлюють специфічну перебудову в молекулі субстрату з утворенням функціональних груп з активним атомом водню – оксигруп, первинних чи вторинних аміногруп, карбоксигруп тощо. У синтетичних реакціях (II фаза) по функціональних угрупованнях, що утворилися, проходить кон'югація з високополярними кислотними залишками, наприклад, із залишками глюкуронової, сірчаної, деяких амінокислот.

Існує кілька типів окислювально-відновних ферментативних реакцій. Ці реакції каталізуються ферментами системи цитохрому P450 (або CYP), флавінмонооксигенази та епоксидгідролази. Класифікація ферментів CYP-450 базується на особливостях структури: якщо співпадають 40-55 % амінокислот, ферменти відносять до



однієї групи, якщо більше 55 % – до однієї підгрупи. Виділяють чотири родини ферментів CYP-450:

- Група 1: CYP1A
- Група 2: CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E
- Група 3: CYP3A
- Група 4: CYP4A

З цієї класифікації зрозуміло, що родини CYP1, CYP3 і CYP4 мають по одній групі і CYP2 має п'ять груп. Нижче приведені найбільш важливі представники підгруп:

- Підгрупа CYP1A: CYP1A1, CYP1A2
- Підгрупа CYP2A: CYP2A1, CYP2A5, CYP2A6
- Підгрупа CYP2B: CYP2B1, CYP2B2, CYP2B6
- Підгрупа CYP2C: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19
- Підгрупа CYP2D: CYP2D6, CYP2E1
- Підгрупа CYP3A: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7
- Підгрупа CYP4A: CYP4A9, CYP4A11

CYP3A4 бере участь у біотрансформації більшості ліків, велика його кількість знаходиться за межами печінки. Підвищення метаболізму за рахунок CYP3A4 у шлунково-кишковому тракті може бути причиною зниження біодоступності багатьох ліків.

Гідролази (Пептидази). Глікозид-гідролази каталізують гідролітичне розщеплення і називаються відповідно до типу зв'язку, що розривається.

Ліази відщеплюють групи від молекули субстрату негідролітично. Вони також утворюють подвійні зв'язки чи приєднують групи по подвійних зв'язках. Вони можуть відщеплювати CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub> і більш складні групи.

Трансферази переносять групи атомів за допомогою специфічних переносників, що діють як коферменти. Вони відіграють роль у біохімічних перетвореннях і можуть переносити метильні, карбоксильні, аміно-, сульфо-, формільні чи фосфорильні групи. Основним органом, у якому відбувається метаболізм лікарських препаратів, є *печінка*. Менше значення мають нирки, м'язова тканина, стінка кишечника і легені.

Лікарські засоби ще до досягнення системного кровообігу можуть бути метаболізовані в епітелії ШКТ чи в печінці. Даний процес, названий **ефектом першого проходження**, знижує біологічну активність ліків.

Позаяк лікарські засоби, що призначаються всередину, до надходження в системну циркуляцію проходять через печінку, їх можна розділити на дві групи: перша – з **високим печінковим кліренсом**, друга – з **низьким**. Здатність печінки метаболізувати препарати першої групи залежить від швидкості їхньої доставки до печінки, тобто від печінкового кровотоку. Кінетика таких препаратів значно змінюється при захворюваннях, що порушують печінковий кровоток.

Для другої групи лікарських препаратів печінковий кліренс залежить не від швидкості печінкового кровотоку, а від ємкості ферментативних систем печінки, що метаболізують дані препарати.

На біотрансформацію лікарських засобів в організмі впливають багато чинників – вік, стать, зовнішнє середовище, характер харчування, захворювання тощо.

Як відомо, у плода і немовляти в печінці порівняно мало паренхіматозних і значно більше ретикулоендотеліальних клітин, тому печінка дитини витягує менше речовини з кровоносного русла й у меншому ступені затримує її у своїх клітинах. У печінці плоду і немовляти відзначається менша активність окислювальних ферментів, ніж у дорослої людини. У зв'язку з цим у I фазі утвориться менше гідроксильованих метаболітів і з'являються вони з меншою швидкістю, що затримує інактивацію шляхом утворення парних ефірів. Активність глюкуронідазної системи, що приводить до утворення глюкуронідів, розвинута недостатньо не тільки у немовлят, але й у дітей до 12 років. Тому в дітей значно повільніше метаболізуються бутамід, амідопірин, діазепам, левоміцетин тощо. Разом з тим у них у печінці можуть утворюватися незвичайні метаболіти, яких у нормі не виявляються в дорослих. Сульфатів (ацетиламінофену і ін.) у немовлят утворюється достатньо, але в процесі постнатального життя процес глюкуронізації стає переважаючим.

У процесі старіння організму людини відбуваються зміни кількості і розмірів частини клітинних елементів паренхіми, частково порушується кровоплин через печінку, знижуються її функції, у тому числі білокутворювальна й антитоксична. Зміна активності ферментних систем, що метаболізують ЛР, є однією з причин, що сповільнюють біотрансформацію ліків в організмі людей похилого і старечого віку й сприяють підвищенню їхньої концентрації в крові й у тканинах.

Під час вагітності знижується метаболізм ЛР в організмі людини. Зниження активності оксидаз і глюкуронілтрансферази може бути обумовлено високим рівнем гормонів при вагітності, а саме: прегнандіолу, прогестерону і естрогенів, що є субстратами для зазначених ферментів і здатних гнітити метаболізм ендогенних речовин.

Особливий практичний і теоретичний інтерес має з'ясування характеру змін біотрансформації ЛР при різних патологічних станах. При захворюваннях печінки, наприклад при цирозах, порушується не тільки функція печінкових клітин, але і печінковий кровоплин. Тому особливо змінюється фармакокінетика препаратів з високим печінковим кліренсом.

До теперішнього часу встановлений ряд спадкових генетичних дефектів обміну, що призводять до атипічних реакцій на деякі лікарські препарати, вивченням яких займається наука фармакогенетика.

**Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД)** відноситься до найпоширеніших фармакогенетичних дефектів. Носіями такого генетичного дефекту є не менш 200 млн. чоловік, найчастіше він зустрічається в жителів Середземноморського регіону. Сутність патологічного процесу при недостатності Г-6-ФД полягає в тому, що прийом деяких лікарських препаратів веде до масивного руйнування еритроцитів (тобто гемолітичних кризів). Тому при призначенні таких препаратів, як саліцилати, нітрофурани, сульфаніламід, аскорбінова кислота, метиленовий синій, нітрати, левоміцетин, фенацетин, потрібна певна обережність.

**Недостатність ацетилтрансферази.** Було виявлено, що переносимість тубазиду хворими неоднакова, у деяких хворих виникають важкі побічні явища: головний біль, блювота, біль за грудиною, поліневрит. Це явище має місце при дефекті ферменту, який інактивує ізоніазид – ацетилтрансферази, що необхідно враховувати при лікуванні туберкульозу. Зазначений фермент ацетилює також сульфаніламід, новокаїнамід.

**Недостатність глюкуронілтрансферази.** В основі спадкової негемолітичної жовтяниці лежить недостатність глюкуронілтрансферази – ферменту, що забезпечує утворення глюкуронідів білірубіну і багатьох лікарських засобів. Деякі ліки (стрептоміцин, хлорамфенікол, прогестерон) гальмують і без того різко знижену активність ферменту, у зв'язку з чим їхнє застосування таким хво-

рим протипоказане. Біотрансформація деяких лікарських засобів (кортизон, хлормицетин) порушена: вони не перетворюються в глюкуроніди і кумулюють в організмі. Дози таких препаратів при даній патології повинні бути значно знижені.

Інші спадкові порушення біотрансформації ліків включають недостатність редуктази метгемоглобіну, каталази, бутирилхолінес-терази, оксидаз.

### 2.2.5. Екскреція ліків

Розрізняють кілька шляхів виведення (екскреції) лікарських речовин і їхніх метаболітів з організму. До основних відносяться виведення з калом і сечею, менше значення має виведення з видихуваним повітрям, потом, слиною і слізною рідиною.

**Виведення нирками.** Лікарські речовини виводяться з сечею шляхом клубочкової фільтрації і канальцевої секреції. Велике значення має також їхня реабсорбція в канальцях нирок. Кров, що потрапляє в нирки, фільтрується в клубочках. При цьому ЛР проникають через стінку капілярів у просвіт канальців. Фільтрується тільки та частина ЛР, що знаходиться у вільному стані. При проходженні через канальці частина ЛР реабсорбується і повертається в плазму крові. Багато ЛР активно секретуються з капілярів і перитубулярної рідини в просвіт канальців. При нирковій недостатності клубочкова фільтрація знижується, і виведення різних ЛР порушується, що приводить до збільшення їхньої концентрації в крові. Дозу препаратів, що виводяться із сечею, при прогресуванні уремії варто знизити. Слабкі кислоти швидше виводяться при лужній реакції сечі, а слабкі основи – при кислотній.

**Виведення з жовчю.** З печінки ЛР у вигляді метаболітів чи у незміненому вигляді надходять у жовч шляхом пасивного транспорту чи за допомогою активних транспортних систем. Надалі ЛР чи їхні метаболіти виводяться із організму з калом. Під впливом ферментів ШКТ чи бактерійної мікрофлори вони можуть перетворюватися в інші сполуки, що реабсорбуються і знову поступають в печінку, де вступають у новий цикл метаболічних перетворень. Подібний цикл називається ентерогепатичною циркуляцією. На виведення ЛР з жовчю впливають молекулярна маса сполуки, її хімічна природа, стан гепатоцитів і жовчовивідних шляхів, інтенсивність зв'язування ЛР з клітинами печінки.

### 2.3. Основні принципи фармакодинаміки

Фармакодинаміка – розділ клінічної фармакології, який вивчає механізм дії і фармакологічний ефект ЛР. Основні механізми дії ліків включають:

- дія на специфічні рецептори (агоністи та антагоністи);
- вплив на активність ферментів (індукція і ігібування);
- вплив на мембрани клітин;
- пряма хімічна взаємодія ліків.

#### 2.3.1. Види фізіологічних рецепторів

Ефект більшості лікарських препаратів є результатом їх взаємодії з макромолекулярними компонентами клітинних мембран. Ця взаємодія викликає біохімічні та фізіологічні зміни, що характеризують ефект препарату.

Термін рецептор застосовується до клітинної макромолекули, з якою препарат зв'язується для досягнення його ефекту. Протеїни відіграють найважливішу роль у формуванні рецепторів. Найбільш важливою групою рецепторів для ліків є протеїни, що фізіологічно працюють як рецептори ендогенних регуляторних лігандів (наприклад, рецептори гормонів, нейротрансмітерів). Багато ліків діють на такі рецептори і часто є високоселективними завдяки специфічності фізіологічних рецепторів.

Регуляторна активність рецептора може проявлятися як наслідок прямої дії на клітинні мішені, ефекторні протеїни, або через проміжні клітинні сигнальні молекули (трансдуктори). Взаємодію рецептора, клітинної мішені та проміжних молекул розглядають як рецептор-ефекторну систему.

**Рецептори пов'язані з G-протеїном.** Велике сімейство рецепторів для багатьох існуючих ліків (біогенні аміни, ейкозаноїди, пептидні гормони, опіоїди, амінокислоти) включає гетеротримерні регуляторні протеїни, що пов'язані з гуанінтрифосфатом (G-протеїни). G-протеїни є сигнальними трансдукторами, що передають інформацію від рецептора ефекторним протеїнам, таким як аденілатциклаза, фосфоліпаза C, фосфодіестерази,  $Ca^{2+}$ - та  $K^{+}$ -іонні канали мембрани.

**Рецептори для ферментів.** Велика група рецепторів з внутрішньою ферментною активністю включає протеїнкінази клітинної поверхні, що розповсюджують регуляторні сигнали через ефекторні протеїни на внутрішній поверхні клітинної мембрани. Фосфори-

лування протеїнів може змінювати біохімічну активність ефектора, або його взаємодію з іншими протеїнами. Більшість рецепторів, що є протеїнкіназами, фосфорилують тирозин в субстраті. Ця група включає рецептори до інсуліну, факторів росту. Деякі рецепторні протеїнкінази фосфорилують серин і треонін.

Для рецепторів, що зв'язують передсердні натрійуретичні пептиди, гуанілін та урогуанілін, внутріклітинною структурою є гуанілільциклаза, а не протеїнкіназа. Гуанілільциклаза бере участь в секреції вторинного месенжера циклічного гуанозинмонофосфату (ГМФ), який активує циклічну ГМФ-залежну протеїнкіназу і активує декілька нуклеотидних фосфодієстераз.

**Іонні канали.** Рецептори для деяких нейротрансмітерів формують селективні іонні канали. Ця група включає нікотинові холінергічні рецептори, рецептори ГАМК, рецептори для глутамату, аспартату та гліцину.

**Рецептори що регулюють транскрипцію.** Рецептори для стероїдних та тироїдних гормонів, вітаміну D, ретиноїдів – це розчинні протеїни, що зв'язуються з ДНК та регулюють транскрипцію специфічних генів.

Більшість рецепторів в структурі мають протеїни, їх агрегати і комплекси з нуклеїновими кислотами та низькомолекулярними сполуками.

### 2.3.2. Сигналізація за участю поверхневих рецепторів клітин і вторинних посередників

Водорозчинні сигнальні молекули, зокрема всі відомі нейрорегулятори, пептидні гормони і багато інших ліків приєднуються до специфічних білкових рецепторів на поверхні клітин-мішеней. Поверхневі рецептори зв'язують сигнальну молекулу (ліганд), проявляючи велику спорідненість до неї, і ця позаклітинна подія породжує позаклітинний сигнал, що змінює поведінку клітини. Оскільки вказані рецептори є нерозчинними інтегральними мембранними білками і складають зазвичай менше 1% загальної маси білків плазматичної мембрани, їх важко виділити і вивчити.

Число рецепторів конкретного ліганда може варіювати в межах від 500 до 100000 і більше на клітину; відразу після зв'язування ліганда рецептори можуть розташовуватися на плазматичній мембрані випадковим чином або скупчуватися в певних її ділянках.

Багато білкових сигнальних молекул потрапляє всередину клітин-мішеней шляхом ендоцитозу, опосередкованого рецепторами. Але деякі сигнальні молекули можуть впливати на клітини, не проникаючи в них.

Переважає більшість поверхневих рецепторів для гідрофільних сигнальних молекул, зв'язавши ліганд на **зовнішній** стороні мембрани, зазнає конформаційних змін. Такі зміни створюють внутрішньоклітинний сигнал, який змінює поведінку клітини-мішені. Внутрішньоклітинні сигнальні молекули часто називають **вторинними посередниками**, вважаючи «первинним посередником» позаклітинний сигнал.

Відомо два загальні способи створення внутрішньоклітинного сигналу поверхневими рецепторами. Один з них полягає в активації або інактивації ферменту, пов'язаного з плазматичною мембраною. Цей механізм працює головним чином в електрично активних клітинах, наприклад в нейронах і м'язових волокнах. В деяких випадках вказаний фермент каталізує утворення розчинного внутрішньоклітинного медіатора, зміна концентрації якого служить сигналом. Другий спосіб дії рецепторів полягає в тому, що вони відкривають або закривають регульовані іонні канали плазматичної мембрани.

### 2.3.3. Адаптація клітин-мішеней

Клітини-мішені, що зазнавали дії сигнального ліганда протягом тривалого часу, часто втрачають здатність на нього реагувати. **Адаптація**, або *десенсibiliзація*, зворотна і робить багато клітин особливо чутливими не до абсолютної величини концентрації хімічного сигналу, а до *зміни* цієї концентрації.

Сигнальні ліганди, що приєдналися до поверхневих рецепторів клітин-мішеней, нерідко захоплюються шляхом ендоцитозу, опосередкованого рецепторами. Оскільки ендоцитозні бульбашки зазвичай переносять свій вміст в лізосоми, ліганди, а часто і пов'язаний з ними рецептор розщеплюються гідролітичними ферментами. Цей процес не тільки є головним шляхом розпаду деяких сигнальних лігандів, але і відіграє важливу роль у регулюванні концентрації певних рецепторних білків на поверхні клітин-мішеней.

При незвично високих концентраціях сигнальних лігандів, наприклад адреналіну або ацетилхоліну, часто спостерігається інший тип регуляції поверхневих рецепторів. Такі ліганди не викликають ендоцитозу і розщеплювання комплексів ліганд-рецептор, але зво-

ротно інактивують рецептори. Зворотна інактивація поверхневих рецепторів не обов'язково супроводжується втратою здатності зв'язувати ліганд. Довготривале приєднання ацетилхоліну до холінергічних рецепторів м'язової клітини в нервово-м'язовому з'єднанні примушує ці рецептори набувати неактивної конформації, але інактивовані рецептори як і раніше здатні зв'язувати ацетилхолін. Проте інактивовані рецептори не здатні, зв'язавши медіатор, відкривати іонні канали в плазмолемі і викликати потенціал дії. Наприклад, у наркоманів, які вживають морфін, клітини-мішені в мозку десенсибілізовані по відношенню до морфіну, проте мають нормальну кількість опіатних рецепторів.

### *III. Самостійна робота*

**Завдання 1.** Ознайомтесь з таблицею 1, надайте приклади і поясніть переваги і недоліки перорального шляху введення ліків.

**Таблиця 1. Переваги і недоліки перорального шляху введення ліків.**

| <b>Переваги</b>   | <b>Недоліки</b>   |
|---|---|
| Зручність – компактність, безболісність, простота використання.   | Низька розчинність ліків може обумовлювати зниження біодоступності. |
| Дешевизна – компактність, склянки і блістери з великою кількістю доз  |   |
| Різноманітність – таблетки швидкого вивільнення, капсули, таблетки повільного вивільнення, суспензії, настойки, відвари |   |

**Завдання 2.** Ознайомтесь з таблицею 2, надайте приклади і поясніть переваги і недоліки букального і сублінгвального шляхів введення ліків.

**Таблиця 2. Переваги і недоліки букального і сублінгвального шляхів введення ліків.**

| <b>Переваги</b>  | <b>Недоліки</b>   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутність ефекту первинного проходження</li> <li>• Висока біодоступність</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Незручність тривалого знаходження препарату в ротовій порожнині</li> <li>• Препарат може бути проковтнутим,</li> </ul> |



|  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Швидка абсорбція внаслідок обільного кровопостачання</li> <li>• Стабільність ліків внаслідок нейтрального середовища</li> </ul> | <p>після чого він проходить пре системний метаболізм</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Використання тільки у малих дозах</li> </ul> |
|--|--|

**Завдання 3.** Ознайомтесь з таблицею 3, надайте приклади і поясніть переваги і недоліки підшкірного шляху введення ліків.

**Таблиця 3. Переваги і недоліки підшкірного введення ліків.**

| Переваги  | Недоліки   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ліки можуть бути введені пацієнтом</li> <li>• Абсорбція повільна, але звичайно повна</li> <li>• Абсорбція поліпшується масажем і зігріванням</li> <li>• Для уповільнення абсорбції можуть бути добавлені місцеві анестетики</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Введення може бути болісним</li> <li>• Подразливі ліки можуть викликати пошкодження тканин судин.</li> <li>• Максимальний об'єм препарату складає 2 мл</li> </ul> |

**Завдання 4.** Ознайомтесь з таблицею 4, надайте приклади і поясніть переваги і недоліки внутрішньом'язового шляху введення ліків.

**Таблиця 4. Переваги і недоліки внутрішньом'язового шляху введення ліків.**

| Переваги  | Недоліки   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Може бути введений більший об'єм препарату у порівнянні з підшкірним шляхом введення</li> <li>• Можливе введення лікарського засобу у формі сповільненого вивільнення</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Необхідність медичного персоналу, який володіє технікою маніпуляції</li> <li>• Місто ін'єкції впливає на швидкість абсорбції</li> <li>• Розчинна рідина може всмоктатися швидше лікарського засобу, що може стати причиною його преципітації</li> </ul> |

**Таблиця 5. Основні фармакокінетичні параметри і їх клінічне значення.**

| Фармакокінетичні параметри           | Визначення | Клінічне значення |
|--------------------------------------|------------|-------------------|
| Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ )  |            |                   |
| Константа елімінації ( $K_{el}$ )    |            |                   |
| Період напівабсорбції ( $T_{1/2a}$ ) |            |                   |

|                                      |  |  |
|--------------------------------------|--|--|
| Константа абсорбції ( $K_a$ )        |  |  |
| Об'єм розподілу ( $V_d$ )            |  |  |
| Рівноважна концентрація ( $C_{ss}$ ) |  |  |
| Біодоступність ( $F$ )               |  |  |
| Кліренс ( $Cl$ )                     |  |  |

**Завдання 6.** Заповніть таблицю 6.

**Таблиця 6. Основні шляхи виведення лікарських засобів з організму.**

| Шляхи виведення | Механізм виведення | Лікарські засоби |
|-----------------|--------------------|------------------|
| Із сечею        |                    |                  |
| З жовчю         |                    |                  |
| Через кишковник |                    |                  |
| Зі слиною       |                    |                  |
| Через легені    |                    |                  |
| З потом         |                    |                  |
| З молоком       |                    |                  |

**Завдання 7.** Заповніть таблицю 7.

**Таблиця 12. Види дії ліків.**

| Види дії ліків                           | Характеристика | Препарати |
|--|----------------|-----------|
| 1. Місцева                               |                |           |
| 3. Пряма (первинна)                      |                |           |
| 4. Непряма (вторинна)                    |                |           |
| 5. Селективна                            |                |           |
| 6. Неселективна                          |                |           |
| 6. Головна (основна, типова, характерна) |                |           |
| 7. Побічна                               |                |           |
| а) негативна                             |                |           |
| б) позитивна                             |                |           |

#### *IV. Навчальні задачі*

**Задача 1.** Доведено, що 95% дози верапамілу (80мг) всмоктується у людини масою 70 кг. Тем не менш біодоступність верапамілу дорівнює лише 25 %. Враховуючи те, що швидкість кровотоку в печінці 1500 мл/хв, підрахуйте кліренс верапамілу.

**Задача 2.** Планується введення препарату внутрішньовенно з постійною швидкістю. Коефіцієнт елімінації препарату дорівнює 0,35 на годину. Навантажена доза не вводилась. Скільки часу необхідно для досягнення рівноважної концентрації?

**Задача 3.** Хвора В., 30 років, доставили у відділення реанімації у зв'язку з задихою, яка виникла 1 годину потому, кашель, тахікардію. Хвора страждає на хронічний тромбофлебіт глибоких вен нижніх кінцівок. Постійно приймає пероральні протизапальні засоби. На рентгенографії органів грудної порожнини справа у середній долі кліновидне затемнення легеневої тканини. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 4.** Хворий, 48 років, 10 років хворіє на цукровий діабет. Лікування отримує не регулярно. Протягом останніх 2 років почали терпнути стопи, потім кисті, з'явився біль у ногах, стало важко ходити. Об'єктивно: колінні рефлекси низькі, ахіллові – відсутні, різко знижені глибокі та поверхневі види чутливості в дистальних відділах ніг; стопи холодні та вологі. Хо́да з елементами атаксії. Мозочкова симптоматика відсутня. Які препарати слід призначити для запобігання подальшим ускладненням?

**Задача 5.** Чоловік, 48 років, скаржиться на сильний пекучий біль за грудниною, який віддає в ліву руку. Біль з'явився 3 години тому після психоемоційного напруження. Об'єктивно: у легенях вислуховується везикулярне дихання, ЧД – 18 за хвилину Тони серця приглушені, ЧСС відповідає величині пульсу і становить 86 за хвилину, АТ – 130/80 мм рт.ст. На ЕКГ: у грудних відведеннях піднесення сегмента ST на 3 – 4 мм над ізолінією, високі зубці Т. Встановлено діагноз інфаркту міокарда. Яка тактика лікування є найбільш доцільною в цей час?

**Задача 6.** Чоловіка, 57 років, доставлено до приймального відділення зі скаргами на пекучий біль за грудниною, відчуття нестачі повітря, загальну слабкість. Об'єктивно: у легенях везикулярне дихання, у нижніх відділах вислуховуються поодинокі вологі хрипи, ЧД – 24 за хвилину Тони серця приглушені, ЧСС – 98 за хвилину, АТ – 120/80 мм рт.ст. На ЕКГ – елевація сегмента ST у відведеннях V1–V3. Черговий лікар встановив діагноз ІХС, інфаркту міокарда. Із уведення якого препарату слід розпочати лікування? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 7.** Жінка, 41 року, протягом 8 років хворіє на хронічний холецистит. Турбує майже постійний монотонний ниючий біль або відчуття тяжкості у правому підребер'ї, відчуття гіркоти у

роті зранку, закріп. Під час пальпації живота відмічається незначна болючість у точці проекції жовчного міхура. Об'єм міхура після жовчогінного сніданку зменшився лише на 15 % (за даними УЗД). Призначення яких лікарських засобів найбільш доцільне?

**Задача 8.** Хворий, 45 років, 3 міс тому переніс великовогнищевий інфаркт міокарда; скаржитися періодичне серцебиття та задишку під час прискореної ходьби. Тони серця дещо приглушені. АТ – 170/90 мм рт.ст. Печінка – біля краю ребрової дуги, периферійних набряків немає. На ЕКГ: ЧСС – 94 за хвилину, рубцеві зміни в ділянці задньої стінки лівого шлуночка. Супутньої патології немає. Яку комбінацію ліків можна призначити для найбільш ефективної профілактики повторного інфаркту міокарда?

**Задача 9.** Хвора В., 70 років, надійшла в терапевтичний стаціонар зі скаргами на задишку, що виникає при невеликому фізичному навантаженні, серцебиття, набряки ніг, загальну слабкість. Вважає себе хворою протягом 5 років, стан прогресивно погіршується. В анамнезі: часті пневмонії, захворювання нирок (яке саме, хвора не пам'ятає). При обстеженні: дихання жорстке, сухі розсіяні хрипи. ЧСС–105 ударів у хвилину, ритм правильний. АТ–155/90 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний при пальпації, печінка на 3 см виступає з-під краю реберної дуги. Набряки гомілок і стіп. Сечовипускання вільне. При біохімічному дослідженні сечовина крові 14,4 ммоль/л. Хворій призначений препарат дигоксин у добовій дозі 0,75 мг. На четвертий день прийому в неї з'явилася різка слабкість, нудота, відчуття перебоїв у роботі серця. На ЕКГ виявлена екстрасистолія. Концентрація дигоксина в сироватці крові 2,3 мг/мл. Визначте діагноз та вірогідний механізм погіршення стану пацієнтки.

**Задача 10.** У хворого на ревматоїдний артрит, який приймає 75 мг вольтарена на добу з гарним терапевтичним ефектом, в останній місяць стало відзначатися зниження ефективності препарату. При обстеженні виявилися ознаки загострення захворювання. У ході опитування з'ясувалося, що хворий останнім часом почав щодня вживати по 0,5 л мінеральної води «Миргородська». Що могло бути причиною зниження клінічного ефекту вольтарена?

**Задача 11.** Двом хворим ввели однакову кількість ніфедипіна. В організмі якого хворого і чому через дві години буде вище концентрація цього препарату, якщо в одного з них уражена печінка?

**Задача 12.** Хвора 33 років звернулася до терапевта зі скаргами на підвищену нервозність, необґрунтовану тривогу, емоційну напруженість і порушення сну. Свій стан хвора зв'язує з підвищеним навантаженням на роботі в останній місяць. В анамнезі: хронічний гепатит, хронічний холецистит. При об'єктивному обстеженні порушень з боку легень і серцево-судинної системи не виявлено. Хворій призначений діазепам у добовій дозі 10 мг. Через 2 тижні хвора знову звернулася до лікаря зі скаргами на появу галюцинацій, яскравих сновидінь, млявість і тремтіння пальців рук. Що привело до появи такої симптоматики? Запропонуйте план лікування цього пацієнта.

**Задача 13.** Хворому, який страждає гіпертонічною хворобою і хронічним обструктивним бронхітом, призначили пропранолол у якості антигіпертензивного засобу. Артеріальний тиск знизився, але одночасно з'явилися приступи бронхіальної астми. Поясніть механізм цього ускладнення і помилку, допущену лікарем. Запропонуйте план раціональної фармакотерапії цього пацієнта.

## Тема 2

### Клініко-фармакологічна характеристика антиангінальних та антиішемічних лікарських засобів.

#### *I. Теоретичні питання*

1. Загальні принципи лікування ішемічної хвороби серця
2. Нітрати: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3.  $\beta$ -Адреноблокатори: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Гіполіпідемічні ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
5. Кардіотоніки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
6. Блокатори фосфодіестерази III: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
7. Адренергічні лікарські засоби: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

#### *II. Теоретичний матеріал*

##### *2.1. Загальні принципи лікування ішемічної хвороби серця.*

Цілі фармакотерапії стенокардії включають:

- купірування кожного нападу стенокардії;
- профілактику нових нападів стенокардії.

Цілі лікування стенокардії принципово можуть бути досягнуті двома основними шляхами:

- Зменшення потреби міокарду в кисні;
- Поліпшення доставки кисню міокарду.

Основні напрями фармакотерапії стабільної стенокардії включають:

- покращання коронарного кровообігу (нітрати);
- зниження потреби міокарда в кисні ( $\beta$ -адреноблокатори);
- зниження тону периферичних артерій (антагоністи кальцію);
- покращання мікро циркуляції (антиагреганти);
- зниження підвищеного загального рівня холестерину (гіпохолестеринемічні засоби).

Основні напрями фармакотерапії нестабільної стенокардії включають:

- Покращання коронарного кровообігу (нітрати);
- Зниження потреби міокарда в кисні ( $\beta$ -адреноблокатори);
- Зниження тону периферичних артерій (антагоністи кальцію);
- Запобігання тромбоутворювання (антикоагулянти);
- Покращання мікроциркуляції (антиагреганти);
- Усунення больового синдрому (наркотичні анальгетики, нейролептики, транквілізатори).

## ***2.2. Нітрати***

Для купірування нападу стенокардії використовують органічні нітрати (нітрогліцерин або ізосорбід дінітрат для сублінгвального застосування), що забезпечує швидкий початок розвитку ефекту (до 5 хвилин).

Для лікування стенокардії використовують органічні нітрати (нітрогліцерин, ізосорбиду-5-мононітрат або ізосорбід динітрат). Всі органічні нітрати є донаторами оксиду азоту, який викликає генералізовану вазодилатацію. В результаті зменшується перед- і постнавантаження на серце, що призводить до зниження потреби міокарду в кисні. Також за рахунок розширення коронарних артерій поліпшується доставка кисню міокарду.

У разі неефективності ЛЗ після одноразового прийому, можна прийняти до трьох таблеток протягом 15 хвилин з інтервалом 5 хвилин. Тривалість дії сублінгвального нітрогліцерину – до 20 хвилин, ізосорбиду динітрату – до 6 годин.

Всі нітрати мають схожі побічні ефекти, хоча інтенсивність деяких рацій залежить від препарату і дози. До найбільш поширених побічних ефектів нітратів відносять: головний біль, гіпотензію, запаморочення, слабкість. Може виникати гіперемія обличчя

внаслідок дилатації дрібних судин. З'явлення деяких побічних ефектів залежить від методу введення. Контактний дерматит може виникнути після призначення термальних форм нітратів. Тім не менш, відсутність цих ефектів ще не свідчить про зниження активності препарату. У багатьох випадках побічні ефекти нітратів з часом зменшуються і можуть навіть зникати.

Нітрати протипоказані, якщо пацієнт має гіперчутливість до нітратів, закритовугольну глаукому, гіпотензію, геморагічний інсульт (так як нітрати можуть підвищити внутрішньочерепний тиск), конструктивний перикардит. Нітрати використовуються обережно, якщо у пацієнта спостерігається тяжке захворювання печінки або нирок, тяжка травма голови, гострий інфаркт міокарда, гіпотиреозидизм, під час вагітності та лактації.

Гіпотензивний ефект нітратів може підсилитися при одночасному використанні з антигіпертензивними засобами, алкоголем, фенотіазінами. При внутрішньовенному використанні нітрати можуть знижувати фармакологічну активність гепарину. Концентрація нітратів у плазмі крові може підвищитися при одночасовому використанні з ацетилсаліциловою кислотою.

### ***2.3. $\beta$ -Адреноблокатори***

$\beta$ -Адреноблокатори знижують частоту і силу серцевих скорочень, за рахунок чого зменшується потреба міокарду в кисні. Дія розвивається через десятки хвилин, що не дозволяє використовувати їх для купірування нападу. Використовують тільки для профілактики нападів стенокардії навантаження.

Механізм дії  $\beta$ -адреноблокаторів пов'язаний з блокадою  $\beta$ -адренорецепторів серця (зниження частоти і сили серцевих скорочень), нирок (зниження активності ренін – ангіотензин – альдостеронової системи) і судин (вазоконстрикція).  $\beta$ -Адреноблокатори можуть також стимулювати утворення оксиду азоту ендотелієм судин (небіволол).

### ***2.4. Антагоністи кальцію***

Дигідропіридинові антагоністи кальцію зменшують вміст кальцію в гладеньком'язових клітках судин, знижуючи тонус і розширюючи їх, за рахунок чого знижують рівень артеріальний тиск і навантаження на міокард. Антагоністи кальцію, розширюючи коронарні судини, покращують доставку міокарду кисню. Використо-



вуються для профілактики нападів стенокардії спокою і навантаження. Антагоністи кальцію дигідропиридинового ряду є препаратами вибору при вазоспастичній стенокардії. Антагоністи кальцію фенілалкіламінового ряду широко використовуються при лікуванні над шлункових аритмій. Дигідропиридини та бензотіазепіни широко використовуються в лікуванні артеріальної гіпертензії.

Побічні ефекти антагоністів кальцію рідко є причиною їх відміни. До найбільш поширених побічних ефектів відносять: запаморочення, нудота, діарея, закріпи, периферичний набряк, головний біль, брадикардія (фенілалкіламіни), тахікардія (дигідропиридини), висип на шкірі, роздратованість.

Антагоністи кальцію протипоказані при гіперчутливості, слабкості синусового вузлу, блокада AV-вузлу II, III ступеня (за виключенням функціонуючого пейсмейкера), гіпотензії, дисфункції шлуночків, кардіогенному шоці. Антагоністи кальцію застосовуються обережно в періоди вагітності та лактації, у пацієнтів з застійною серцевою недостатністю, при порушенні функції печінки або нирок. Ефект антагоністів кальцію посилюється при одночасовому прийомі з циметидином, ранітидином. Може виникнути послаблення фармакологічного ефекту антагоністів кальцію при призначенні разом з фенобарбіталом або фенітоїном. Антагоністи кальцію при одноразовому призначенні з ацетилсаліциловою кислотою пригнічують функцію тромбоцитів, чим викликає з'явлення синців, петехій та кровотеч. Адитивний депресивний ефект пригнічення міокарда спостерігається при введенні фенілалкіламінів разом з  $\beta$ -адреноблокаторами. При призначенні антагоністів кальцію з дигоксином підвищується ризик розвитку дигіталісної інтоксикації.

## **2.5. Гіполіпідемічні ліки**

### **2.5.1. Статини**

До зменшення синтезу холестерину приводить конкурентне пригнічення ГМГ-КоА-редуктази в каскаді холестерину, що протікає в печінці. По механізму зворотного зв'язку це викликає збільшення кількості рецепторів ЛПНЩ в гепатоцитах, що приводить до захоплення ХС ЛПНЩ і зниженню рівня холестерину в плазмі крові, знижується також вміст триглицеридів в плазмі крові. Крім гіполіпідемічної дії статини володіють антидисліпопротеїдемічною дією, тобто зменшують вміст ліпідів в ліпопротеїнах низької щільності і ліпопротеїнах дуже низької щільності, а також збільшують їх

вміст в ліпопротеїнах високої щільності.

### 2.5.2. Секвестранти жовчних кислот

Секвестранти жовчних кислот (аніонообмінні смоли) зв'язують жовчні кислоти в просвіті кишечника за рахунок чверткових амонієвих груп, утворюючи нерозчинний комплекс, який виводиться з фекаліями. Це стимулює утворення жовчних кислот з ендогенного холестерину. Зниження змісту ендогенного холестерину стимулює його синтез, що частково знижує ефект «вилучення» холестерину з плазми крові. Проте, збільшується кількість рецепторів ліпопротеїнів низької щільності в гепатоцитах і зниження концентрації ліпопротеїнів низької щільності в плазмі. Рівень тригліцеридів практично не змінюється або може дещо підвищитися.

### 2.5.3. Фібрати

Фібрати (похідні фіброевої кислоти) збільшують активність ліпопротеїніліпаз і знижують синтез тригліцеридів. Зменшують синтез ліпопротеїнів дуже низької щільності і збільшують розпад ліпопротеїнів низької щільності. За рахунок цього знижується зміст ХС.

### 2.5.4. Нікотинова кислота

Нікотинова кислота пригноблює ліполіз в жировій тканині. Це призводить до гальмування секреції печиву багатих тригліцедами ліпопротеїнів низької щільності і ліпопротеїнів дуже низької щільності. Рівень тригліцедами в плазмі знижується, у меншій мірі знижується рівень холестерину. Тривале застосування нікотинової кислоти приводить до підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності.

## 2.6. Кардіотоніки

Кардіотоніками називають ліки, які підвищують ефективність та поліпшують скорочувальну функцію міокарда, наслідком чого є збільшення перфузії всіх тканин організму. Ці ліки вже досить тривалий час застосовуються для лікування серцевої недостатності. Інші терміни, що застосовують для групи кардіотоніків, є серцеві глікозиди. Блокатори фосфодіестерази III застосовують для короткотривалого лікування серцевої недостатності. Незважаючи на те, що раніше кардіотоніки входило в основне лікування серцевої недостатності, на теперішній час вони відносяться до лікування дру-

гого ряду, віддаючи перше місце інгібіторам АПФ, діуретикам,  $\beta$ -адреноблокаторам.

### 2.6.1. Механізм дії

Препарати дигіталісу діють двома основними шляхами: підвищення серцевого викиду внаслідок позитивного ізотропного ефекту і уповільнення проведення в антріовентрикулярному і синопередсердному вузлах.

### 2.6.2. Побічні ефекти

Побічні ефекти серцевих глікозидів є дозозалежними. Так як деякі пацієнти є більш чутливими до побічних ефектів дигоксину, доза повинна підбиратися індивідуально з врахуванням клінічного стану пацієнта. За останній час побічні ефекти серцевих глікозидів виникають рідше завдяки контролю маси тіла, функції нирок, супутньої фармакотерапії. Безпечний коридор між терапевтичною та токсичною концентраціями кардіотоніків є дуже вузьким. Більш того, навіть звичайні дози кардіотоніків можуть визвати токсичні ефекти.

Ознаки інтоксикації серцевими глікозидами включають слабкість, симптоми шлунково-кишковникового тракту (анорексія, нудота, блювота, діарея), симптоми нервової системи (головний біль, апатія, сонливість, погіршення зору, депресія, загальмованість, дезорієнтація, делірій) симптоми серцево-судинної системи (брадикардія, тахікардія, бігемінія, тригемінія). Дигоксин має короткий час початку дії та короткий час дії.

### 2.6.3. Протипоказання

Кардіотоніки протипоказані при відомій гіперчутливості до препарату, шлуночкової тахікардії, АВ-блокаді або ознаках інтоксикації серцевими глікозидами.

### 2.6.4. Попередження

Кардіотоніки обережно призначають пацієнтам з порушеннями електролітного балансу (особливо при гіпокаліємії, гіпокальціємією, гіпомагнезіємією), тяжким кардитом, блокадою серця, інфарктом

міокарда, тяжким захворюванням легень, гломерулонефритом, зниженням функції нирок і печінки.

Опубліковані данні про фетотоксичність та неонатальну смертність при використанні дигоксину вагітними жінками. Тому ці препарати під час вагітності призначаються тільки якщо потенціальні переваги для матері перевищують токсичний вплив на плід.

## *II. Самостійна робота*

**Завдання 1.** Ознайомтесь з таблицею 1, призначте нітрати для:

- 1) лікування приступу стенокардії напруження;
- 2) профілактики виникнення нових приступів при стенокардії напруження;
- 3) контролю артеріального тиску під час операції;
- 4) контролю артеріального тиску у післяопераційний період;
- 5) лікування хронічної серцевої недостатності з інфарктом міокарду.

**Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування нітратів.**

| Ліки   | Застосування   | Побічні ефекти  | Дозування   |
|--|--|---|---|
| Нітрогліцерин сублінгвально                    | Лікування і профілактика розвитку приступу стенокардії | Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість                       | 1 таблетка під язик, можна повторити через 5 хвилин до 3 таблеток                   |
| Нітрогліцерин внутрішньовенний (Perlinganit)   | Контроль АТ під час операції, ХСН з ІМ                 | Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість                       | Звичайно 5 мкг/хв з внутрішньовенною інфузією, дозу можна підвищити до 20 мкг/хв    |
| Нітрогліцерин подовженого виділення (Nitrong)  | Профілактика виникнення приступів стенокардії          | Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість                       | 2.5–2.6 мг 3 рази/добу, чотири рази на добу перорально до 26 мг чотири рази на добу |
| Нітрогліцерин трансдермальна система (Deronit) | Профілактика виникнення приступів стенокардії          | Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість, почервоніння обличчя | Одна система на день 0.2–0.8 мг/годину  |

|                                   |  |   |   |
|-----------------------------------|--|---|---|
| Нітрогліцеринмісцево (Nitrobid)   | Профілактика і лікування приступів стенокардії | Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість, почервоніння обличчя | 2–7 см кожні 4–8 годин  |
| Ізосорбиду динітрат (Cardiket)    | Профілактика і лікування приступів стенокардії | Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість, почервоніння обличчя | Початкова доза 5–20 мг перорально; підтримуюча доза 10–40 мг 2-3 рази на добу, таблетки подовженого виділення: 40 мг/добу; максимальна доза 160 мг/добу |
| Ізосорбиду мононітрат (Efox long) | Профілактика приступів стенокардії             | Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість, почервоніння обличчя | 20 мг два рази на добу через 7 годин перорально; таблетки подовженого вивільнення: 30–240 мг на добу  |

**Завдання 2.** Ознайомтесь з таблицею 2 і пояснить взаємодії нітратів.

**Таблиця 2. Взаємодії нітратів.**

| Комбінації ліків              |  | Фармакологічний ефект                     |
|-------------------------------|--|---|
| Нітрати                       | Антигіпертензивні ліки, алкоголь, антагоністи кальцію, фенотіазіни | Посилення гіпотензивного ефекту           |
|                               | Ацетилсаліцилова кислота   | Підвищення концентрації нітратів в плазмі |
| Нітрогліцерин внутрішньовенно | Гепарин  | Послаблення ефекту гепарину               |

**Завдання 3.** Ознайомтесь з таблицею 3, призначте антагоністи кальцію пацієнту з:

- 1) фібриляцією передсердь;
- 2) мерехтінням передсердь;
- 3) стабільною стенокардією;
- 4) гіпертонічною хворобою;
- 5) пароксизмальною суправентрикулярною тахікардією;
- 6) вазоспастичною стенокардією;
- 7) нестабільною стенокардією;

## 8) ХСН.

**Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування антагоністів кальцію.**

| Ліки                | Застосування   | Побічні ефекти   | Дозування  |
|---------------------|--|--|--|
| Амлодипін (Norvasc) | Гіпертензія, стабільна стенокардія, вазоспастична стенокардія  | Запаморочення, головний біль, нудота, діарея, закріп, висип, кашель, периферичний набряк, брадикардія, нервовість, АВ-блокада, почервоніння обличчя, закладеність носу                   | 5–10 мг перорально один раз на добу  |
| Ніфедипін (Adalat)  | Вазоспастична стабільна стенокардія, гіпертензія (для тривалого лікування тільки форми подовженого вивільнення)                | Запаморочення, головний біль, нервовість, нудота, діарея, закріп, периферичний набряк, біль за грудиною, брадикардія, АВ-блокада, почервоніння обличчя, висип, закладеність носу, кашель | 10–20 мг 3 рази/добу перорально; може підвищуватися до 120 мг/добу; подовженого виділення: 30–60 мг/добу перорально; може підвищуватися до 120 мг/добу                                 |
| Дилтіазем           | Стабільна стенокардія, гіпертензія, фібриляція або тріпотіння передсердь, пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія         | Запаморочення, головний біль, діарея, закріп, нервовість, нудота, периферичний набряк, брадикардія, біль за грудиною, АВ-блокада, почервоніння обличчя, висип, кашель, закладеність носу | Таблетки: 30–360 мг/добу.<br>Парентерально: 0.25 мг/кг внутрішньовенно болюсно; 5–15 мг/годину внутрішньовенно   |
| Верапаміл           | Суправентрикулярна тахіаритмія, тимчасовий контроль швидкого ритму при тріпотінні або фібриляції передсердь, біль за грудиною, | Закріп, запаморочення, головний біль, нудота, периферичний набряк, гіпотензія, аритмії, ХСН  | Перорально: початкова доза 80–120 мг 3 рази/добу; підтримуюча доза 320–480 мг/добу.<br>Парентерально: тільки внутрішньовенно; початкова доза 5–10 мг на протязі 2 хвилин; можна повто- |

|  |                                      |  |                              |
|--|--------------------------------------|--|------------------------------|
|  | нестабільна стенокардія, гіпертензія |  | рити: 10 мг через 30 хвилин. |
|--|--------------------------------------|--|------------------------------|

**Завдання 4.** Ознайомтесь з таблицею 4 і поясните взаємодії антагоністів кальцію.

**Таблиця 4. Взаємодії антагоністів кальцію.**

| Комбінації ліків    |                          | Фармакологічний ефект   |
|---------------------|--------------------------|---|
| Антагоністи кальцію | Циметидин, ранітидин     | Посилення ефекту антагоністів кальцію   |
|                     | Фенобарбітал, фенітоїн   | Послаблення ефекту антагоністів кальцію   |
|                     | Ацетилсаліцилова кислота | З'явлення синців, петехій та кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів |
|                     | β-Адреноблокатори        | Адитивний депресивний ефект на міокард  |
|                     | Дигоксин                 | Підвищення ризику дигіталісної інтоксикації                                     |

**Завдання 5.** Ознайомтесь з таблицею 5, призначте β-адреноблокатори пацієнту з:

- 1) фібриляцією передсердь;
- 2) стабільною стенокардією;
- 3) гіпертонічною хворобою;
- 4) ХСН;
- 5) глаукомою;
- 6) інфарктом міокарда.

**Таблиця 5. Застосування, побічні ефекти та дозування β-адреноблокаторів.**

| Ліки                 | Застосування                                       | Побічні ефекти  | Дозування  |
|----------------------|--|---|--|
| Атенолол             | Стенокардія напруги, гіпертензія, інфаркт міокарда | Слабкість, гіпотензія, слабкість, погіршення зору, закладення носу, імпотенція, зниження лібідо, висип, ХСН, брадикардія, набряк легень, кардіоміопатія | 50—100 мг/добу перорально один раз на добу; 5 мг внутрішньовенно; через 10 хвилин можна повторити до 2 разів |
| Бетаксоллол (Lokren) | Гіпертензія, глаукома                              | Слабкість, слабкість, сонливість, імпотенція, гіпотензія, хронічна сер-   | 10—20 мг один раз на добу перорально   |

|            |   |   |   |
|------------|---|---|---|
|            |   | цева недостатність, брадикардія, набряк легень, кардіоміопатія  |   |
| Бисопролол | Гіпертензія   | Слабкість, гіпотензія, слабкість, погіршення зору, закладення носу, висип, хронічна серцева недостатність, брадикардія, набряк легень, кардіоміопатія | 2.5–20 мг один раз на добу перорально   |
| Лабеталол  | Гіпертензія   | Слабкість, слабкість, ортостатична гіпотензія, імпотенція, сонливість, брадикардія, набряк легень, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія     | 200—400 мг два рази на добу до 2400 мг/добу; 20–80 мг внутрішньовенно; можна вводити кожні 10 хвилин до 300 мг  |
| Метопролол | Гіпертензія, стенокардія напруги, інфаркт міокарда, серцева недостатність | Слабкість, ортостатична гіпотензія, імпотенція, сонливість, брадикардія, набряк легень, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія                | Гіпертензія стенокардія: 100–400 мг/добу перорально; інфаркт міокарда: 25—100 мг два рази на добу перорально; 5 мг кожні 2 хвилини внутрішньовенно до 3 доз |

**Завдання 6.** Ознайомтесь з таблицею 6 і поясните взаємодії  $\beta$ -адреноблокаторів.

**Таблиця 6. Взаємодії  $\beta$ -адреноблокаторів.**

| Комбінації ліків         |   | Фармакологічний ефект   |
|--------------------------|---|---|
| $\beta$ -Адреноблокатори | Верапаміл                               | Посилення ефекту $\beta$ -адреноблокаторів  |
|                          | Індометацин<br>Ібупрофен<br>Барбітурати | Послаблення ефекту $\beta$ -адреноблокаторів  |
|                          | Діуретики                               | Посилення гіпотензивного ефекту $\beta$ -адреноблокаторів                                     |
|                          | Клонідин                                | Парадоксальний гіпертензивний ефект   |
|                          | Лідокаїн,<br>циметидин                  | Ризик підвищення концентрації в плазмі і розвиток токсичних ефектів $\beta$ -адреноблокаторів |



**Завдання 7.** Ознайомтесь з таблицею 7, призначте інгібітори ГМГ-КоА редуктази пацієнту:

- 1) для попередження інфаркту міокарда;
- 2) з гіперліпідемією;
- 3) для зниження концентрації в крові загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності;
- 4) для попередження транзиторних ішемічних атак, інсульту.

**Таблиця 7. Застосування, побічні ефекти та дозування інгібіторів ГМГ-КоА редуктази.**

| Ліки                    | Застосування   | Побічні ефекти   | Дозування                |
|-------------------------|--|--|--------------------------|
| Аторвастатин (Liprimar) | Гіперліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності; підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності  | Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота | 10—80 мг/добу перорально |
| Флувастатин (Lescol)    | Гіперліпідемія та дисліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності  | Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота | 20—80 мг/добу перорально |
| Ловастатин (Mevacor)    | Гіперліпідемія і дисліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності, для гальмування прогресії ІХС  | Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота | 10—80 мг/добу перорально |
| Правастатин (Lipostat)  | Гіперліпідемія та дисліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності, для гальмування прогресії ішемічної хвороби серця, для попередження інфаркту міокарда, для зниження ризику інсульту, транзиторної ішемічної атаки | Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота | 10—40 мг/добу перорально |
| Симвастатин (Zocor)     | Гіперліпідемія та дисліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щіль-  | Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми,                | 5—80 мг/добу перорально  |

|  |       |                |  |
|--|-------|----------------|--|
|  | ності | закріп, нудота |  |
|--|-------|----------------|--|

**Завдання 8.** Ознайомтесь з таблицею 8 і пояснить взаємодії інгібіторів ГМГ-КоА редуктази.

**Таблиця 8. Взаємодії інгібіторів ГМГ-КоА редуктази.**

| Комбінації ліків             |                             | Фармакологічний ефект                 |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Інгібітори ГМГ-КоА редуктази | Секвестранти жовчних кислот | Адитивний антигіперліпідемічний ефект |
|                              | Еритроміцин, циклоспорин    | Підвищення ризику кардіоміопатії      |
|                              | Пероральні антикоагулянти   | Підвищення антикоагулянтного ефекту   |

**Завдання 9.** Заповніть таблицю 9.

**Таблиця 9. Основні напрямки фармакотерапії стенокардії.**

| Напрямки фармакотерапії   | Групи ліків | Ліки |
|---|-------------|------|
| 1. Збільшення доставки кисню до міокарда<br>2. Зниження потреби міокарда в кисні<br>3. Поліпшення реологічних властивостей крові<br>4. Покращення ліпідного профілю<br>5. Покращення метаболізму в міокарді |             |      |

**Завдання 10.** Заповніть таблицю 10.

**Таблиця 10. Гіполіпідемічні ліки.**

| Групи ліків   | Механізм дії | Ліки |
|---|--------------|------|
| 1. Статини<br>2. Фібрати<br>3. Секвестранти жовчних кислот<br>4. ЛЗ нікотинової кислоти |              |      |

### *III. Навчальні задачі*

**Задача 1.** Хворий, 38 р., напади за грудинного болю по частішали, викають не тільки при навантаженні, а і в спокої, їх тривалість збільшилась до 15-20 хвилин. Хворий вимушений приймати до

15 таблеток нітрогліцерину на добу. В анамнезі - Q-інфаркт два роки тому. Об'єктивно: пульс – 76 за хвилину, ритмічний, АТ – 120/80 мм рт.ст., на ЕКГ – вогнищеві зміни в зоні інфаркту. Який діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 2.** Хворий К., 48 р. скаржиться на інтенсивний біль за грудиною, задуху, кашель із виділенням пінистого харкотиння. Стан важкий, акроціаноз, клекочуче дихання, пульс 100 за хвилину, АТ 180/110 мм рт.ст. При аускультатії серцеві тони приглушені, в нижніх відділах легень – вологі хрипи. На ЕКГ: патологічний зубець Q у I, aVL, V1-V6 відведеннях, зміщення ST на 4 мм вище ізолінії. Яке ускладнення розвинулось у хворого? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 3.** Хвора 63 років скаржиться на інтенсивний біль в правій половині грудної клітки, задишку, кровохаркання, які виникли раптово при фізичному навантаженні. Стан важкий. Дифузний ціаноз. Тони серця приглушені, акцент II тону над легеневою артерією. Над нижнім відділом правої легені – вологі хрипи. АТ – 110/90 мм рт.ст., на ЕКГ - електрична вісь серця відхилена вліво, симптом QIII, „p-pulmonale” в II та III відведеннях. Який Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 4.** Хворий 65 р., який готувався до хірургічного лікування з приводу варикозного розширення вен лівої гомілки, після ходьби втратив свідомість, верхня половина грудної клітки ціанотична. В легенях ослаблене везикулярне дихання. ЧСС-140 за хвилину, ЧД 40 за хвилину АТ 65/40 мм рт.ст. На ЕКГ - синдром QIII, повна блокада правої ніжки пучка Гіса, негативний T у відведеннях III, aVF, V1-V3. Про виникнення якого ускладнення можна думати в першу чергу? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 5.** Хвора 55 років скаржиться на дуже сильні болі за грудниною, в епігастрії, нудоту. Скарги з'явилися вперше за 3 години до госпіталізації. АТ 120/70 мм рт.ст., пульс 80 за хвилину, аритмічний. Над нижніми відділами легень вологі хрипи. ЕКГ: підйом сегменту ST у II, III, aVF відведеннях, зниження ST у

відведеннях V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>. Який діагноз виставлено хворому? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 6.** В лікарню поступив хворий 66 років з діагнозом „Гострий Q-інфаркт міокарда”. Больовий синдром пройшов, але з’явився напад задухи. Об’єктивно: пульс 100 за хвилину. АТ–120/80 мм рт.ст; перший тон на верхівці ослаблений, вислуховується протодіастолічний ритм галопу, акцент другого тону над легеневою артерією, в легенях – везикулярне жорстке дихання та сухі хрипи, в нижніх відділах – вологі дрібнопухирчасті хрипи. Яке ускладнення виникло у хворого? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 7.** Хвора 63 років, була госпіталізована зі скаргами на сильний біль в епігастрії. В анамнезі перенесений пів року назад дрібновогнищевий інфаркт міокарда. Об’єктивно: АТ 150/85 мм рт.ст., пульс 60 за хвилину, тони серця приглушені. Живіт при пальпації м’який, чутливий в епігастрії. Печінка біля краю реберної дуги. Набряків немає. Лабораторні дані: лейкоцити  $9,1 \times 10^9$  /л, ШОЕ 16 мм/год. Дані ЕКГ: ритм синусовий, правильний, елевація сегменту ST і патологічний Q у відведеннях III і aVF. Який з діагнозів найбільш ймовірний в даному випадку? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 8.** Хворий 54 роки, госпіталізований зі скаргами на пекучий, стискаючий біль за грудиною, з іррадіацією в ліве плече, не купірується нітрогліцерином, наростаючу задишку. Об’єктивно: шкіра бліда, пульс – 112 за хвилину, ритмічний, слабкого наповнення. АТ 70/50 мм рт.ст., тони серця глухі. Дихання везикулярне. Живіт м’який, не болючий. ЕКГ: ритм синусовий, зниження вольтажу зубця R, різкий підйом ST над ізолінією та негативний T у відведеннях I, II, aVL, V<sub>1</sub>-4. Яке ускладнення виникло? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 9.** Хворий С., 27 років, наркоман, скаржиться на кволість, лихоманку, пекучий біль в ділянці серця, задишку в спокої, біль в м’язах та суглобах. Стан важкий, гектична лихоманка. Шкіра кольору „кави з молоком”, пульс – 110 за хвилину, ритм „пере-

півки”, систолічний шум на верхівці, акцент ІІ тону над легеневою артерією. З крові висівається *Streptococcus pyogenes*. Який діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 10.** Хворий М., 39 років, з вираженою емоційною лабільністю, плаксивістю скаржить на сильні болі в ділянці серця у вигляді колючих, що виникають без певної причини, ірадіюють в хребет, купіруються сибазоном. Призначте план обстеження і лікування.

**Задача 11.** У хворої діагноз: ІХС, стенокардія напруги, ІІІ функціональний клас. Дані ліпідограми: рівень загального холестерину – 8,6 ммоль/л, холестерину ліпопротеїнів низької щільності – 7,0 ммоль/л, тригліцеридів – 5,2 ммоль/л. Призначте план обстеження і лікування.

**Задача 12.** Хворий Г., 68 років, зі стабільною стенокардією Ви призначаєте ізокет в аерозольній формі. Які Ваші рекомендації щодо застосування даного лікарського засобу (доза, шлях введення, кратність застосування, можливі побічні ефекти)?

**Задача 13.** Хворому К, 56 років, призначений нітрогліцерин сублінгвально з приводу стенокардії. Що пацієнт повинен знати з приводу прийому препарату, його зберігання?

**Задача 14.** У чоловіка, 38 років, півроку тому під час лікування в клініці з приводу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки було виявлено підвищення рівня холестерину до 8,0 ммоль/л. Після гіпохолестеринемічної дієти протягом 6 міс. і занять ранковою гімнастикою холестерин залишався в межах 7,4 – 7,8 ммоль/л. З анамнезу відомо, що батько хворого помер від ІХС у 45 років. Об’єктивно: зріст 175 см, маса тіла – 78 кг, пульс – 80 за хвилину, АТ – 130/80 мм рт.ст. Змін з боку внутрішніх органів не виявлено. Яке медикаментозне лікування доцільно призначити пацієнту для первинної профілактики ІХС?

**Тема 3**  
**КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА**  
**ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА**  
**БРОНХІАЛЬНУ ПРОХІДНІСТЬ.**

***I. Теоретичні питання***

1. Симпатоміметики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
2. Антихолінергічні препарати: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Похідні ксантину: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Ліки, що використовуються в лікуванні бронхіальної астми: кортикостероїди, антагоністи лейкотриєнових рецепторів, кромони, муколітики.
5. Похідні ксантину: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

***II. Теоретичний матеріал***

**2.1. Бронходилататори**

Бронходилататорами називають ліки, які застосовуються для послаблення бронхоспазму, що асоціюється з респіраторними порушеннями (бронхіальна астма, ХОЗЛ). Вони включають  $\beta_2$ -адреноміметики, М-холінолітики, похідні ксантину.

***2.1.1.  $\beta_2$ -Адреноміметики.***

Багато симпатоміметиків застосовуються як бронходилататори, відносяться до  $\beta_2$ -адреноміметиків. При бронхоспазмі ці ліки збільшують внутрішній діаметр бронхів і дозволяють повітрю увійти до альвеол, чим зменшують респіраторний дистрес.

Симпатоміметичні бронходилататори протипоказані для пацієнтів з гіперчутливістю до цих ліків, хворих з аритмією і тахікардією, вогнищевими пошкодженнями мозку, церебральним атеросклерозом, закрито-вугольною глаукомою. Сальметерол не показаний при бронхоспазмі. Симпатоміметики використовуються обережно при гіпертензії, серцевій недостатності, глаукомі, гіпертиреозі, цукровому діабеті, гіпертрофії простати, судомах в анамнезі, при вагітності. Необхідно пам'ятати, що може виникнути адитивний ефект при використанні двох симпатоміметиків. Підвищується ризик виникнення гіпертензивного кризу при призначенні симпатоміметиків разом з інгібіторами моноаміноксидази.  $\beta$ -Адреноблокатори можуть пригнічувати кардіальний, бронходилатуючий і вазодилатуючий ефект симпатоміметиків. При сумісному використанні симпатоміметиків з теофіліном підвищується ризик кардіотоксичності. При призначенні адреналіну з інсуліном або пероральними гіпоглікемічними ліками необхідно використовувати підвищені дози останніх.

### *2.1.2. Похідні ксантину*

Бронходилатуючий ефект похідних ксантину обумовлений прямим релаксуючим ефектом на гладенькі м'язи бронхів.

Похідні ксантину протипоказані для пацієнтів з відомою гіперчутливістю, пептичною виразкою, судомами, неконтрольованими аритміями, гіпертиреозом. Ці ліки обережно використовуються у пацієнтів віком більше 60 років, з захворюваннями серця, гіпоксемією, гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю, захворюваннями печінки.

При призначенні ксантинів разом з симпатоміметиками можуть виникати додаткові кардіоваскулярні ефекти. Деяка їжа містить ксантини (кава, шоколад) і може підвищувати ризик негативного впливу на серцево-судинну і центральну нервову системи. Тютюнопаління, нікотинові гумки, барбітурати, фенітоїн, петльові діуретики, ізоніазид, рифампіцин можуть знижувати ефективність ксантинів. Підвищується ризик розвитку токсичності ксантинів після призначення ксантинів під час вакцинації, прийому пероральних контрацептивів, глюкокортикоїдів,  $\beta$ -адреноблокаторів, циметидину, макролідів, тиреоїдних гормонів, алопуринолу.

## 2.2. Препарати попередження приступів бронхіальної астми

Для попередження нових приступів бронхіальної астми застосовують декілька груп ліків з протизапальними властивостями: кортикостероїди, інгібітори лейкотриєнів, антагоністи лейкотриєнових рецепторів та кромони.

### 2.2.1. Кортикостероїди

У відповідь на адренокортикотропний гормон, що утворюється в передній долі гіпофізу, у корковому шарі наднирників декретується декілька гормонів (глюкокортикоїди, мінералкортикоїди, статеві гормони). Глюкокортикоїди та мінералкортикоїди називаються взагалі кортикостероїди. Глюкокортикоїди регулюють функцію імунної системи, регулюють обмін вуглеводів, протеїнів, ліпідів, контролюють протизапальні механізми.

**Механізми дії.** Кортикостероїди, такі як беклометазон, флутиказон, тріамцинолон призначають в інгаляціях з метою пригнічення запалення в бронхах у хворих на бронхіальну астму. Крім того, кортикостероїди підвищують чутливість  $\beta_2$ -рецепторів, що покращує ефективність агоністів  $\beta_2$ -рецепторів.

Глюкокортикоїди після досягнення таргетних клітин зв'язуються з рецепторами та ініціюють комплексний вплив на організм людини. Ця група включає кортизон, гідрокортизон, преднізон, преднізолон, тріамцинолон.

Глюкокортикоїди застосовуються в якості замісної терапії при наднирковій недостатності, для лікування алергічних реакцій, колагенозах (системний червоний вовчак), захворювань шкіри. Протизапальна активність цих гормональних ліків дозволяє їх застосовувати як протизапальні засоби та імуносупресанти для супресії запалення та модифікування імунної відповіді.

**Протипоказання, попередження і взаємодії.** Кортикостероїди протипоказані при відомій чутливості до них. Кортикостероїди обережно застосовуються при скомпрометованій імунній системі, глаукомі, захворювання нирок або печінки, судомах, цукровому діабеті, під час вагітності та лактації. Кетоконазол може підвищувати концентрації будезоніду і флутиказону в плазмі крові.

Глюкокортикоїди протипоказані для пацієнтів з тяжкими інфекціями, такими як туберкульоз, грибкові та антибіотик-резистентні інфекції. Глюкокортикоїди застосовуються обережно у пацієнтів з недостатністю нирок або печінки, гіпотиреозом, виразковим колітом, дивертикулітом, виразковою хворобою, цукровим діабетом.



том. Глюкокортикоїди застосовуються при вагітності та в період лактації тільки при станах, що загрожують життю.

### 2.2.2. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів і інгібітори лейкотриєнів

Антагоністи лейкотриєнових рецепторів включають монтелукаст і зафірлукаст.

**Механізми дії.** Лейкотриєни відносяться до бронхоконстрикторних субстанцій, синтез яких прискорюється під час запалення. Блокування біологічних властивостей лейкотриєнів приводить до бронходилатації. Монтелукаст і зафірлукаст завдяки блокуванню лейкотриєнових рецепторів респіраторного тракту попереджують набряк слизової оболонки бронхів і прискорюють бронходилатацію.

**Протипоказання, попередження і взаємодії.** Препарати протипоказані при відомій гіперчутливості до них. Монтелукаст і зафірлукаст не застосовуються під час гострої атаки бронхіальної астми. Їх обережно застосовують у пацієнтів з дисфункцією печінки, на протязі вагітності та лактації.

Призначення зафірлукаста і ацетилсаліцилової кислоти підвищує плазмові концентрації зафірлукаста. При призначення зафірлукаста разом з варфарином посилюється ефект антикоагулянта. Призначення зафірлукаста з теофіліном або еритроміцином може привести до зниження концентрації зафірлукаста в плазмі крові.

## II. Самостійна робота

**Завдання 1.** Ознайомтесь з таблицею 1, призначте  $\beta_2$ -адреноміметики для:

- 1) лікування бронхоспазму при бронхіальній астмі;
- 2) попередження бронхоспазму, що є наслідком фізичного навантаження;
- 3) підтримуючої терапії ХОЗЛ.

**Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування  $\beta_2$ -адреноміметиків.**

| Ліки  | Застосування | Побічні ефекти                                      | Дозування   |
|---|--------------|---|---|
| <b>Неселективні <math>\beta</math>-агоністи</b> |              |   |   |
| Орципреналін (Astmorent)                        | Бронхоспазм  | Серцебиття, тахікардія, головний біль, почервоніння | Аерозоль 2—3 інгаляції 4-6 разів/добу; не більше 12 інгаля- |

|   |  | обличчя, аритмії  | цій/добу   |
|---|--|---|--|
| <b>Селективні <math>\beta_2</math>-агоністи</b> |  |   |  |
| Сальбутамол (Ventolin)                          | Бронхоспазм, попередження бронхоспазму при фізичному навантаженні                                    | Серцебиття, тахікардія, гіпертензія, тремор, запаморочення, нервовість, нудота, блювота | 2—4 мг 3 рази/добу перорально; 2 дози перед фізичним навантаженням; через небулайзер: 4-32 мг 2 рази/добу перорально |
| Фенотерол (Berotec)                             | Бронхоспазм, попередження бронхоспазму, при фізичному навантаженні                                   | Серцебиття, тахікардія, запаморочення, нервовість                                       | Аерозоль: 2 інгаляції 3 рази/добу  |
| Тербуталін                                      | Бронхіальна астма, бронхоспазм   | Серцебиття, тремор, запаморочення, нервовість, сонливість, головний біль, нудота        | 2.5—5 мг через кожні 6 годин перорально 3 рази/добу вранці; 0.25 мг під шкіру  |
| Формотерол (Foradil)                            | Бронхоспазм, попередження бронхоспазму після фізичного навантаження                                  | Серцебиття, тахікардія, запаморочення, нервовість                                       | Капсули по мкг 2 рази/добу; або за 15 хвилин перед фізичним навантаженням  |
| Салметерол (Serevent)                           | Попередження гострих нападів бронхіальної астми, попередження, що є наслідком фізичного навантаження | Серцебиття, тахікардія, тремор, нервовість, Головний біль, нудота, кашель, діарея       | Аерозоль або порошок: 1-2 інгаляції 2 рази/добу  |

**Завдання 2.** Пояснить взаємодії  $\beta_2$ -адреноміметики з:

- 1) інгібіторами MAO;
- 2) теофіліном.

**Завдання 3.** Ознайомтесь з таблицею 2, призначте М-холіноблокатори для:

- 1) попередження бронхоспазму при бронхіальній астмі;
- 2) підтримуючої терапії ХОЗЛ.

**Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування М-холіноміметиків.**

| Ліки                         | Застосування                  | Побічні ефекти  | Дозування   |
|------------------------------|-------------------------------|---|---|
| Іпратропію бромід (Atrovent) | Бронхоспазм при ХОЗЛ, ринорея | Сухість гортані, нервовість, подразнення внаслідок дії аерозолю, запаморочення, головний біль, дістрес ШКТ, сухість в роті, загострення симптомів, нудота, серцебиття | Аерозоль: 2-12 інгаляції (36-216 мкг) 4 рази/добу; розчин: 500 мкг 3 рази/добу, 4 рази/добу за допомогою небулайзера; назальний спрей: 2 дози у кожную ніздрю два рази на добу, 3 рази/добу 0.03% розчину, або 2 дози у кожную ніздрю 3-4 рази/добу 0.06% розчину |
| Тіотропію бромід (Spiriva)   | Як іпратропію бромід          | Як іпратропію бромід  | Аерозоль: 2 інгаляції (36 мкг) два рази на добу   |

**Завдання 4.** Ознайомтесь з таблицею 3, призначте ксантини для:

- 1) попередження бронхоспазму при бронхіальній астмі;
- 2) підтримуючої терапії ХОЗЛ.

**Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування ксантинів.**

| Ліки                     | Застосування  | Побічні ефекти  | Дозування   |
|--------------------------|---|---|---|
| Амінофілін (Euphyllinum) | Попередження бронхоспазму при бронхіальній астмі; підтримуючої терапії ХОЗЛ | Нудота, блювота, діарея, головний біль, інсомнія, роздратованість, гіперглікемія, гіпотензія, аритмії серця, тахікардія, тахіпное, судоми | Індивідуальне дозування залежить від клінічного ефекту, моніторингу концентрації теофіліну в плазмі крові, який повинен буди в межах 10–20 мкг/мл |
| Теофілін                 | Як амінофілін   | Як амінофілін   | Довготривала терапія: 16 мг/кг/добу або 400 мг/добу у декількох дозах; моніторинг концентрації теофіліну в плазмі крові                           |

**Завдання 5.** Ознайомтесь з таблицею 4, призначте кортикостероїди для:

- 1) попередження бронхоспазму при бронхіальній астмі;
- 2) підтримуючої терапії ХОЗЛ.

**Таблиця 4. Застосування, побічні ефекти та дозування кортикостероїдів.**

| Ліки                                      | Застосування   | Побічні ефекти  | Дозування   |
|---|--|---|---|
| Беклометазон<br>(Becloforte,<br>Beconase) | Інгаляційний шлях: бронхіальна астма, ХОЗЛ<br>Інтраназальний шлях: алергічний риніт, профілактика розвитку назальних поліпів | Подразнення глотки, гортані, грибкові інфекції, супресія гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи | Інгаляційно: 2-20 інгаляцій (84–840 мкг) 3 рази/добу, 4 рази/добу.<br>Інтраназально: 1 доза (42–84 мкг) в кожную ніздрю 2 рази на добу, 4 рази/добу |
| Будезонід                                 | Алергічний риніт<br>Бронхіальна астма  | Подразнення глотки, гортані, грибкові інфекції, супресія гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи | Дорослі: 200-800 мкг два рази на добу; діти 6 років і старше: 200-400 мкг два рази на добу; діти від 12 місяців до 8 років: 0.5-1 мкг/добу          |
| Флунизолід<br>(AeroBid)                   | Бронхіальна астма, алергічний риніт  | Подразнення глотки, гортані, грибкові інфекції, супресія гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи | 2 інгаляції два рази на добу; максимальна доза 4 інгаляції два рази на добу<br>Інтраназально: 2-4 дози в кожную ніздрю два рази на добу             |
| Флутиказон<br>(Flixonase,<br>flixotide)   | Бронхіальна астма  | Подразнення глотки, гортані, грибкові інфекції, супресія гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи | Аерозоль: 88—880 мкг два рази на добу; порошок: дорослі та підлітки: 100—1000 мкг два рази на добу; діти 4–11 років: 500–600 мкг два рази на добу   |

|                            |                   |   |   |
|----------------------------|-------------------|---|---|
| Тріамцінолон<br>(Azmacort) | Бронхіальна астма | Подразнення глотки, гортані, грибкові інфекції, супресія гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи | Дорослі: 2-4 інгаляції 3 рази/добу, 4 рази/добу; діти 6-12 років: 1-2 інгаляції 3-4 рази/добу |
|----------------------------|-------------------|---|---|

**Завдання 6.** Ознайомтесь з таблицею 5, призначте муколітики зниження в'язкості харкотиння у хворих на:

- 1) бронхіальну астму;
- 2) ХОЗЛ.

**Таблиця 5. Застосування, побічні ефекти та дозування муколітиків.**

| Ліки                 | Застосування  | Побічні ефекти   | Дозування   |
|----------------------|---|--|---|
| Ацетилцистеїн        | Зниження в'язкості харкотиння при захворювання бронхів і легень, трахеостома, ателектази    | Стоматит, нудота, блювота, лихоманка, сонливість, бронхоспазм, подразнення трахеї та бронхів | 10 мл 20% розчину або 2–20 мл 10% розчину кожні 2–6 годин |
| Амброксол (Lasolvan) | Зниження of в'язкості харкотиння при захворювання бронхів і легень, трахеостома, ателектази | Нудота, блювота, висип   | 30 мг 2-3 рази/добу перорально                            |
| Бромгексин           | Як амброксол  | Нудота, блювота,   | 8 мг 3-4 рази/добу перорально                             |

### *III. Навчальні задачі*

**Завдання 1.** Хвора лікується з приводу важкого перебігу ХОЗЛ. В анамнезі - ревматизм з мітральним стенозом. Стан хворого різко погіршився. Об'єктивно: збуджена, задишка змішаного характеру, акроціаноз, кашель з виділенням значної кількості пінистого харкотиння рожевого кольору. ЧД – 28 за хвилину Над легенями - маса різнокаліберних вологих хрипів. Тони серця різко ослаблені, миготлива аритмія. Р – 95 за хвилину, АТ -

130/80 мм рт.ст. Який препарат треба ввести хворому першочергово?

**Завдання 2.** У хворого 35 р., 14 днів тому з'явилася лихоманка із трясовицею, підвищення температури до 39 °С, кашель з харкотинням неприємного запаху. ЧД – 28 за хвилину, На рентгенограмі - порожнина до 3 см в діаметрі з горизонтальним рівнем. В крові: Лей. –  $16,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , ШОЕ 45 мм/год. Ваш попередній діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 3.** Хворий, 48 років, хворіє на стенокардію II ФК та ХОЗЛ. Госпіталізований у зв'язку з погіршенням ІХС. Які ліки є препаратами вибору? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 4.** Хворий, 49 років, скаржиться на напади стенокардії, що виникають під час ходьби до 500 м. Багато років хворіє на ХОЗЛ. У легенях невелика кількість сухих розсіяних хрипів, ЧД – 18 за хвилину. Межі серця розширені вліво, тони приглушені, ЧСС дорівнює пульсу і становить 86 за хвилину, АТ – 160/100 мм рт.ст. Аналіз крові: Нь – 160 г/л, л. –  $6,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , ШОЕ – 7 мм/год. На ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночка. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 5.** Хворий, 57 років, з респіраторним дистресом доставлений в пульс монологічне відділення. Лікар йому призначив еуфілін внутрішньовенно. Які критерії ефективності та безпеки фармакотерапії необхідно враховувати при лікуванні цього пацієнта?

**Завдання 6.** Хворий на бронхіальну астму, 17 років, звернувся до стоматолога зі скаргами на виникнення білого нальоту на слизовій оболонці ротової порожнини. Хворий на протязі тривалого часу приймає сальметорол, будесонід, монтелукаст, амброксол. Що може бути причиною цього нальоту? Дайте рекомендації щодо подальшої тактики лікування.

**Завдання 7.** Хворий 76 років, знаходиться під наглядом у сімейного лікаря з діагнозом: ІХС. Стенокардія напруження, III ФК. Дифузний кардіосклероз, неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса. СН III ФК. ХОЗЛ III ст., тяжкий перебіг, загострення, ем-

фізема, пневмосклероз, ЛН II ст. В останні 2 тижня відмічає погіршення задухи, кашель, у зв'язку з чим самотійно підвищив дози сальбутамолу, будесоніду, почав приймати мукалтін, тетрациклін. В останні дні з'явилися набряки гомілок, серцебиття. Надайте рекомендації щодо лікування цього пацієнта.

#### **Тема 4.**

### **КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ І МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУЮЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.**

#### ***I. Теоретичні питання***

1. Класифікація протизапальних засобів.
2. Групи нестероїдних протизапальних засобів, їх представники. Особливості механізму дії селективних нестероїдних протизапальних засобів.
4. Порівняльна характеристика протизапальної, жарознижувальної, анальгетичної дії основних препаратів нестероїдної структури.
5. Небажані ефекти нестероїдних протизапальних засобів, заходи по їх попередженню та корекції.
6. Загальні механізми протизапальної дії глюкокортикостероїдів. Показання та протипоказання до застосування глюкокортикоїдів. Ускладнення при лікуванні глюкокортикоїдами та заходи по їх попередженню.
7. Механізми виникнення болю. Класифікація ЛЗ, що використовуються для місцевого та загального знеболювання в стоматології.
8. Показання до призначення знеболюючих ЛЗ та критерії вибору методу знеболювання (місцеве або загальне) при стоматологічних втручаннях.
9. Вибір способу застосування місцевого анестетика (неін'єкційний чи ін'єкційний, інфільтраційна чи провідникова анестезія).
10. Вибір місцевого анестетика за глибиною анестезуючої дії, тривалістю ефекту та безпекою застосування.
11. Показання до загального знеболювання і вибір групи засобів та препарату, який забезпечить якісне знеболювання в конкретній клінічній ситуації.
12. Побічні ефекти знеболюючих ЛЗ та їх профілактика.

13. Вибір виду знеболювання та препарату для пацієнтів з супутніми захворюваннями, дітей та вагітних і годуючих грудьми жінок.
14. Критерії оцінки ефективності та безпеки знеболюючих ЛЗ при проведенні стоматологічних втручань.

## *II. Теоретичний матеріал*

### 1. НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЛ) включають велику кількість лікарських засобів, що мають протизапальну, антипіретичну і анальгетичну активність.

#### *1.1. Механізми дії*

НПЗЗ завдяки пригнічення активності циклооксигенази зменшують синтез простагландинів. НПЗЗ інгібують активність двох ферментів:

- 1) циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1),
- 2) циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2).

Протизапальний ефект НПЗЗ обумовлений пригніченням ЦОГ-2. Ульцерогенний ефект НПЗЗ пов'язаний з пригніченням ЦОГ-1. Нові НПЗЗ (целекоксиб і рофекоксиб) практично не впливають на активність ЦОГ-1. Але тривале застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 (особливо рофекоксибу) може бути пов'язано з підвищенням розвитку тромботичних ускладнень.

#### *1.2. Протипоказання, попередження і взаємодії*

НПЗЗ не застосовуються при наявності гіперчутливості. Є докази перехресної алергії до різних представників групи НПЗЗ. Взагалі, всі НПЗЗ протипоказані у третьому триместрі вагітності та на протязі лактації.

НПЗЗ необхідно застосовувати обережно при наявності кровотечі, захворюваннях нирок, серцево-судинних захворюваннях, враженні печінки на у пацієнтів похилого та старечого віку.

НПЗЗ подовжують час кровотечі та посилюють ефект антикоагулянтів, препаратів літію, циклоспорину. НПЗЗ можуть послаблювати ефекти діуретинів та антигіпертензивних ліків. Довготривале застосування НПЗЗ з ацетамінофеном може підвищити ризик пошкодження нирок.

### **Целекоксиб**



Целекоксиб протипоказаний при наявності гіперчутливості до нього, а також до сульфонамідів, інших НПЗЗ, вагітності і лактації.

Целекоксиб обережно застосовується при наявності виразкової хвороби, хворим літнього віку та хворим, які отримують антикоагулянти або стероїди. При комбінованому застосуванні целекоксибу і антикоагулянтів підвищується ризик кровотечі.

### **Ібупрофен**

Ібупрофен протипоказаний при наявності гіперчутливості до нього та інших НПЗЗ; пацієнтам з гіпертензією, пептичною виразкою, шлунково-кишковою кровотечею; на протязі вагітності та лактації. Препарат обережно застосовується при наявності ниркової або печінкової недостатності. При комбінованому застосуванні препаратів літію з ібупрофеном підвищується ризик розвитку токсичності препаратів літію.

Ібупрофен здатен зменшувати ефект діуретиків при одноразовому застосуванні. При застосуванні ібупрофену з  $\beta$ -адреноблокаторами з ібупрофеном виникає ризик зниження антигіпертензивного ефекту  $\beta$ -адреноблокаторів.

### **Напроксен**

Напроксен протипоказаний при наявності гіперчутливості до нього та інших НПЗЗ; на протязі вагітності та лактації. Препарат обережно призначається пацієнтам з бронхіальною астмою, гіпертензією, виразковою хворобою, погіршенням функції нирок або печінки. Як ібупрофен, напроксен підвищує ризик токсичності препаратів літію, ризик кровотеч при одноразовому застосуванні з антикоагулянтами.

При призначенні напроксену з антигіпертензивними препаратами зменшується їх антигіпертензивний ефект. При комбінації напроксену з діуретинами зменшується діуретичний ефект.

## *1.3. Побічні ефекти*

### **Целекоксиб**

До найбільш розповсюджених побічних ефектів целекоксибу відносять диспепсію, абдомінальний біль, діарею, нудоту, головний біль. Як і інші НПЗЗ, целекоксиб здатен погіршувати функцію нирок, підвищувати рівень амінотрансфераз.

## **Ібупрофен**

Ібупрофен може призначатися дітям з 6 місяців. Побічні ефекти включають головний біль, запаморочення, сонливість, нудоту, диспепсію, біль у шлунку та кишковнику, висип.

## **Напроксен**

Побічні ефекти напроксену включають головний біль, запаморочення, сонливість, інсомнію, нудоту, диспепсію, біль у шлунку та кишковнику, висип.

## **Анестезіологія**

### **Засоби загальної анестезії (загальні анестетики)**

Інгаляційні анестетики

Етери

Галогенізовані вуглеводні

Азоту оксид

Неінгаляційні анестетики

Барбітурати

Інші неінгаляційні анестетики

### **Засоби для місцевої анестезії (місцеві анестетики)**

Етери амінобензойної кислоти

Аміди

### **Анальгетичні засоби**

Опіоїди

Природні алкалоїди опію

Інші опіоїди

Похідні фенілпіперидину

Похідні орипавіну

Похідні морфінану

Похідні піразолону

## **1. Засоби загальної анестезії (загальні анестетики)**

### **1.1. Інгаляційні анестетики.**

#### **Етери**

*Диетиловий етер (Aether pro narcosi)*

**Фармакотерапевтична група** - засоби для загальної анестезії: Ефіри.

**Основна фармакотерапевтична дія:** пригнічує ЦНС при збереженні функцій судинорухового та дихального центрів.

**Показання для застосування ЛЗ:** для проведення інгаляційного наркозу.

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** застосовують за напіввідкритою (напівзакритою) системою; ефір підключають поступово, починаючи з 1 об% і збільшуючи дозу до 10-12 об % (у деяких хворих – до 16–18 об %); наркотичний сон настає через 12-20 хв, після чого для підтримання необхідної глибини наркозу дозу ефіру поступово знижують до 2-4 об%, регулюючи його подачу залежно від адекватності клінічних даних та електроенцефалографічних показників; після закінчення операції ефір відключають і хворого переводять на дихання повітряно-кисневою сумішшю; пробудження спостерігається в межах 20-40 хв після припинення подачі ефіру, але наркозна депресія усувається лише через декілька год; вищі дози для дорослих: разова-0,33 мл (20 крап.), МДД -1 мл (60 крап.).

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** подразнює слизові оболонки дихальних шляхів (можливі рефлекторні зміни дихання, аж до ларингоспазму), посилює секрецію слинних, бронхіальних залоз; різке підвищення АТ, тахікардія, зокрема при пробудженні; у ранньому, післяопераційному періоді - пригнічення дихання, блювання, бронхопневмонії.

### Галогенізовані вуглеводні

#### *Ізофлуран (Isofluran)*

**Фармакотерапевтична група** - засоби для інгаляційного наркозу

**Основна фармакотерапевтична дія:** швидко змінює рівень анестезії, швидко здійснюється введення і виведення з наркозу, виникає розслаблення м'язів, достатнє для проведення деяких внутрішньо-порожнинних операцій.

**Показання для застосування ЛЗ:** для введення у наркоз та його підтримання; як седативний засіб для хворих із штучною вентиляцією легенів із збереженням седативного ефекту до 48 год.

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** для забезпечення точного контролю концентрації слід застосовувати випарники, відкалібровані спеціально для ізофлурану; з віком значення мінімальної альвеолярної концентрації (МАК) ізофлурану зменшуються; у 25-річних людей МАК ізофлурану в кисні в середньому становить 1,28 %, у 40-річних – 1,15 %, а у 60-річних – 1,05 %, у новонароджених дітей МАК ізофлурану в кисні дорівнює 1,6 %, у дітей від 1 до 6 місяців – 1,87 %, а від 6 до 12 місяців – 1,80 %.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** пригнічення дихання, гіпотензія, аритмія; у післяопераційний період - тремтіння, нудота, блювання, непрохідність кишечника; тимчасове збільшення кількості лейкоцитів, навіть за відсутності хірургічного стресу; посилення дії всіх міорелаксантів, при цьому найбільше цей ефект виявляється щодо недеполяризуючих міорелаксантів; збільшення концентрації ферментів печінки і у поодиноких випадках - фатальний некроз печінки; тимчасове підвищення тиску спинномозкової рідини, яке повністю усувається шляхом гіпервентиляції; при збільшенні глибини наркозу, вираженість гіпотензії та пригнічення дихання підвищується; у хворих, яким проводили кюретаж матки, - збільшення крововтрати порівняно із застосуванням галотану.

### **Азоту оксид**

#### ***Азоту закис (Dinitrogen oxide)***

**Фармакотерапевтична група** - засіб для загальної анестезії.

**Основна фармакотерапевтична дія:** наркозний засіб.

**Показання для застосування ЛЗ:** наркоз із застосуванням азоту закису використовують у хірургічній практиці, оперативній гінекології, хірургічній стоматології; як компонент комбінованої анестезії у поєднанні з аналгетиками, м'язовими релаксантами та іншими анестетиками (ефір, фторотан, енфлюран) у суміші з киснем (20%-50%); як мононаркоз у суміші з киснем застосовують в акушерстві для знеболювання пологів, зняття швів і дренажних трубок, при г. коронарній недостатності, ІМ, г. панкреатиті, а також у післяопераційному періоді для профілактики травматичного шоку, при патологічних станах, які супроводжуються болем, який не купується ненаркотичними аналгетиками, за виключенням випадків де є протипоказання

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** звичайно розпочинають із суміші, яка містить 70% -80% азоту закису і 30%-20% кисню, потім кількість кисню збільшують до 40%-50%; якщо при концентрації азоту закису 70%-75% необхідну глибину наркозу одержати не вдається, додають інші сильніші наркотичні засоби – фторотан, ефір, барбітурати.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** нудота, блювання, виражене емоційне збудження

### **Неінгаляційні анестетики**

## Барбітурати

### *Тіопентал натрію (Thiopental sodium)\**

**Фармакотерапевтична група** - засоби, які діють на нервову систему, засоби для загальної анестезії.

**Основна фармакотерапевтична дія:** виявляє протисудомну активність, сприяє міорелаксації, пригнічуючи полісинаптичні рефлекси, та сповільнює проведення по вставним нейронами спинного мозку; виявляє снодійну дію, яка проявляється у прискоренні процесу засинання та зміненням структури сну; пригнічує дихальний центр та зменшує його чутливість до вуглекислого газу.

**Показання для застосування ЛЗ:** як самостійний наркотизуючий засіб (в основному при недовготривалих оперативних втручаннях), а також для увідного та базисного наркозу; застосування препарату можливо також у поєднанні з м'язовими релаксантами та анальгетиками при проведенні штучної вентиляції легень.

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** вводять в/в або ректально (останнє головним чином дітям); дорослим для введення у наркоз: пробна доза – 25–75 мг, з наступним введенням 50–100 мг з інтервалом 30–40 секунд до досягнення бажаного ефекту або одноразово з розрахунку 3–5 мг/кг; для підтримання наркозу вводять – 50–100 мг; для купірування судом – 75–125 мг протягом 10 хв.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** АР – кропив'янка, набряк Квінке, шкірний висип та свербіж, гіперемія шкіри, анафілактичний шок; пригнічення або зупинка дихання, гіперсаливація, ларингоспазм, бронхоспазм, гіпертонус м'язів, нудота, блювання, гіпотензія, аритмія; сонливість, головний біль, озноб, серцева недостатність; подразнення прямої кишки та кровотеча при ректальному способі введення.

## Інші неінгаляційні анестетики

### *Кетамін (Ketamine)*

**Фармакотерапевтична група** - засоби для неінгаляційного наркозу.

**Основна фармакотерапевтична дія:** виражена знеболювальна дія, седативна, гіпнотична дія, місцевоанестезуюча дія; має від'ємний інотропний ефект, антиаритмічну дію, розслабляє мускулатуру бронхів.

**Показання для застосування ЛЗ:** як монотерапія для проведення коротких діагностичних або терапевтичних втручань у дітей та в деяких особливих випадках у дорослих; для введення в наркоз та

його підтримання в комбінації з іншими препаратами, особливо з бензодіазепінами, препарат призначають у зменшеній дозі; спеціальні показання (самотійно або в комбінації з іншим препаратом): болісні процедури (наприклад, заміна пов'язки у хворого з опіками); нейродіагностичні процедури (наприклад, пневмоенцефалографія, вентрикулографія, мієлографія); ендоскопія; деякі процедури на органі зору; хірургічні втручання в ділянці шиї та ротової порожнини; отоларингологічні втручання; гінекологічні екстраперитонеальні втручання; втручання в акушерстві, введення в наркоз для операції кесаревого розтину; втручання в ортопедії та травматології; у зв'язку з особливостями дії кетаміну на серце та кровообіг: проведення наркозу у хворих в шоківому стані, з гіпотензією; проведення наркозу хворим, у яких перевага надається в/м введенню препарату (наприклад, у дітей).

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** підбір дози препарату має проводитися індивідуально; при застосуванні в комбінації доза кетаміну має бути знижена; в/в введення - початкова доза 0,7-2 мг/кг, яка забезпечує хірургічну анестезію протягом 5-10 хв приблизно через 30 секунд після введення (хворим з високим ризиком, похилого віку або хворим, що знаходяться в стані шоку, рекомендована доза 0,5 мг/кг маси тіла); в/м введення - початкова доза 4-8 мг/кг ваги тіла, яка забезпечує хірургічну анестезію протягом 12-25 хв через декілька хв після введення; в/в краплинно 500 мг кетаміну + 500 мл ізотонічного р-ну натрію хлориду або глюкози.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** серцево-судинна система - короткочасне підвищення АТ та ЧСС (максимум підвищення АТ (20-25%) спостерігається через декілька хв після в/в введення препарату, але через 15 хв АТ повертається до початкових значень); кардіостимулюючій дії кетаміну можна запобігти попереднім в/в введенням діазепаму в дозі 0,2-0,25 мг/кг маси тіла; брадикардія, гіпотензія, аритмія; дихальна система - при швидкому введенні або при передозуванні часто спостерігали пригнічення або зупинку дихання, ларингоспазм; зір - диплопія, ністагм, помірне підвищення внутрішньоочного тиску; нервова система - підвищення тонуусу скелетних м'язів часто може викликати тонічні та клонічні рухи, які не вказують на зменшення глибини наркозу, тому не потребують введення додаткової дози препарату, у період повернення до свідомості - яскраві сни, зорові галюцинації, емоційні порушення, делірій, психомоторне збудження, відчуття зникнення

(явища спостерігаються рідше у хворих молодших 15 років і старших 65 років); ШКТ - втрата апетиту, нудота, блювання, слинотеча; інше - на місці уколу відзначається біль, висип, транзиторна еритема та/або короподібний висип, анафілактоїдна реакція; при повторному застосуванні протягом короткого періоду, особливо у маленьких дітей, відзначена толерантність до препарату, в таких випадках бажаного ефекту можна досягти відповідним підвищенням дози.

### ***Пропофол (Propofol)***

**Фармакотерапевтична група** - засоби для неінгаляційного наркозу.

**Основна фармакотерапевтична дія:** загальну анестезія і її підтримка, седація пацієнтів у процесі інтенсивної терапії; короткодійний в/в анестетик для введення в загальну анестезію і її підтримки та для седації пацієнтів у процесі інтенсивної терапії.

**Показання для застосування ЛЗ:** введення в загальну анестезію та її підтримка; седація пацієнтів, які перебувають на ШВЛ, у процесі інтенсивної терапії; седація впродовж хірургічних та діагностичних процедур під регіональною чи місцевою анестезією.

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** доза препарату повинна відтитруватись індивідуально (20-40 мг пропофолу кожні 10 с) залежно від реакції пацієнта; звичайна доза для введення в анестезію у більшості дорослих пацієнтів віком до 55 років становить 1,5 – 2,5 мг/кг маси тіла; пацієнти старше 55 років та виснажені пацієнти чи пацієнти з гіповолемією та хворі 3–4 класу (за шкалою ASA), особливо хворі з порушеною функцією серця, потребують нижчої дози; загальна доза препарату може бути зменшена до мінімальної – 1 мг/кг маси тіла.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** імунна система – анафілактичний шок, анафілактична реакція, реакція гіперчутливості; метаболічні та аліментарні розлади – гіперліпемія, метаболічний ацидоз, гіперкаліємія; психічні розлади - ейфорія, сексуальні ілюзії; ЦНС - мимовільні рухи, неспокій, головний біль, судоми, запаморочення, зниження свідомості; серцево-судинна система – гіпотензія, аритмія, брадикардія, нодальна тахікардія (у дітей), зниження серцевого викиду, гіпертензія (у дітей), припливи жару, асистолія, серцева недостатність, набряк легень; дихальна система - апное (транзиторне), респіраторний ацидоз, кашель, гіпервентиляція; ШКТ - нудота, блювання, гикавка, панкреатит; шкіра та підшкірна клітковина - висипи, свербіж (у дітей); кістково-м'язова сис-

тема - м'язові судоми, рабдоміоліз; нирки та сечовивідні шляхи – хроматурія; загальні - біль, печіння в місці ін'єкції, тромбоз, флебіт у місці ін'єкції, лихоманка, гарячка, відчуття холоду.

### ***Натрію оксибутират (Natrii oxybutyras)***

**Фармакотерапевтична група** - засоби для загальної анестезії.

**Основна фармакотерапевтична дія:** седативна, снодійна, наркотична, центральна міорелаксуюча дія, посилює беззаспокійливу активність наркотичних і ненаркотичних аналгетиків, посилює стійкість організму, у тому числі головного мозку, серця, сітківки ока до гіпоксії, активує окиснювальні процеси.

**Показання для застосування ЛЗ:** неінгаляційний наркоз, ввідний та базисний наркоз в хірургії, акушерстві та гінекології; в офтальмологічній практиці – первинна відкритокутова глаукома (одночасно зі специфічною терапією); у психіатричній та неврологічній практиці – інтоксикації, травматичні ураження ЦНС, невротичні та неврозоподібні стани, невралгія трійчастого нерва, порушення сну, нарколепсія (для поліпшення нічного сну).

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** в/в препарат вводять дорослим із розрахунку 70-120 мг/кг маси тіла, ослабленим пацієнтам – 50 -70 мг/кг маси тіла; р-н вводять повільно, зі швидкістю 1-2 мл/хв; препарат можна також розчинити в 50-100 мл 5% (40%) р-ну глюкози і вводити в/в краплинно; через 5-7 хв після початку введення хворі засинають; дорослим натрію оксибутират можна також вводити у дозі 35 - 40 мг/кг маси тіла одночасно з тіопенталом натрію (4-6 мг/кг); в/м натрію оксибутират вводять у дозах 120-150 мг/кг (для мононаркозу) або 100 мг/кг у комбінації з барбітуратами (тіопентал-натрієм); внутрішньо дорослим призначають для наркозу із розрахунку 100-200 мг/кг за 40 – 60 хв до операції, попередньо розчинивши препарат у кип'яченій воді до 5 % р-ну.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** при швидкому в/в введенні можливі збудження, блювання, посмикування язика та кінцівок, у тяжких випадках- зупинка дихання; при виході з наркозу - розвиток психомоторного збудження; при тривалому застосуванні - гіпокаліємія.

### ***Мідазолам (Midazolam)***

**Фармакотерапевтична група** - снодійні та седативні препарати.

Похідні бензодіазепіну.

**Основна фармакотерапевтична дія:** анксиолітична, снодійна, протисудомна, міорелаксанта, анероградна амнестична дія.



**Показання для застосування ЛЗ:** для премедикації, у тому числі при проведенні короткотермінових маніпуляцій та під час хірургічних втручань, для введення в анестезію та її підтримки, седатії під час інтенсивної терапії; у складі комплексної протисудомної терапії, а також в інших випадках, коли необхідне призначення препаратів короткого терміну дії з групи бензодіазепінів.

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** потребує індивідуального режиму дозування; звичайна доза для дорослих; рекомендована доза препарату з метою премедикації для дорослих пацієнтів менше 60 років становить 0,07 - 0,08 мг/кг в/м і вводиться приблизно за 1 год до хірургічного втручання; цю дозу варто індивідуалізувати - зокрема її варто знижувати для пацієнтів з хр. обструктивними захворюваннями легенів, пацієнтів старше 60 років і пацієнтів, які одночасно приймають наркотики або інші депресанти ЦНС.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** порушення дихання, після в/в введення – апное; місцево після в/в ін'єкції - біль під час ін'єкції, почервоніння шкіри і флебіт; гикавка, нудота, блювання, головний біль, сонливість, слабкість бронхоспазм, ретроградна амнезія, делірій при виході з анестезії і пролонгований вихід з анестезії; поодинокі випадки АР (шкірні висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк).

## ***2. Місцевоанестезуючі препарати***

Велика щільність нервових закінчень у м'яких і твердих тканинах щелепно-лицьової області (ЩЛО) спричиняє виникнення болювого синдрому і психо-емоційного дискомфорту при виконанні 76 – 80 % терапевтичних та хірургічних стоматологічних втручань, а також при обробці зубів перед протезуванням. Це сприяє перетворенню даної медичної проблеми в соціальну.

В останні десятиріччя на основі новітніх анестезіологічних концепцій створені методики знеболювання, що включають місцево анестезію, премедикацію і наркоз. Найчастіше, особливо в пацієнтів із супутніми захворюваннями, адекватне знеболювання може бути досягнуте при сполученні аналгезії з нейро-вегетативним захистом. Якісне знеболювання дозволяє стоматологу спокійно і на високому технічному рівні виконати весь запланований обсяг втручання.

## **Засоби для місцевої анестезії (місцеві анестетики)**

## Етери амінобензойної кислоти

**Прокаїн (Procaine), торгова назва – новокаїн.**

**Фармакотерапевтична група** - препарати для місцевої анестезії.

**Основна фармакотерапевтична дія:** місцевоанестезуючий засіб з помірною активністю і великим спектром терапевтичної дії.

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** застосовують в/ш, в/м, в/в; для інфільтраційної анестезії застосовують 0,25–0,5% р-н, для анестезії за методом Вишневського (туга повзуча інфільтрація) – 0,125–0,25% р-ни, для провідникової анестезії – 1–2% р-ни, для епі- або перідуральної анестезії – 2% р-н.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** ЦНС і периферична нервова система - головний біль, запаморочення, сонливість, слабкість, рухове занепокоєння, втрата свідомості, судоми, тризм, тремор, зорові і слухові порушення, ністагм, с-м кінського хвоста (параліч ніг, парестезії), параліч дихальних м'язів, блок моторний і чуттєвий; серцево-судинна система - підвищення або зниження АТ, периферична вазодилатація, колапс, брадикардія, аритмії, біль у грудній клітці; сечовидільна система - мимовільне сечовипускання; ШКТ - нудота, блювання, мимовільна дефекація; система крові – метгемоглобінемія; АР - свербіж шкіри, шкірний висип, інші анафілактичні реакції (у т. ч. анафілактичний шок), кропив'янка (на шкірі і слизових оболонках); інше - повернення болю, стійка анестезія, гіпотермія.

## Аміди

**Бупівакаїн (Bupivacaine), торгова назва: бупівакаїн, букаїн, мар каїн.**

**Фармакотерапевтична група** - місцевоанестезуючі препарати

**Основна фармакотерапевтична дія:** місцевий анестетик амідного типу; при інтратекальному застосуванні анестезуючий ефект настає швидко та триває довго.

**Показання для застосування ЛЗ:** інтратекальна (субарохноїдальна, спінальна) анестезія в хірургії та акушерстві (на органах черевної порожнини, включаючи Кесарів розтин, при хірургії сечовивідних шляхів та хірургії нижніх кінцівок, включаючи оперативні втручання на стегні тривалістю 1,5 – 3 год).

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** для адекватної анестезії потрібно застосовувати найменшу необхідну дозу, тривалість анестезії залежить від дози; для дорослих при оперативних втручаннях в урології рекомендовано 7,5 – 15 мг (5,0 мг/мл - 1,5 – 3 мл), початок дії

– 5-8 хв, тривалість 2-3 год; при оперативних втручаннях на черевній порожнині (включаючи Цезарів розтин) та на нижніх кінцівках, включаючи операції на стегні, рекомендовано 10 - 20 мг (5,0 мг/мл – 2-4 мл), початок дії – 5-8 хв, тривалість 1,5 - 3 год; дозу слід зменшувати у пацієнтів похилого віку та у пацієток на пізніх стадіях вагітності.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** побічні реакції, обумовлені препаратом, важко відділити від фізіологічних ефектів, пов'язаних з блокадою нервів (наприклад, зменшення АТ, брадикардія, тимчасова затримка сечі); також важко відділити стани, спричинені безпосередньо процедурою (спінальна гематома) або опосередковано (менінгіт, епідуральний абсцес) через пункцію або стани, пов'язані з втратою цереброспінальної рідини (постуральний головний біль після пункції); серцево-судинна система - гіпотензія, брадикардія, зупинка серця; ШКТ – нудота, блювання; нервова система - постуральний головний біль після пункції, парестезія, парез, дисестезія, ненавмисна повна спінальна блокада, параплегія, параліч, нейропатія, арахноїдит; скелетно-м'язова система та сполучна тканина - м'язова слабкість, біль у спині; сечо-вивідна система - затримка сечі; імунна система - АР, анафілактичний шок; дихальна система - респіраторна депресія.

### **Комбіновані препарати**

#### *Артикаїн + епінефрин (Articain + epinephrine)*

I. Артифрин-Здоров'я, р-н для ін'єкцій по 1,7 мл в амп.; 1 мл р-ну містить артикаїну гідрохлориду в перерахуванні на 100 % речовину 40 мг, епінефрину в перерахуванні на 100 % речовину (у формі гідрохлориду) 0,006 мг, виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я"

Артифрин-Здоров'я форте, р-н для ін'єкцій (1:100000) по 1,7 мл або 1,8 мл у карпулах; 1 мл р-ну містить: артикаїну гідрохлориду - 40.0 мг, епінефрину - 10.0 мкг, виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я"

II. Артикаїн 4% з епінефрином 1:100000 ІНІБСА, р-н для ін'єкцій по 1,8 мл у скляних карпулах; 1 карпула містить артикаїну гідрохлориду 72 мг, епінефрину основи (у вигляді бітартрату) 0,018 мг виробництва Laboratorios Inibsa S.A., Іспанія

Артикаїн-Боримед з епінефрином, р-н для ін'єкцій, 40 мг/0,006 мг в 1 мл по 2 мл в амп.; 1 мл р-ну містить артикаїну гідрохлориду - 40 мг, епінефрину - 0,006 мг виробництва РУП "Борисовський завод медичних препаратів", м.Борисов, Мінська обл., Республіка Білорусь

Примакаїн адреналін, р-н для ін'єкцій, 1/100 000 по 1,7 мл у картриджах; 1 картридж 1/100 000 містить артикаїну 60,277 мг (у формі артикаїну гідрохло-

риду) та адреналіну (епінефрину) 0,017 мг (у формі адреналіну тартрату); виробництва PRODUITS DENTAIRE PIERRE ROLLAND, Франція

Септанест з адреналіном 1/100000, р-н для ін'єкцій по 1,7 мл у картриджах; 1 мл р-ну містить артикаїну - 40.0 мг, адреналіну - 10.0 мкг, виробництва Septodont, Франція

Септанест з адреналіном 1/200000, р-н для ін'єкцій по 1,7 мл у картриджах; 1 мл р-ну містить артикаїну - 40.0 мг, адреналіну - 5.0 мкг, виробництва Septodont, Франція

Убістезин, р-н для ін'єкцій по 1.7 мл у картриджах; 1 мл р-ну містить артикаїну гідрохлориду - 40.0 мг, епінефрину гідрохлориду - 0.006 мг (що еквівалентно 0.005 мг епінефрину основи), виробництва 3M ESPE AG, Німеччина

Убістезин форте, по 1,7 мл в картриджах; 1 мл р-ну містить артикаїну гідрохлориду - 40.0 мг, епінефрину гідрохлориду - 0.012 мг (що еквівалентно 0.01 мг епінефрину основи), виробництва 3M ESPE AG, Німеччина

Ультракаїн® Д-С, р-н для ін'єкцій по 2 мл в амп.; 1 мл р-ну містить артикаїну гідрохлориду - 40.0 мг, епінефрину (адреналіну) гідрохлориду - 0.006 мг, 1 мл р-ну містить: артикаїну гідрохлориду - 40.0 мг, епінефрину (адреналіну) гідрохлориду - 0.012 мг, виробництва Aventis Pharma Deutschland GmbH, Німеччина

Ультракаїн® Д-С форте, р-н для ін'єкцій по 2 мл в амп.; 1 мл р-ну містить артикаїну гідрохлориду - 40.0 мг, епінефрину (адреналіну) гідрохлориду - 0.012 мг, виробництва Aventis Pharma Deutschland GmbH, Німеччина

Цитокартин®, р-н для ін'єкцій 4 %/1:100000 або 1:200000 по 1,7 мл у картриджах; 1 мл р-ну містить артикаїну гідрохлориду 40 мг, L-адреналіну бітартрату еквівалентно 5 мкг L-адреналіну; (1:100000) 1 мл р-ну містить артикаїну гідрохлориду 40 мг; L-адреналіну бітартрату еквівалентно 10 мкг L-адреналіну; виробництва Cosmo s.p.A для "Molteni Dental s.r.l., Італія

## **Анальгетичні засоби**

### **1. Опіюди**

#### **Природні алкалоїди опію**

*Морфін (Morphine)*

#### **Комбіновані препарати**

• *Морфіну + наркотин + папаверину гідрохлорид + кодеїн + тебаїн (Morphine + narcotine + papaverini hydrochloride + codeine + tebaine)*

Омнопон, р-н для ін'єкцій 2 % по 1мл в амп.; 1 мл р-ну містить морфіну гідрохлориду - 11.5 мг, наркотину - 5.4 мг, папаверину гідрохлориду - 0.72 мг, кодеїну - 1.44 мг, тебаїну - 0.1 мг, виробництва ТОВ "Харківське фармацевтичне підприємство "Здоров'я народу"

#### **Інші опіюди**

## **Трамадол (Tramadol)**

**Фармакотерапевтична група** - опіоїди.

**Основна фармакотерапевтична дія:** належить до опіоїдних анагетиків центральної дії і є неселективним повним агоністом  $\mu$ ,  $\delta$  і  $\kappa$ -опіоїдних рецепторів з більшою схожістю з  $\mu$ -рецепторами; серед інших механізмів, що впливають на його анагетичну активність – пригнічення зворотного захоплення нейронального норадреналіну і посилення вивільнення серотоніну; має антикашльову активність; на відміну від морфію, трамадол не пригнічує дихання в широкому діапазоні знеболювальних доз, також не впливає на моторику ШКТ; вплив на серцево-судинну систему неістотний.

**Показання для застосування ЛЗ:** сильний та помірний біль різного походження (наприклад, біль внаслідок травми (поранення, перелом), сильна невралгія, біль внаслідок наявності пухлини, ІМ, біль після діагностичних і терапевтичних процедур.

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** при помірному болю дорослим і підліткам віком від 14 років призначають одноразове введення трамадолу, р-ну для ін'єкцій (еквівалентно 50 мг трамадолу гідрохлориду); якщо біль не вщухає протягом 30 - 60 хв, застосовують ще 1 мл препарату; якщо сильний біль вимагає застосування вищої дози, вводять 2 мл р-ну для ін'єкцій трамадолу (що еквівалентно 100 мг трамадолу гідрохлориду); при сильному післяопераційному болю у пацієнтів, що виходять з операційної анагезії, протягом декількох год можуть бути потрібні вищі дози трамадолу; протягом 24 год звичайно необхідності в перевищенні звичайних доз препарату не виникає; залежно від характеру болю знеболювальний ефект триває 4-8 год; в цілому, денну дозу р-ну для ін'єкцій трамадолу (8 мл, що еквівалентно 400 мг трамадолу гідрохлориду) перевищувати не рекомендується.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** нудота, запаморочення, блювання, пітливість, сухість у роті, запори, головний біль і сплутаність свідомості; серцево-судинні порушення (посилене серцебиття, тахікардія, постуральна гіпотензія або серцево-судинна недостатність); шкірні реакції (шкірний свербіж, висип, кропив'янка); рухова слабкість, втрата апетиту, затьмарений зір, АР (задишка, бронхоспазм, свистяче дихання, набряк Квінке, порушення сечовипускання); психічні побічні ефекти, супутні застосуванню - зміни настрою (звичайно ейфорія, пригнічений настрій), зміни активності (звичайно пригніченість, іноді підвищена актив-

ність) і зміни когнітивної і сенсорної функцій (здібності до ухвалення рішень, порушення сприйняття), епілептиформні судоми (застосування у поєднанні із засобами, що знижують судомний поріг або спричиняють церебральні судоми); АГ, брадикардія; пригнічення дихання; можливий розвиток залежності і с-му відміни, подібного такому в опіоїдів: ажитації, стривоженості, нервозності, порушень сну, гіперкінезії, тремору та шлунково-кишкової симптоматики; підвищення рівня печінкових ферментів.

## 2. Похідні фенілпіперидину

### *Фентаніл (Fentanyl)*

**Фармакотерапевтична група** - похідні феніл піперидину. Опіоїди.  
**Основна фармакотерапевтична дія:** за аналгетичною активністю істотно перевищує морфін; агоніст опіатних рецепторів взаємодіє переважно з мю-рецепторами ЦНС, спинного мозку і периферичних тканин; підвищує активність антиноцицептивної системи, підвищує поріг больової чутливості; порушує передачу збудження по специфічних і неспецифічних больових шляхах до ядер таламуса, гіпоталамуса і мигдалеподібного комплексу; знижує емоційну оцінку болю, викликає ейфорію, яка сприяє формуванню залежності (фізичної і психічної); знижуючи збудливість больових центрів, чинить снодійний ефект; при повторному введенні можливий розвиток толерантності і лікарської залежності; пригнічує дихальний центр, збуджує блювальний центр і центри блукаючого нерва, викликаючи появу брадикардії; підвищує тонус гладкої мускулатури внутрішніх органів, а також сфінктерів уретри, сечового міхура, сфінктера Одді, жовчовивідних шляхів і ШКТ з одночасним пригніченням перистальтики, поліпшує всмоктування води з ШКТ; знижує інтенсивність ниркового кровотоку; викликає збільшення вмісту амілази і ліпази у крові.

**Показання для застосування ЛЗ:** премедикація перед хірургічними операціями, ввідний наркоз, нейролептанальгезія (у поєднанні з дроперидолом); для знеболювання при короткочасних позапорожнинних операціях, як додатковий засіб при операціях під місцевою анестезією, при сильному болю при ІМ, інфаркті легені, ниркових і печінкових коліках.

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** вводять в/в і в/м; дорослим для премедикації і в післяопераційному періоді – в/м по 1–2 мл (0,05–0,1 мг фентанілу); для ввідного наркозу – в/в по 2–4 мл (0,1–0,2 мг

фентанілу); нейролептаналгезія – в/в по 4–12 мл (0,2–0,6 мг фентанілу), введення повторюють кожні 20 хв; при операціях під місцевою анестезією – в/м або в/в по 0,5–1 мл (0,025–0,05 мг фентанілу), можливе повторне введення через кожні 20–30 хв; для зменшення сильного болю – в/м або в/в по 0,5–1–2 мл (0,025–0,05–0,1 мг фентанілу); дітям від 2 до 12 років вводять в/м по 0,04 мл/кг (0,002 мг/кг) маси тіла.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** ЦНС і периферична нервова система - сонливість, парадоксальна стимуляція ЦНС, сплутаність свідомості, галюцинації, ейфорія, ригідність м'язів; серцево-судинна система – брадикардія; дихальна система - гіповентиляція, пригнічення дихання аж до зупинки (при введенні у великих дозах), бронхоспазм; ШКТ - нудота, блювання, запори, печінкова коліка; сечовидільна система - порушення відтоку сечі; інше - порушення зору.

### *Тримеперидин (Trimeperidine)*

**Фармакотерапевтична група** - анальгетики-опіоїди.

**Основна фармакотерапевтична дія:** синтетичний агоніст опіоїдних рецепторів; механізм дії зумовлений стимулюванням мю-, дельта- і капа-підвидів опіатних рецепторів; вплив на мю-рецептори зумовлює супраспінальну аналгезію, ейфорію, фізичну залежність, пригнічення дихання, збудження центрів блукаючого нерва; стимуляція каппа-рецепторів викликає спінальну аналгезію, седативний ефект, міоз; пригнічує міжнейронну передачу больових імпульсів у центральній частині аферентного шляху, зменшує сприйняття ЦНС больових імпульсів, знижує емоційну оцінку болю; може викликати розвиток фізичної залежності та звикання; у порівнянні з морфіном, має слабшу та коротшу знеболювальну дію; при цьому менше пригнічує дихальний центр, а також менше збуджує центр блукаючого нерва і блювальний центр, не викликає спазму гладенької мускулатури (окрім міометрія); переноситься краще, ніж морфін.

**Показання для застосування ЛЗ:** виражений больовий с-м при злоякісних новоутвореннях, опіках, тяжких травмах, підготовці до операції та у післяопераційному періоді, спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів і кровоносних судин, у тому числі при виразковій хворобі шлунка і ДПК, кишкових, печінкових і ниркових коліках, дискінетичних запорах, ІМ, кардіогенному шоку, стенокардії, г. невритах, інородних тілах сечового міхура, прямої кишки, уретри, парафімозі, гострому простатиті; у складі премедикації

та під час наркозу, як протишоковий засіб, для нейролептаналгезії (у комбінації з нейролептиками); в акушерстві застосовують для знеболювання та стимуляції пологів.

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** дорослим вводять п/ш, в/м по 0,5 - 1,5 мл 2% р-ну (10–30 мг тримеперидину); вищі дози для дорослих разова – 2 мл 2% р-ну (40 мг), добова – 8 мл 2% р-ну (160 мг); дітям старше 2 років залежно від віку у дітей 2–3 років разова доза становить 0,15 мл 2% р-ну (3 мг тримеперидину), МДД – 0,6 мл (12 мг); 4–6 років: разова - 0,2 мл (4 мг), МДД – 0,8 мл (16 мг); 7–9 років: разова – 0,3 мл (6 мг), МДД – 1,2 мл (24 мг); 10–12 років: разова – 0,4 мл (8 мг), МДД – 1,6 мл (32 мг); 13–16 років: разова – 0,5 мл (10 мг), МДД – 2 мл (40 мг).

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** слабкість, запаморочення, ейфорія, дезорієнтація, нудота, блювання, пригнічення дихального центра, звикання, фізична залежність.

### 3. Похідні орипавіну

#### *Бупренорфін (Buprenorphine)*

**Фармакотерапевтична група** - Наркотичні анальгетики.

**Основна фармакотерапевтична дія:** наркотичний анальгетик центральної дії, який має властивості часткового агоніста мю- та каппа-опіоїдних рецепторів; менше ніж морфін, пригнічує дихальний центр; у плані розвитку лікарської залежності при тривалому застосуванні менш небезпечний за морфін.

**Показання для застосування ЛЗ:** лікування опіоїдної залежності; лікування больового с-му високої інтенсивності (після оперативних втручань у онкологічних хворих, опіки, ІМ, ниркові коліки).

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** призначають тільки в спеціальних центрах та клініках для лікування хворих під наглядом лікаря; препарат застосовується сублінгвально і утримується в ротовій порожнині до повного розчинення табл.; табл. слід прийняти при виникненні у пацієнта об'єктивних симптомів абстиненції або протягом щонайменше 6 год після останнього застосування опіоїдів; для лікування опіоїдної залежності рекомендована початкова добова доза становить 4 – 8 мг, яка в подальшому титрується залежно від стану пацієнта до 2 - 4 мг/добу; інтервал між застосуванням препарату становить 6 - 8 год; МДД - 32 мг; для лікування больового с-му препарат застосовується сублінгвально в дозі 0,2 - 0,4 мг з інтервалом 6 - 8 го; у разі необхідності доза може бути збільшена, тер-



мін лікування залежить від стану хворого; препарат вводять в/в повільно або в/м; доза для дорослих становить 0,5 - 1 мл (0,15 - 0,3 мг), при необхідності ін'єкції повторюють з інтервалом 6 - 8 год; МДД для дорослих - 8 мл (2,4 мг); дітям старше 12 років призначають 0,5 - 0,8 мл (0,15 - 0,25 мг), МДД для дітей – 6,6 мл (2 мг).

#### 4. Похідні морфінану

##### *Буторфанол (Butorphanol)*

**Фармакотерапевтична група** - наркотичні анальгетики

**Основна фармакотерапевтична дія:** центральна анальгезуюча дія, седативну дія, знижує збудливість кашльового центру, стимулює блювотний рефлекс, спричиняє звуження зіниць, впливає на гемодинаміку, має активність антагоніста опіоїдів; діє як агоніст капа-опіоїдних рецепторів і як змішаний агоніст/антагоніст мю-опіоїдних рецепторів, змінюючи сприйняття больових відчуттів на рівні ЦНС; має активність антагоніста опіоїдів, що приблизно еквівалентна активності налорфіну, у 30 разів перевищує активність пентазоцину і становить 1/40 активності налоксону.

**Показання для застосування ЛЗ:** симптоматичне лікування помірного і сильного болю, включаючи біль у післяопераційний період, для знеболювання в щелепно-лицьовій хірургії і при мігрені; для премедикації перед хірургічною операцією або наркозом як доповнення до збалансованої анестезії, а також для знеболювання пологів

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** дія препарату буторфанол, як і інших сильнодіючих анальгетиків, настає швидко, тому дозу препарату треба підбирати індивідуально, залежно від клінічного результату; при в/м введенні звичайна рекомендована доза становить 2 мг одноразово, якщо хворий має можливість знаходитись у лежачому положенні в разі появи сонливості або запаморочення; якщо необхідно, цю дозу можна повторювати з інтервалом 3 або 4 год; залежно від тяжкості болю лікування ефективно в інтервалі доз від 1 до 4 мг кожні 3-4 год; при в/в введенні звичайна рекомендована доза становить 1 мг одноразово, з інтервалом 3 або 4 год в разі необхідності; залежно від тяжкості больового с-му лікування ефективно в інтервалі доз від 0,5 до 2 мг кожні 3-4 год.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** сонливість, нудота і/або блювання, пітливість/вологість шкіри; загальні - астенія/сонливість, головний біль, відчуття жару; ШКТ - сухість у роті; ЦНС - сплутаність свідомості, відчуття легкості/ейфорія, запаморо-

чення, сновидіння, хвилювання, депресія, тривога, дизартрія, дисфорія, галюцинації, парез, відчуття холоду, ейфорія, знервованість; серцево-судинна система - підвищення/зниження АТ, тахікардія, сильне серцебиття; зір – диплопія; шкіра і шкірні структури - висип/кропив'янка; кістково-м'язова система – міалгі; дихальна система - уповільнення дихання, обструкція дихальних шляхів, поверхневе дихання; зловживання препаратом і залежність (має набагато менший потенціал щодо розвитку звикання в порівнянні з морфіном).

### ***Налбуфін (Nalbuphine)***

**Фармакотерапевтична група** - Наркотичні анальгетики

**Основна фармакотерапевтична дія:** опіоїдний анальгетик групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів, є агоністом каппа-рецепторів і антагоністом мю-рецепторів; порушує міжнейронну передачу больових імпульсів на різних рівнях ЦНС, впливаючи на вищі відділи головного мозку, гальмує умовні рефлекси, чинить седативну дію, викликає дисфорію, міоз, збуджує блювотний центр.

**Показання для застосування ЛЗ:** больовий с-м сильної та середньої інтенсивності різного походження (післяопераційний період, ІМ, гінекологічні втручання, знеболювання пологів, злоякісні новоутворення); як додатковий засіб знеболювання при загальній анестезії.

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** призначають для в/в та в/м введення; дозування повинне відповідати інтенсивності болю, фізичному стану пацієнта та враховувати взаємодію з іншими одночасно застосовуваними ЛЗ; звичайно при больовому с-мі вводять в/в або в/м 0,15 - 0,3 мг/кг маси тіла хворого; разову дозу препарату вводять за необхідності кожні 4-6 год; максимальна разова доза для дорослих – 0,3 мг/кг маси тіла, МДД - 2,4 мг/кг маси тіла; тривалість застосування – не більше 3 днів; при ІМ часто буває достатньо 20 мг препарату, що вводяться повільно в вену, проте може бути необхідним збільшення дози до 30 мг; за відсутності чіткої позитивної динаміки больового с-му – 20 мг повторно, через 30 хв; для премедикації - 100-200 мкг/кг маси тіла; при проведенні в/в наркозу для введення в наркоз – 0,3-1 мг/кг за період 10-15 хв, для підтримання наркозу – 250-500 мкг/кг кожні 30 хв; з обережністю призначають препарат хворим похилого віку, при загальному виснаженні, недостатній функції дихання.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** реакції седативного характеру; пітливість, нудота, блювання, запаморочення, сухість у роті та головний біль; у місці ін'єкції - локальний біль, набряк, почервоніння, печіння і відчуття тепла; підвищення або зниження АТ, брадикардію, тахікардію, кропив'янку, труднощі при розмові, нечіткість зору та припливи; невротичні реакції, депресія, сплутаність свідомості та дисфорія.

## 5. Похідні піразолону

### *Метамізол натрію (Metamizole sodium)*

**Фармакотерапевтична група** - анагетика та антипіретика .

**Основна фармакотерапевтична дія:** знеболювальна, жарознижувальна та протизапальна дії; анагетичний ефект обумовлений інгібіцією ЦОГ та блокуванням синтезу простагландинів з арахідонової кислоти, що беруть участь у формуванні больових реакцій (брадікініни, простагландини та ін); уповільненням проведення екстра- та пропріоцептивних больових імпульсів у ЦНС, підвищенням порога збудливості таламічних центрів больової чутливості та зменшенням реакції структур головного мозку, що відповідають за сприймання болю на зовнішні подразники; антипіретичний ефект обумовлений зменшенням утворення і вивільнення з нейтрофільних гранулоцитів субстанцій, що впливають на теплопродукцію; протизапальний ефект пов'язаний із пригніченням синтезу простагландинів.

**Показання для застосування ЛЗ:** больовий с-м різного походження: головний, зубний біль, невралгія, радикуліт, міозит, біль під час менструації; як допоміжний засіб може застосовуватися для зменшення болю після хірургічних і діагностичних втручань; гіпертермічний с-м.

**Спосіб застосування та дози ЛЗ:** дорослим і підліткам віком від 12 років призначають звичайно по 0,25–0,5 г 1–2 р/добу; тривалість прийому препарату – не більше 3 днів; дорослим препарат призначають глибоко в/м або в/в (при сильних болях) по 1 - 2 мл 2 - 3 р/добу; вища разова доза для дорослих – 2 мл (1 г), МДД для орослих – 4 мл (2 г); дітям призначають із розрахунку 0,1 - 0,2 мл (50 - 100 мг) на 10 кг маси тіла, 2 - 3 р/добу (дітям до 1 року препарат вводять тільки в/м); тривалість лікування визначається індивідуально, залежно від характеру захворювання та ефективності терапії.

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:** АР - шкірний висип, набряк Квінке, с-м Стівенса-Джонсона, Лайелла, анафілак-

тичний шок; пригнічення кровотворення (тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, лейкопенія, анемія, в поодиноких випадках – агранулоцитоз); при схильності до бронхоспазму можливо провокування нападу.

**Протипоказання до застосування ЛЗ:** гіперчутливість до похідних піразолону (бутадіон, трибузон, антипірін); виражені порушення функції печінки чи/та нирок; захворювання системи крові; дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; вагітність, період годування груддю, БА; діти до 12 років.

**Форми випуску ЛЗ:** табл. по 0,5 г; табл. in bulk № 25000; р-н для ін'єкцій 50% по 1 мл або по 2 мл в амп., 500 мг/мл по 2 мл в амп., 250 мг/мл по 2 мл, по 5 мл в амп.; супозиторії ректальні по 0,25 г, по 0,1 г.

**Торгова назва: Анальгін**

#### Комбіновані препарати

- *Метамізол натрій + дифенгідрамін (Metamizole sodium + diphenhydramine)*

**Анальдим, супозиторії ректальні по 100 мг/10 мг, 250 мг/20 мг; 1 супозиторій містить: метамізолу натрію (анальгину) - 100.0 мг, дифенгідраміну гідрохлориду (димедролу) - 10.0 мг або: метамізолу натрію (анальгину) - 250.0 мг, дифенгідраміну гідрохлориду (димедролу) - 20.0 мг; виробництва ВАТ "Монфарм"**

- *Метамізол натрій + бензокаїн + беладонна + натрію гідрокарбонат (Metamizole sodium + benzocaine + belladonnae + sodium hydrocarbonate)*

Белалгін, табл.; 1 табл. містить метамізолу натрієвої солі 250 мг; бензокаїну 250 мг; екстракту беладонни густого 15 мг; натрію гідрокарбонату 100 мг, виробництва ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"

Квинталгін®, табл.; 1 табл. містить метамізолу натрієвої солі 250 мг; бензокаїну 250 мг; екстракту беладонни густого 15 мг; натрію гідрокарбонату, виробництва ВАТ "Сумісне українсько-бельгійське хімічне підприємство "ІнтерХім"

- *Метамізол натрій + кофеїн-бензоату натрію (Metamizole sodium + caffeine and sodium benzoate)*

**Кофальгін, табл.; 1 табл. містить метамізолу натрію - 0.3 г, кофеїн-бензоату натрію - 0.05 г; виробництва АТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"**

- *Метамізол натрій + кофеїн-бензоат натрію + фенобарбітал + кодеїн (Metamizole sodium + caffeine and sodium benzoate + phenobarbitale + codeine)*

Пенталгін, табл.; 1 табл. містить метамізолу натрію (аналгіну) - 0.3 г, кофеї-

ну-бензоату натрію - 0.05 г, кодеїну - 0.01 г, фенобарбіталу - 0.01 г; виробництва ТОВ "Львівтехнофарм"

Пенталгін-Б, табл.; 1 табл. містить анальгін (метамізолу натрію) - 0.3 г, кофеїну бензоату натрію - 0.02 г, кодеїну - 0.01 г, фенобарбіталу - 0.01 г; виробництва Одеське ВХФП "Біостимулятор" у формі ТОВ

• *Метамізол натрій + парацетамол + кофеїн-бензоат натрію + фенобарбітал + кодеїн (Metamizole sodium + paracetamole + coffeeine and sodium benzoate + phenobarbitale + codeine)*

П'ятирчатка ІС, П'ятирчатка® ІС, табл.; 1 табл. містить метамізолу натрію - 0.3 г, парацетамолу - 0.2 г, кофеїн-бензоату натрію - 0.05 г (що еквівалентно 0.02 г кофеїну), фенобарбіталу - 0.01 г, кодеїну фосфату - 9.5 мг (що еквівалентно 7.0 мг кодеїну); виробництва ВАТ "Сумісне українсько-бельгійське хімічне підприємство "ІнтерХім"

Пенталгін-екстра, табл.; 1 табл. містить парацетамолу - 0.3 г, метамізолу натрію (анальгін) - 0.3 г, кофеїну - 0.05 г, фенобарбіталу - 0.01 г, кодеїну - 0.01 г; виробництва ТОВ "Львівтехнофарм"

Седалгін-нео®, табл.; 1 табл. містить парацетамолу - 300.0 мг, натрію метамізолу - 150.0 мг, кофеїну - 50.0 мг, фенобарбіталу - 15.0 мг, кодеїну фосфату - 10.0 мг; виробництва Balkanpharma-Dupnitsa AD, Болгарія

*Метамізол натрій + пітофенон + фенпівериній (Metamizole sodium + pitorphenone + fempiverinium)*

Реалгін, табл.; 1 табл. містить метамізолу натрію - 0.5 г, пітофенону гідрохлориду - 0.005 г, фенпіверинію броміду - 0.0001 г; виробництва ВАТ "Лубнифарм"

Баралгінус, р-н для ін'єкцій; 1 мл р-ну містить 500 мг натрію метамізолу, 2,0 мг пітофенону гідрохлориду, 0,02 мг фенпіверину броміду; виробництва VENUS REMEDIES LIMITED для "Norton International Pharmaceutical Inc.", Індія/Канада

Баралгетас, р-н для ін'єкцій; 1 мл р-ну містить метамізолу натрію - 500.0 мг, пітофенону гідрохлориду - 2.0 мг, фенпіверинію броміду - 0.02 мг; виробництва Jugoremedija, Сербія і Чорногорія

Баралгетас, табл.; 1 табл. містить метамізолу натрію - 500.0 мг, пітофенону гідрохлориду - 5.0 мг, фенпіверинію броміду - 0.1 мг; виробництва Jugoremedija, Республіка Сербія

Максиган®, бл.; 1 табл. містить метамізолу натрію - 500.0 мг, пітофенону гідрохлориду - 5.0 мг, фенпіверинію броміду - 0.1 мг; виробництва Unichem Laboratories Ltd., Індія

Ревалгін, р-н для ін'єкцій; 1 мл р-ну містить: метамізолу натрію - 500.0 мг, пітофенону гідрохлориду - 2.0 мг, фенпіверинію броміду - 0.02 мг; виробництва Shreya Life Sciences Pvt. Ltd., Індія

Спазган, табл.; 1 табл. містить метамізолу натрію - 500.0 мг, пітофенону гідрохлориду - 5.0 мг, фенпіверинію броміду - 0.1 г; виробництва Wockhardt Ltd, Індія

Спазмалгон®, табл.; 1 табл. містить метамізолу натрію - 500.0 мг, фенпіве-

рину броміду - 0.1 мг, пітофенону гідрохлориду - 5.0 мг; виробництва Val-kanpharma-Dupnitza AD, Болгарія

Спазмалгон®, р-н для ін'єкцій; 1 мл р-ну містить метамізолу натрію - 500.0 мг, фенпіверину броміду - 0.02 мг, пітофенону гідрохлориду - 2.0 мг; виробництва Sopharma JSC, Болгарія

Спазмогард, р-н для ін'єкцій; 1 мл р-ну містить метамізолу натрію 500 мг, пітофенону гідрохлориду 2 мг, фенпіверинію броміду 0,02 мг; виробництва Rusan Pharma Ltd, Індія

### **III. Самостійна робота**

**Завдання 1.** Ознайомтесь з таблицею 1, призначте нестероїдні протизапальні засоби при:

- 1) ревматоїдному артриті;
- 2) помірній болі;
- 3) первинній дисменореї;
- 4) лихоманці.

**Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування нестероїдних протизапальних засобів.**

| <b>Ліки</b>                     | <b>Застосування</b>                                       | <b>Побічні ефекти</b>  | <b>Дозування</b>  |
|---------------------------------|---|--|---|
| <b>Саліцилити</b>               |   |  |   |
| Ацетилсаліцилова кислота        | З метою анальгетичної, антипіретичної, протизапальної дії | Нудота, блювота, дискомфорт в епігастрії, крототеча з ШКТ, анафілаксія           | 325—650 мг до 8 г/добу перорально і ректально                           |
| Холіну саліцилат (Faringin)     | Як ацетилсаліцилова кислота                               | Як ацетилсаліцилова кислота  | 150 мг через кожні 3-4 години   |
| <b>Похідні параамінофенолу</b>  |   |  |   |
| Ацетамінофен (paracetamol)      | Анальгетичний, антипіретична                              | Уртикарний висип, гемолітична анемія, панцитопенія, жовтяниця, гепатотоксичність | 325-1000 мг/добу перорально 3-6 разів а добу                            |
| <b>Похідні ацетової кислоти</b> |   |  |   |
| Індометацин                     | Ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт               | Нудота, закріп, виразка шлунку або ДПК, крототеча з ШКТ, гематологічні зміни     | 25–50 мг перорально два рази на добу–3 рази/добу, не більше 200 мг/добу |
| Кеторолак                       | Біль; ревматоїд-  | Диспепсія, нудота,   | 30–60 мг через  |

|                                     |  |  |   |
|-------------------------------------|--|--|---|
| (Ketanov)                           | ний артрит, остеоартрит                            | Біль у ШКТ, біль at ін'єкція site, сонливість  | кожні 6 годин внутрим'язово; максимальна доза 40 мг/добу  |
| Диклофенак                          | остеоартрит, ревматоїдний артрит, біль             | Нудота, виразка шлунку або ДПК, кровотеча з ШКТ  | 25-50 мг перорально 2-3 рази/добу   |
| <b>Похідні пропріонової кислоти</b> |  |  |   |
| Ібупрофен                           | Біль, ревматоїдний артрит, біль при дисменореї     | Нудота, запаморочення, сонливість, диспепсія, виразка шлунку або ДПК, кровотеча з ШКТ, головний біль | Порушення суглобів: 1.2-3.2 г/добу перорально у декількох дозах; біль: 400 мг перорально 4-6 разів/добу; дисменорея: 400 мг перорально кожні 4 години |
| Напроксен                           | Біль, ревматоїдний артрит, остеоартрит, дисменорея | Запаморочення, порушення зору, головний біль, нудота, блювота, формування виразки, Крототеча з ШКТ   | 250-500 мг 3-4 рази на добу   |
| Кетопрофен (Ketonal, Fastum Gel)    | Біль, ревматоїдний артрит, біль при дисменореї     | Запаморочення, нудота, блювота, порушення зору, діарея, закріп, формування виразки, кровотеча з ШКТ  | Артрит: 150-300 мг/добу у декількох дозах; Первинна дисменорея: 25-50 мг 3-4 рази на добу   |
| <b>Похідні енолінової кислоти</b>   |  |  |   |
| Піроксикам                          | Біль, ревматоїдний артрит, остеоартрит             | Нудота, блювота, діарея, сонливість, виразкова хвороба, кровотеча з ШКТ                              | 20 мг/добу перорально в 1-2 дозах   |
| Мелоксикам (Movalis)                | Остеоартрит  | Нудота, диспепсія, біль у ШКТ, головний біль, інсомнія, висип  | 7.5-15 мг перорально 3-4 рази на день   |
| <b>Селективні інгібітори ЦОГ-2</b>  |  |  |   |
| Валдекоксиб                         | Остеоартрит, ре-                                   | Головний біль, ну-   | Артрит: 10  |

|          |                   |   |  |
|----------|-------------------|---|--|
| (Vextra) | вматоїдний артрит | дота, диспепсія, абдомінальний біль, анемія | мг/добу; первинна дисменорея: 20-40 мг на добу |
|----------|-------------------|---|--|

**Завдання 2.** Поясніть взаємодію нестероїдних протизапальних засобів з:

- 1) антикоагулянтами;
- 2) препаратами літію;
- 3) циклоспорином;
- 4) діуретиками;
- 5) антигіпертензивними ліками;
- 6) ацетамінофеном.

**Завдання 3.** Ознайомтесь з таблицею 2, призначте глюкокортикоїди при:

- 1) недостатності наднирників;
- 2) алергічних реакціях;
- 3) колагенозах;
- 4) дерматологічних захворюваннях;
- 5) ревматичних захворюваннях;
- 6) шоці.

**Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування глюкокортикоїдів.**

| Ліки                      | Застосування  | Дозування               |
|---------------------------|---|-------------------------|
| Метилпреднізолон (Medrol) | Недостатність наднирників, алергічні реакції, колагенози, дерматологічні захворювання, ревматичні захворювання, шок | 4–48 мг/добу перорально |
| Дексаметазон              | Алергічні захворювання  | 4/8 мг/добу             |
| Бетаметазон (Diprospan)   | Як метилпреднізолон   | До 9 мг/добу            |
| Гідрокортизон             | Як метилпреднізолон   | 20–240 мг перорально    |
| Преднізолон               | Як метилпреднізолон   | 5–60 мг/добу перорально |
| Тріамцинолон              | Як метилпреднізолон   | 4–48 мг/добу перорально |

**Завдання 4.** Ознайомтесь з таблицею 3 та поясніть побічні ефекти глюкокортикоїдів.

**Таблиця 3. Активність глюкокортикоїдів у людини.**

| Фізіологічна | Характеристика фізіологічної активності |
|--------------|---|
|--------------|---|



|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>активність</b>                 |   |
| Протизапальна                     | Стабілізація лізосомальних мембран і попередження вивільнення протеолітичних ферментів при запальному процесі   |
| Регуляція артеріального тиску     | Посилювання вазоконстрикторного ефекту адреналіну   |
| Метаболізм вуглеводів і протеїнів | Прискорення розщеплення протеїнів у м'язах, що підвищує рівень амінокислот у плазмі крові. Підвищення активності ферментів, необхідних для глікогенезу, веде до гіперглікемії, що може провокувати цукровий діабет і резистентність до інсуліну |
| Метаболізм ліпідів                | Комплексний феномен, що обумовлює застосування ліпідів для утворення енергії (позитивний ефект) і їх акумуляції в організмі (негативний ефект)  |
| Вплив на імунну відповідь         | Зниження продукції лімфоцитів і еозинофілів в крові завдяки атрофії щитовидної залози, блокування вивільнення цитокінів, внаслідок чого знижується імунна відповідь Т і В лімфоцитів  |
| Стрес                             | Зниження вивільнення глюкокортикоїдів є проєктивним механізмом при стресі. Вивільнення адреналіну або норадреналіну має синергічний ефект з кортикостероїдами   |
| Порушення ЦНС                     | Вплив на ментальні здібності викликає ейфорію, занепокоєння, депресію, психоз, підвищує моторну активність у деяких індивідуумів  |

**Завдання 5.** Ознайомтесь з таблицею 4 і поясніть взаємодію глюкокортикоїдів з іншими ліками.

**Таблиця 4. Взаємодія глюкокортикоїдів з іншими ліками.**

| <b>Препарат, що впливає на інші ліки</b> | <b>Препарат, який впливає на інші ліки</b> | <b>Характеристика взаємодії</b>   |
|--|--|---|
| Барбітурати                              | Кортикостероїди                            | Може спостерігатися зниження фармакологічного ефекту кортикостероїдів             |
| Холестирамин                             | Гідрокортизон                              | Може спостерігатися зниження фармакологічного ефекту гідрокортизону               |
| Оральні контрацептиви                    | Кортикостероїди                            | Може спостерігатися підвищення концентрації та зниження кліренсу кортикостероїдів |
| Естрогени                                | Кортикостероїди                            | Може спостерігатися зниження кліренсу кортикостероїдів                            |
| Кетоконазол                              | Кортикостероїди                            | Може спостерігатися зниження кліренсу кортикостероїдів                            |
| Рифампіцин                               | Кортикостероїди                            | Може спостерігатися підвищення  |

|                 |                         |   |
|-----------------|-------------------------|---|
|                 |                         | кліренсу кортикостероїдів, що спричиняє зниження терапевтичного ефекту                              |
| Кортикостероїди | Антихолінестеразні ліки | Можуть бути нівельовані антихолінестеразні ефекти при міастенії                                     |
| Кортикостероїди | Оральні антикоагулянти  | Кортикостероїди можуть знижувати активність антикоагулянтів   |
| Кортикостероїди | Серцеві глікозиди       | Підвищується вірогідність розвитку інтоксикації серцевими глікозидами внаслідок гіпокаліємії.       |
| Кортикостероїди | Ізоніазид               | Може знижуватися концентрація ізоніазиду в плазмі крові   |
| Кортикостероїди | Саліцилити              | Кортикостероїди знижують концентрацію саліцилатів в плазмі крові, що може знижувати їх ефективність |

**Завдання 6.** Заповнить таблицю:

| <b>Знеболюючі засоби</b>           | <b>Препарати</b> | <b>Побічні дії</b> |
|------------------------------------|------------------|--------------------|
| Місцеві анестетики                 |                  |                    |
| Наркотичні аналгетики              |                  |                    |
| Ненаркотичні аналгетики            |                  |                    |
| Інгаляційні засоби для наркозу     |                  |                    |
| Внутрішньовенні засоби для наркозу |                  |                    |

#### *IV. Навчальні задачі*

**Завдання 8.** Хвору, 40 років, непокоїть біль у суглобах пальців рук, колінних і променево-зап'ястковому суглобах, скутість до обіду, підвищення температури тіла. Нижче правого колінного суглоба визначається невеличкий еластичний вузлик. Аналіз крові: Ер. –  $2,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ; Нб – 97 г/л; Лей.-  $9,9 \cdot 10^9/\text{л}$ . Сечова кислота – 0,38 ммоль/л; сіалові кислоти – 0,26 Од. Реакція Ваалера-

Роуза – титр 1:64. На рентгенограмі кисті – остеопороз. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 9.** На курорті перед початком бальнеотерапії (сірково-дневні ванни) лікар оглянув хворого на подагру в фазі ремісії. Які препарати слід додатково призначити для профілактики загострення в перші дні лікування? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 10.** Хвора страждає на суглобову форму ревматоїдного артрити швидко прогресуючого перебігу. Рентгенологічно підтверджено наявність крайових узур. Лікування якими “базисними” препаратами є найдоцільнішим? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 11.** У стаціонар поступила хвора, 22 років, з вовчаковим кризом, високою лабораторно-клінічною активністю, температурою тіла 38,5°C. Яке лікування даної хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 5.** По місцю планованого розрізу тканин хворому ввели 0.25% р-н новокаїну. Хворий раптом покритися червоними плямами. Виникло рясне потовиділення, тахікардія, набряк слизових оболонок, бронхоспазм. Назвіть причину виниклих ускладнень? Заходи допомоги?

**Завдання 6.** Хворому 36 років з явищами гіпотонії (АТ=100 і 70 мм.рт.ст.) і брадикардії для проведення назубного шинування з приводу перелому нижньої щелепи хірург-стоматолог зробив провідникову анестезію 2% р-ном лідокаїну. Проте достатнього знеболення не наступило, у зв'язку з чим лікар додатково ввів в\в 2,5% р-н тіопенталу натрію для наркозу. Чи правильно вибрав лікар поєднання анестетиків в даній ситуації? Які ускладнення можуть виникнути? Ваша тактика?

**Завдання 7.** Хворому 48 років, страждає множинним карієсом зубів з вираженою гіперестезією твердих тканин. Емоційно збуджений, відчуває страх перед стоматологічним втручанням. Який метод анестезії ви виберете перед пломбуванням зубів? З чим доцільно

поєднувати призначення МА в даній ситуації? Опишіть тактику анестезії і випишіть рецепти на призначені препарати.

**Завдання 8.** Під час фторотанового наркозу у хворого розвинувся колапс. Для підвищення АТ йому ввели внутрішньовенно адреналін. Незабаром після цього у хворого розвинулася фібриляція шлуночків серця. Чому у хворого розвинувся колапс і які причини виникнення фібриляції шлуночків після введення адреналіну? Що необхідно було вводити для відновлення АТ?

**Завдання 9.** Відразу після внутрішньовенного введення хворому розчину тіопенталу натрію лікар приступив до оперативного втручання в порожнині рота. У відповідь на маніпуляцію у хворого розвинувся сильний кашель і з'явилися ознаки асфіксії (ціаноз обличчя, утруднення дихання) З чим пов'язані ці ускладнення? Яку помилку допустив лікар? Як можна було уникнути цих ускладнень? Заходи допомоги?

**Завдання 10.** Дівчина 21 року звернулася до стоматолога зі скаргою на постійний ниючій біль протягом 2 тижнів в області 2 | зубу, що підсилюється при накусуванні, впливі холодної їжі, постукуванні. Зуб під пломбою, колір коронки змінений. Який з наведених діагнозів найбільш вірогідний в цієї хворої:

- а) гострий поверхневий карієс;
- б) гострий пульпіт;
- в) гострий періодонтит;
- г) хронічний гранулюючий пародонтит;
- д) хронічний пародонтит.

**Завдання 11.** Хлопець 14 років звернувся до шкільного стоматолога зі скаргою на біль в області 87 зубу, який прорізується. Слизова оболонка над зубом гіперемована, припухла, болюча при доторканні. Під місцевою анестезією проведено розтин “капюшону” над 87 зубом. Вкажіть способи застосування місцевих анестетиків в стоматології:

- а) поверхнева ін'єкційна (змащування знеболюваної поверхні розчином, що містить анестетик, аплікації або розпилення аерозолу розчину анестетика);
- б) інфільтраційна анестезія;
- в) провідникова анестезія;
- г) паранефральна блокада;

д) внутрішньовенне введення анестетика.

**Завдання 12.** Хвора 28 років скаржиться на наявність пухлиноподібного створення у підпідборідковій області. Хворіє з 5 років, коли вперше помітили пухлину. Остання повільно зростала. Об'єктивно: В підпідборідковій області наявне створення овальної форми 3,5 x 4 см, туго-еластичне, безболісне, рухливе, при ковтанні пов'язане з під'язичною кісткою. Зуби, слизова оболонка ротової порожнини інтактні. Діагностовано гемангіому. Показане хірургічне втручання. Який вид знеболювання потрібно застосувати підчас операції?

- а) місцеву інфільтраційну анестезію;
- б) місцеву провідникову анестезію;
- в) наркотичний аналгетик;
- г) ненаркотичний аналгетик;
- д) інгаляційний наркоз.

## Тема 5

### КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.

#### *І. Теоретичні питання*

1. Загальні принципи антибактеріальної терапії.
2. Сульфаніламідиди: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Хінолони: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Пеніциліни: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
5. Цефалоспорини: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

6. Аміноглікозиди: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
7. Тетрацикліни: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
8. Макроліди: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
9. Лінкозаміди: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
10. Глікопептиди: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
11. Ліки, які застосовуються в лікуванні туберкульозу: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
12. Протигрибкові ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
13. Антивірусні та антиретровірусні ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

## *II. Теоретичний матеріал*

Всі антимікробні лікарські засоби можна розділити на п'ять груп в залежності від переважної активності – антибактеріальні, противотуберкульозні, антипротозойні, антивірусні та противогрибкові.

Група антибактеріальних препаратів є самою великою за кількістю лікарських засобів, які розділені на підгрупи в залежності від хімічної структури – бета-лактами (всі мають бета-лактамне кільце), макроліди (мають макроциклічне лактонне кільце), аміноглікозиди (мають аміноцукор, який поєднаний глікозидним зв'язком з агліконовим фрагментом) і т.д.

Препарати двох інших груп (противотуберкульозні та протипрозоїдні лікарські засоби) також об'єднано за хімічним складом. При цьому, до них входять багато ліків, які включено за переважною активністю в групу антибактеріальних препаратів.

## 2.1. Сульфаніламід

Виділяють чотири основних груп сульфаніламідних засобів:

- Сульфаніламід для системного застосування (при бактеріальних і протозойних інфекціях).
- Сульфаніламід для місцевого застосування (при гнійних бактеріальних інфекціях шкіри і слизових оболонок).
- Сульфаніламід, який поганню всмоктується у кишківнику (при гострих бактеріальних кишкових інфекціях).
- Салазосульфаніламід (при неспецифічному виразковому коліті та ревматоїдному артриті).

Для підвищення активності сульфаніламідів розроблені комбіновані лікарські препарати, які включають амідопіримідини. В залежності від швидкості елімінації сульфаніламід діляться на чотири групи: короткої дії (сульфадимідин, сульфаніламід, сульфатіазол, сульфацетамід), середньої тривалості дії (сульфадіазин), тривалої дії (сульфадиметоксин).

### 1.1. Механізми дії

Сульфаніламід впливають на грам негативні ентеробактерії (ешеріхії, шигели, клебсієли), грам позитивні коки (крім ентерококів і деяких стрептококів) і нейсерії. Сульфапиридазин і сульфанометоксин додатково впливають на хламідії, токсоплазми, протей, плазмодії малярії.

У мікроорганізмах досить швидко розвивається резистентність до сульфаніламідів.

Сульфаніламід мають бактеріостатичну активність завдяки пригнічення синтезу дигідрофолієвої та тетрагідрофолієвої кислот. Необхідна для синтезу ДНК і РНК.

### 1.2. Протипоказання

Сульфаніламід протипоказані при гіперчутливості, гематологічних захворюваннях, порушеннях функції нирок, печінки, захво-

рюваннях щитовидної залози, вагітності, лактації, дітям до 3 місяців.

### *1.3. Попередження*

Алергія до сульфаніламідів має перехресний характер в межах цього класу препаратів і з речовинами зі схожою структурою (фуросемід, тіазидні діуретики, інгібітори карбоангідрази, похідні сульфанілсечовини).

### *1.4. Взаємодії з іншими ліками*

Застосування з антагоністами сульфаніламідів (прокаїн, фолієва кислота) знижує антимікробну дію сульфаніламідів.

Негативна взаємодія може відмічатися при сумісному застосуванні з препаратами, конкуруючими з сульфаніламидами за зв'язок з протеїнами плазми (НПЗЗ, метотрексат, непрямі антикоагулянти, синтетичні протидиабетичні засоби).

При сумісному застосуванні з аскорбіновою кислотою збільшиться ризик кристалурії у зв'язку з підвищенням кислотності сечі.

Не слід призначати сульфаніламиди разом з пероральними контрацептивами, що вміщують естрогени у зв'язку з послабленням контрацептивної дії і з'явленням маткових кровотеч.

## 2. ПЕНІЦИЛІНИ

Антибактеріальні властивості пеніцилінів були досліджені у 1928 році А.Флемінгом. Через 10 років британські вчені дослідили ефекти природних пеніцилінів на мікроорганізми, що викликають інфекційні захворювання. Тем не менш, тільки з 1941 році природні пеніциліни застосовуються для лікування інфекцій у людини. Хоча пеніцилін і застосовуються у медицині більше 60 років, вони широко призначаються при багатьох захворюваннях, а при деяких є препаратами вибору.

Пеніциліни поділяють на природні (бензилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін) та напівсинтетичні (ізоксазолілпеніциліни, амінопеніциліни, карбоксипеніциліни, уреїдопеніциліни, інгібітор-захищені пеніциліни).

### *2.1. Резистентність ліків*

Внаслідок тривалого застосування пеніцилінів до них розвинулася резистентність у багатьох мікроорганізмів.



Основний механізм придбаної резистентності до пеніцилінів пов'язаний з продукцією бета-лактамаз. На теперішній час більшість штамів стафілококів не чутливі до пеніцилінів. В останні роки збільшуються випадки нечутливості *N. gonorrhoeae*.

## 2.2. Механізми дії

Основою хімічної структури пеніцилінів є б-амінопеніциланова кислота. Всі ліки цієї групи діють бактеріцидно.

Всі природні пеніциліни мають сходину антимікробну активність переважно у відношенні грам позитивних мікроорганізмів (стафілококи, стрептококи, ентерококи, стрептококи, *Bacillus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*), а також грамнегативних коків (менінгококи, гонококи), деяких анаеробів, спірохет. Грамнегативні мікроорганізми звичайно не чутливі, за виключенням *Haemophilus ducreyi* і *Pasteurella multocida*.

Бензилпеніцилін нестабільний у кислому середовищі шлунку, тому використовується виключно парентерально. Феноксиметилпеніцилін стабільний в кислому середовищі шлунку, його можна використовувати перорально. Він схожий з бензилпеніциліном за спектром антимікробної дії, але менш активний. Бензилпеніцилін має короткий період напівжиття. Про каїн пеніцилін та бензатин пеніцилін, які є пролонгованими формами бензилпеніциліна, створюють депо при внутрим'язовому введенні та забезпечують уповільнене вивільнення активної речовини.

Амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін) мають поширений у порівнянні з природними пеніцилінами спектр антимікробної активності, діють на деякі мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*, гемофільну палочку, *Helicobacter pylori*, анаероби (за виключенням *V. fragilis*). Активність у відношенні грампозитивних і грамнегативних коків не поступається бензилпеніциліну. Амінопеніциліни гідролізуються бета-лактамазами. Ампіцилін погано всмоктується при пероральному прийомі, причому їжа знижує його біодоступність. Амоксицилін має високу біодоступність, яка не залежить від прийому їжі.

Антипсевдомонадні пеніциліни включають карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тікарцилін) і уреїдопеніциліни (азлоцилін, мезлоцилін, піперацилін). Антипсевдомонадні пеніциліни в порівнянні з амінопеніцилінами мають більш широкий спектр дії. Вони активні у відношенні багатьох грам негативних бактерій, включаючи *P.*

aeruginosa. Антіпсевдомонадні пеніциліни за активністю до *P. Aeruginosa* можна розташувати за зниженням активності: азлоцилін = піперацилін > тікарцилін > карбоксипеніцилін. Ці ліки гідролізуються бета-лактамазами, що суттєво обмежує їх використання. Більше клінічне значення мають захищені антіпсевдомонадні пеніциліни (тікарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам).

### *2.3. Протипоказання*

Пеніциліни протипоказані при гіперчутливості до пеніцилінів або цефалоспоринів в анамнезі.

### *2.4. Попередження*

Пеніциліни повинні призначатися обережно хворим на захворювання нирок, на протязі вагітності та лактації.

### *2.5. Взаємодії з іншими ліками*

Деякі пеніциліни (ампіцилін) можуть взаємодіяти з естрогенами. При комбінації з тетрациклінами знижується ефективність пеніциліна. Великі дози пеніциліна можуть спровокувати кровотечу у пацієнта, який отримує антикоагулянти. Більшість пеніцилінів при пероральному введенні взаємодіють з їжею, тому повинні призначатися за 1 годину або через 2 години після прийому їжі.

## 3. ЦЕФАЛОСПОРИНИ

На теперішній час цефалоспорини займають основне місце в лікуванні інфекції у лікарні. Переваги цефалоспоринів:

- мають широкий спектр антимікробної активності, низьку токсичність та добру переносність;
- добре комбінуються з іншими антибактеріальними засобами;
- зручні у використанні та дозуванні.

Застосування цефалоспоринів обмежує розвиток резистентності мікроорганізмів внаслідок продукції бета-лактамаз.

В залежності від спектру антимікробної активності цефалоспорини ділять на покоління.

### *3.1. Механізми дії*

Цефалоспорини впливають на бактеріальну стінку, пошкоджують її та дестабілізують клітину в цілому. Звичайно цефалоспорини мають бактерицидну дію.

Цефалоспорини I покоління (цефазолін, цефалексин, цефадроксил) активні переважно у відношенні до грам позитивних мікроорганізмів (стафілококів, стрептококів). Їх активність у відношенні до грам негативних збудників обмежена.

Цефалоспорини II покоління (цефуроксим) в порівнянні з ліками I покоління мають підвищену активність у відношенні до грам негативних мікроорганізмів, насамперед *H. influenzae*, і більшу стабільність до дії бета-лактамаз. В той же час вони утримали високу активність у відношенні до грам позитивних бактерій.

Цефалоспорини III покоління (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон) є високоактивними у відношенні більшості грамнегативних мікроорганізмів.

Цефалоспорини IV покоління, які мають високу активність цефалоспоринів I-II поколінь у відношенні стафілококів і цефалоспоринів III покоління у відношенні грам-негативних мікроорганізмів.

Цефалоспорини з потужною активністю у відношенні до *P. aeruginosa* включають: цефтазидим, цефоперазон, цефіпім, цефоперазон/сульмактам).

Практично всі цефалоспорини не активні у відношенні ентерококів, малоактивні проти грампозитивних анаеробів і мають низьку активність у відношенні до грамнегативних анаеробів.

### *3.2. Протипоказання*

Пеніциліни протипоказані при гіперчутливості до пеніцилінів або цефалоспоринів в анамнезі.

### *3.3. Попередження*

Пеніциліни повинні призначатися обережно хворим на захворювання нирок, на протязі вагітності та лактації.

### *3.4. Взаємодії з іншими ліками*

Ризик нефротоксичності підвищується при комбінації цефалоспоринів з аміноглікозидами. Підвищується ризик кровотечі при комбінації цефалоспоринів з антикоагулянтами.

## 4. ТЕТРАЦИКЛІНИ

Тетрацикліни включають природні та синтетичні антибіотики, близьких за хімічною структурою та біологічним властивостям, основу яких складає поліфункціональна гідронафтаценова сполука.

#### *4.1. Механізми дії*

Тетрацикліни пригнічують синтез протеїнів в бактерії на рівні 30S рибосом. Тетрацикліни мають бактеріостатичну активність. Вони мають широкий спектр антимікробної дії, що включає грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми. Внаслідок тривалого застосування тетрациклінів у багатьох мікроорганізмів, особливо госпітальних штамів (стафілококів, грамнегативних бактерій), розвинулася резистентність до цих ліків. Доксоциклін в порівнянні з тетрацикліном характеризується більш високою антистафілоковою активністю.

Практичне значення представляє активність тетрациклінів у відношенні до збудників епідемічного тифу (*R. prowazekii*), п'ятнистої лихоманки Скелястих гір (*R. rickettsii*), особливо небезпечних інфекцій (*F. tularensis*, *Y. pestis*). Є данні про активність тетрациклінів у відношенні до малярійного плазмодія.

#### *4.2. Протипоказання*

Тетрацикліни протипоказані при гіперчутливості, вагітності, лактації, дітям до 8 років, печінково-нирковій недостатності.

#### *4.3. Попередження*

Тетрацикліни обережно застосовуються при погіршенні функції нирок, печінки.

#### *4.4. Взаємодії з іншими ліками*

Знижують всмоктування тетрациклінів їжа, катіони магнію, алюмінію, кальцію, заліза.

Тетрацикліни посилюють антикоагулянтний ефект варфарина, периферичних міорелаксантів, гіпоглікемічну дію протидіабетичних ліків.

Тетрацикліни послаблюють дію оральних контрацептивів.

Карбамазепін, барбітурати, фенітоїн посилюють метаболізм доксоцикліна, чим знижують його концентрацію в крові.

## 5. МАКРОЛІДИ

Макроліди в клінічній практиці застосовуються більше 50 років і зарекомендували себе як ефективні та одні з найбільш безпечних антибіотиків з мінімальною кількістю протипоказань до призначення.

Макроліти виявляють активність у відношенні до великої кількості мікроорганізмів, особливо збудників інфекцій респіраторних шляхів.

### *5.1. Механізми дії*

Макроліди зв'язуються з різними доменами каталітичного пептиди-трансфертного центру 50S субодиниці рибосом. Внаслідок цього порушуються процеси тронслокації/транспептидації та передчасного відокремлюється тРНК-поліпептидні ланцюжок, що призводить до припинення синтезу молекули пептиду.

Звичайно макроліди визначаються як бактеріостатичні ліки, хоча в деяких умовах, що залежать від мікроорганізму, концентрації антибіотика та мікробного навантаження, можна спостерігати бактерицидну дію.

Всі макроліди мають схожий спектр антимікробної активності, який включає грампозитивні, грамнегативні, а також внутрішньоклітинні збудники.

Однак є і розбіжності. Так, проти метицилінчутливих штамів *S.aureus* найбільш активними є кларитроміцин та міокаміцин, а у відношенні до еритроміциннечутливих штамів *S.aureus* – джозаміцин. У відношенні до резистентних *S.pneumoniae* з успіхом застосовуються тільки кетоліди (телітроміцин).

Макроліди характеризуються не тільки антимікробною дією, але протизапальною активністю.

### *5.2. Протипоказання*

Абсолютні протипоказання до призначення макролідів включають гіперчутливість, вагітність (кларитроміцин).

### *5.3. Попередження*

Макроліди відносно протипоказані при вагітності (мідекаміцин, рокситроміцин, азитроміцин), лактації (азитроміцин, кларитроміцин, мідекаміцин), недостатності печінки (азитроміцин). Під час вагітності можуть безпечно застосовуватися еритроміцин, спіраміцин, джозаміцин).

### *5.4. Взаємодії з іншими ліками*

Основною причиною обмеження застосування макролідів з іншими ліками є їх вплив на систему цитохрома P450 (CYP3A4) в печінці та ентероцитах. Взаємодії макролідів та ліками з низьким терапевтичним індексом, що є субстратами CYP3A4 (карбамазепін, циклоспорин, терфенадін, астемізол) зустрічаються найбільш часто.

Макроліди підвищують концентрацію дигоксина, теофіліну в плазмі та посилюють ефекти антикоагулянтів. Застосування антацидів послаблює всмоктування макролідів.

Макроліди внаслідок послаблення їх активності не повинні призначатися разом з кліндаміцином, лінкоміцином, хлорамфеніколом.

На всмоктування азитроміцина впливають магній та алюміній, що містяться в антацидах.

## 6. ФТОРХІНОЛОНИ

Фторхінолони завдяки широкому антимікробному спектру дії, великій біодоступності при пероральному прийомі, відносно низькій токсичності широко застосовуються при лікуванні бактеріальних інфекцій.

### 6.1. Механізми дії

Фторхінолони пригнічують ключовий фермент бактерій – ДНК-гіразу (топоізомеразу II), який бере участь в процесі біосинтезу ДНК. Деякі фторхінолони пригнічують топоізомеразу IV.

Фторхінолони мають постантибіотичний ефект, який залежить від мікроорганізму та максимальної концентрації препарату.

Переважаюча активність фторхінолонів виявляється у відношенні грамнегативних бактерій. Активність більшості фторхінолонів (крім нових) у відношенні грампозитивних мікроорганізмів менш виражена в порівнянні з грамнегативними бактеріями. Більшість анаеробів (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp.) резистентні або помірно чутливі до фторхінолонів (за виключенням моксифлоксацина).

Фторхінолони останньої генерації (левофлоксацин, моксифлоксацин), крім високої активності у відношенні багатьох грамнегативних бактерій, отримали підвищену активність у відношенні до грампозитивних мікробів, атипичних мікроорганізмів, анаеробів.

## *6.2. Протипоказання*

Фторхінолони протипоказані при наявності гіперчутливості до них. Вони проникають через плаценту і виділяються з молоком, тому під час вагітності та лактації їх застосування не рекомендується.

## *6.3. Попередження*

Фторхінолони не слід широко використовувати у педіатрії, за виключенням тяжких, погрожуючих життю інфекцій при відсутності альтернативних ліків.

В геріатрії, при порушення функції нирок може бути необхідною корекція дози фторхінолонів.

## *6.4. Взаємодії з іншими ліками*

Антациди, які вміщують алюміній і магній, суттєво знижують всмоктування фторхінолонів. Деякі фторхінолони (ципрофлоксацин, пефлоксацин) можуть впливати на метаболізм ксантинів (теофілін, кофеїн).

Описаний антагоністичний ефект при сумісному використанні фторхінолонів і ліків, які пригнічують синтез РНК (тетрациклін, хлорамфенікол).

Фторхінолони можуть підвищувати ефекти пероральних антикоагулянтів. Виявлено ризик судом при використанні фторхінолонів разом з НПЗЗ. Можуть виникнути аритмії при призначенні фторхінолонів (гатифлоксацин, моксифлоксацин) з ліками, які подовжують інтервал QT (прокаїнамід, аміодарон, соталол).

## 7. АМІНОГЛІКОЗИДИ

Аміноглікозиди – одна з старіших груп антибіотиків природного або синтетичного походження.

### *7.1. Механізми дії*

Аміноглікозиди пригнічують синтез протеїнів на стадії зв'язування з 30S субодиницею бактеріальної рибосоми. В процесі зв'язування порушується порядок амінокислот на рівні „інформаційна РНК – протеїн”.

Аміноглікозиди активні у відношенні більшості грамнегативних мікроорганізмів, в меншому ступені - грампозитивних мікроорганізмів і не діють на анаероби. Деякі з них впливають на мікобак-

терії туберкульозу (стрептоміцин, канаміцин) та атипові мікобактерії, *P.aeruginosa* (гентаміцин, тобраміцин, амікацин, нетиліцин).

### *7.2. Протипоказання*

Аміноглікозиди протипоказані при наявності гіперчутливості до них, враженні VIII пари черепномозкових нервів, порушенні функції нирок, нейтропенії, ступорі, пригніченні дихання. Внаслідок підвищеного ризику нейром'язової блокади вони не застосовуються при ботулізмі, міастенії, паркінсонізмі. Внаслідок підвищеного ризику ото- і нефротоксичного ефектів амінглікозиди не застосовуються під час вагітності.

### *7.3. Попередження*

Аміноглікозиди обережно застосовуються у хворих похилого і старечого віку. Для попередження побічних дій аміноглікозидів слід контролювати функцію нирок і регулярно проводити аудіометрію.

### *7.4. Взаємодії з іншими ліками*

Аміноглікозиди не слід вводити в одному шприці або інфузійній системі з іншими ліками у зв'язку з вірогідністю фізико-хімічної несумісності.

Одночасне або послідовне призначення аміноглікозидів з іншими ліками, які мають ототоксичні або нефротоксичні властивості (ванкоміцин, поліміксини, амфотеріцин В, флоросемід, етакринова кислота), може посилювати ці ефекти. Одночасне використання аміноглікозидів з ліками для інгаляційного наркозу, сульфатом магнію може підвищити ризик розвитку нейрон-м'язової блокади. НПЗЗ можуть гальмувати екскрецію аміноглікозидів, внаслідок чого підвищується ризик розвитку побічних ефектів.

Комбінація аміноглікозидів з бета-лактамами може попередити розвиток розвитку резистентності мікроорганізмів при лікуванні завдяки бактерицидному синергізму.

## *II. Самостійна робота*

**Завдання 1.** Ознайомтесь з таблицею 1 і призначте фторхінолони пацієнту на:

- 1) пієлонефрит;



- 2) уретрит;
- 3) цистит;
- 4) простатит;
- 5) пневмонію.

**Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування фторхінолонів.**

| <b>Ліки</b>               | <b>Застосування</b>  | <b>Побічні ефекти</b>  | <b>Дозування</b>  |
|---------------------------|--|--|---|
| Ципрофлоксацин (Ciprobay) | Лікування інфекцій, які викликані чутливими мікроорганізмами | Нудота, діарея, головний біль, дискомфорт у животі, фотосенсибілізація, суперінфекція, гіперчутливість | 250–750 мг перорально 2 рази/добу; 200–400 мг внутрішньовенно 2 рази/добу |
| Гатифлоксацин (Tabris)    | Як ципрофлоксацин  | Як ципрофлоксацин  | 200–400 мг/добу перорально або внутрішньовенно                            |
| Левовфлоксацин (Tavanik)  | Як ципрофлоксацин  | Як ципрофлоксацин  | 250–500 мг/добу перорально, внутрішньовенно                               |
| Ломефлоксацин (Okacin)    | Як ципрофлоксацин  | Як ципрофлоксацин  | 400 мг перорально один раз на добу  |
| Моксифлоксацин (Avelox)   | Як ципрофлоксацин  | Як ципрофлоксацин  | 400 мг/добу перорально  |
| Норфлоксацин              | Як ципрофлоксацин  | Як ципрофлоксацин  | 400 мг перорально 2 рази/добу   |
| Офлоксацин (Tarivid)      | Як ципрофлоксацин  | Як ципрофлоксацин  | 200–400 мг перорально, внутрішньовенно 2 рази/добу                        |
| Пефлоксацин (Abaktal)     | Як ципрофлоксацин  | Як ципрофлоксацин  | 400 мг перорально або внутрішньовенно 2 рази/добу                         |
| Спарфлоксацин             | Як ципрофлоксацин  | Як ципрофлоксацин  | 400 мг перорально один раз на добу  |

**Завдання 2.** Поясніть взаємодію фторхінолонів з іншими ліками:

- 1) теофілін;

- 2) циметидин;
- 3) оральні антикоагулянтами;
- 4) антациди;
- 5) препарати заліза;
- 6) НПЗЗ;
- 7) Ліки, які збільшують інтервал QT (прокаїнамід, аміодарон, соталол).

**Завдання 3.** Ознайомтесь з таблицею 2 і призначте тетрацикліни пацієнту на:

- 1) амебіаз;
- 2) тиф;
- 3) акне.

**Завдання 4.** Поясніть взаємодію тетрациклінів з іншими ліками:

- 1) антациди, які містять алюміній, цинк, магній, солі вісмута;
- 2) контрацептиви;
- 3) дигоксин.

**Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування тетрациклінів.**

| Ліки                        | Застосування  | Побічні ефекти  | Дозування   |
|-----------------------------|---|---|---|
| Доксициклін<br>(Vibramycin) | Лихоманка скелястих гір, тиф, амебіаз, інфекції, які викликані <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , акне | Нудота, блювота, діарея, реакції фотосенсибілізації, псевдомембранозний коліт, гематологічні зміни, зміна кольору зубів в дитинстві | 150 мг перорально 4 рази/добу або 300 мг перорально два рази на добу; гонорея: 600 мг на добу перорально 4 доби |
| Тетрациклін                 | Як доксициклін  | Як доксициклін  | 1–2 г/добу перорально 2–4 рази/добу   |

**Завдання 5.** Ознайомтесь з таблицею 3 і призначте макроліди пацієнту на:

- 1) респіраторні інфекції;
- 2) інфекції шкіри.

**Завдання 6.** Поясніть взаємодію макролідів з іншими ліками:

- 1) дигоксин;
- 2) антикоагулянти;

- 3) антациди;
- 4) кліндаміцин, лінкоміцин, хлорамфенікол;
- 5) теофілін.

**Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування макролідів.**

| Ліки                   | Застосування   | Побічні ефекти   | Дозування   |
|------------------------|--|--|---|
| Азитроміцин (Sumamed)  | Лікування інфекцій, які викликані чутливими мікроорганізмами | Нудота, блювота, діарея, абдомінальний біль, гіперчутливість, псевдомембранозний коліт | 500 мг перорально у першу добу, після 250 мг/добу перорально  |
| Кларитроміцин (Klacid) | Як азитроміцин   | Як азитроміцин   | 250–500 мг перорально два рази на добу  |
| Еритроміцин            | Як азитроміцин   | Як азитроміцин   | 250 мг перорально через кожні 6 годин або 333 мг кожні 8 годин; 400 мг перорально через кожні 6 годин |

**Завдання 7.** Ознайомтесь з таблицею 4 і призначте пеніциліни пацієнту на:

- 1) менінгіт;
- 2) гонорею;
- 3) сифіліс;
- 4) респіраторні інфекції.

**Завдання 8.** Поясніть взаємодію пеніцилінів з іншими ліками:

- 1) естрогени;
- 2) тетрацикліни;
- 3) антикоагулянти.

**Завдання 9.** Ознайомтесь з таблицею 5 і призначте цефалоспорини пацієнту на:

- 1) респіраторні інфекції;
- 2) Інфекції сечовивідних шляхів;
- 3) септицемію;
- 4) гонорею.

**Завдання 10.** Поясніть взаємодію цефалоспоринів з іншими ліками:

- 1) аміноглікозиди;
- 2) антикоагулянти;
- 3) алкоголь.

**Таблиця 4. Застосування, побічні ефекти та дозування пеніцилінів.**

| Ліки   | Застосування  | Побічні ефекти   | Дозування  |
|--|---|--|--|
| <b>1. Природні пеніциліни</b>                        |   |  |  |
| Пеніцилін G<br>(Benzylpenicillinum)                  | Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами; сифіліс, гонорея                            | Глосит, стоматит, гастрит, нудота, блювота, діарея, висип, гіперчутливість лихоманка | До 20—30 млн ОД/добу внутрішньовенно або внутрим'язово                   |
| Бензатину бензилпеніцилін<br>(Retarpen)              | Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами, сифіліс; профілактика ревматичної лихоманки | Як пеніцилін G   | До 2.4 млн ОД/добу внутрим'язово   |
| Феноксиметилпеніцилін<br>(Phenoxymethylpenicillinum) | Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами  | Як пеніцилін G   | 125-500 мг перорально через кожні 6 годин або кожні 8 годин              |
| <b>2. Пеніциліназ-резистентні пеніциліни</b>         |   |  |  |
| Оксацилін  | Як пеніцилін G  | Як пеніцилін G   | 0,25—1 г перорально 4-6 рази/добу; внутрим'язово, внутрішньовенно        |
| <b>3. Амінопеніциліни</b>                            |   |  |  |
| Амоксицилін  | Як пеніцилін G  | Як пеніцилін G   | 250-500 мг перорально кожні 8 годин або 875 мг перорально 2 рази на добу |

|  |                |                |  |
|--|----------------|----------------|--|
| Амоксицилін /<br>клавуланова кис-<br>лота (Amoksiklav) | Як пеніцилін G | Як пеніцилін G | 250-500 мг пе-<br>рорально кожні<br>8 годин або 875<br>мг 2 рази/добу  |
| Ампіцилін  | Як пеніцилін G | Як пеніцилін G | 1-12 г/добу пе-<br>рорально,<br>внутрим'язово,<br>внутрішньо-<br>венно через<br>кожні 6 годин                              |
| Ампіцилін / суль-<br>бактам (Unazin)                   | Як пеніцилін G | Як пеніцилін G | 0.5-1 г сульба-<br>ктама з 1-2 г<br>ампіциліна 3-4<br>рази на добу   |
| <b>4. Пеніциліни широкого спектру дії</b>              |                |                |  |
| Тікарцилін / кла-<br>вуланат калію<br>(Timentin)       | Як пеніцилін G | Як пеніцилін G | 3,1 г внутріш-<br>ньовенно 4-6<br>разів а добу<br>або 200-300<br>мг/кг/добу вну-<br>трішньовенно<br>через кожні 6<br>годин |
| Піперацилін / та-<br>зобактам натрію<br>(Zopercin)     | Як пеніцилін G | Як пеніцилін G | 12 мг/1,5 г вну-<br>трішньовенно<br>через кожні 6<br>годин   |

**Завдання 11.** Поясніть взаємодію аміноглікозидів з іншими ліками:

- 1) цефалоспорини;
- 2) петльові діуретики;
- 3) анестетики.

**Таблиця 5. Застосування, побічні ефекти та дозування  
цефалоспоринів.**

| Ліки                             | Застосування | Побічні ефекти | Дозування |
|----------------------------------|--------------|----------------|-----------|
| <b>Цефалоспорини I генерації</b> |              |                |           |

| <b>Ліки</b>                               | <b>Застосування</b>  | <b>Побічні ефекти</b>   | <b>Дозування</b>   |
|---|--|---|--|
| Цефадроксил<br>(Duracef)                  | Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами   | Нудота, блювота, діарея, синдром Стивенса-Джонсона, гіперчутливість, нефротоксичність, головний біль, псевдомембранозний коліт, суперінфекція | 1–2 г/добу перорально у декількох дозах  |
| Цефазолін<br>(Totacef)                    | Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами; профілактика інфекцій перед хірургічним втручанням | Як цефадроксил  | 0.25–1 г внутрим'язово, внутрішньовенно 2-4 рази/добу; перед оперативним втручанням 0.5–1г внутрим'язово |
| Цефалексин<br>(Osprexin)                  | Як цефадроксил   | Як цефадроксил  | 1–4 г/добу перорально у декількох дозах  |
| <b><i>Цефалоспорины II генерації</i></b>  |  |   |  |
| Цефамандол                                | Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами   | Нудота, блювота, діарея, гіперчутливість, нефротоксичність, головний біль   | 0,5 - 1 г внутрим'язово, внутрішньовенно 4-6 рази/добу   |
| Цефуроксим<br>(Zinacef)                   | Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами   | Як цефамандол   | 250 мг перорально два рази на добу; 0,75–1.5 г внутрим'язово або внутрішньовенно 3 рази/добу             |
| <b><i>Цефалоспорины III генерації</i></b> |  |   |  |
| Цефоперазон<br>(Cefobid)                  | Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами; профілактика інфекцій перед хірургічним втручанням | Нудота, блювота, діарея, гіперчутливість, нефротоксичність, головний біль   | 2–4 г/добу внутрим'язово, внутрішньовенно 2-3 рази/добу  |
| Цефотаксим<br>(Claforan)                  | Як цефоперазон   | Як цефоперазон  | 2–12 г/добу внутрим'язово або внутрішньовенно 3-4 рази на добу   |

| Ліки                              | Застосування            | Побічні ефекти | Дозування  |
|-----------------------------------|-------------------------|----------------|--|
| Цефтазидим (Fortum)               | Як цефоперазон          | Як цефоперазон | 250 мг–2 г внутрішньовенно, внутрим'язово 2-3 рази/добу    |
| Цефтибутен hydrochloride          | Як цефоперазон          | Як цефоперазон | 400 мг/добу  |
| Цефтриаксон (Rocerphin)           | Як цефоперазон, гонорея | Як цефоперазон | 1–4 г/добу внутрим'язово, внутрішньовенно 2-4 рази на добу |
| <b>Цефалоспорины IV генерації</b> |                         |                |  |
| Цефепім (Maxipime)                | Як цефоперазон          | Як цефоперазон | 0.5–2 г внутрішньовенно, внутрим'язово 2 рази/добу         |

**Завдання 12.** Ознайомтесь з таблицею 6 і призначте аміноглікозиди пацієнту:

- 1) з інфекцією сечовивідних шляхів;
- 2) після оперативного втручання на кишковнику;
- 3) з печінковою комою.

**Завдання 13.** Ознайомтесь з таблицею 7 і призначте лінкозаміди пацієнту на:

- 1) респіраторні інфекції;
- 2) інфекції шкіри.

**Таблиця 6. Застосування, побічні ефекти та дозування аміноглікозидів.**

| Ліки              | Застосування                                       | Побічні ефекти  | Дозування  |
|-------------------|--|---|--|
| Амікацин (Amikin) | Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами | Нудота, блювота, діарея, висип, ототоксичність, нефротоксичність, нейротоксичність, гіперчутливість | 15 мг/кг внутрим'язово, внутрішньовенно, у декількох дозах, не перевищувати 1.5 г/добу |
| Гентаміцин        | Як амікацин  | Як амікацин   | 3-5 мг/кг/добу кожні 8 годин внутрим'язово, внутрішньовенно у декількох дозах          |

|                         |   |             |   |
|-------------------------|---|-------------|---|
| Канаміцин               | Як амікацин, перорально для супресії флори у кишковнику | Як амікацин | 7.5–15 мг/кг/добу у декількох дозах<br>Внутрим'язово і внутрішньовенно; для супресії флори у кишковнику 1 г 4-6 рази/добу на протязі 36—72 годин перорально |
| Нетилміцин (Netromycin) | Як амікацин   | Як амікацин | До 6.5 мг/кг/добу внутрішньовенно у декількох дозах   |
| Стрептоміцин            | Як амікацин, туберкульоз                                | Як амікацин | 15 мг/кг/добу внутрим'язово або 25–30 мг/кг внутрим'язово 2–3 рази/тиждень  |
| Тобраміцин              | Як амікацин   | Як амікацин | 3–5 мг/кг/добу внутрим'язово, внутрішньовенно кожні 8 годин   |

**Завдання 14.** Поясніть взаємодію лінкозамідів з антацидами, які містять солі алюмінію.

**Таблиця 7. Застосування, побічні ефекти та дозування лінкозамідів.**

| Ліки                  | Застосування                                       | Побічні ефекти  | Дозування  |
|-----------------------|--|---|--|
| Кліндаміцин (Dalacin) | Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами | Біль у животі, езофагіт, нудота, блювота, діарея, висип на шкірі, гіперчутливість, псевдомембранозний коліт | 150–450 мг перорально через кожні 6 годин; 600–2700 мг/добу у 2–4 рівних дозах; до 4.8 г/добу внутрішньовенно, внутрим'язово |
| Лінкоміцин (Lincocin) | Як кліндаміцин                                     | Як кліндаміцин  | 500 мг перорально 3-4 рази на добу; 600 мг внутрим'язово кожні 12–24 години; до 8 г/добу внутрішньовенно                     |



**Завдання 15.** Ознайомтесь з таблицею 9 і призначте глікопептиди пацієнту на:

- 1) грампозивну інфекцію, яка не відповідає на інші антибіотики;
- 2) псевдомембранозний коліт, який викликаний *Clostridium difficile*.

**Завдання 16.** Поясніть взаємодію глікопептидів з іншими ліками:

- 1) аміноглікозиди;
- 2) антациди.

**Таблиця 8. Застосування, побічні ефекти та дозування глікопептидів.**

| Ліки                | Застосування  | Побічні ефекти  | Дозування   |
|---------------------|---|---|---|
| Ванкоміцин (Edicin) | Грампозивна інфекція, яка не відповідає на інші антибіотики | Нефротоксичність, ототоксичність, нудота, озноб, лихоманка, уртикарний висип, гіпотонія, гіперемія обличчя, шиї, рук, спини | 0,5-2 г/добу перорально у декількох дозах; 500 мг внутрішньовенно через кожні 6 годин або 1 г внутрішньовенно 2-3 рази/добу |

**Завдання 17.** Ознайомтесь з таблицею 9 і призначте протитуберкульозні ліки пацієнту:

- 1) на первинний туберкульоз;
- 2) для профілактики туберкульозу.

**Таблиця 9. Застосування, побічні ефекти та дозування протитуберкульозних ліків.**

| Ліки                     | Застосування                                    | Побічні ефекти   | Дозування   |
|--------------------------|---|--|---|
| <i>Ліки першої лінії</i> |   |  |   |
| Ізоніазид                | Активний туберкульоз, профілактика туберкульозу | Периферична нейропатія, нудота, блювота, дискомфорт в епігастрії, жовтяниця, гепатит | Активний туберкульоз: до 300 мг/добу перорально або внутрим'язово; до 900 мг внутрим'язово 2—3 рази/тиждень; профілактика туберкульозу: 30 мг/добу перорально |

|                                  |                      |   |   |
|----------------------------------|----------------------|---|---|
| Рифампіцин                       | Активний туберкульоз | Біль у ділянці серця, сонливість, ниркова недостатність, запаморочення, дискомфорт в епігастрії, слабкість, гематологічні зміни | 600 мг перорально, внутрішньовенно  |
| Піразинамід                      | Активний туберкульоз | Гепатотоксичність, нудота, блювота, діарея, міалгія, висипи   | 15—30 мг/кг/добу, максимальна доза 3 г/добу перорально                                |
| Етамбутол                        | Туберкульоз легень   | Неврит оптичного нерву, лихоманка, головний біль, нудота, анорексія, дерматит, психічні порушення                               | 15–25 мг/кг/добу перорально   |
| Стрептоміцин                     | Туберкульоз          | Нефротоксичність, ототоксичність, нудота, запаморочення   | До 1 г/добу внутрим'язово   |
| <b><i>Альтернативні ліки</i></b> |                      |   |   |
| Гатифлоксацин (Tabris)           | Туберкульоз          | Нудота, діарея, головний біль, дискомфорт у животі, фотосенсибілізація, суперінфекція   | 200–400 мг/добу перорально або внутрішньовенно  |
| Моксифлоксацин                   | Туберкульоз          | Як гатифлоксацин  | 400 мг/добу перорально  |
| Циклосерин                       | Туберкульоз          | Судоми, сонливість, порушення функції нирок, серцева недостатність, психоз  | 0,5 - 1 г перорально у декількох дозах  |
| Капреоміцин                      | Туберкульоз          | Гіперчутливість, ототоксичність, нефротоксичність, порушення функції печінки  | 1 г/добу максимальна доза 20 мг/кг/добу) внутрим'язово                                |
| Амікацин (Amikin)                | Туберкульоз          | Нудота, блювота, нейром'язова блокада, нефротоксичність, ототоксичність, нейротоксичність, діарея                               | 15 мг/кг внутрим'язово, внутрішньовенно у декількох дозах, не перевищувати 1,5 г/добу |
| Канаміцин                        | Туберкульоз          | Як амікацин   | 7,5–15 мг/кг/добу   |

|                    |             |   |  |
|--------------------|-------------|---|--|
|                    |             |   | у декількох дозах внутрим'язово, внутрішньовенно |
| ПАСК натрієва сіль | Туберкульоз | Нудота, блювота, абдомінальний біль, діарея | 4 г перорально 3 рази/добу                       |

**Завдання 18.** Ознайомтесь з таблицею 10 і призначте протигрибкові ліки пацієнту:

- 1) кандидоз стравоходу;
- 2) лишай;
- 3) системні грибкові інфекції.

**Таблиця 10. Застосування, побічні ефекти та дозування протигрибкових ліків.**

| Ліки                  | Застосування   | Побічні ефекти  | Дозування  |
|-----------------------|--|---|--|
| Амфотерицин В         | Системні грибкові інфекції   | Головний біль, гіпотензія, лихоманка, озноб, нудота, блювота, діарея, порушення функції нирок, біль у суглобах і м'язах | 0.25 мг/кг/добу внутрішньовенно                                      |
| Флуконазол (Diflucan) | Орофарингеальний кандидоз, кандидоз стравоходу, кандидоз пихви, криптококовий менінгіт | Головний біль, нудота, блювота, діарея, висип на шкірі  | 50–400 мг/добу перорально, внутрішньовенно                           |
| Гризеофульвін         | Лишай  | Нудота, блювота, діарея, стоматит, головний біль, висип, уртикарний висип   | 125–500 мг/добу перорально   |
| Інтраконазол          | Грибкові інфекції; особливо кандидоз   | Нудота, блювота, діарея, висип, абдомінальний біль, набряк  | 200–400 мг/добу перорально, внутрішньовенно                          |
| Кетоконазол (Nizoral) | Грибкові інфекції  | Нудота, блювота, абдомінальний біль, головний біль, сверблячка  | 200 мг/добу перорально; може підвищуватися до 400 мг/добу перорально |

|          |                           |                                |                                  |
|----------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Ністатин | Орофарингеальний кандидоз | Висип, діарея, нудота, блювота | 500,000–1,000,000 ОД 3 рази/добу |
|----------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------|

**Завдання 19.** Ознайомтесь з таблицею 11 і призначте противірусні ліки пацієнту на інфекцію, збудником якої є:

- 1) Herpes simplex;
- 2) Вірус грипу А;
- 3) Вірусом гепатиту С;
- 4) Цитомегаловірус.

**Таблиця 11. Застосування, побічні ефекти та дозування противірусних ліків (неретровірусні).**

| Ліки                                    | Застосування                  | Побічні ефекти   | Дозування   |
|---|-------------------------------|--|---|
| <b>1. Ліки для герметичної інфекції</b> |                               |  |   |
| Ацикловір (Zovirax)                     | Herpes simplex, herpes zoster | Нудота, блювота, діарея, головний біль, запаморочення, апатія, висип, кристалурія, флебіт  | Перорально, 200 мг кожні 4 години; внутрішньовенно, 5–10 мг/кг кожні 8 годин; місцево кожні 3 години  |
| Фамцикловір (Famvir)                    | Herpes zoster, HSV тип 2      | Слабкість, лихоманка, нудота, блювота, діарея, синусит, закріп, головний біль              | Herpes zoster: 500 мг перорально кожні 8 годин 7 днів; HSV-2: 125 мг перорально 2 рази на добу 5 днів |
| Ганцикловір (Cymevene)                  | CMV                           | Гематологічні зміни, лихоманка, висип, анемія  | 5 мг/кг внутрішньовенно 2 рази/добу 14 днів   |
| Валацикловір (Valtrex)                  | HSV тип 2; herpes zoster      | Нудота, головний біль, запаморочення, діарея, блювота, анорексія                           | HSV - 2: 500 мг перорально 2 рази на добу 5 днів; herpes zoster: 1 г 3 рази/добу                      |
| <b>2. Ліки для грипу</b>                |                               |  |   |
| Амантадин                               | Вірус грипу А                 | Нудота, блювота, діарея, запаморочення, гіпотензія, погіршення зору, психоз, затримка сечі | 200 мг/добу перорально або 100 мг перорально 2 рази на добу; до 400 мг/добу                           |
| Римантадин                              | Вірус грипу А                 | Запаморочення, інсо-   | 100 мг/добу перо-   |

|                                       |   |   |  |
|---------------------------------------|---|---|--|
|                                       |   | мнія, нудота, анорексія   | рально два рази на добу                      |
| <b>3. Ліки для вірусного гепатиту</b> |   |   |  |
| Інтерферон альфа (Intron-A)           | Гепатит С                                   | Головний біль, астенія, міалгія   | 5000000-10000000 МЕ під шкіру 3 рази/тиждень |
| Ламівудин (Zeffix)                    | Гепатит С, ВІЛ (в комбінації з зидовудином) | Головний біль, астенія, нудота, діарея, агранулоцитоз, закладеність носу, кашель, лихоманка, висип, панкреатит, гепатомегалія | 150 мг перорально два рази на добу           |
| Пегінтерферон альфа-2А (Pegasys)      | Гепатит С                                   | Головний біль, астенія, нудота, діарея, дерматит  | 180 мкг під шкіру 1 раз/тиждень              |
| Пегінтерферон альфа-2В (Pegintron)    | Гепатит С                                   | Головний біль, астенія, нудота, діарея  | 180 мкг під шкіру 1 раз/тиждень              |
| <b>4. Інші противовірусні ліки</b>    |   |   |  |
| Рибавірин (Virazole)                  | Інфекції респіраторного тракту              | Погіршення функції легень, бактеріальна пневмонія, гіпотензія   | Призначається в аерозолі                     |

**Завдання 20.** Ознайомтесь з таблицею 12 і призначте противовірусні ліки пацієнту на ВІЛ-інфекцію.

**Таблиця 12. Застосування, побічні ефекти та дозування антиретровірусних ліків.**

| Ліки   | Застосування | Побічні ефекти   | Дозування  |
|--|--------------|--|--|
| <b>1. Нуклеозидні інгібітори реверсної транскриптази</b> |              |  |  |
| Зидовудин (Retrovir)                                     | ВІЛ інфекція | Астенія, слабкість, головний біль, анорексія, діарея, нудота, абдомінальний біль, запаморочення, інсомнія, анемія, агранулоцитоз | 100 мг кожні 4 години перорально; 1–2 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 години |
| Диданозин (Videx)  | ВІЛ інфекція | Головний біль, риніт, кашель, нудота, висип, блювота, анорексія, гепатотоксичність, панкреатит, периферична нейропатія           | 400 мг/добу  |

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| Ставудин<br>(Zerit)  | ВІЛ інфекція  | Головний біль, нудота, діарея, лихоманка, агранулоцитоз   | 40 мг перорально<br>2 рази/добу               |
| Ламівудин<br>(Zeffix)                                      | ВІЛ інфекція (в комбінації з зидовудином),<br>Гепатит С   | Головний біль, астения, нудота, діарея, агранулоцитоз, закладеність носу, кашель, лихоманка, висип, панкреатит, гепатомегалія | 150 мг перорально<br>два рази на<br>добу      |
| Абакавір<br>(Ziagen)                                       | ВІЛ інфекція  | Нудота, блювота, діарея, анорексія, порушення функції печінки   | 300 мг два рази<br>на добу                    |
| <b>2. Ненуклеозидні інгібітори реверсної транскриптази</b> |   |   |   |
| Невірапін<br>(Viramune)                                    | ВІЛ інфекція, в комбінації з іншими протівірусними ліками | Висип, лихоманка, головний біль, нудота, стоматит, порушення функції печінки, парестезія                                      | 200 мг перорально<br>2-4 рази на<br>добу      |
| Ефавіренз  | ВІЛ інфекція  | Еритема, сверблячка, запаморочення, слабкість, нудота, блювота  | 200–600 мг/добу<br>перорально                 |
| <b>3. Інгібітори протеази</b>                              |   |   |   |
| Індінавір<br>(Crixivan)                                    | ВІЛ інфекція  | Головний біль, нудота, блювота, діарея, гіпербілірубінемія, кашель, дизурія, акне   | 800 мг перорально<br>кожні 8 годин            |
| Ритонавір<br>(Norvir)                                      | ВІЛ інфекція  | Парестезія, нудота, блювота, діарея, анорексія, дизурія   | 600 мг перорально<br>два рази на<br>добу      |
| Нелфінавір<br>(Virasept)                                   | ВІЛ інфекція, в комбінації з іншими протівірусними ліками | Діарея, нудота, біль у ШКТ, висип, дерматит   | 750–1250 мг перорально<br>два рази на<br>добу |
| <b>4. Інгібітори синтезу</b>                               |   |   |   |
| Енфувірид  | ВІЛ інфекція  | Діарея, нудота, біль у ШКТ, висип   | 600 мг перорально<br>два рази на<br>добу      |

**Завдання 28.** Поясніть взаємодію зидовудину з цитостатичними ліками, ацикловіром, кларитроміцином.

### ***III. Навчальні задачі***

**Завдання 1.** У хворого Н. 40 р. випорожнення до 10 разів на добу, рясні, повторна блювота, спрага, знижений тургор шкіри, температура тіла – 37°C, тахікардія, олігоурія, короткочасні судоми литкових м'язів. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 2.** Хворий П. 30 р., захворів гостро: виникла гарячка, виражений головний біль, безсоння. Об'єктивно: набряклість і гіперемія обличчя, почервоніння очей, висип на перехідній складці кон'юнктиви нижньої повіки, енантема на слизовій оболонці м'якого піднебіння та язичка, статичний тремор. На шкірі тулуба, згинальних поверхнях кінцівок розеольозно-петехіальний висип, що нагадує “зоряне небо”. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз висипний тиф. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 3.** Хворий 32 років скаржиться на періодичні підвищення температури з ознобом, жаром та потом, біль в м'язах. Захворів 6 днів тому, коли підвищилась температура до 39°C, озноб, який продовжувався до двох годин з послідуочим жаром та потом, була блювота. Через 48 годин аналогічний стан повторився. На губах герпес, слизові дещо жовтушні. Збільшені печінка та селезінка. Був у відрядженні в Індії. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз малярія. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 4.** У хворого 30 років на рентгенограмі правої легені виявлена тінь 3x4 см з просвітленням у центрі та вогнищами біля неї. Захворів після переохолодження 1,5 місяця тому. Температура тіла - 37,3 °C, кашель, слабкість. В аналізі харкотиння – епітелій 3-4 в п/з, лейкоцити – 5-6 в п/з, МБТ – 1-2 в п/з. Який діагноз найбільш вірогідний? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 5.** Дитина 9 місяців захворіла гостро: гіпертермія 39,5°C, виражений неспокій. При огляді на 2 добу рясний плямисто-папульозний висип, поодинокі точкові геморагії на шкірі живота та сідниць. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз менінгококова інфекція. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 6.** Хвора, 27 років, звернулася за медичною допомогою з приводу кашлю, який не припиняється. Під час обстеження в поліклініці виявлено кавернозний туберкульоз у фазі інфільтрації,

МБТ+. Яке лікування з комбінацій протитуберкульозних препаратів слід призначити хворій? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 7.** Після видалення 8 зуба верхньої щелепи справа на другий день у пацієнта з'явилася загальна слабкість, підвищення температури до 38,3°C, зниження апетиту, припухлість обличчя справа, утруднене відкриття рота. Об'єктивно: Слизиста оболонка ясен набрякла, хвороблива, гіперемірована. Діагностовано гнійне ускладнення після видалення зуба. Призначте оптимальне лікування, обґрунтуйте його.

**Завдання 8.** Якому з перерахованих антибіотиків Ви віддасте перевагу при гнійно-септичному процесі, який локалізується в кістці нижньої щелепи (лінкоміцин, бензилпеніцилін, біцилін-3, гентаміцин або синтоміцин). Обґрунтуйте своє призначення з погляду здатності проникнення антибіотика в осередок ураження.

**Завдання 9.** Хворий 18 років скаржиться на появу хворобливої припухлості у лівій підщелепній області. 2 дні тому одержав садно шкіри щоки, на місці якої – гнійний струп. Сьогодні підсилюється біль і підвищилася температура тіла до 37,6°C, з'явилася сухість у роті. Об'єктивно: припухлість у лівій підщелепній області, шкіра над нею трохи напружена. Пальпується інфільтрат розміром 2x2 см, щільний, болючий при доторканні. Відкриття рота повне. Слизова оболонка навколо устя слинної протоки не змінена, слина прозора.

## Тема 6

# КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ОРГАНИ ТРАВЛЕННЯ.

### *І. Теоретичні питання*



1. Антациди: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
2. Ліки, які регулюють моторику ШКТ: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Інгібітори протонної помпи: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
5. Антидіарейні ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
6. Проносні ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
7. Засоби, які зменшують метеоризм: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
8. Пробіотики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
9. Принципи фармакотерапії виразкової хвороби.
10. Принципи фармакотерапії нудоти і блювота.
11. Принципи фармакотерапії виразкового коліту.
12. Принципи фармакотерапії хвороби Крона.

## ***II. Теоретичний матеріал***

### **1. Антациди**

Антациди – ліки, які зменшують кислотність шлункового вмісту за рахунок хімічної взаємодії з соляною кислотою в порожнині шлунку.

#### *1.1. Механізми дії*

Антациди спроможні абсорбувати пепсин, крім того, підвищення рН гальмує конвертацію пепсиногена в пепсин. Ці ліки мало впливають на нічну продукцію кислоти, навіть якщо їх призначають перед сном.

Антациди діляють на антациди, що всмоктуються (системні, розчинні) і не всмоктуються (несистемні, нерозчинні). До розчинних антацидів відносять натрія гідрокарбонат, до нерозчинний – кальція карбонат, магнія оксид, магнія гідроксид, магнія карбонат, алюмінію гідроксид, алюмінію фосфат.

### *1.2. Протипоказання, попередження і взаємодії*

Згідно сучасних рекомендацій застосування розчинних антацидів є небажаним. Нерозчинні антациди не повинні застосовуватися при порушенні функції нирок, хворобі Альцгеймера. Антациди, що містять алюміній, протипоказані під час вагітності.

Антациди впливають на всмоктування більшості ліків. Так, тетрацикліни з антацидами образують комплекси, які практично не всмоктуються. Підвищення рН шлунку веде до зниження всмоктування слабких кислот (дигоксин, фенітоїн, хлорпромазин, ізоніазид). Також антациди внаслідок збільшення рН сечі спроможні впливати на елімінацію деяких ліків (прискорення екскреції саліцилитів, гальмування екскреції амфетамінів).

Антациди зменшують всмоктування антагоністів  $H_2$ -гістамінових рецепторів, тому ці ліки повинні призначатися з інтервалом мінімум 2 години. Антациди зменшують всмоктування непрямих антикоагулянтів, деяких сульфаніламідів, саліцилатів, інгібіторів протонної помпи, фторхінолонів, макролідів, протигрибкових ліків, протипротозойних ліків, противірусних ліків, протитуберкульозних ліків, серцевих глікозидів, інгібіторів АПФ, протиепілептичних ліків, нейролептиків, НПЗЗ.

## 2. Ліки, які регулюють моторику ШКТ

Активний вплив на моторику ШКТ спроможні завдавати декілька груп ліків: прокінетики, проносні ліки, жовчогінні ліки, комбіновані ферментні препарати і деякі інші. Прокінетики (домперидон, метоклопрамід) мають лікувальний ефект при порушенні моторики ШКТ, переважно його верхніх відділів, а також центральний протиблювотний ефект.

### *2.1. Механізми дії*

Прокінетики є специфічними антагоністами дофамінових рецепторів. Вони пригнічують хеморецептори тригерної зони мозоку, зменшують чутливість вісцеральних нервів, що передають імпульси від пілоричного відділу шлунку і дванадцятипалої кишки до блювотного центру. Через гіпоталамус і парасимпатичні нерви впливають на тонус і моторику ШКТ. Метоклопрамід частково блокує серотонінові (5-НТ<sub>3</sub>) рецептори. Домперидон переважно має периферичну дію.

Ліки, що регулюють моторику ШКТ, попереджують печію, гикавку, аерофагію, відрижку, нудоту, блювоту, дискомфорт у епігастрії, шлунково-стравохідний рефлюкс. Вони підвищують тонус гладеньких м'язів шлунку та дванадцятипалої кишки шляхом послаблення сфінктеру воротара шлунку. Вони зменшують спазм сфінктеру Оді, нормалізують моторику жовчного міхура.

### *2.2. Протипоказання, попередження і взаємодії*

Прокінетики з групи дофамінових рецепторів протипоказані при кровотечі з ШКТ, перфорації шлунку або дванадцятипалої кишки, механічній непрохідності кишечника, епілепсії, хворобі Паркінсона та інших екстра пірамідних розладах, глаукомі, феохромоцитомі, пролактин-секретуючій пухлині гіпофізу, гіперпролактинемії, вагітності, лактації, у дітей до 1 року життя, при підвищеній чутливості до ліків цієї групи.

Метоклопрамід посилює всмоктування ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу, етанолу, діазепама, леводопи, ампіциліну, тетрацикліну, проранолола. Вони послаблюють всмоктування дигоксину. Нейролептики підвищують ризик виникнення екстра пірамідних розладів під впливом метоклопраміда. Антисекреторні ліки та антациди знижують біодоступність домперидона, а М-холінолітики – зменшують його вплив на евакуаторну функцію шлунку і перистальтику кишечника.

## 3. Блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів

Блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів – клас анти секреторних засобів, механізм яких заснован на конкурентному пригніченні рецепторів гістаміна парієтальними клітинами.

### *3.1. Механізми дії*

Мехізм дії блокаторів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів заснован на ліквідації ефекту гістаміна при конкуренції з ним на рівні H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів клітини. Блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецеп-

торів активують рецептори і викликають формування вторинних месенджерів.

### *3.2. Протипоказання, попередження і взаємодії*

Блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів протипоказані при відомій гіперчутливості до данної групи ліків, вагітності та лактації.

Вони застосовуються обережно у дітей до 12 років, при захворюваннях печінки і нирок. Хворим після 75 років необхідно корегувати дозу.

Взаємодії блокаторів  $H_2$ -гістамінових рецепторів описані з цілим рядом ліків:

- наркотичні анальгетики (пригнічення метаболізму, підвищення плазмових концентрацій);
- анксиолітики та снодійні (пригнічення метаболізму бензодіазепінів, підвищення плазмових концентрацій);
- антиаритмічні (підвищення плазмових концентрацій аміодарона, прокаїнаміда);
- макроліди (підвищення плазмових концентрацій еритроміцина з підвищенням ризику токсичності);
- нейролептики (може посилюватися дії клозапіну, хлорпромазину).

## 4. Інгібітори протонної помпи

Інгібітори протонної помпи клас антисекреторних ліків, які утворюють ковалентні зв'язки з молекулою  $(H^+,K^+)$ -АТФази парієтальної клітини, що приводить до призупинення переносу йонів гідрогену у просвіт залоз шлунку. Інгібітори протонної помпи мають самий потужний анти секреторний ефект.

### *4.1. Механізми дії*

Інгібітори протонної помпи накопичуються в кислому середовищі секреторних каналців парієтальних клітин, де вони перетворюються в кативну форму і утворюють ковалентні зв'язки з молекулою  $(H^+,K^+)$ -АТФази парієтальної клітини

### *4.2. Протипоказання, попередження і взаємодії*

Інгібітори протонної помпи протипоказані при вагітності, гіперчутливості до цього класу ліків, лактації, дітям до 14 років.

Взаємодії інгібітори протонної помпи описані з цілим рядом ліків:

- кетоконазол, інтраконазол (зменшення всмоктування протигрибкових ліків);

- фенітоїн (підвищення концентрації в крові та посилення ефектів фенітоїна під впливом омепразола);
- пероральні антикоагулянти (підвищення концентрації в крові та посилення ефектів антикоагулянтів під впливом омепразола);
- діазепам (пригнічення метаболізму діазепаму під впливом омепразола);
- дигоксин (можливо підвищення концентрації дигоксину в плазмі крові);
- пероральні контрацептиви, теофілін (можливо прискорення метаболізму під впливом лансопразола).

### *III. Самостійна робота*

**Завдання 1.** Ознайомтесь з таблицею 1 і призначте інгібітори протонної помпи пацієнту з:

- 1) виразкою дванадцятипалої кишки;
- 2) ерозивним езофагітом;
- 3) гастроезофагальним рефлюксом;
- 4) гіперсекреторними станами.

**Завдання 2.** Поясніть взаємодію омепразолу з іншими ліками:

- 3) кларитроміцин;
- 4) варфарин;
- 5) бензодіазепіни;
- 6) фенітоїн.

**Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування інгібіторів протонної помпи.**

| Ліки                 | Застосування  | Дозування  |
|----------------------|---|--|
| Омепразол            | Виразкова хвороба, ерозивний езофагіт, гастроезофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) | 20–40 мг/добу перорально; 60 мг/добу до 120 мг 2 рази/добу                       |
| Лансопразол          | Як омепразол  | 15–30 мг/добу перорально   |
| Езомепразол (Nexium) | Як омепразол  | 20–40 мг/добу перорально   |
| Пантопразол          | Як омепразол  | 40 - 120 мг/добу перорально; внутрішньовенно 80 мг; максимальна доза 240 мг/добу |
| Рабепразол           | Як омепразол  | 2–60 мг/добу   |

**Завдання 3.** Ознайомтесь з таблицею 2 і призначте антациди пацієнту з:

- 1) виразкою дванадцятипалої кишки;
- 2) ерозивним езофагітом.

**Завдання 4.** Поясніть взаємодію антацидів з іншими ліками:

- 1) дигоксин, фенітоїн, хлорпромазин, ізоніазид;
- 2) тетрациклін;
- 3) саліцилити.

**Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування антацидів.**

| Ліки                           | Застосування                                      | Дозування  |
|--------------------------------|---|--|
| <b>1. Сполуки алюмінію</b>     |   |  |
| Алюмінію фосфат (Phosphalugel) | Ерозивний езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки | Суспензія: 5–15 мл між їжею та на ніч перорально |
| <b>2. Сполуки кальцію</b>      |   |  |
| Кальцію карбонат (Vitalcalcin) | Ерозивний езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки | 0.5–12 г перорально за потребою                  |
| <b>3. Комбіновані ліки</b>     |   |  |
| Maalox                         | Ерозивний езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки | Суспензія: 5–15 мл між їжею та на ніч перорально |

**Завдання 5.** Ознайомтесь з таблицею 3 і призначте блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів пацієнту з:

- 1) виразкою дванадцятипалої кишки;
- 2) ерозивним езофагітом.

**Завдання 6.** Поясніть взаємодію блокаторів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів з іншими ліками:

- 1) антациди, метоклопрамід;
- 2) лужні ліки, антиметаболіти;
- 3) пероральні антикоагулянти, фенітоїн, лідокаїн, теофілін.

**Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування блокаторів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів.**

| Ліки      | Застосування                          | Дозування  |
|-----------|---------------------------------------|--|
| Ранітидин | Ерозивний езофагіт, виразкова хвороба | 150 мг перорально 2 рази на добу або 300 мг перорально на ніч; 50 мг 3-4 рази на добу внутрим'язово, внутрішньовенно |
| Фамотидин | Ерозивний езофагіт, виразкова хвороба | 20–40 мг перорально, внутрішньовенно в одній дозі або два рази на добу   |

**Завдання 7.** Ознайомтесь з таблицею 4 і призначте ліки, які регулюють моторику ШКТ, при нудоті, блювоті.

**Завдання 8.** Поясніть взаємодію метоклопраміду з іншими ліками:

- 1) антихолінергічні ліки або наркотичні анальгетики;
- 2) дигоксин;
- 3) ацетамінофен, тетрацикліни, леводопа;
- 4) інсулін.

**Таблиця 4. Застосування, побічні ефекти та дозування ліків, які регулюють моторику ШКТ.**

| Ліки                    | Застосування    | Дозування                       |
|-------------------------|-----------------|---------------------------------|
| Метоклопрамід (Cerucal) | Нудота, блювота | 10–15 мг перорально             |
| Домперидон (Motilium)   | Нудота, блювота | 10 мг перорально кожні 8 годин. |

**Завдання 9.** Ознайомтесь з таблицею 5, призначте антидіарейні ліки хворому на:

- 3) виразку дванадцятипалої кишки;
- 4) ерозивний езофагіт.

**Завдання 10.** Поясніть взаємодію лопераміду з іншими ліками:

- 1) алкоголь, блокатори гістамінових рецепторів, наркотики, седативні засоби, гіпнотики;
- 2) антидепресанти, блокатори гістамінових рецепторів;
- 3) інгібітори MAO.

**Таблиця 5. Застосування, побічні ефекти та дозування антидіарейних ліків.**

| Ліки                  | Застосування | Дозування   |
|-----------------------|--------------|---|
| Лоперамід (Imodium A) | Діарея       | Початкова доза 4 мг перорально, потім по 2 мг після кожної дефекації (не більше 16 мг/добу) |

**Завдання 11.** Ознайомтесь з таблицею 6, призначте проносні засоби пацієнту з закрепамми.

**Завдання 12.** Поясніть взаємодії бісакодилу з молоком, антацидами, блокаторами H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів, інгібіторами протонної помпи.

**Таблиця 6. Застосування, побічні ефекти та дозування проносних засобів.**

| Ліки  | Застосування | Дозування  |
|---|--------------|--|
| <b>1. Сольові проносні засоби</b>                   |              |  |
| Препарати магнію (Milk of Magnesia)                 | Закріп       | 1-2 пакетика на добу.  |
| <b>2. Подразнюючі та стимулюючі проносні засоби</b> |              |  |
|   | Закріп       | Таблетки: 10–15 мг на добу per os<br>Супозиторії: 10 мг один раз на добу |
| <b>3. Емульгатори</b>                               |              |  |
| Мінеральна олія (Milkinol)                          | Закріп       | 15–45 мл перорально  |
| <b>4. Гіперосмотичні проносні засоби</b>            |              |  |
| Гліцерин  | Закріп       | Супозиторії: вставити 1 супозиторій в пряму кишку на 15 хв               |
| Лактулоза (Duphalac)                                | Закріп       | 10–60 мл/добу перорально   |

**Завдання 13.** Ознайомтесь з таблицею 7, призначте лікування хворому на виразкову хворобу шлунку.

**Таблиця 7. Ліки, що застосовуються в лікуванні виразкової хвороби шлунку.**

| Група ліків   | Приклади    | Дози                   |
|---|-------------|------------------------|
| <b>1. Ліки, які пригнічують кислотність в шлунку</b>  |             |                        |
| Антациди  | Маалокс     | 1-2 таблетки після їжі |
| Антагоністи H <sub>2</sub> гістамінових рецепторів    | Ранітидин   | 300 мг 2 рази на добу  |
|   | Фамотидин   | 40 мг 1-2 рази на добу |
| Інгібітори протонної помпи                            | Омепразол   | 20 мг/добу             |
|   | Лансопразол | 30 мг/добу             |
|   | Рабепразол  | 20 мг/добу             |
|   | Пантопразол | 40 мг/добу             |
|   | Езомепразол | 20 мг/добу             |
| <b>2. Ліки, які захищають слизову оболонку шлунку</b> |             |                        |
| Сукральфат  | Сукральфат  | 1 г 4 рази на добу     |



|                              |                   |                                     |
|------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| Аналоги простагландину       | Мізопростол       | 200 мкг 4 рази на добу              |
| Сполуки, що містять віс-мунт | Вісмута субцитрат | Дивись: антихелікобак-терна терапія |

**Завдання 14.** Ознайомтесь з таблицею 8, призначте антихелікобактерне лікування хворому на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.

**Таблиця 8. Антихелікобактерна терапія**

| <i>Ліки</i>  | <i>Дози</i>   |
|--|---|
| <b>Трійна терапія</b>  |   |
| 1. Вісмута субцитрат +<br>Метронідозал +<br>Тетрациклін  | 2 таблетки 4 рази/добу<br>250 мг 4 рази/добу<br>500 мг 4 рази/добу  |
| 2. Ранітидин (або вісмута субци-<br>трат) +<br>Тетрациклін +<br>Кларитроміцин або метронідозал | 400 мг 2 рази/добу<br>500 мг 2 рази/добу<br>500 мг 2 рази/добу  |
| 3. Омепразол (або ланзопразол) +<br>Кларитроміцин +<br>Метронідозал +<br>Амоксицилін           | 20 мг 2 рази/добу (30 2 рази/добу)<br>250 або 500 мг 2 рази/добу<br>500 мг 2 рази/добу<br>1 г 2 рази/добу |
| <b>Квадротерапія</b>   |   |
| Омепразол (або ланзопразол) +<br>Вісмута субцитрат +<br>Метронідозал +<br>Тетрациклін          | 20 мг (30 мг) на добу<br>2 таблетки 4 рази на добу<br>250 мг<br>500 мг 4 рази на добу                     |

**Завдання 15.** Ознайомтесь з таблицею 9, призначте ферменти травлення пацієнту з нудотою і блювотою.

**Таблиця 9. Фармакотерапія нудоти і блювоти.**

| <b>Лікування</b>    | <b>Механізми</b>         | <b>Приклади</b>  | <b>Клінічні призначення</b>                 |
|---------------------|--------------------------|------------------|---|
| Проти блювотні ліки | Антигістамінергічні ліки | Диметилгідри-нат | Нудота руху, захворювання внутрішнього вуха |
|                     | Антихолінергічні ліки    | Скополамін       | Нудота руху, захворювання внутрішнього вуха |

|             |   |                                |  |
|-------------|---|--------------------------------|--|
|             | Антагоністи 5-НТ <sub>3</sub> серотонинових рецепторів          | Ондасетрон, гранісетрон        | Блювата після хірургічного втручання, хіміотерапії, променевої терапії |
|             | Трициклічні антидепресанти                                      | Амітриптилін, нортриптилін     | Функціональна нудота   |
| Прокінетики | Агоністи 5-НТ <sub>4</sub> рецепторів                           | Цизаприд                       | Функціональна диспепсія, гастроєзофагальний рефлюкс                    |
|             | Агоністи 5-НТ <sub>4</sub> рецепторів і антидопамінергічні ліки | Метоклопрамід                  | Функціональна диспепсія  |
|             | Агоністи мотіліну   | Еритроміцин                    | Парез шлунку   |
|             | Периферичні антидопамінергічні ліки                             | Домперидон                     | Функціональна диспепсія, парез шлунку                                  |
|             | Аналоги соматостатину   | Октреотид                      | Псевдообструкція кишківнику  |
| Інші ліки   | Бензодіазепіни  | Лоразепам                      | Нудота і блювота під час хіміотерапії                                  |
|             | Глюкокортикоїди   | Метилпреднізолон, дексаметазон | Нудота і блювота під час хіміотерапії                                  |
|             | Канабіоїди  | Тетрагідроканабінол            | Нудота і блювота під час хіміотерапії                                  |

**Завдання 16.** Ознайомтесь з таблицею 10, призначте ферменти травлення пацієнту з виразковим колітом в активній фазі.

**Таблиця 10. Фармакотерапія виразкового коліту в активній фазі.**

|                 | Легкий перебіг                                    | Перебіг середньої тяжкості  | Тяжкий перебіг  | Фульмінантна форма              |
|-----------------|---|---|---|---------------------------------|
| Дистальна форма | 5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клізма | 5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клізма<br>Глікокортиїди в клізмі<br>Перорально глюкокортикоїди | 5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клізма<br>Глікокортиїди в клізмі<br>Перорально або внутрішньовенно глюкокортикоїди | Внутрішньовенно глюкокортикоїди |

|                     |   |   |   |                                 |
|---------------------|---|---|---|---------------------------------|
| Розповсюджена форма | 5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клизма | 5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клизма<br>Глікокортиїди в клизмі<br>Перорально або внутрішньовенно глюкокортикоїди | 5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клизма<br>Глікокортиїди в клизмі<br>Перорально або внутрішньовенно глюкокортикоїди | Внутрішньовенно глюкокортикоїди |
|---------------------|---|---|---|---------------------------------|

**Завдання 17.** Ознайомтесь з таблицею 11, призначте підтримуюче лікування пацієнту на виразковий коліт.

**Таблиця 11. Підтримуюче лікування виразкового коліту в активній фазі.**

| Види коліту          | Ліки  |
|----------------------|---|
| Дистальний коліт     | 5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клизма<br>6-меркаптопурин або азатіоприн |
| Розповсюджений коліт | 5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клизма<br>6-меркаптопурин або азатіоприн |

**Завдання 18.** Ознайомтесь з таблицею 12, призначте підтримуюче лікування пацієнта на хворобу Крона в активній фазі.

**Таблиця 12. Підтримуюче лікування хвороби Крона в активній фазі.**

| Легкий перебіг і перебіг середньої тяжкості   | Тяжкий перебіг   | Перианальні ускладнення, фістули              |
|---|--|---|
| 5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клизма   | 5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клизма  | Метронідозал і/або ципрофлоксацин             |
| Метронідозал і/або Ципрофлоксацин<br>Перорально глюкокортикоїди<br>Інфліксимаб<br>Будезонід | Метронідозал і/або ципрофлоксацин<br>Перорально або внутрішньовенно глюкокортикоїди<br>Інфліксимаб | Азатіоприн або 6-меркаптопурин<br>Інфліксимаб |

**Завдання 23.** Ознайомтесь з таблицею 12, призначте підтримуюче лікування пацієнта на хворобу Крона.

**Таблиця 15. Підтримуюче лікування хвороби Крона**

| Запалення   | Перианальні ускладнення, фістули              |
|---|---|
| 5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клизма | Метронідозал and/або ципрофлоксацин           |
| Азатиоприн або 6-меркаптопурин<br>Інфліксимаб     | Азатиоприн або 6-меркаптопурин<br>Інфліксимаб |

### *VI. Навчальні задачі*

**Завдання 1.** Хворий М., 42 років скаржиться на болі в епігастральній ділянці через 2,5-2 години після їжі, що вщухають після їжі, печію, гикавку кислим. Болі при пальпації у пілородуоденальній зоні. При ендоскопії виявлена виразка цибулини 12 п. кишки. Яке обстеження і комплексну терапію необхідно призначити хворому.

**Завдання 2.** Хворий К., 52 років, скаржиться на слабкість, запаморочення, серцебиття. Занедужав гостро (був раптовий позив на стілець). Упродовж достатньо довгого часу страждає на печію після вживання їжі, іноді вночі, відмічає “голодні болі”. Об’єктивно: шкіра бліда. Тони серця ослаблені, пульс 110 за хвилину, слабкого наповнення, АТ - 90/60 мм рт.ст. Язик чистий, сухуватий. Живіт м'який, нерізка болісність у надчеревній ділянці, дьогтьоподібний рідкий кал. Нв - 80 г/л. Яка найбільш можлива причина кровотечі в даного хворого? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 3.** Хвора 38 років скаржиться на періодичну субферильну температуру, загальну слабкість, тупій біль у правій половині живота та навколо пупка, чергування закрепів із проносами кашоподібним стільцем до 3-4 разів з незначною домішкою крові. Якій попередній діагноз та необхідне обстеження? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 4.** У 33-х літнього чоловіка 3 тижні тому виявлений гострий гепатит В. Збільшилась жовтяниця, з’явилась втрата свідомості: хворого перевели у реанімаційне відділення. Діагноз: печінкова

недостатність. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 5.** Хворій, 20 років, яка перебуває на лікуванні та обстеженні в гастроентерологічному відділенні, встановлено діагноз гепатиту. Яка група препаратів входить до базисної терапії хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 6.** У хворого на виразкову хворобу шлунку, який одержує ранітидин по 150 мг 2 рази на добу з позитивним ефектом при обстеженні виявлено хронічну ниркову недостатність (клірене креатинину менш за 50 мл на хвилину).

1. Ранітидин належить до групи:

- А. М-холіноблокаторів;
- Б. H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів;
- В. антацидів;
- Г. блокаторів протонного насосу;

2. Ранітидин виводиться з організму в незмінному вигляді через нирки. Яка тактика найбільш доцільна у хворого з нирковою недостатністю?:

- А. відмінити ранітидин, призначити циметидин;
- Б. ранітидин не відмінити, призначити діуретик;
- В. відмінити ранітидин и призначити антациди;
- Г. зменшити дозу ранітидину в 2 рази;

3. Для прискорення загоєння виразки до комплексу лікування включили денол (вісмуту субцитрат). Який механізм дії денолу?

- А. утворення альбумінатної захисної плівки;
- Б. блокада H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів;
- В. нейтралізація соляної кислоти;
- Г. блокада М-холінорецепторів;

**Завдання 7.** Жінка. 48 років, скаржиться на біль та важкість у правому підребер'ї, відрижку повітрям, нудоту, понос після вживання смаженої, жирної їжі, копченостей. При обстеженні діагностовано жовчекам'яну хворобу, калькульозний холецистит, вторинний хронічний панкреатит. Тактика подальшого лікування?

**Завдання 8.** Хвора Н., 47 років, звернулася до клініки зі скаргами на біль в епігастрії через 1,5-2 години після їжі, який усувається прийомом спазмолітиків, печію, відрижку кислим. ФГДС: виразка цибулини 12 п. кишки; уреазний тест”+++”. Діагноз: Виразкова

хвороба 12 п. кишки, гелікобактер пілорі –асоційована, загострення. Який склад комплексної терапії в даному випадку.

## Тема 11

# ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ВИДИ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЛІКІВ, УСКЛАДНЕННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ.

### *I. Теоретичні питання*

1. Види взаємодії ліків: фармацевтична, фармакокінетична, фармакодинамічна.
2. Види побічної дії ліків.
3. Методи контролю ефективності та безпеки застосування різних лікарських засобів.

### *II. Теоретичний матеріал*

#### 2.1. Взаємодія ліків

**Взаємодія лікарських речовин (ЛР)** – процес, при якому одночасне застосування двох і більше ЛР дає ефект, що відрізняється від такого кожного з них окремо. ЛР, що викликає взаємодію, називають такою, що провокує, або препаратом-індуктором, а ЛР, дія якої змінюється – об'єктом взаємодії. Іноді при взаємодії можуть змінюватися ефекти обох ЛР.

Найчастіше індукторами стають ЛР, що активно зв'язуються з білками плазми і витісняють інші ЛР з комплексу з цими білками. Об'єктом взаємодії, як правило, стають ЛР, у яких висока залежність ефекту від дози, і навіть незначне її варіювання супроводжується істотною зміною терапевтичного ефекту, а також ЛР з вузьким терапевтичним інтервалом (виражається відношенням мінімальної токсичної концентрації в плазмі до мінімальної ефективної).

#### Види взаємодій лікарських речовин

##### **1. Фармакологічна взаємодія**

- Фармакокінетична взаємодія між ліками виникає при **всмоктуванні, транспорті, біотрансформації і виведенні** їх з організму; результатом даного виду взаємодії є зміна концентрації ЛР, необхідної для специфічної дії на рецептори в чутливих органах і тканинах ("органах-мішенях").

- Фармакокінетична взаємодія виникає при відсутності змін біодоступності і концентрації ЛР в плазмі. Взаємодія ЛР може приводити до зменшення або повного усунення ефекту – антагонізму або до посилення дії – синергізму. Розрізняють наступні види синергізму:
  - Адиція (лат. *additio* збільшення) – вид синергізму, при якому ефект ЛР, які вживаються одночасно є меншим від їх суми, але більшим, ніж ефект кожної з них зокрема.
  - Сумація (лат. *summa* загальна кількість) – вид синергізму, при якому дія ЛР, які вживаються одночасно дорівнює простій сумі ефектів кожної.
  - Потенціювання (лат. *potentia* сила) – вид синергізму, при якому дія комбінації ЛР перевищує суму їх ефектів при роздільному застосуванні.
- Хімічна і фізико-хімічна взаємодія ліків виникає в порожнинах і середовищах організму (найчастіше при передозуванні або отруєнні лікарськими засобами; наприклад, протамін сульфат зв'язує гепарин; унітіол – серцеві глікозиди, важкі метали; пеніциламін утворює комплекси з іонами кальцію, міді, ртуті, свинцю, заліза; активоване вугілля сорбує алколоїди, іони важких металів, перешкоджаючи їх всмоктуванню тощо).
- Фармацевтична взаємодія виникає в процесі виготовлення і/або зберігання ЛР, а також при змішуванні їх в одній місткості (наприклад, в шприці).

## 2.2. Побічні дії ліків

Бажання людства позбавитися страждань і мрія про продовження життя примушує шукати ліки з лікувальними і мінімальними небажаними (побічними) ефектами. Фармакологічний ефект ЛЗ, бажаний з терапевтичної точки зору називають головним (терапевтичним) ефектом.

**Побічна дія (ефект)** – небажаний з терапевтичної точки зору фармакологічний ефект ЛЗ, що спостерігається при використанні ЛЗ в дозах, рекомендованих для медичного застосування.

**Побічна реакція** – небажана для здоров'я людини небезпечна реакція при умові, якщо не може бути виключений причино-



наслідковий зв'язок між цією реакцією і застосуванням лікарського засобу.

**Серйозна побічна реакції** – люба небезпечна для життя побічна реакція при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), що приводить до госпіталізації при збільшенні строку госпіталізації, смерті пацієнта, є наслідком аномалії розвитку плоду.

**Непередбачена побічна реакція** – побічна реакція, характер і ступень якої не співпадає з інформацією про лікарський засіб у інструкції для медичного застосування.

Класифікація небажаних побічних реакцій ліків

- 1) Тип А (побічні реакції, що залежать від дози)
  - Надмірний терапевтичний ефект
  - Фармакологічна побічна реакція
  - Токсична побічна реакція
  - Вторинний ефект
- 2) Тип В (побічні реакції, що не залежать від дози)
  - Імуноалергічні
  - Невідомого походження
- 3) Тип С (побічні реакції внаслідок тривалої терапії)
  - Толерантність
  - Залежність
  - Синдром відміни
  - Кумулятивний ефект
  - Ефект пригнічення синтезу ендогенний гормонів
- 4) Тип D (пізні побічні реакції)
  - Мутагенність
  - Канцерогенність
  - Тератогенність

Величину концентрації ЛЗ, яка викликає ефект, рівний 50% від максимального, визначають як **мінімальну терапевтичну концентрацію ЛЗ**.

Величину концентрації ЛЗ, яка викликає появу перших ознак токсичної дії, визначають як **мінімальну концентрацію, що переноситься**.

Інтервал між мінімальною терапевтичною концентрацією і мінімальною переносною концентрацією називають **терапевтичним діапазоном (терапевтичне вікно, коридор безпеки)**.

Відношення величини мінімальної концентрації, що перено-

ситься, до величини мінімальної терапевтичної концентрації визначають як **терапевтичну широту ЛЗ**.

Середнє значення терапевтичної широти визначають як **середню терапевтичну концентрацію ЛЗ**.

## *II. Самостійна робота*

**Завдання 1.** Ознайомтесь з таблицею 1, поясніть взаємодію ліків з індукторами метаболізму. Проаналізуйте можливі зміни фармакологічних ефектів при цих взаємодіях.

**Таблиця 1. Найбільш поширені індуктори та їх субстрати.**

| Індуктори     | Субстрати індукторів   |
|---------------|--|
| Гризеофульвін | Варфарин   |
| Барбітурати   | Барбітурати, хлорамфенікол, хлорпромазин, кумаринові антикоагулянти, дігітоксин, естрадіол, фенітоїн, тестостерон          |
| Фенілбутазон  | Дігітоксин   |
| Фенітоїн      | Дексаметазон, дігітоксин, теофілін   |
| Рифампіцин    | Кумаринові антикоагулянти, дігітоксин, глюкокортикоїди, метадон, метопролол, оральні контрацептиви, преднізон, пропранолол |

**Завдання 2.** Ознайомтесь з таблицею 2, поясніть взаємодію ліків з інгібіторами метаболізму. Проаналізуйте можливі зміни фармакологічних ефектів при цих взаємодіях.

**Таблиця 2. Найбільш поширені інгібітори та їх субстрати.**

| Ферменти | Субстрати   | Інгібітори  |
|----------|---|---|
| CYP3A    | Антагоністи кальцію; антиаритміки (лідокаїн, мексилетин); інгібітори НМГ-CoA редуктази; циклоспорин, такролімус; індинавір, ритонавір | Аміодарон; кетоконазол; інтраконазол; еритроміцин, кларитроміцин; ритонавір |
| CYP2D6   | Тимолол, метопролол, ка-  | Трициклічні антиде-   |

|                             |   |  |
|-----------------------------|---|--|
|                             | рведилол; кодеїн; про-пафенон, трициклічні антидепресанти; флуоксетин, пароксетин | пресанти; флуоксетин, пароксетин                             |
| CYP2C9                      | Варфарин; фенітоїн; гліпізид; лозартан  | Аміодарон; флуконазол; фенітоїн                              |
| CYP2C19                     | Омепразол; фенітоїн   |  |
| Тіопурин S-метилтрансфераза | 6-Меркаптопурин, азатиоприн   |  |
| N-ацетилтрансфераза         | Ізоніазид; прокаїнамід; деякі сульфаніламід                                       |  |
| UGT1A1                      | Іринотекан  |  |
| P-глікопротеїн              | Дигоксин; інгібітори протеази; багато субстратів CYP3A                            | Аміодарон; верапаміл; циклоспорин; інтраконазол; еритроміцин |

**Завдання 3.** Ознайомтесь з таблицею 3, поясніть механізми фармакокінетичної взаємодії ліків. Проаналізуйте можливі зміни фармакологічних ефектів внаслідок цих взаємодій.

**Таблиця 3. Ліки з високим ризиком розвитку фармакокінетичних взаємодій.**

| Ліки  | Механізм дії                   | Приклади  |
|---|--------------------------------|---|
| Антациди; секвестр анти жовчних кислот                              | Зниження абсорбції             | Антациди/тетрацикліни; холестіамін/дигоксин                                 |
| Інгібітори протонної помпи; блокатори H <sub>2</sub> -рецепторів    | Змінення рН у шлунку           | Зниження абсорбції кетоконазола   |
| Рифампіцин; карбамазепін; барбітурати; фенітоїн; звіробій звичайний | Індукція метаболізма в печінці | Зниження концентрації і ефективності ліків: варфарин; циклоспорин; лозартан |
| Трициклічні антидепресанти; флуоксетин                              | Інгібітори CYP2D6              | Посилення ефектів β-блокаторів; послаблення ефектів кодеїна                 |
| Циметидин   | Інгібітор бага-                | Підвищення концентрації і ефек-   |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | тьох ферментів СУР                                 | тивності ліків: варфарин; теофілін; фенітоїн   |
| Кетоконазол, інтраконазол; еритроміцин, кларитроміцин; антагоністи кальцію; ритонавір | Інгібітори СУР3А                                   | Підвищення концентрації і токсичності ліків: статини; циклоспорин<br>Підвищення концентрації і ефективності індинавіра (з ритонавіром)<br>Зниження клиренса і необхідної дози ліків: циклоспорин (з антагоністами кальцію) |
| Алопуринол  | Інгібітор ксантиноксидази                          | Підвищення токсичності азатиоприна та 6-меркаптопурина   |
| Аміодарон   | Інгібітор багатьох ферментів СУР і Р-глікопротеїна | Зниження клиренса (риск токсичності) ліків: варфарин; дигоксин   |
| Гемфіброзил (та інші фібрати)   | Інгібітори СУР3А                                   | Рабдоміоліз при призначення з деякими інгібіторами НМГ-СоА редуктази   |
| Аміодарон; верапаміл; циклоспорин; інтраконазол; еритроміцин                          | Інгібітори Р-глікопротеїна                         | Ризик токсичності дигоксина  |
| Фенілбутазон, саліцилити  | Пригнічення каналцевого транспорту у нирках        | Саліцилити → підвищення ризику токсичності метотрексата  |

**Завдання 4.** Ознайомтесь з таблицею 4, поясніть механізми взаємодії ліків. Проаналізуйте можливі зміни фармакологічних ефектів внаслідок цих взаємодій.

**Таблиця 4. Ліки з високим ризиком розвитку взаємодій.**

| Взаємодіючі ліки                  | Ознаки та механізми взаємодії   |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| β-Адреноблокатори + тіамін        | Порушення дії на судини         |
| Атропіну сульфат + інгібітори MAO | Тахікардія                      |
| Анальгін + саліцилати             | Суміші, що відволожуються       |
| Адреналін + серцеві глікозиди     | Послаблення дії при СН, аритмії |
| α-Адреноблокатори (фентоламін) +  | Прямий антагонізм               |

|   |  |
|---|--|
| адреноміметики (норадреналін)                                       |  |
| Вікасол + саліцилати (в дозі до 3 мг/кг)                            | Антагоністи за дією  |
| Вікасол + сульфаніламід   | Зменшення зсілості крові   |
| Вітамін В <sub>6</sub> + вітамін В <sub>12</sub>                    | Руйнування вітаміну В <sub>6</sub> , накопичення кобальту                              |
| Вітамін С + вітамін В <sub>12</sub>                                 | Руйнування вітамінів   |
| Гепарин + неоміцину сульфат   | Зниження антикоагулянтного ефекту  |
| Адреноміметики + аміназин, хінідину гідрохлорид                     | Послаблення судинозвужувальної дії адреноміметика, можливий колапс                     |
| Дибазол + саліцилати  | Утворення осаду  |
| Адреноміметики (норадреналін, мезатон) + трициклічні антидепресанти | Збільшення токсичності та збудження центральної нервової системи                       |
| Адреноміметики (норадреналін, мезатон) + фуразолідон                | Гіпертонічний криз внаслідок швидкого вивільнення норадреналіну з депо                 |
| Вітамін В <sub>6</sub> + кокарбоксілаза                             | Продукти гідролізу кокарбоксілази підсилюють алергічні реакції, викликані піридоксином |

**Завдання 5.** Ознайомтеся з таблицею 5, поясніть механізми несумісності ліків. Проаналізуйте зміни фармакологічних ефектів внаслідок цих взаємодій.

**Таблиця 5. Несумісність ліків.**

| <b>Взаємодіючі ліки</b>                                      | <b>Симптоми несумісності</b>  |
|--|---|
| Аміноглікозиди + тетрациклін                                 | Зниження хіміотерапевтичного ефекту, можливий розвиток жирової інфільтрації печінки та дисбактеріозу                                  |
| Пероральні антибактеріальні засоби + бактеріальні пробіотики | Зниження дії пробіотиків  |
| Кислота аскорбінова + ціанокобаламін (в одному шприці)       | Руйнування та порушення обміну вітамінів  |
| Аспірин + дикумарин  | Різде зниження осілості крові, небезпека кровотечі  |
| Тетрациклін + дикумарин                                      | Різде зниження осілості крові, небезпека кровотечі  |
| Піридоксину гідрохлорид + тіаміну бромід                     | Посилення алергічних реакцій; не можна вводити в одному шприці через руйнування вітамінів, рекомендується вводити в різні години доби |

| <b>Взаємодіючі ліки</b>                            | <b>Симптоми несумісності</b>         |
|--|--------------------------------------|
| Піридоксину гідрохлорид + статеві гормони, інсулін | Підсилення дії гормонів              |
| Протисудомні                                       | Фенобарбітал                         |
| Нейролептики                                       | Дроперидол                           |
| Транквілізатори                                    | Феназепам, діазепам                  |
| Ноотропи   | Церебролізин, пірацетам              |
| Амінокислоти                                       | Метіонін                             |
| Тромболітики                                       | Фібринолізин, стрептодеказа, пеліаза |

**Завдання 6.** Заповніть таблицю 6.

**Таблиця 6. Клінічні види побічної дії лікарських засобів.**

| <b>Види побічної дії ліків</b>  | <b>Залежність від дози</b> | <b>Залежність від тривалості застосування</b> | <b>Легко передбачувані</b> | <b>Важко передбачувані</b> |
|---|----------------------------|---|----------------------------|----------------------------|
| 1. Фармакодинамічні<br>2. Токсичні<br>3. Алергічні<br>4. Синдром “відміни”<br>5. Мутагенні, тератогенні, ембріотоксичні<br>6. Ідіосинкразія<br>7. Медикаментозна залежність<br>8. Вторинні побічні ефекти: <ul style="list-style-type: none"> <li>• дисбактеріоз</li> <li>• кандидамікоз</li> </ul> 9. Синдром “обкрадування” |                            |   |                            |                            |

**Завдання 7.** Заповніть таблицю 7.

**Таблиця 7. Механізми і приклади можливої взаємодії ліків.**

| <b>Вид взаємодії</b>  | <b>Механізм розвитку</b> | <b>Приклади</b> |
|---|--------------------------|-----------------|
| 1. Фармацевтична  |                          |                 |
| 2. Фармакокінетична на рівні: <ul style="list-style-type: none"> <li>• абсорбції</li> <li>• розподілу</li> <li>• зв'язування з білками</li> </ul> |                          |                 |

|  |  |  |
|--|--|--|
| крові і тканинами<br>• біотрансформації<br>• виведення із сечею і жовчю  |  |  |
| 3. Фармакодинамічна на рівні:<br>• конкуренції за рецептори<br>• впливу на медіатори<br>• зміни чутливості рецепторів. |  |  |

### *III. Навчальні задачі*

**Завдання 1.** Хвора 39 років відмічає погіршення самопочуття, головний біль, біль у м'язах і суглобах, болючу висипку на шкірі, яка розвинулась через 8 годин після ін'єкцій пеніциліну та анальгіну з приводу гострого отиту. Об'єктивно: Загальний стан хворої важкий, температура тіла - 39,2°C. Шкірні покриви різко гіперемовані, на тулубі і кінцівках – множинні міхури великих розмірів, ерозивні ділянки з обривками епідермісу. Симптом Нікольського різко позитивний. Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 2.** Хвора А., 27 років, поступила в ургентному порядку в лікарню зі скаргами на нудоту, блювоту, утруднене дихання, свербіж шкіри. Захворіла раптово, 1 годину тому після ін'єкції пеніциліну. Об'єктивно: загальний стан важкий, на шкірі уртикарний висип. Дихання стридорозне, тони серця ослаблені, систолічний шум на верхівці, АТ – 40/0 мм рт.ст. пульс – 130 за хвилину, нитковидний, живіт болючий. На ЕКГ: зміщення інтервалу ST, негативний T в грудних відведеннях. Чим можна пояснити утруднене дихання при даному стані? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 3.** У жінки, 35 років, через 30 хв. після внутрішньом'язової ін'єкції ампіциліну з'явилися різка загальна слабкість, свербіж обличчя та рук, нудота, кашель, задишка, біль у грудній клітці. Об'єктивно: ціаноз, набряк повік, обличчя, шиї, шкіра волога з червоною висипкою. пульс - 120 за хвилину, АТ

– 70/20 мм рт.ст., тони серця глухі, дихання часте, поверхнєве з великою кількістю різнокаліберних вологих хрипів. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 4.** Чоловіку, 40 років, з гіпертонічною хворобою був призначений лікарський засіб, який за 3 дні поліпшив стан хворого та нормалізував рівень АТ. Через деякий час пацієнт звернувся до лікаря зі скаргами на непродуктивний кашель, який не змінювався після вживання протикашльових засобів і спричинив порушення сну хворого. В анамнезі обструктивних захворювань легень немає. Який препарат найбільш імовірно приймав хворий?

**Завдання 5.** Мати дитини 3 років помітила в неї напади частого серцебиття, задишку, які виникають раптово і тривають близько 3 год. Об'єктивно: шкіра бліда, періоральний ціаноз, пульсація шийних вен. Над легеньми – везикулярне дихання. Межі серця в нормі, тони приглушені, пульс – 180 за хвилину, АТ – 80/55 мм рт.ст. На ЕКГ: зареєстровано пароксизмальну тахікардію з аберованими комплексами QRS. Уведення якого препарату протипоказано для лікування нападу в даного хворого?

**Завдання 6.** У 10-річного хлопчика на фоні вживання ампіциліну гостро розвинулася медикаментозна алергія у вигляді генералізованої кропивниці, масивного набряку Квінке. Стан дитини тяжкий. З яких препаратів слід розпочати інтенсивну терапію?

**Завдання 7.** Хворий Н., 23 років скаржиться на підвищення температури тіла до 39,5 °С, наростаючу головну біль з нудотою та блюванням. Захворювання розвилось гостро на протязі 2 днів. Об'єктивно: виявляються оболонкові симптоми (ригідність шийних м'язів, симптом Керніга), підвищені сухожилкові рефлексі, черевні знижені. Цереброспінальна рідина каламутна, гнійна, витікає під підвищеним тиском, виявляється нейтрофільний плеоцитоз, підвищений вміст білка, знижений рівень цукру та хлоридів. Спостерігається гіперлейкоцитоз крові та збільшення ШОЕ. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 8.** У новонародженого на 5 день розвинувся септичний стан, що супроводжувався підвищенням температури до 40°C, з



явищами вираженої інтоксикації: блідість, блювання, задишка, занепокоєння, судоми. Виник дисемінований висип (пухирці з геморагічним вмістом) на шкірі, слизових оболонках ротової порожнини, глотки, кон'юнктиви. Мати дитини страждає на генітальний герпес. В легенях жорстке дихання та дрібнопухирцеві хрипи. Відмічається збільшення печінки. Який найбільш вірогідний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 9.** Дитина 7 місяців захворіла гостро взимку з підвищення температури до 39 °С, неспокою, блювання, рідких випорожнень. При огляді: незначні катаральні явища з боку верхніх дихальних шляхів, живіт урчить, випорожнення водяністі, кожної години, шкіра суха, тургор тканин знижений. Бактеріологічне дослідження калу негативне. Який метод лікування є першочерговим? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 10.** Хвора 43 р., звернулася за допомогою на 10-й день від початку захворювання зі скаргами на гарячку, головний біль, кволість, сухий кашель. Загальний стан середньої тяжкості, температура тіла - 38,8 °С, квола. Шкіра бліда, на передній стінці живота поодинокі розеольозні висипання. Язик сухий, з відбитками зубів, обкладений білим нальотом. В легенях жорстке дихання, ослаблене справа в нижній долі, ЧД 30 за хвилину: Тони серця ослаблені, ритмічні, ЧСС 68 за хвилину, АТ 100/60 мм рт.ст. Живіт здутий, гепато-лієнальний синдром. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз трихінельоз. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 11.** Хворому, що страждає тромбофлебітом, із приводу якого він проходив курс лікування неодикумарином, був призначений доксицикліна гідрохлорид. Через тиждень у нього виник геморагічний синдром (петехії, кровоточивість ясен, гематурія). Визначте причину цього ускладнення.

**Завдання 12.** Хворий із залишковими явищами інсульту, що приймав щодня прозерин, відчув раптово біль у правому підребер'ї, нудоту. Був введений атропін, але поліпшення не настало. З анамнезу відомо, що протягом 3 років хворий страждає хроніч-

ним холециститом. Чому не було ефекту від введення атропіну? Визначте вид взаємодії ліків.

**Завдання 13.** У хворого в ході операції з приводу апендициту, що проводилася під місцевою анестезією, раптово втрапилася свідомість, виникли клоніко-тонічні судоми, потім настала релаксація м'язів, зупинка дихання, колапс. Встановіть причину ускладнення і сплануйте заходи допомоги.

**Завдання 14.** Хворий приймає адельфан-езидрекс, целанід, гіпотіазид, які призначені терапевтом. Які можливі ускладнення при спільному застосуванні цих препаратів? Запропонуйте рекомендації для попередження цих ускладнень.

## Тема 8

# КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИАЛЕРГІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.

### *І. Теоретичні питання*

1. Антагоністи  $H_1$ -гістамінових рецепторів: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
2. Стабілізатори мембран тучних клітин: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

### *II. Теоретичний матеріал*

#### *2.1. Антагоністи $H_1$ -гістамінових рецепторів*

Антагоністи  $H_1$ -гістамінових рецепторів – група ліків, дія яких обумовлена їх взаємодією з рецепторами гістаміну на клітинах різних тканин. Антагоністи  $H_1$ -гістамінових рецепторів блокують їх по принципу конкуренції з гістаміном. Дія антагоністів є зворотною і виявляється блокадою таких ефектів гістаміну, як скоротливість гладеньких м'язів кишковника, бронхів та ін. Ці препарати не пригнічують секрецію соляної кислоти в шлунку, яка стимулюється гістаміном, не змінюють тонус матки.

Більшість антагоністів  $H_1$ -гістамінових рецепторів I покоління крім гістамінових, впливають і на інші рецептори:

- блокада  $H_1$ -гістамінових рецепторів і пригнічення дії гістаміну;
- блокада холінергічних мускарінових рецепторів (зменшення екзокринної секреції, підвищення в'язкості секретів);
- блокада центральних холінергічних рецепторів (седативна, снодійна дія);
- підвищення дії депресантів ЦНС;
- посилення ефектів катехоламінів (коливання АД);
- місцево анестезуюча дія.

Деякі ліки мають антисеротонінову (піперидини) і антидопамінову (фенотіазіни) активність. Фенотіазінові препарати можуть блокувати  $\alpha$ -адренергічні рецептори. Деякі ліки мають властивості місцевих анестетиків, можуть мати стабілізуючу дію на мембрану, хініноподібні ефекти на міокард, що може виявлятися зменшенням рефракторної фази і розвитком шлуночкової тахікардії.

До недоліків Антагоністи  $H_1$ -гістамінових рецепторів відносять:

- неповний зв'язок з  $H_1$ -рецепторам, у зв'язку чим необхідні відносно великі дози;
- короткочасний ефект;
- блокування М-холінорецепторів,  $\alpha$ -адренорецепторів, Д-рецепторів, 5-НТ-рецепторів, кокаїноподібна і хінідиноподібна дія;
- побічні ефекти не дозволяють досягати високих концентрацій в крові, достатніх для повної блокади  $H_1$ -гістамінових рецепторів;
- необхідність зміни антагоністів  $H_1$ -гістамінових рецепторів різних груп кожні 2-3 тижня внаслідок розвитку тахіфілаксії.

Антагоністи  $H_1$ -гістамінових рецепторів мають переваги у наступних випадках:

- гострі алергічні реакції (кропивниця, набряк Квінке) при необхідності парентерального введення ліків;
- дерматози (атопічний дерматит, екзема, хронічна рецидивуюча кропивниця) при необхідності додаткового седативного ефекту;
- передмедикація перед діагностичними і хірургічними втручаннями для попередження вивільнення гістаміну неалергічного генезу;
- холінергічна кропивниця.

Антагоністи  $H_1$ -гістамінових рецепторів II покоління мають високу конгруентність до  $H_1$ -рецепторів, тому в терапевтичних дозах не впливають на інші медіатори (ацетилхолін, катехоламіни, дофамін) внаслідок чого не виявляють побічні дії, характерні для препаратів I покоління.

Антагоністи  $H_1$ -гістамінових рецепторів II покоління мають наступні переваги:

- висока специфічність до  $H_1$ -рецепторів;

- швидкий початок дії;
- велика тривалість терапевтичного ефекту;
- відсутність блокади інших типів рецепторів;
- відсутність проникнення через гематоенцефалічний бар'єр в терапевтичних дозах;
- відсутність залежності швидкості всмоктування від їжі (крім астемізолу).

## ***2.2. Стабілізатори мембран тучних клітин***

Стабілізатори мембран тучних клітин широко застосовуються при лікуванні хворих на бронхіальну астму, алергічний риніт. До групи стабілізаторів мембран тучних клітин відносять кетотифен і похідні кромона – кромогіцієва кислота та недокроміл.

Механізми дії стабілізаторів мембран тучних клітин обумовлені гальмуванням вивільнення з тучних клітин та інших клітин запалення медіаторів алергії – гістаміна та інших біологічно активних речовин. Кетотифен і кромони опосередковано гальмують вхід у клітину необхідних для де грануляції іонів кальцію завдяки блоку провідності мембранах каналів для іонів хлору, а також пригнічують фосфодіестеразу і процес окислювального фосфорилування.

Кетотифен має анти анафілактичні і антигістамінні властивості, пригнічують вивільнення медіаторів запалення (гістаміна, лейкотриєнів) тучними клітинами і базофілами, є антагоністом кальцію, попереджує тахіфілаксію  $\beta$ -адренорецепторів. Він зменшує гіперреактивність дихальних шляхів, пов'язану з фактором активації тромбоцитів або дією алергенів, пригнічує накопичення в дихальних шляхах еозинофілів. Кетотифен також блокує  $H_1$ -гістамінові рецептори.

Кромоглікат натрію попереджує алерген-індуковану бронхообструкцію, зменшує бронхіальну бронхореактивність, попереджує бронхоспазм, що виникає після фізичного навантаження, холодним повітрям і інгаляцією алергена. Він не має бронходилатуючі або антигістамінні властивості.

Недокроміл натрію східний за хімічною структурою і механізмом дії з кромоглікатом натрію, але у 4-10 разів більш потужний, ніж кромоглікат натрію у відношенні попередження розвитку бронхіальної обструкції і алергічних реакцій. Недокроміл натрію спроможний пригнічувати активацію медіаторів алергії з еозинофілів,

тучних клітин, базофілів, макрофагів, тромбоцитів, що пов'язано з впливом на хлорні канали клітинних мембран.

Кромони протипоказані для призначення пацієнтам з відомою гіперчутливістю до них. Кромони протипоказані при гострій атаці бронхіальної астми внаслідок вірогідності розвитку бронхоспазму. Препарати обережно застосовують для лікування пацієнтів з порушенням функції нирок і печінки, під час вагітності та лактації.

### ***Антагоністи лейкотриєнових рецепторів***

Антагоністи лейкотриєнових рецепторів (зафірлукаст, монтелукаст) блокують цистеїнілові рецептори I типу, зилеутон пригнічує активність 5-липооксигенази. Ці ліки попереджують або пригнічують дію лейкотриєнів, а саме спазм гладеньких м'язів бронхів, гіперсекрецію слизи, гальмування мукоцільярного транспорту, хемотаксис еозинофілів, гіперреактивність бронхів. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів мають протизапальну дію, пригнічують клітинні та позаклітинні компоненти запалення в бронхах. Терапевтичний ефект монтелукаста досягається після першої дози і підтримується на протязі 24 годин. Терапевтичний ефект зафірлукаста починається на протязі перших днів прийому препарату 2 рази на добу.

## ***II. Самостійна робота***

**Завдання 1.** Ознайомтесь з таблицею 1, призначте кромони для:

- 3) попередження бронхоспазму при бронхіальній астмі;
- 4) алергічного кон'юнктивіту.

**Завдання 2.** Ознайомтесь з таблицею 2, призначте блокатори гістамінових рецепторів для:

- 1) лікування алергічного риніту;
- 2) лікування уртикарного висипу;
- 3) лікування сверблячки;
- 4) седації;
- 5) анестезії;
- 6) боротьби з нудотою та блювотою, що пов'язані з анестезією та хірургічним втручанням.

### **Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування кромонів.**

| Ліки                   | Застосування   | Побічні ефекти  | Дозування   |
|------------------------|--|---|---|
| Кромолін<br>(Intal)    | Профілактика приступів бронхіальної астми; попередження загострення і лікування алергічного риніту | Запаморочення, Головний біль, нудота, подразнення гортані, висип, біль та набряки над суглобами         | Інгаляційно: 20 мг в розчині за допомогою небулайзера 4 рази/добу<br>Аерозоль: дорослі і діти 5 років та старше 2 дози 4 рази/добу.<br>Назальний спрей: 1 дози в кожен ніздрю 3–6 рази/добу.<br>Перорально: дорослі та діти 13 років і старше: 2 ампули 4 рази/добу 30 хв до їжі та перед сном; діти 2–12 років, 1 ампула 4 рази/добу |
| Недокроміл<br>(Tilade) | Профілактика приступів бронхіальної астми; лікування алергічного кон'юнктивіту                     | Кашель, нудота, фарингіт, риніт, блювота, диспепсія, біль в грудній клітині, головний біль, бронхоспазм | 2 інгаляції 4 рази/добу;<br>очні краплі: 1–2 краплі у кожне око два рази на добу  |

**Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування блокаторів гістамінових рецепторів.**

| Ліки                              | Застосування   | Побічні ефекти  | Дозування  |
|-----------------------------------|--|---|--|
| <b>Препарати першої генерації</b> |  |   |  |
| Клемастин<br>(Tavegyl)            | Алергічний риніт, уртикарний висип                     | Сонливість, гіпотензія, серцебиття, погіршення зору, сухість в роті | 1.34 мг перорально два рази на добу до 8.04 мг/добу                          |
| Дифенгідрамін<br>(Dimedrol)       | Алергічні симптоми, гіперчутливість                    | Сонливість, сухість в роті, анорексія, погіршення зору              | 25–50 мг перорально 4–6 разів/добу; 10–400 мг внутрим'язово, внутрішньовенно |
| Гідроксизин<br>(Atarax)           | Сверблячка, седативна дія, анестезія, нудота і блювота | Сонливість, сухість в роті, запаморочення                           | 25 мг 3–4 рази/добу перорально; 25–100 мг внутрим'язово                      |

|                                   |   |   |   |
|-----------------------------------|---|---|---|
| Прометазин<br>(Pipolphen)         | Алергічні симптоми, нудота, блювота при анестезії і хірургічному втручанні, седация до і після операції | Загальмованість, дезорієнтація, запаморочення, слабкість, погіршення зору, сухість в роті | Алергія, нудота, блювота: 12.5—25 мг перорально, 25 мг внутрим'язово, внутрішньовенно; оперативним втручанням: 50 мг внутрим'язово або перорально |
| <b>Препарати другої генерації</b> |   |   |   |
| Акривастин<br>(Semprex)           | Сезонний риніт, кропив'янка   | Діарея, сонливість  | 8 мг 3 рази/добу  |
| Азеластин<br>(Allergodil)         | Алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт   | Діарея, сонливість  | 2 дози в кожную ніздрю 2 рази/добу  |
| Цетиризин<br>HCl (Zyrtec)         | Сезонний риніт, алергічний кон'юнктивіт   | Діарея, сонливість  | 5–10 мг/добу перорально; максимальна доза 20 мг/добу  |
| Лоратадин<br>(Claritin)           | Алергічний риніт  | Запаморочення, мігрень, головний біль, кон'юнктивіт, тремор, погіршення зору, саливація   | Перорально 10 мг/добу   |
| Дезлоратадин<br>(Aerius)          | Сезонний та цілорічний алергічний риніт   | Головний біль, слабкість, сонливість, сухість в роті, носі та глотці                      | Дорослі і діти старше 12 років: 5 мг один раз на добу перорально  |
| Фексофенадин<br>(Telfast)         | Сезонний риніт, алергічний риніт  | Сонливість, нудота, головний біль   | 30–60 мг перорально два рази на добу; максимальна доза 180 мг/добу  |

**Завдання 3.** Ознайомтесь з таблицею 3, призначте антагоністи лейкотриєнових рецепторів для:

- 1) попередження бронхоспазму при бронхіальній астмі;
- 2) підтримуючої терапії ХОЗЛ.

**Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування антагоністи лейкотриєнових рецепторів.**

| Ліки                       | Застосування                   | Побічні ефекти                        | Дозування                        |
|----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Монтелукаст<br>(Singulair) | Профілактика і лікування брон- | Головний біль, запаморочення, диспеп- | Дорослі та діти більше 15 років: |



|                        |  |  |  |
|------------------------|--|--|--|
|                        | хіальної астми у дорослих і дітей старше 2 років                               | сія, гастроентерит, кашель, абдомінальний біль, слабкість  | 10 мг перорально перед сном; діти 2-14 років: 1 5-мг кожен день перед сном |
| Зафірлукаст (Accolate) | Профілактика і лікування бронхіальної астми у дорослих і дітей старше 12 років | Головний біль, запаморочення, нудота, діарея, абдомінальний біль, блювота, астения, міалгія, лихоманка, підйом АЛТ | 20 мг два рази на добу перорально  |

**Завдання 4.** Пояснить взаємодії:

- 1) зафірлукаста з ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, теофіліном, еритроміцином;
- 2) монтелукаста з ацетилсаліциловою кислотою і НПЗЗ.

**Завдання 5.** Ознайомтесь з таблицею 4, призначте інгібітори лейкотриєнів для:

- 1) попередження бронхоспазму при бронхіальній астмі;
- 2) підтримуючої терапії ХОЗЛ.

**Таблиця 4. Застосування, побічні ефекти та дозування інгібіторів лейкотриєнів.**

| Ліки             | Застосування   | Побічні ефекти   | Дозування                     |
|------------------|--|--|-------------------------------|
| Зілеутон (Zyflo) | Профілактика і лікування бронхіальної астми у дорослих і дітей старше 12 років | Диспепсія, нудота, головний біль, біль, абдомінальний біль, астения, міалгія, підйом АЛТ | 600 мг 4 рази/добу перорально |

**Завдання 6.** Пояснить взаємодії зілеутону з пропранололом, теофіліном, варфарином.

### *III. Навчальні задачі*

**Задача 1.** Чоловіку 33 років під місцевою анестезією (1мл 2% розчину лідокаїну) проведена екстракція зуба. Через 7 хв після знеболення хворий почав скаржитись на нестачу повітря, запаморочення, відчуття стиснення в грудній клітці. Шкіра та слизові бліді, частота дихання – 32 за хвилину, АТ – 60/20 мм рт.ст., пульс – 112 за хвилину Чим зумовлено погіршення стану

пацієнта? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 2.** Хвора 28 років скаржиться на поширену висипку на шкірі, яка супроводжується нестерпним свербіжем. Висипка з'явилася на другий день після щеплення протигрипозною вакциною. Об'єктивно: Загальний стан задовільний. На шкірі обличчя, тулуба, верхніх та нижніх кінцівок – поширена уртикарна висипка, місцями зливного характеру. Пухирі рожево-червоного кольору, підвищуються над рівнем шкіри, центральна частина окремих елементів – білувато-матового відтінку. Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 3.** У хворої після введення протиправцевої сироватки через декілька хвилин з'явилась різка кволість, запаморочення, серцебиття, задишка. Пізніше втратив свідомість Об'єктивно: виражені блідість шкіри та слизових, пітливість, пульс 110 за хвилину, АТ 60/40 мм рт.ст. Яка причина погіршення стану хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 4.** Медична сестра скаржиться на появу висипки на відкритих ділянках рук, свербіж, гіперемію, сухість шкіри, що виникає через день після контакту з вітамінами групи В. Який вірогідний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 5.** Хвора скаржиться на висипку на шкірі, яка з'явилась 2 дні назад після вживання цитрусових. Висипка зникає, але потім з'являється знову. Супроводжується свербіжем, підвищенням температури тіла до 37,6°C. На тулубі та верхніх кінцівках спостерігається рожева уртикарна висипка, яка місцями зливається. Яке захворювання можна запідозрити у хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 6.** Пацієнт, 38 років, хворіє на бронхіальну астму близько 5 років. Напади ядухи легкі, знімаються таблеткою еуфіліну або двома вдихами дозованого симпатоміметика. Щоночі між 4-ю і 5-ю годиною виникає утруднення дихання, яке знімається дозованим симпатоміметиком. Який бронхолітик доцільно рекомендувати?

ндувати хворому перед сном для запобігання нічних симптомів з врахуванням побічних дій?

**Задача 7.** У чоловіка, 27 років, що хворіє на поліноз, 2 роки тому з'явилися напади експіраторної задишки. Приймає тайлед 4 рази на добу. Під час нападів задишки, що виникають 3-4 рази на тиждень, додатково вживає сальбутамол. Який оптимальний варіант подальшого лікування хворого? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 8.** Жінка, 45 років, хворіє на бронхіальну астму 20 років. В даний період напади виникають 2 – 3 рази на тиждень, вживає інтал, вентолін за потребою. Яка тактика поведінки хворої найбільш доцільна, якщо виник нічний напад? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 9.** Чоловік, 32 років, скаржиться на напад ядухи, який триває 48 годин, кашель з утрудненим відродженням харкотиння. Хворіє на бронхіальну астму протягом 5 років, приймав глюкокортикостероїди, користувався інгаляторами. Положення тіла напівсидячи, дифузний ціаноз. пульс – 110 за хвилину, АТ – 110/70 мм рт.ст. Тони серця ослаблені, акцент II тону над легеневою артерією. Над легенями коробковий звук, вислуховуються сухі свистячі хрипи. У крові: еозінофіли – 18 %. Який оптимальний варіант подальшого лікування хворого? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 10.** Хвору, 60 років, доставлено з діагнозом: укус оси, анафілактичний шок. Який оптимальний варіант подальшого лікування хворого? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

## Тема 9

# КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЗДАТНІСТЬ КРОВІ ДО ЗГОРТАННЯ

### *I. Теоретичні питання*

1. Антикоагулянти: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
2. Тромболітики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Антитромбоцитарні ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

### *II. Теоретичний матеріал*

#### *3.1. Антикоагулянти*

Антикоагулянти – ліки, що впливають на плазмові фактори згортання крові, завдяки чому попереджують взаємодію тромбіну та фібрину. Антикоагулянти попереджують тромбоутворення, при чому утворений тромб за рахунок активації ендогенного фібринолізу може підлягати обратному розвитку.

Антикоагулянти прямої дії нейтралізують плазмові фактори згортання крові безпосередньо або в комплексі з ендогенними кофакторами. Деякі з них впливають тільки на один фактор згортання, інші діють на декілька. Ліки, які нейтралізують тромбін, називають інгібіторами тромбіну, або анти тромбінами. Антикоагулянти, що діють на більш ранні етапи згортання крові, зміншують утворення молекул тромбіну. На теперішній час в медичній практиці широко застосовують гепарин і в меншому ступені селективні інгібітори тромбіну прямої дії. Вони вводяться Парентерально і вибору при необхідності швидкого початку дії є препаратами.

Гепарин – це глікозаміноглікан, що секретується в секреторних гранулах мастоцитів. Після вивільнення з секреторних гранул гепарин швидко руйнується макрофагами. Антитромбін III завдяки

активації гепарином пригнічує активність тромбіну, V, VII, IX факторів і фактора Хагемана. Активує процеси фібринолізу. Пригнічує активність гіалуронідази, фосфатази, трипсина.

Крім не фракціонованого (стандартного) гепарину є фракціоновані (низькомолекулярні) гепарини, які отримують в результаті деполімерізації не фракціонованого гепарину.

Гепарин може бути причиною алергічних реакцій, кровотечі з рани, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, статевих органів.

Призначення гепарину протипоказане при підвищеній чутливості до препарату, геморагічному діатезі, дефіциті факторів згортання крові, тромбоцитопенії, виразковій хворобі, виразковому коліті, злоякісних пухлинах, геморагічному інсульті, бактеріальному ендокардиті, проведенні спиномозгової пункції.

Гепарин необхідно обережно призначати при підозрі на злоякісне новоутворення, пацієнтам зі схильністю до кровотеч.

Антикоагулянти непрямої дії порушують синтез факторів згортання крові в печінці за рахунок блокади біотрансформації вітаміна К.

### ***3.2. Антиагреганти***

Антитромбоцитарні властивості мають багато ліків. Але внаслідок недостатності потужного антиагрегантної дії далеко не всі з них можна застосовувати для профілактики і лікування серцево-судинних захворювань.

До антиагрегантів з доказанною кінчною ефективністю відносять ацетилсаліцилову кислоту, похідні тієнопіридина (клопідогрел, тіклопідин) і блокатори глікопротеїнових IIb/IIIa рецепторів тромбоцитів для внутривенного введення (абциксимаб, тірофіббан, ептіфібатід). Значно рідше призначають дипіридамол (переважно лікарську форму пролонгованої дії з поліпшеною біодоступністю), трифузал і цилостазол (в деяких країнах).

## ***II. Самостійна робота***

**Завдання 1.** Ознайомтесь з таблицею 1 і пояснить взаємодії антикоагулянтів.

**Таблиця 1. Взаємодії антикоагулянтів.**

| Комбінації ліків           |   | Фармакологічний ефект   |
|----------------------------|---|---|
| Варфарин                   | Ацетамінофен, НПЗЗ, β-блокатори, дисульфірам, ізоніазид, петльові діуретики, аміноглікозиди, циметидин, тетрацикліни, цефалоспорини | Посилення ефекту варфарина                                    |
|                            | Перорально контрацептиви, аскорбінова кислота, діуретики, барбітурати, вітамін К  | Послаблення ефекту варфарина                                  |
| Гепарин                    | НПЗЗ, ацетилсаліцилова кислота, пеніцилін, цефалоспорини  | Подовження часу утворення тромбу, що підвищує ризик кровотечі |
| Низькомолекулярний гепарин | Ацетилсаліцилова кислота, саліцилити, НПЗЗ, тромболітики  | Підвищення ризику кровотечі                                   |

**Завдання 2.** Ознайомтесь з таблицею 2, призначте антикоагулянти пацієнту:

- 1) з тромбозом глибоких вен;
- 2) з синдромом дісемінованого внутрішньосудинного згортання;
- 3) для попередження системної емболії після інфаркту міокарда;
- 4) з тромбоемболією легеневої артерії;
- 5) з тромбозом, емболією;
- 6) з нестабільною стенокардією, не-Q інфарктом міокарда.

**Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування антикоагулянтів.**

| Ліки                            | Застосування  | Побічні ефекти  | Дозування  |
|---------------------------------|---|---|--|
| <b>Непрямі антикоагулянти</b>   |   |   |  |
| Варфарин                        | Венозний тромбоз, фібриляція передсердь, ТЕЛА, для попередження системної емболії після інфаркту міокарда | Нудота, алопеція, геморагічний інсульт, уртикарний висип, дерматит, блювота, анорексія, абдомінальні спазми, приапізм | 2-10 мг/добу перорально, внутрішньовенно; доза корегується під контролем протромбінового часу (РТ) і міжнародного нормалізаційного індексу (INR) |
| <b>Нефракціонований гепарин</b> |   |   |  |
| Гепарин                         | Тромбоемболія,  | Геморагічний ін-  | Під шкіру: 10,000–   |

|                                   |  |  |  |
|-----------------------------------|--|--|--|
|                                   | синдромом дісемінованого внутрішньосудинного згортання, профілактика тромбозу глибоких вен   | сульт, озноб, лихоманка, уртикарний висип, місцеве подразнення, еритема, помірний біль, гематома або висип у місці ін'єкції, синці | 20,000 МО у 2-3 дозах.<br>Внутрішньовенно 5000–10,000 МО через 4–6 годин;<br>Внутрішньовенна інфузія 5000–40,000 МО/добу.  |
| <b>Низькомолекулярний гепарин</b> |  |  |  |
| Дальтепарин (Fragmin)             | Нестабільна стенокардія, не-Q інфаркт міокарда, профілактика тромбозу глибоких вен   | Геморагічний інсульт, синці, тромбоцитопенія, озноб, лихоманка, біль, еритема і подразнення в місці ін'єкції                       | Стенокардія або інфаркт міокарда: 120 МО/кг, під шкіру через 12 годин в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою;<br>Тромбоз глибоких вен: 2500 МО під шкіру 1 раз на добу  |
| Еноксапарин (Klexane)             | Профілактика тромбозу глибоких вен, профілактика і лікування тромбоемболії легеневої артерії, нестабільна стенокардія, не-Q інфаркт міокарда | Геморагічний інсульт, синці, тромбоцитопенія, гіперкаліємія, гіперчутливість, лихоманка, біль і еритема в місці ін'єкції           | Профілактика тромбозу глибоких вен: 30 мг кожні 12 годин під шкіру або 40 мг один раз на добу під шкіру; під час хірургічної операції з ризиком тромбоемболічних ускладнень: 40 мг/добу під шкіру; лікування ТЕЛА та тромбозу глибоких вен: 1 мг/кг під шкіру кожні 12 годин; нестабільна стенокардія, не-Q-інфаркт міокарда: 1 мг/кг під шкіру кожні 12 годин |

**Завдання 3.** Ознайомтесь з таблицею 3, призначте тромболітики пацієнту з:

- 1) гострим ішемічним інсультом;
- 2) гострим інфарктом міокарда;
- 3) тромбозом коронарної артерії;
- 4) внутрішньовенним катетером;
- 5) тромбоемболією легеневої артерії.

**Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування тромболітиків.**

| Ліки                      | Застосування  | Побічні ефекти      | Дозування   |
|---------------------------|---|---------------------|---|
| Альтеплаза (Actilyse)     | Гострий інфаркт міокарда, гострий ішемічний інсульт, тромбоемболія легеневої артерії                      | Кровотеча, екхімози | Гострий інфаркт міокарда: загальна доза 100 мг; внутрішньовенно в 1-у годину вводять 60 мг, у 2-у годину - 20 мг і через 3 години 20 мг; для пацієнтів масою менше 65 кг доза знижується до 1.25 мг/кг        |
| Стрептокіназа (Streptase) | Гострий інфаркт міокарда, тромбоемболія легеневої артерії, тромбоз глибоких вен                           | Кровотеча           | Лізис тромбу коронарної артерії: 20,000 МО внутрішньовенно; тромбоемболія легеневої артерії, тромбоз глибоких вен: 250,000 МО внутрішньовенно на протязі 30 хвилин, після - 100,000 МО на протязі 24—72 годин |
| Урокиназа                 | тромбоемболія легеневої артерії, лізис тромбу в коронарній артерії, промивання внутрішньовенного катетера | Кровотеча           | Тромбоемболія легеневої артерії: 4400 МО/кг внутрішньовенно на протязі 10 хвилин, після - 4400 МО/кг/годину на протязі 12 годин; Лізис тромбу: 6000 МО/хвилину внутрішньовенно на протязі 2 ч                 |

**Завдання 4.** Ознайомтесь з таблицею 4 і поясните взаємодії тромболітиків.

**Таблиця 4. Взаємодії тромболітиків.**

| Комбінації ліків |  | Фармакологічний ефект       |
|------------------|--|-----------------------------|
| Тромболітики     | Ацетилсаліцилова кислота, дипіридамомл, антикоагулянти | Підвищення ризику кровотечі |



### *III. Навчальні задачі*

**Задача 1.** У хворого з імунною тромбоцитопенією після перенесеного ГРВІ розвинулась клініко-гематологічна картина рецидиву тромбоцитопенічного стану з наявністю синячкового синдрому та кровотечі з ясен. Ан. крові: Ер. –  $4,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Нь – 120 г/л, КП – 0,94, Л – 5,1 г/л, Тр – 50 г/л, ШОЕ – 9 мм/год. Призначення яких препаратів повинно бути першочерговим при цьому стані? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 2.** В приймальне відділення лікарні машиною ШД було доставлено жінку 44 років. Об'єктивно: стан важкий, шкірні покриви бліді, Т-38,40С, некротична ангіна, розлита болючість живота, пульс – 104 уд. за хвилину АТ- 90/60 мм рт.ст. Аналіз крові – анемія, різке зниження гранулоцитів. Відомо, що тривалий час жінка хворіє на ревматоїдний артрит. Який з препаратів необхідно призначати в першу чергу? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 3.** Хворий 65 років скаржиться на слабкість, втомлюваність, біль у кістках; загальний стан середньої тяжкості, температура тіла 37,4 °С; при пальпації відмічається збільшення периферичних лімфатичних вузлів, печінки та селезінки. В периферичній крові – кількість лейкоцитів –  $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобін – 90 г/л, еритроцити –  $3,25 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , сегментоядерні гранулоцити – 3%, лімфоцити – 97%. Встановіть діагноз. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 4.** Хвора Г., 32 років, скаржиться на підвищення температури тіла до 38,5 °С, загальну слабкість, біль в кістках, збільшення селезінки. При обстеженні виявлені зміни в аналізі крові: кількість лейкоцитів –  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобін – 105 г/л, еритроцити –  $3,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , тромбоцити –  $520,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , бласти – 2%, промієлоцити – 5%, мієлоцити – 4%, мета мієлоцити – 15%, сегментоядерні нейтрофіли – 32%, лімфоцити – 12%. При ультразвуковому дослідженні розміри селезінки - 25,0x8,0 см. Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 5.** Чоловік 64 років з гіпертонічною хворобою в анамнезі, після емоційного перенапруження відчув сильний біль голови, виникло блювання, втратив свідомість. Був госпіталізований. При огляді: шкірні покриви гіперемовані, загальний гіпергідроз, АТ 180/120 мм рт.ст., дихання типу Чейн-Стокса, опущений правий кут рота, права рука звисає "нагайкою", права стопа ротована назовні. Ваш ймовірний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 6.** У хлопчика 10 років, який мешкає в Закарпатті, на 4-й день гарячки з'явилась нерясна геморагічно-петехіальна висипка, місцями у вигляді червоних та фіолетових смужок з переважною локалізацією на шії, грудній клітці, в пахвових ямках, над ключицями. На гіперемійованій слизовій зіву точкові крововиливи, кровотеча з носа. В легенях жорстке дихання, тони серця глухі, брадикардія, здуття і біль в животі, збільшені печінка і селезінка. Олігурія, протеїнурія, гематурія, циліндрурія. В крові нейтрофільний лейкоцитоз, тромбоцитопенія, прискорена ШОЕ. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз геморагічна гарячка. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 7.** Пацієнт 26 років поступив в стаціонар через 3 тижні після закінчення жнив. Стан тяжкий, дезорієнтація у часі і просторі, висока гарячка до 400 С, на шкірі петехії та екхімози, на спині лінійні крововиливи, кровоточивість із носа та ясен, була блювота "кавовою гущею". Симптом Пастернацького різко позитивний. При лабораторному обстеженні: нейтрофільний лейкоцитоз, тромбоцити –  $100 \cdot 10^9$ /л, гематокрит – 0,55, добова кількість сечі 70 мл, протеїнурія, еритроцитурія. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз геморагічна гарячка з нирковим синдромом. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 8.** Підліток, 13 років, який хворіє на гемофілію А, після бійки в школі потрапив до лікарні. Діагностовано правобічний гемартроз колінного суглоба, позаочеревинну гематому. Що слід призначити хворому в першу чергу? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 9.** У хворого, 65 років, якому 9 років тому було відведено субтотальну резекцію шлунка з приводу виразкової хвороби, виявлено залізодефіцитну анемію: Ер –  $3,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Нь – 58 г/л, КП – 0,6. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 10.** Жінка, 23 років, скаржиться на підвищення температури тіла до  $37,4\text{ }^\circ\text{C}$ , появу геморагічної висипки на нижніх кінцівках, біль у попереку, появу червоної сечі. Захворіла 3 дні тому після переохолодження. Об'єктивно: шкіра бліда, на поверхні гомілок і стегон спостерігається дрібна геморагічна симетрична висипка. ЧСС – 90 за хвилину, АТ – 115/90 мм рт.ст. Симптом Пастернацького слабо позитивний з обох боків. У крові: Лей –  $9,6 \cdot 10^9/\text{л}$ , Тр –  $115 \cdot 10^9/\text{л}$ , ШОЕ – 31 мм/год. Аналіз сечі: білок – 0,33 г/л, Ер змінені – 30 – 40 у полі зору, Лей – 5 – 8 у полі зору. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 11.** Хворому К., 59 років., з інфарктом міокарда в анамнезі, лікар призначив аспірин. Які Ваші рекомендації щодо застосування даного лікарського засобу (доза, шлях уведення, кратність застосування, можливі побічні ефекти)?

**Задача 12.** Хворий Ж., 56 років, госпіталізован з венозним тромбозом. Лікар призначив гепарин під шкіру. Ікі заходи повинні бути проведені з метою попередження побічних ефектів гепарину?

**Задача 13.** Хворий Щ., 57 років, доставлений до реанімаційного відділення з гострим інфарктом міокарда. Вирішено починати тромболітичну терапію з застосуванням стрептокінази. Які заходи повинні бути проведені для запобігання ускладнень тромболітичної терапії?

## **Тема 10. (СРС). Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на метаболізм кісткової тканини та мінералізацію емалі.**

### **1. Обґрунтування теми.**

У стоматологічній практиці для регуляції обміну речовин у твердих тканинах зубів і кістки найчастіше застосовують засоби, які містять мікро- та макроелементи – кальцій, фосфор, фтор. Вони потрібні для нормального росту, розвитку, формування твердих тканин зуба і кістки, а також для їхнього відновлення та зміцнення. Неорганічною матрицею кістки та твердих тканин зуба є просторова решітка з гідроксиапатитів, яка складається з гідроксильних іонів кальцію і фосфору. До складу кристалів апатиту входять також іони фтору, цинку, стронцію, заліза, кремнію, марганцю, міді й інших мікроелементів. Препарати кальцію, фтору, фосфору та інші широко використовуються для профілактики та лікування карієсу зубів, множинного карієсу зубів, некаріозного ураження зубів та декальцінації зубів під ортодонтичними апаратами. Разом із іншими засобами їх призначають для лікування запальних і дистрофічних уражень пародонту (гінгівіт, пародонтит). Препарати кальцію, фосфору, фтору приймають усередину у вигляді таблеток, порошків, драже, розчинів рідше – ін'єкційно. Розчини, гелі, пасти, лаки, цементи, що містять названі препарати, наносять також безпосередньо на поверхню зуба шляхом аплікації або електро- та фонофорезу. Тому лікар повинен чітко орієнтуватися в питаннях фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів, які впливають на метаболізм кісткової тканини та мінералізації каналів, принципах їх призначення, дозування, можливих побічних ефектів та раціонального і безпечного використання в клінічній практиці.

### **2. Мета заняття:**

– загальна:

- ❖ знати цілісну систему теоретичних основ властивостей препаратів, що впливають на метаболізм кісткової тканин та мінералізації емалі;
- ❖ знати сучасний стан рем терапії;
- ❖ знати принципи ефективного та безпечного використання препаратів, що впливають на метаболізм кісткової тканин та мінералізації емалі.

– конкретна:

- ❖ знати принципи застосування лікарських засобів, що впливають на метаболізм кісткової тканин та мінералізації емалі;
- ❖ знати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості препаратів;
- ❖ знати побічні ефекти препаратів та методи їх попередження;
- ❖ знати особливості взаємодії препаратів, що впливають на метаболізм кісткової тканин та мінералізації емалі;
- ❖ опанувати навички ефективною та безпечною фармакотерапією препаратів, що впливають на метаболізм кісткової тканин та мінералізації емалі;

- ❖ опанувати вміннями вибору лікарських препаратів даної групи в залежності від клінічних особливостей та інших факторі (вік хворого, основна та супутня патологія, вміст фтору у питній воді тощо);
- ❖ вміти вибрати оптимальний шлях введення препаратів залежності від клінічної ситуації;
- ❖ вміти оцінювати ефективність та безпеку застосування лікарських засобів даної групи;
- ❖ вміти виписати рецепти на препарати, що впливають на метаболізм кісткової тканини та мінералізації емалі.

### 3. Скорочений зміст теми.

Резистентність емалі до патогенних впливів залежить від рівноваги двох динамічних процесів – де – і ремінералізації. Зниження активності процесів ремінералізації або збільшення демінералізації зумовлює втрату твердими тканинами мінеральних компонентів, що проявляється своєрідним розчиненням гідроксиапатиту. Цей механізм є одним з основних у зниженні резистентності твердих тканин зуба, зокрема, до каріозного процесу. Введення у тверді тканини зуба і кістки препаратів кальцію, фосфору, фтору сприяє відновленню їхнього мінерального компонента, бо створюються умови для рекристалізації гідроксиапатиту. Ремінералізація твердих тканин зуба можлива, позаяк емаль і дентин проникні для іонів і молекул хімічних речовин. Іони мінеральних елементів осідають на органічні основи, утворюють кристалічну речовину, або включаються в структуру незруйнованих кристалів апатиту емалі. Ця фармакокінетична особливість низки сполук і дає можливість проводити ремінералізацію. Основу ремінералізуючих розчинів складають солі кальцію, фосфору, фтору.

Класифікація препаратів, які регулюють фосфорно кальцієвий обмін.

1. Препарати кальцію:
  - кальцію глюконат;
  - кальцію гліцерофосфат;
  - кальцію лактат;
  - кальцію фітат;
  - кальціум.
2. Препарати фосфору:
  - кальцію гліцерофосфат;
  - фітин
  - гефєфітин;
  - фліт фосфосода;
  - нейтрал-фос;
  - ліпоцеребрин;
  - церебролєцитин.
3. Фториди:
  - натрію фтори;
  - фторлак;
  - вітафтор;

- гелі, розчини, цементи, які містять фторид.
4. Бісфосфонати:  
алендронат;  
клодронат.
  5. Іприфлавон (остеохін)

### Препарати кальцію

Кальцій забезпечує міцність і твердість кісткової тканини і емалі зуба (пластична роль), що дозволяє використовувати його препарати для профілактики карієсу і лікування захворювань твердих тканин зуба. У комплексі з іншими засобами, які стимулюють остеогенез препарати кальцію сприяють зменшенню процесу резорбції кісткової тканини. Препарати кальцію справляють протизапальний і протинабряковий вплив, мають проти-алергічну дію. Препарати кальцію протипоказано вводити одночасно із серцевими глікозидами.. З обережністю треба застосовувати при сечокам'яній хворобі, схильності до тромбозу, при атеросклерозі, підвищеному вмісті кальцію в крові (в нормі рівень кальцію в крові коливається в межах 2,5-2,75 ммоль/л).

**Кальцію глюконат** 10% для аплікацій тривалістю 20 хв (20 процедур) або для електрофорезу з анода 10 хвилин, курс 15 – 20 процедур;

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: Calcium gluconate; кальцієва сіль глюконової кислоти;

основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору з матовим відтінком, плоскою поверхнею, з рискою та фаскою;

склад: 1 таблетка містить кальцію глюконату 0,5 г;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, натрію гідрокарбонат, кальцію стеарат.

Форма випуску. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Препарати кальцію. Код АТС А12А А03.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Кальцію глюконат – кальцієва сіль глюконової кислоти, що містить 9% кальцію. Іони кальцію беруть участь у передачі нервових імпульсів, скороченні гладеньких і скелетних м'язів, функціонуванні міокарда, процесах зсідання крові; вони необхідні для формування кісткової тканини, нормального функціонування інших систем і органів. Концентрація іонів кальцію в крові знижується при багатьох патологічних процесах; виражена гіпокальціємія сприяє виникненню тетанії. Кальцію глюконат, крім усунення гіпокальціємії, зменшує проникність судин, здійснює протиалергічну, протизапальну, гемостатичну дію, а також зме-

ншує ексудацію. Іони кальцію є пластичним матеріалом для кістяка і зубів, беруть участь у різних ферментативних процесах, регулюють швидкість проведення нервових імпульсів і проникність клітинних мембран. Іони кальцію необхідні для процесу нервово-м'язової передачі, для підтримки скорочувальної функції міокарда. На відміну від кальцію хлориду, кальцію глюконат має слабкіший місцевопоздразнювальний ефект.

**Фармакокінетика.** При прийомі внутрішньо кальцію глюконат частково всмоктується, головним чином у тонкому кишечнику. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1,2–1,3 год. Період напіввиведення іонізованого кальцію з плазми крові становить 6,8–7,2 год. Проникає крізь плацентарний бар'єр, потрапляє в грудне молоко. Виводиться із організму з сечею та калом.

**Показання для застосування.** Гіпофункція паращитовидних залоз, посилене виділення кальцію з організму (зокрема, при тривалій іmobілізації), алергічні захворювання, у тому числі лікарська алергія, для зменшення проникності судин при патологічних процесах різного генезу, при геморагічному васкуліті, симптомах променевої хвороби, при паренхіматозному гепатиті, токсичних ураженнях печінки, нефриті, еклампсії, гіперкаліємічній формі пароксизмальної міоплегії, при шкірних захворюваннях, а також як антидот при отруєнні солями магнію, щавелевою кислотою, її розчинними солями, розчинними солями фтористої кислоти. Препарат застосовують як додатковий гемостатичний засіб при легеневих, шлунково-кишкових, носових та маткових кровотечах, а також при запальних ексудативних процесах (пневмонія, плеврит, набряк легень, аднексит, ендометрит).

**Спосіб застосування та дози.** Кальцію глюконат вживають перед їдою в разовій дозі: дорослим – 1–3 г, дітям до 1 року - по 0,25 – 0,5 г, від 2 до 4 років – по 1 г, дітям від 5 до 6 років – по 1–1,5 г, від 7 до 9 років – по 1,5–2 г, від 10 до 14 років – по 2–3 г. Вживають таблетки 2–3 рази на добу. Тривалість лікування визначається лікарем індивідуально (у середньому становить від 10 днів до 1 місяця). Перед проковтуванням таблетки необхідно розжувати або подрібнити.

**Побічна дія.** Зазвичай препарат добре переноситься, але іноді можуть спостерігатися нудота, блювання, діарея, брадикардія. При тривалому застосуванні можливе виникнення запорів.

Протипоказання. Гіперкальціємія, підвищене зсідання крові (ризик виникнення тромбозів), виражений атеросклероз, тяжка ниркова недостатність, підвищена чутливість до препарату.

Передозування. При надмірному вживанні препаратів кальцію можливий розвиток гіперкальціємії, з підвищеним відкладанням солей кальцію в органах та судинах.

Симптоми: сонливість, анорексія, гіпотонія, нудота, блювання, запори, поліурія з наступною дегідратацією; можливе порушення серцевого ритму. Як антидот застосовують кальцітонін, який вводять внутрішньовенно із розрахунку 5–10 МО на 1 кг маси тіла на добу.

Особливості застосування. Пацієнтам з незначною гіперкальціємією, з незначними порушеннями функції нирок або сечокам'яною хворобою в анамнезі слід з обережністю застосовувати препарат, у зазначених випадках варто регулярно контролювати рівень екскреції кальцію із сечею. Пацієнтам, які схильні до утворення конкрементів у сечі, рекомендується збільшити об'єм споживаної рідини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При одночасному пероральному застосуванні кальцію глюконату і тетрациклінів дія останніх може зменшитись за рахунок зменшення їх всмоктування; знижує ефект аміноглікозидів та дію антибіотиків; знижує антикоагулянтний ефект антагоністів кальцію. При застосуванні з тіазидовими діуретиками зростає рівень кальцію в крові; підвищує токсичність хінідинів.

### Препарати фосфору

Неорганічні фосфати здатні знижувати рівень кальцію у сироватці крові й підвищувати реактивність кісткової тканини до гормональних препаратів, наприклад, паратгормону.

Всмоктування кальцію і фосфору в стінці тонкої кишки передусім залежить від їх співвідношення (оптимальне 1:2), воно регулюється вітаміном Д та паратгормоном. Препарати неорганічних фосфатів менш ефективні, ніж такі препарати, як фітин, а особливо кальцію гліцерофосфат. Дітям віком 5-12 років доцільно призначати органічні фосфати. Препарати використовують для профілактики карієсу, лікування множинного карієсу, запальних процесів у пародонті. Застосовують також при рахіті, остеомалачії.

#### **КАЛЬЦІОГЛІЦЕРОФОСФАТ (CALCIUMGLYCEROPHOSPHATE)**

|                          |         |                   |           |                |
|--------------------------|---------|-------------------|-----------|----------------|
| Загальна назва:          | кальцій | міжнародна назва: | і         | хімічна назва: |
| calciumglycerophosphate; | суміш   | кальцію           | (RS)-2,3- |                |



дигідроксипропілфосфату і кальцію 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-етил фосфату змінного складу, полі гідрат; основні фізико-хімічні властивості: таблетки плоско циліндричні, білого кольору, з фаскою; склад: 1 таблетка містить: кальцію гліцерофосфату 0,2 г; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, тальк, кальцію стеарат.

Форма випуску. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати кальцію. Код АТС А 12А А 08.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Засіб, що поповнює дефіцит кальцію і стимулює анаболічні процеси. Іони кальцію приймають участь у передачі нервових імпульсів, скороченні гладких і поперечносмугастих м'язів, функціонуванні міокарду, згортанні крові; необхідні у формуванні кісткової тканини, підтримки електролітної рівноваги та функціонування інших систем організму. Нормалізує обмін кальцію і фосфору в організмі, виявляє загальнотонікуючу дію.

Фармакокінетика. Кальцій всмоктується у іонізованій формі в шлунково-кишковому тракті і розподіляється в тканинах. 50% загального кальцію сироватки крові становить іонізований кальцій, 5% знаходиться у складі аніонних комплексів, 45% зв'язано з білками. Близько 20% кальцію виводиться із сечею, 80% - через кишечник.

Показання до застосування. Гіпокальціємія. Зниження загальної опірності, переважно, виснаження нервової системи, гіпотрофія, рахіт (як загальнозміцнювальний засіб).

Спосіб застосування і дози. Призначають внутрішньо після їди дорослим по 1-2 таблетки (0,2-0,4 г) 2-3 рази на добу, дітям, включаючи новонароджених – по 1 таблетці (0,2 г) 1-3 рази на день. Дітям віком до 1 року таблетки подрібнюють і розчиняють у невеликій кількості води, молока або фруктового соку.

Курс лікування 2-4 тижні, при необхідності можна повторити.

Побічна дія. З боку травної системи: слабо виражені нудота, діарея, запор, болі в животі. З боку обміну речовин: гіперкальціємія, гіперкальціурія.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, гіперкальціємія, виражена гіперкальціурія, тромбоз, виражений атеросклероз, підвищена зсілість крові, важка ниркова недостатність.

Передозування. Симптоми: гіперкальціємія, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (виражені нудота, діарея, запор, болі в животі). Лікування: припинити прийом препарату. В якості антидота застосовують кальцитонін, який вводять внутрішньо венно із розрахунку 5,0-10,0 МО на 1 кг маси тіла на добу.

Особливості застосування.Рекомендується поєднувати з препаратами заліза. При застосуванні у пацієнтів, які одержують серцевіглікозиди і/або діуретики, а також при тривалому лікуванні слід контролювати концентрацію кальцію та креатиніну в крові. У випадку підвищення їх концентрації, слід зменшити дозу препарату або тимчасово припинити його прийом. У зв'язку з тим, що вітамін D<sub>3</sub>підвищує абсорбцію кальцію зшлунково-кишкового тракту, щоб уникнути передозування кальцію, необхідно враховувати надходження вітаміну D<sub>3</sub>та кальцію з інших джерел.

Всмоктування кальцію із шлунково-кишкового тракту може зменшуватися при одночасному прийомі деяких продуктів, наприклад, шпинату, ревеню, висівків і зернових.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.При сумісному застосуванні препарати кальцію можуть потенціювати терапевтичні та токсичні ефекти серцевих глікозидів, підвищувати абсорбцію тетрациклінів і знижувати абсорбцію біс фосфонатів із шлунково-кишкового тракту. Глюкокортикостероїди зменшують абсорбцію кальцію. Одночасне застосування з тіазидними діуретикамиабо кальційвміщуючи ми препаратами підвищує ризик розвитку гіперкальціємії. Петльові діуретики, навпаки, збільшують виведення кальцію нирками.

#### Препарати фтору

Фториди взаємодіють з одним із основних мінеральних компонентів емалі-гідроксиапатитом, сприяючи утворенню гідроксифторапатиту, що має велику термодинамічну стійкість і високу резистентність до дії кислот і сприяє зниженню проникності емалі в разі призначення препаратів фтору (як місцево, так і резорбтивно) треба дотримувати таких принципів:

1. Фториди призначають з урахуванням їхнього вмісту у питній воді (не більше ніж 0,3-0,5 мг/л).
2. Ефективність фтори дів залежить від їхньої концентрації у вільному іонізованому стані. Під час вибору фтор містких засобів треба враховувати можливість їхнього зв'язування, наприклад, сполуками кальцію, що знижує їхню активність.
3. Оптимальною концентрацією фторидів для місцевої профілактики карієсу є 1-2 % (з розрахунку на іон фториду), оскільки підвищення концентрації не супроводжується підвищенням протикаріозного ефекту.

Використовуючи сполуки фтору, треба запам'ятати, що тривале його надходження в організм є небезпечним. Фтор – тканинна отрута, яка інгібує різноманітні ланки обміну в клітинах (передусім гліколіз). У ранній період інтоксикації фтором можуть з'явитися характерні темні плями на емалі, а пізніше – остеопороз. Як протиотруту при отруєнні розчинними солями фтористої кислоти використовують розчин кальцію хлориду.

### **КОРЕБЕРОН**

Міжнародна назва: Натрію фторид (Sodium fluoride)

Група: Фтору препарат (б)

Діючі речовини: Натрію фторид

Лікарська форма: драже, таблетки, таблетки [для дітей], таблетки для розсмоктування, таблетки для розсмоктування [для дітей], таблетки для розсмоктування для дітей [апельсинові], таблетки для розсмоктування для дітей [м'ятні]

Фармакологічна дія: Надає трофічна, протикарієсних і протіворахітіческе дію. Викликає посилене утворення кісткової тканини, обумовлене стимуляцією остеобластів. У мінеральній частині кісткової тканини відбувається заміна гідроксиapatиту на гідроксиapatит-фторид. Найбільшому впливу піддається трабекулярная частина кісткової тканини, тоді як кортикальна частина залишається незміненою. Володіє (особливо у дітей та підлітків) протівокариозного властивостями. Йони фтору безпосередньо впливають на процеси мінералізації твердих тканин зубів в період їх розвитку. Додаткове введення фтору забезпечує утворення в тканинах зубів найбільш стійкої форми апатитів - фторapatіта. Крім того, фтор сприяє зниженню карієсогенной активності зубного нальоту. Виявляє бактерицидну дію по відношенню до мікроорганізмів, які з'являтимуться при карієсі, гальмує утворення молочної кислоти з вуглеводів.

Показання: Таблетки, драже 20 і 40 мг: первинний остеопороз: ідіопатичний остеопороз у молодих людей, пресенільна (постменопаузний) остеопороз, старечий остеопороз з ускладненнями; вторинний остеопороз: "стероїдний" остеопороз, остеопороз при вродженої ламкості кісток, плазмоцитомі, деякі випадки дифузних метастазів пухлин у кісткову тканину; остеомалія; отосклероз. Таблетки для розсмоктування 1.1 і 2.2 мг: профілактика карієсу зубів у дітей 2-14 років у місцевостях, де вміст фтору в питній воді не перевищує 0.7 мг / л. Розчин для місцевого застосування: профілактика та ліку-

вання карієсу зубів у дітей 7-14 років у місцевостях, де вміст фтору в питній воді не перевищує 1 мг / л.

Протипоказання: Гіперчутливість, гіпотиреоз, виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки (у стадії загострення), печінкова і / або ниркова недостатність, вагітність, період лактації, дитячий вік (до 6 міс, 3 років, 6 або 16 років - в залежності від лікарської форми та дози). Проживання в місцевості з достатнім вмістом фторування води (вище 0.8 мг / л).

Побічні дії: При прийомі всередину: нудота, блювання, зниження апетиту, підвищена стомлюваність, головний біль, діарея, артралгія (особливо в гомілковостопних, колінних і тазостегнових суглобах - аж до тимчасової нездатності пересуватися); остеосклероз, окостеніння місць прикріплення сухожилів і зв'язок, гіпотиреозидизм (при тривалому застосуванні), алергічні реакції, риніт, еозинофілія, висип, флюороз (порушення процесу формування і звапніння емалі, поява жовтих, коричневих плям, поцятковані, підвищення крихкості і стертості зубів). При місцевому застосуванні: печіння слизової оболонки порожнини рота (при затікання надлишків препарату з зубів). Передозування. Симптоми: слезотеча, гіперсаливація, нудота, зниження апетиту, блювання, діарея, біль у животі, біль в нижніх кінцівках, артралгії, підвищена стомлюваність, міоз, порушення зір, слабкість, міастенія, тремор, судоми, підвищення температури тіла, тахікардія, зниження АТ, дихальна недостатність, зупинка дихання. Лікування: введення великої кількості рідини і препарату  $\text{Ca}^{2+}$  (розчин кальцію глюконату або кальцію лактату, молоко) для осадження фторидів; промивання шлунка закислення водою або 1% розчином  $\text{NaCl}$ , призначення сольових проносних (30 г натрію сульфату), в / в введення електролітів (20 мл 10-20% розчину кальцію глюконату), вітамінів; симптоматична терапія, контроль концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  в крові; гемодіаліз.

Спосіб застосування та дози: Кореберон приймають всередину. Кореберон: при остеопорозі - по 20 мг 3-4 рази на добу, щоденно; потім протягом 2-3 років до настання повного терапевтичного ефекту - 40 мг / добу; підтримуюча доза - 20 мг / добу протягом 3 міс, після чого роблять перерва на 3 міс. При плазмоцитомі або дифузних метастазах у кісткову тканину - по 100-120 мг / добу протягом 4-6 міс, щодня, потім - по 60-80 мг / добу. Для профілактики стероїдного остеопорозу - 40 мг / добу. Оссін: тривала постійна терапія - по 1 драже 2 рази на день (вранці і ввечері) протягом не менше 1 року; при

виникненні артралгії переходять на тривалу переривчасту терапію - по 1 драже 2 рази на день (вранці і ввечері) протягом 3 міс, потім роблять перерву на 2-3 міс, а потім переходять на колишній режим. Курс лікування - не менше 4 років. Профілактика стероїдного остеопорозу: по 1 драже 1 раз на день протягом усього періоду лікування ГКС. Для профілактики карієсу дітям протягом усього періоду формування зубів: у віці 2-6 років - по 1.1 мг, старше 6 років - по 2.2 мг 1 раз на день. Таблетку тримають у роті до повного розсмоктування (між прийомами їжі). Не рекомендується одночасно застосовувати ЛЗ, що містять  $\text{Ca}^{2+}$ . Місцево. Перед нанесенням розчину поверхню зубів протирають ватним тампоном (ретельного протирання не вимагається). Потім тонким шаром наносять на зуби за допомогою ватного кульки. Застосування зручніше починати з зубів нижньої щелепи, щоб уникнути значного накопичення слини. Після нанесення протягом 4-5 хв хворий не повинен закривати рот (до висихання лаку), не приймати їжу і не чистити зуби протягом 12-22 ч. Профілактика карієсу: Обробляють зуби 3 рази з інтервалом у 6 міс. На одне покриття зубів при масі тіла дитини до 40 кг використовують не більше 0.4 мл препарату, при 40-60 кг - не більше 0.6 мл, понад 60 кг - не більше 1 мл. Лікування карієсу: наносять на окремі уражені зуби 1-2 рази на тиждень. Курс лікування - до 4 аплікацій. При необхідності через 6-12 міс проводять повторний курс.

Особливі вказівки: Дітям до 10 років не слід призначати в дозі більше 1 мг / добу (ймовірність розвитку фтороза зубів). Застосування у дітей до 6 років вимагає спеціального контролю. У період застосування препарату необхідно щорічно проводити рентгенівське обстеження латеральних відділів хребта з метою оцінки успіху проведеної терапії і вирішення питання про продовження лікування, а також для раннього виявлення флюорозу. Підвищення рівня лужної фосфатази в сироватці крові розцінюється як початок ефекту від проведеної терапії. Необхідно забезпечити надходження 1-1.5 г / сут  $\text{Ca}^{2+}$  для досягнення адекватної мінералізації кісткової тканини. Додатково призначені препарати  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$  мають прийматися до або одночасно з натрію фторидом. Остеомаліяція не є показанням для застосування препарату. У пацієнтів із захворюванням крові в період лікування потрібно регулярно проведення аналізів крові.

Взаємодія: Всмоктування знижують антациди (передчасно розчиняють оболонку); рекомендується застосовувати їх не раніше ніж за 2 години до прийому натрію фториду. При одночасному введенні  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  сповільнюється всмоктування фтору (утворюються погано розчинні сполуки). Вітаміни А і D сприяють розвитку ектопічної кальцифікації.

### **ОССІН**

Міжнародна назва: Натрію фторид (Sodium fluoride)

Група: Фтору препарат (б)

Діючі речовини: Натрію фторид

Лікарська форма: драже, таблетки, таблетки [для дітей], таблетки для розсмоктування, таблетки для розсмоктування [для дітей], таблетки для розсмоктування для дітей [апельсинові], таблетки для розсмоктування для дітей [м'ятні]

Фармакологічна дія: Надає трофічна, протикарієсних і протіворахітіческе дію. Викликає посилене утворення кісткової тканини, обумовлене стимуляцією остеобластів. У мінеральній частині кісткової тканини відбувається заміна гідроксиapatиту на гідроксиapatит-фторид. Найбільшому впливу піддається трабекулярная частина кісткової тканини, тоді як кортикальна частина залишається незміненою. Володіє (особливо у дітей та підлітків) протівокариозного властивостями. Йони фтору безпосередньо впливають на процеси мінералізації твердих тканин зубів в період їх розвитку. Додаткове введення фтору забезпечує утворення в тканинах зубів найбільш стійкої форми апатитів - фторапатіта. Крім того, фтор сприяє зниженню карієсогенной активності зубного нальоту. Виявляє бактерицидну дію по відношенню до мікроорганізмів, які з'являтимуться при карієсі, гальмує утворення молочної кислоти з вуглеводів.

Показання: Таблетки, драже 20 і 40 мг: первинний остеопороз: ідіопатичний остеопороз у молодих людей, пресенільна (постменопаузний) остеопороз, старечий остеопороз з ускладненнями; вторинний остеопороз: "стероїдний" остеопороз, остеопороз при вродженої ламкості кісток, плазмоцитома, деякі випадки дифузних метастазів пухлин у кісткову тканину; остеомалаяція; отосклероз. Таблетки для розсмоктування 1.1 і 2.2 мг: профілактика карієсу зубів у дітей 2-14 років у місцевостях, де вміст фтору в питній воді не перевищує 0.7 мг / л. Розчин для місцевого застосування: профілактика та ліку-

вання карієсу зубів у дітей 7-14 років у місцевостях, де вміст фтору в питній воді не перевищує 1 мг / л.

Протипоказання: Гіперчутливість, гіпотиреоз, виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки (у стадії загострення), печінкова і / або ниркова недостатність, вагітність, період лактації, дитячий вік (до 6 міс, 3 років, 6 або 16 років - в залежності від лікарської форми та дози). Проживання в місцевості з достатнім вмістом фторування води (вище 0.8 мг / л).

Побічні дії: При прийомі всередину: нудота, блювання, зниження апетиту, підвищена стомлюваність, головний біль, діарея, артралгія (особливо в гомілковостопних, колінних і тазостегнових суглобах - аж до тимчасової нездатності пересуватися); остеосклероз, окостеніння місць прикріплення сухожилів і зв'язок, гіпотиреозидизм (при тривалому застосуванні), алергічні реакції, риніт, еозинофілія, висип, флюороз (порушення процесу формування і звапніння емалі, поява жовтих, коричневих плям, поцятковані, підвищення крихкості і стертості зубів). При місцевому застосуванні: печіння слизової оболонки порожнини рота (при затікання надлишків препарату з зубів). Передозування. Симптоми: слезотеча, гіперсалівація, нудота, зниження апетиту, блювання, діарея, біль у животі, біль в нижніх кінцівках, артралгії, підвищена стомлюваність, міоз, порушення зір, слабкість, міастенія, тремор, судоми, підвищення температури тіла, тахікардія, зниження АТ, дихальна недостатність, зупинка дихання. Лікування: введення великої кількості рідини і препарату  $\text{Ca}^{2+}$  (розчин кальцію глюконату або кальцію лактату, молоко) для осадження фторидів; промивання шлунка закислення водою або 1% розчином  $\text{NaCl}$ , призначення сольових проносних (30 г натрію сульфату), в / в введення електролітів (20 мл 10-20% розчину кальцію глюконату), вітамінів; симптоматична терапія, контроль концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  в крові; гемодіаліз.

Спосіб застосування та дози: Оссін приймають всередину. Корєберон: при остеопорозі - по 20 мг 3-4 рази на добу, щоденно; потім протягом 2-3 років до настання повного терапевтичного ефекту - 40 мг / добу; підтримуюча доза - 20 мг / добу протягом 3 міс, після чого роблять перерва на 3 міс. При плазмоцитомі або дифузних метастазах у кісткову тканину - по 100-120 мг / добу протягом 4-6 міс, щодня, потім - по 60-80 мг / добу. Для профілактики стероїдного остеопорозу - 40 мг / добу. Оссін: тривала постійна терапія - по 1 драже 2 рази на день (вранці і ввечері) протягом не менше 1 року; при вини-

кненні артралгії переходять на тривалу переривчасту терапію - по 1 драже 2 рази на день (вранці і ввечері) протягом 3 міс, потім роблять перерву на 2-3 міс, а потім переходять на колишній режим. Курс лікування - не менше 4 років. Профілактика стероїдного остеопорозу: по 1 драже 1 раз на день протягом усього періоду лікування ГКС. Для профілактики карієсу дітям протягом усього періоду формування зубів: у віці 2-6 років - по 1.1 мг, старше 6 років - по 2.2 мг 1 раз на день. Таблетку тримають у роті до повного розсмоктування (між прийомами їжі). Не рекомендується одночасно застосовувати ЛЗ, що містять  $\text{Ca}^{2+}$ . Місцево. Перед нанесенням розчину поверхню зубів протирають ватним тампоном (ретельного протирання не вимагається). Потім тонким шаром наносять на зуби за допомогою ватного кульки. Застосування зручніше починати з зубів нижньої щелепи, щоб уникнути значного накопичення слини. Після нанесення протягом 4-5 хв хворий не повинен закривати рот (до висихання лаку), не приймати їжу і не чистити зуби протягом 12-22 ч. Профілактика карієсу: Обробляють зуби 3 рази з інтервалом у 6 міс. На одне покриття зубів при масі тіла дитини до 40 кг використовують не більше 0.4 мл препарату, при 40-60 кг - не більше 0.6 мл, понад 60 кг - не більше 1 мл. Лікування карієсу: наносять на окремі уражені зуби 1-2 рази на тиждень. Курс лікування - до 4 аплікацій. При необхідності через 6-12 міс проводять повторний курс.

Особливі вказівки: Дітям до 10 років не слід призначати в дозі більше 1 мг / добу (ймовірність розвитку фтороза зубів). Застосування у дітей до 6 років вимагає спеціального контролю. У період застосування препарату необхідно щорічно проводити рентгенівське обстеження латеральних відділів хребта з метою оцінки успіху проведеної терапії і вирішення питання про продовження лікування, а також для раннього виявлення флюорозу. Підвищення рівня лужної фосфатази в сироватці крові розцінюється як початок ефекту від проведеної терапії. Необхідно забезпечити надходження 1-1.5 г / сут  $\text{Ca}^{2+}$  для досягнення адекватної мінералізації кісткової тканини. Додатково призначені препарати  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$  мають прийматися до або одночасно з натрію фторидом. Остеомаліяція не є показанням для застосування препарату. У пацієнтів із захворюванням крові в період лікування потрібно регулярно проведення аналізів крові.



Взаємодія: Всмоктування знижують антациди (передчасно розчиняють оболонку); рекомендується застосовувати їх не раніше ніж за 2 години до прийому натрію фториду. При одночасному введенні  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  сповільнюється всмоктування фтору (утворюються погано розчинні сполуки). Вітаміни А і D сприяють розвитку ектопічної кальцифікації.

### **НАТРИУМ ФЛУОРАТУМ**

Міжнародна назва: Натрію фторид (Sodium fluoride)

Група: Фтору препарат (б)

Діючі речовини: Натрію фторид

Лікарська форма: драже, таблетки, таблетки [для дітей], таблетки для розсмоктування, таблетки для розсмоктування [для дітей], таблетки для розсмоктування для дітей [апельсинові], таблетки для розсмоктування для дітей [м'ятні]

Фармакологічна дія: Надає трофічна, протикарієсних і протіворахітіческе дію. Викликає посилене утворення кісткової тканини, обумовлене стимуляцією остеобластів. У мінеральній частині кісткової тканини відбувається заміна гідроксиapatиту на гідроксиapatит-фторид. Найбільшому впливу піддається трабекулярная частина кісткової тканини, тоді як кортикальна частина залишається незміненою. Володіє (особливо у дітей та підлітків) протіворахіозного властивостями. Йони фтору безпосередньо впливають на процеси мінералізації твердих тканин зубів в період їх розвитку. Додаткове введення фтору забезпечує утворення в тканинах зубів найбільш стійкої форми апатитів - фторапатіта. Крім того, фтор сприяє зниженню карієсогенной активності зубного нальоту. Виявляє бактерицидну дію по відношенню до мікроорганізмів, які з'являтимуться при карієсі, гальмує утворення молочної кислоти з вуглеводів.

Показання: Таблетки, драже 20 і 40 мг: первинний остеопороз: ідіопатичний остеопороз у молодих людей, пресенільна (постменопаузний) остеопороз, старечий остеопороз з ускладненнями; вторинний остеопороз: "стероїдний" остеопороз, остеопороз при вродженої ламкості кісток, плазмоцитома, деякі випадки дифузних метастазів пухлин у кісткову тканину; остеомалія; отосклероз. Таблетки для розсмоктування 1.1 і 2.2 мг: профілактика карієсу зубів у дітей 2-14 років у місцевостях, де вміст фтору в питній воді не перевищує 0.7 мг / л. Розчин для місцевого застосування: профілактика та ліку-

вання карієсу зубів у дітей 7-14 років у місцевостях, де вміст фтору в питній воді не перевищує 1 мг / л.

Протипоказання: Гіперчутливість, гіпотиреоз, виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки (у стадії загострення), печінкова і / або ниркова недостатність, вагітність, період лактації, дитячий вік (до 6 міс, 3 років, 6 або 16 років - в залежності від лікарської форми та дози). Проживання в місцевості з достатнім вмістом фторування води (вище 0.8 мг / л).

Побічні дії: При прийомі всередину: нудота, блювання, зниження апетиту, підвищена стомлюваність, головний біль, діарея, артралгія (особливо в гомілковостопних, колінних і тазостегнових суглобах - аж до тимчасової нездатності пересуватися); остеосклероз, окостеніння місць прикріплення сухожилів і зв'язок, гіпотиреоїдизм (при тривалому застосуванні), алергічні реакції, риніт, еозинофілія, висип, флюороз (порушення процесу формування і звапніння емалі, поява жовтих, коричневих плям, поцятковані, підвищення крихкості і стертості зубів). При місцевому застосуванні: печіння слизової оболонки порожнини рота (при затікання надлишків препарату з зубів). Передозування. Симптоми: слезотеча, гіперсаливація, нудота, зниження апетиту, блювання, діарея, біль у животі, біль в нижніх кінцівках, артралгії, підвищена стомлюваність, міоз, порушення зір, слабкість, міастенія, тремор, судоми, підвищення температури тіла, тахікардія, зниження АТ, дихальна недостатність, зупинка дихання. Лікування: введення великої кількості рідини і препарату  $\text{Ca}^{2+}$  (розчин кальцію глюконату або кальцію лактату, молоко) для осадження фторидів; промивання шлунка закислення водою або 1% розчином  $\text{NaCl}$ , призначення сольових проносних (30 г натрію сульфату), в / в введення електролітів (20 мл 10-20% розчину кальцію глюконату), вітамінів; симптоматична терапія, контроль концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  в крові; гемодіаліз.

Спосіб застосування та дози: натріум флуоратум приймають всередину. Кореберон: при остеопорозі - по 20 мг 3-4 рази на добу, щоденно; потім протягом 2-3 років до настання повного терапевтичного ефекту - 40 мг / добу; підтримуюча доза - 20 мг / добу протягом 3 міс, після чого роблять перерва на 3 міс. При плазмоцитомі або дифузних метастазах у кісткову тканину - по 100-120 мг / добу протягом 4-6 міс, щодня, потім - по 60-80 мг / добу. Для профілактики стероїдного остеопорозу - 40 мг / добу. Оссін: тривала постійна терапія - по 1 драже 2 рази на день (вранці і ввечері) протягом не менше 1

року; при виникненні артралгії переходять на тривалу переривчасту терапію - по 1 драже 2 рази на день (вранці і ввечері) протягом 3 міс, потім роблять перерву на 2-3 міс, а потім переходять на колишній режим. Курс лікування - не менше 4 років. Профілактика стероїдного остеопорозу: по 1 драже 1 раз на день протягом усього періоду лікування ГКС. Для профілактики карієсу дітям протягом усього періоду формування зубів: у віці 2-6 років - по 1.1 мг, старше 6 років - по 2.2 мг 1 раз на день. Таблетку тримають у роті до повного розсмоктування (між прийомами їжі). Не рекомендується одночасно застосовувати ЛЗ, що містять  $\text{Ca}^{2+}$ . Місцево. Перед нанесенням розчину поверхню зубів протирають ватним тампоном (ретельного протирання не вимагається). Потім тонким шаром наносять на зуби за допомогою ватного кульки. Застосування зручніше починати з зубів нижньої щелепи, щоб уникнути значного накопичення слини. Після нанесення протягом 4-5 хв хворий не повинен закривати рот (до висихання лаку), не приймати їжу і не чистити зуби протягом 12-22 ч. Профілактика карієсу: Обробляють зуби 3 рази з інтервалом у 6 міс. На одне покриття зубів при масі тіла дитини до 40 кг використовують не більше 0.4 мл препарату, при 40-60 кг - не більше 0.6 мл, понад 60 кг - не більше 1 мл. Лікування карієсу: наносять на окремі уражені зуби 1-2 рази на тиждень. Курс лікування - до 4 аплікацій. При необхідності через 6-12 міс проводять повторний курс.

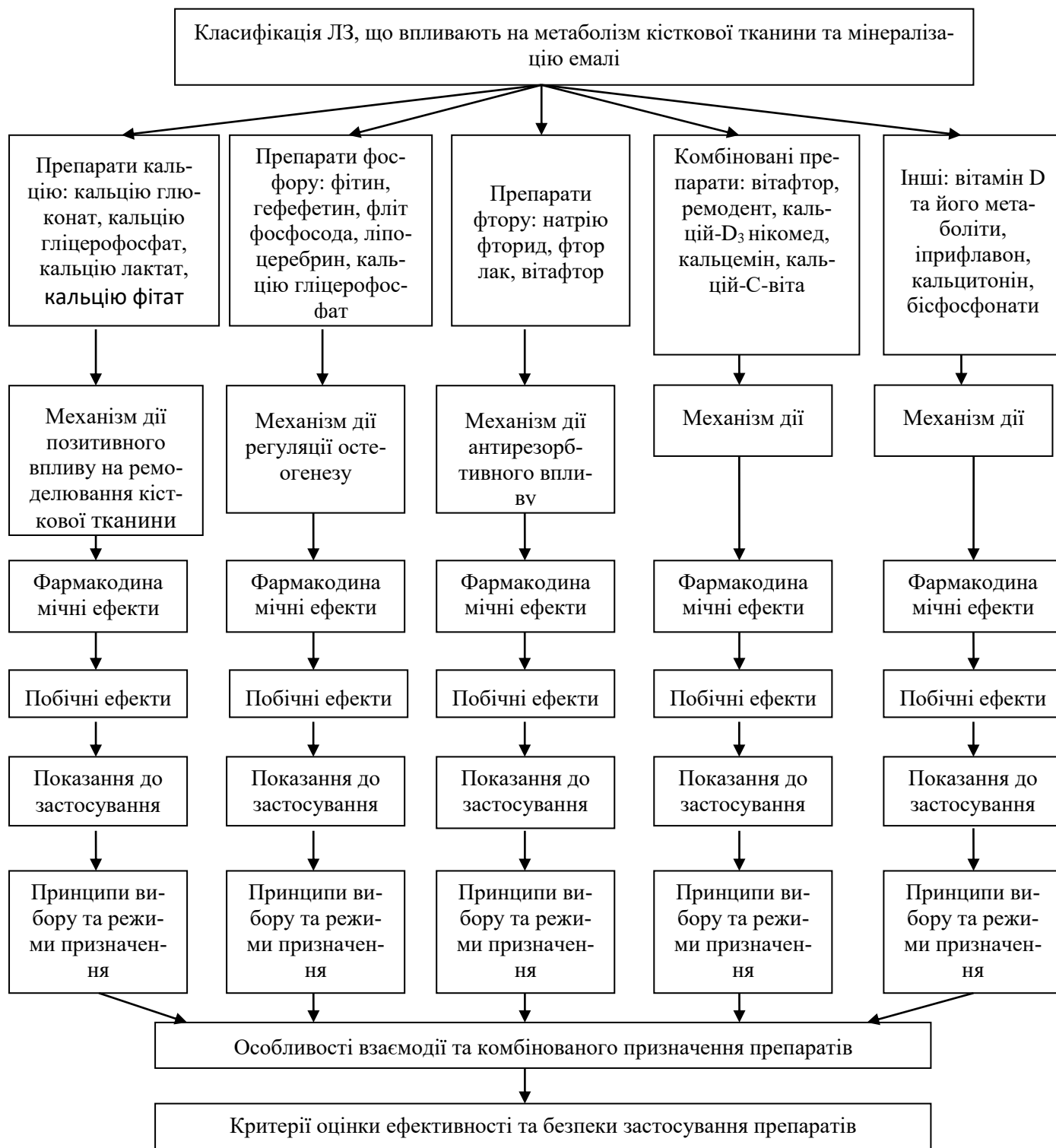
Особливі вказівки: Дітям до 10 років не слід призначати в дозі більше 1 мг / добу (ймовірність розвитку фтороза зубів). Застосування у дітей до 6 років вимагає спеціального контролю. У період застосування препарату необхідно щорічно проводити рентгенівське обстеження латеральних відділів хребта з метою оцінки успіху проведеної терапії і вирішення питання про продовження лікування, а також для раннього виявлення флюорозу. Підвищення рівня лужної фосфатази в сироватці крові розцінюється як початок ефекту від проведеної терапії. Необхідно забезпечити надходження 1-1.5 г / сут  $\text{Ca}^{2+}$  для досягнення адекватної мінералізації кісткової тканини. Додатково призначені препарати  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$  мають прийматися до або одночасно з натрію фторидом. Остеомалія не є показанням для застосування препарату. У пацієнтів із захворюванням крові в період лікування потрібно регулярно проведення аналізів крові.

Взаємодія: Всмоктування знижують антациди (передчасно розчиняють оболонку); рекомендується застосовувати їх не раніше ніж за 2 години до прийому натрію фториду. При одночасному введенні  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  сповільнюється всмоктування фтору (утворюються погано розчинні сполуки). Вітаміни А і D сприяють розвитку ектопічної кальцифікації.

| № | Назва препарату       | Форма випуску                 | Спосіб використання  |
|---|-----------------------|-------------------------------|--|
| 1 | 2                     | 3                             | 4  |
| 1 | Кальцію хлорид        | Амп. 10% 10 мл                | Внутрішньовенно повільно 0,5-1 г   |
| 2 | Кальцію глюконат      | Табл. 0,5 г<br>Амп. 10% 10 мл | У середину 1-3 г 2-3 рази на день<br>У м'язи, у вену 0,5-1 г   |
| 3 | Кальцію гліцерофосфат | Порошок, табл. 0,5 г          | У середину 0,25-0,5 г 2-3 рази на день   |
| 4 | Натрію фторид         | Табл. 0,0011, 0,0022          | Приймати перед сном після чищення зубів. Таблетка повністю розчиняється у роті. Дітям віком від 2 до 5 років – по 0,0011 г, з 5 річного віку – по 0,0022 г на добу |
| 5 | Вітафтор              | Флак. 115 мл<br>Табл.         | У середину під час їжі або через 15 хв після їди 1 раз на день. Дітям віком від 1 до 6 років 2,5 мл або 1 таблетка, з 7 річного віку 5 мл або 2 таблетки           |

| 1 | 2        | 3              | 4   |
|---|----------|----------------|---|
| 6 | Фтордак  | Флак. 25 г     | Нанести на зуби за допомогою ватного тампона  |
| 7 | Ремодент | Порошок по 3 г | Розчиняють у 100 мл кип'ячої води, змочують марлевий тампон та наносять на зуби або полоскання 3-5 хв |

### Граф логічної структури теми



### **Завдання для самостійної роботи.**

1. Визначити препарати фтору, які застосовують для лікування і профілактики карієсу і некаріозних ураженнях твердих тканин зуба.
2. Назвати принципи призначення препаратів фтору.
3. Назвати препарати кальцію, які застосовуються для профілактики лікування карієсу, некаріозних ураженнях твердих тканин зуба, остеопорозі, переломах щелеп.
4. Назвати препарати фосфору, які застосовують у комплексному лікуванні карієсу, некаріозних ураженнях твердих тканин зуба.
5. Викласти механізм дії фтору.
6. Викласти механізм дії препаратів кальцію.
7. Викласти механізм дії препаратів фосфору.
8. Викласти механізм дії вітаміну Д.
9. Визначити побічні ефекти препаратів фтору, кальцію, фосфору, вітаміну Д.
10. Назвати особливості взаємодії препаратів даної групи.
11. Скласти план профілактики карієсу дитині 5 років при вмісті фтору у питній воді 1,5 мл/г.
12. Скласти план фармакотерапії множинного карієсу дитині 12 років при вмісті фтору у питній воді 0,3 мл/л.
13. Скласти план фармакотерапії множинного карієсу хворій, яка страждає на сечокам'яну хворобу.
14. Провести вибір препаратів для ефективної та безпечної фармакотерапії карієсу в дитячому віці і у дорослих.
15. Провести вибір препаратів для ефективної та безпечної фармакотерапії некаріозних уражень твердих тканин зуба в дитячому віці та у дорослих.
16. Провести корекцію фармакотерапії при виникненні побічних ефектів при застосуванні препаратів кальцію, фосфору, фтору.
17. Виписати рецепти препаратів: кальцію хлорид, кальцію глюконат, кальцію гліцерофосфат, натрію фтори, вітафтор, фтордак, ремодент

### **Ситуаційні задачі для визначення кінцевого рівня знань.**

1. При проведенні санітарно-просвітницької роботи серед вагітних жінок стоматолог дав рекомендації відносно гігієни ротової порожнини, раціонального харчування та необхідної кількості мікроелементів в їх щоденному раціоні. Яка оптимальна кількість кальцію необхідна вагітній жінці для формування резистентних до карієсу зубів у майбутньої дитини?
  - а) 1,5;
  - б) 3,5;
  - в) 3,0;
  - г) 2,0;
  - д) 2,5.

2. У пацієнта з захворюванням ендокринної системи був поставлений діагноз гострий карієс у 4 зубах. Які властивості повинна мати лікувальна прокладка для пломбування цих порожнин?
  - а) протизапальні, дентиногенез-стимулюючі;
  - б) ізолюючі;
  - в) бути рентгенконтрасною;
  - г) кровозупинні;
  - д) протиалергічні.
3. До поліклініки звернулася жінка 52-х років з приводу лікування гострого початкового карієсу. Який комплексний препарат було призначено для лікування та профілактики карієсу?
  - а) кальцій-Д3-нікомед;
  - б) ремодент;
  - в) аевіт;
  - г) фтористий лак.
4. Хворий 23-х років звернувся зі скаргами на короткочасний біль в зубі 12 від холодних подразників при потраплянні їжі в зуб. Біль турбує на протязі декілька місяців. Був встановлений діагноз: гострий глибокий карієс 12. Який матеріал доцільно використовувати для прокладки в даному клінічному випадку?
  - а) кальцидонт;
  - б) срібновмісний фосфат цемент;
  - в) паста з трипсином;
  - г) силідонт;
  - д) фосфат цемент.
5. Хворий 23-х років звернувся до лікаря стоматолога з приводу лікування гострого глибокого карієсу зуба 12. При препаруванні каріозної порожнини випадково було оголено ріг пульпи. Який з перерахованих цементів було використано для прямого покриття пульпи?
  - а) «Discal» (гідроксид кальцію);
  - б) силіцин;
  - в) фосфат цемент;
  - г) цеміон.

Задачі для самоконтролю.

1. Хворий знаходиться протягом трьох тижнів в стаціонарі з переломом нижньої щелепи. Повторні рентгенограми показали, що утворення кісткової мозолі іде дуже повільно. Лікар призначив хворому комбінований препарат до складу якого входить вітамін для прискорення утворення кісткової мозолі. Який був призначений препарат? Чому був призначений цей препарат, а не інший?
2. До стоматолога звернувся хворий 60 років, зі скаргами на біль в зубах, що діє під дією холодного, гарячого, кислого, чищення зубів та прийомі їжі. Після усунення подразника біль зникає. При огляді на окремих зубах виявлено клиновидні дефекти, болісні при зондуванні. Лікар вста-

- новив діагноз: гіперестезія твердих тканин зуба II- ступеня. Складіть план загального та місцевого лікування для підвищення стійкості емалі.
3. В стоматологічну поліклініку звернувся хворий 56 років зі скаргами на біль і відчуття свербіння в яснах, поширений біль в зубах, що виникає від холодного, гарячого, кислого, солоного. Об'єктивно: слизова оболонка ясен бліда, без ознак запалення, шийки і корені зубів оголені на 1/3, ясна щільно прилягають до шийок зубів, в ділянці шийок – клиновидні дефекти та підвищена чутливість, на рентгенограмі – симетричне зниження міжальвеолярних перегородок, атрофія кістки в горизонтальному напрямку. Діагноз: генералізований пародонтоз середнього ступеню тяжкості, хронічний перебіг. Визначити програму місцевої та загальної фармакотерапії з обґрунтуванням призначень.
  4. Хворий звернувся з метою санації. При огляді ротової порожнини хворого лікар-стоматолог виявив на жувальній поверхні 47 зуба каріозну порожнину в межах емалево-дентинної ділянки. Зондування, холодова проба і перкусія болісні. Лікар встановив діагноз: хронічний поверхневий карієс 47. Призначте загальне та місцеве лікування.

## Тема 11

# КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИ-ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

### *І. Теоретичні питання*

1. Загальні принципи лікування артеріальної гіпертензії.
2. Класифікація антигіпертензивних препаратів.
3.  $\beta$ -Адреноблокатори: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Антагоністи кальція: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
5. Інгібітори карбоангідрази: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
6. Петльові діуретики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.



7. Осмотичні діуретики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
8. Калій-зберігальні діуретики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
9. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
10. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
11. Антагоністи рецепторів ангіотензину II: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
12.  $\alpha$ -Адреноблокатори: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

## *II. Теоретичний матеріал*

### *2.1. Загальні принципи лікування артеріальної гіпертензії.*

Артеріальна гіпертензія (АГ) – стан, при якому систолічний артеріальний тиск (АТ) складає 140 мм рт.ст. і вище і/або діастолічний АТ 90 мм рт.ст. і вище за тієї умови, що цього значення набуває в результаті як мінімум трьох вимірювань, проведених в різний час на тлі спокійної обстановки, а хворий цього дня не приймав ЛЗ, що змінюють АТ.

Цілі фармакотерапії АГ включають:

- попередження поразки органів-мішеней і/або забезпечення зворотного розвитку виниклих змін;
- зниження рівня АТ до 140/90 мм рт.ст. (у осіб молодого і середнього віку до 120-130/80 мм рт.ст.);
- збільшення тривалості життя хворого.

Відсутність лікування АГ веде до високого ризику смерті від серцево-судинних катастроф.

## **2.2. Класифікація антигіпертензивних препаратів.**

Антигіпертензивні препарати – одна з найчисленніших і різноманітних по механізму дії груп ліків. Початок і інтенсивність їх застосування залежить від конкретної клінічної ситуації. Вибір антигіпертензивного препарату визначається клінічним статусом хворого, зокрема, рівнем серцево-судинного ризику, наявністю органних поразок, супутніх захворювань, а також його побічними ефектами.

До антигіпертензивних препаратів першого ряду на теперішній час входять наступні ліки:

- $\beta$ -адреноблокатори (бетаксоллол, метопролол, пропранолол)
- антагоністи кальцію (амлодипін, дилтіазем);
- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприл, еналаприл, лізиноприл);
- антагоністи рецепторів ангіотензину II (ірбесартан, лозартан, and valsartan);
- діуретики (фуросемід, гідрохлортіазид).

При наявності протипоказань до призначення препаратів першого ряду застосовують альтернативні ліки:

- препарати центральної дії;
- симпатолітики;
- $\alpha$ -адреноблокатори;
- гангліоблокатори (бензогексоній);
- вазоділататори (міноксидил).

## **2.3. Механізм дії антигіпертензивних препаратів**

Механізм дії  $\beta$ -адреноблокаторів пов'язаний з блокадою  $\beta$ -адренорецепторів, що знаходяться в серці (зменшення мінутного об'єму серця за рахунок зниження частоти і сили серцевих скорочень), нирках (зменшення вивільнення реніну в юкстагломерулярному апараті).

Деякі  $\beta$ -адреноблокатори (наприклад, карведилол) можуть одночасно блокувати як  $\beta$ -адренорецептори, так і  $\alpha$ -адренорецептори. Небіволол, крім селективного стимулювання  $\beta_2$ -адренорецепторів, сприяє утворенню оксиду азоту ендотелієм судин.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), знижують активність ферменту (АПФ), що перетворює ангіотензин

I (АТІ) у ангіотензин II (АТІІ)

Зниження концентрації АТІІ в крові забезпечує :

- зменшення вироблення альдостерону;
- зменшення тону судин;
- зменшення вироблення адреналіну.

Ці та інші ефекти приводять до пониження рівня АТ.

Блокуючи ангіотензинові рецептори перешкоджають взаємодії ангіотензину II з ними, що приводить до зниження його ефектів:

- зменшення вироблення альдостерону;
- зменшення тону судин;
- зменшення вироблення адреналіну.

Це приводить до пониження рівня АТ.

#### ***2.4. Застосування антигіпертензивних препаратів***

Антигіпертензивні ліки застосовуються при лікуванні артеріальної гіпертензії, легеневої гіпертензії, портальної гіпертензії та інших станах. При недостатній ефективності монотерапії призначається комбінована терапія, що включає два і більше антигіпертензивних засоба. Деякі антигіпертензивні ліки застосовуються тільки при гіпертонічних кризах при неефективності інших ліків (бензогексоній).

#### ***2.5. Побічні ефекти антигіпертензивних препаратів***

До найбільш частих побічних ефектів антигіпертензивних ліків відноситься ортостатична гіпотензія, особливо на ранніх етапах лікування. Ця реакція зменшується при поступовій зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне. Може виникати рефлекторна тахікардія (ніфедипін), брадікардія (метапролол), уповільнення провідності в АВ-вузлі (β-адреноблокатори, верапаміл), кашель (інгібітори АПФ), гіпокаліємія (гідрохлортіазид), еректильна дисфункція (неселективні β-адреноблокатори, тіазидні діуретини), бронхоспазм (неселективні β-адреноблокатори) та інші.

#### ***2.6. Протипоказання ефекти антигіпертензивних препаратів***

Антигіпертензивні ліки протипоказані при відомій гіперчутливості до них. Інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II протипоказані в другому та третьому триместрах вагітності, так як можуть негативно впливати на плід та стати причиною його смерті. Тіазидні діуретини протипоказані при подагрі внаслідок того, що

сприяють затримці сечової кислоти в організмі. Неселективні  $\beta$ -адреноблокатори протипоказані при бронхообструктивному синдромі, оклюзійних захворюваннях судин нижніх кінцівок та інше.

### **2.6. Застереження при прийомі антигіпертензивних препаратів**

Антигіпертензивні ліки обережно призначають при нирковій і печінковій недостатності, електролітному дисбалансі, під час лактації і вагітності, у пацієнтів похилого і старечого віку, гіповолемії, коронарній і цереброваскулярній недостатності, під час гемодіалізу.

### **2.7. Взаємодії антигіпертензивних препаратів**

Гіпотензивний ефект більшості антигіпертензивних ліків збільшується при комбінованому їх призначанні. Багато ліків можуть зменшувати ефективність антигіпертензивних препаратів (антидепресанти, інгібітори MAO, блокатори  $H_1$ -гістамінових рецепторів). Ефект інгібітори АПФ може зменшуватися при призначенні разом з неспецифічним протизапальним засобом. Абсорбція інгібіторів АПФ, як і більшості інших ліків, зменшується при застосуванні разом з антацидами. При призначення інгібіторів АПФ зі спіронолактоном великий ризик розвитку гіперкаліємії. Зменшується гіпотензивний ефект при призначенні антагоніста рецепторів ангіотензина II разом з неспецифічним протизапальним засобом або фенобарбіталом.

## **II. Самостійна робота**

**Завдання 1.** Об'ясніть взаємодії  $\beta$ -адреноблокаторів з наступними ліками:

- 1) верапаміл;
- 2) індометацин, ібупрофен, барбітурати;
- 3) діуретики;
- 4) клонідин;
- 5) лідокаїн;
- 6) циметидин.

**Завдання 2.** Ознайомтесь з таблицею 1 і призначте  $\beta$ -адреноблокатори пацієнту з:

- 1) гіпертензією;
- 2) доброякісною гіпертрофією простати.

### **Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування $\beta$ -адреноблокаторів.**

| Ліки                    | Застосування   | Побічні ефекти   | Дозування  |
|-------------------------|--|--|--|
| Доксазозин<br>(Cardura) | Гіпертензія,<br>доброякісна<br>гіпертрофія<br>простати | Головний біль, слабкість,<br>запаморочення, нудота, по-<br>стуральна гіпотензія, запаморочення,<br>диспепсія, діарея, тахікардія, серцебиття,<br>набряк, сексуальна дисфункція | Гіпертензія: 1—<br>16 мг/добу перорально; доброякісна<br>гіпертрофія простати: 1—8<br>мг/добу перорально |
| Празозин                | Гіпертензія  | Запаморочення, головний<br>біль, сонливість, слабкість,<br>нудота, серцебиття  | 1—20 мг/добу<br>перорально у декількох дозах   |
| Теразозин<br>(Kornam)   | Гіпертензія,<br>доброякісна<br>гіпертрофія<br>простати | Запаморочення, головний<br>біль, сонливість, слабкість,<br>сонливість, нудота, набряк,<br>серцебиття, диспное, за-<br>кладеність носу, синусит                                 | 1—20 мг/добу<br>перорально   |

**Завдання 3.** Ознайомтесь з таблицею 2 і призначте антагоністи рецепторів ангіотензину II пацієнту з гіпертензією.

**Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування антагоністів рецепторів ангіотензину II.**

| Ліки                  | Застосування | Побічні ефекти  | Дозування  |
|-----------------------|--------------|---|--|
| Лозартан<br>(Cozaar)  | Гіпертензія  | Діарея, абдомінальний<br>біль, нудота, головний<br>біль, запаморочення,<br>гіпотензія | 25–100 мг/добу пе-<br>рорально в одній<br>або двох дозах |
| Кандесартан           | Гіпертензія  | Як лозартан   | 16–32 мг/добу перо-<br>рально у декількох<br>дозах       |
| Ірбесартан            | Гіпертензія  | Як лозартан   | 75–300 мг/добу пе-<br>рорально в одній<br>дозі           |
| Valsartan<br>(Diovan) | Гіпертензія  | Як лозартан   | 80–320 мг/добу пе-<br>рорально                           |

**Завдання 4.** Ознайомтесь з таблицею 3 і проаналізуйте взаємодії антагоністів рецепторів ангіотензину II.

**Таблиця 3. Взаємодії антагоністів рецепторів ангіотензину II.**

| Комбінації ліків                       |                    | Фармакологічний ефект                      |
|--|--------------------|--|
| Антагоністи рецепторів ангіотензина II | НПЗЗ, Фенобарбітал | Антигіпертензивний ефект може зменшуватися |

**Завдання 5.** Ознайомтесь з таблицею 4 і призначте інгібітори АПФ пацієнту з:

- 1) гіпертензією;
- 2) серцевою недостатністю;
- 3) дисфункцією лівого шлуночка після інфаркту міокарда;
- 4) гострий інфаркт міокарда;
- 5) діабетична нефропатія;
- 6) ІХС.

**Таблиця 4. Застосування, побічні ефекти та дозування інгібітори АПФ.**

| Ліки                  | Застосування   | Побічні ефекти  | Дозування   |
|-----------------------|--|---|---|
| Каптоприл (Capoten)   | Гіпертензія, серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка after інфаркт міокарда, діабетична нефропатія | Тахікардія, подразнення шлунку, пептична виразка, протеїнурія, висип, сверблячка, кашель            | АГ: 50—450 мг/добу перорально у декількох дозах;<br>ХСН: 25—450 мг/добу у декількох дозах; Дисфункція лівого шлуночка: 6.25—150 мг/добу перорально 3 рази/добу; діабетична нефропатія: 25 мг перорально 3 рази/добу |
| Еналаприл             | Гіпертензія, асимптоматична дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність                                | Головний біль, запаморочення, Слабкість, нудота, діарея, зниження гематокриту і гемоглобінн, кашель | АГ: 5—40 мг/добу перорально в одній або двох дозах; 0.625—1.25 мг через кожні 6 годин внутрішньовенно;<br>ХСН: 2.5—40 мг/добу перорально  |
| Фозиноприл (Monopril) | Гіпертензія, серцева недостатність   | Нудота, кашель, абдомінальний біль, блювота, ортостатична серцебиття, гі-                           | 10—40 мг/добу перорально у одній або двох дозах   |

|             |  | потензія, висип   |  |
|-------------|--|---|--|
| Лізиноприл  | Гіпертензія, серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда | Головний біль, запаморочення, інсомнія, діарея, слабкість, подразнення шлунку, нудота, ортостатична гіпотензія, протеїнурія, кашель   | АГ: 10—40 мг/добу перорально в 1 дозі;<br>ХСН: 5—20 мг/добу перорально; ІМ: 5—10 мг перорально                         |
| Моексиприл  | Гіпертензія  | Тахікардія, подразнення шлунку, діарея, висип, пептична виразка, кашель, протеїнурія, сверблячка, почервоніння обличчя, запаморочення | 7.5—30 мг перорально в одній або двох дозах  |
| Периндоприл | Гіпертонічна хвороба   | Ортостатична гіпотензія, головний біль, запаморочення, інсомнія, слабкість, протеїнурія, нудота, подразнення шлунку, кашель           | 4—16 мг/добу перорально  |
| Раміприл    | Гіпертензія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця   | Нудота, кашель, абдомінальний біль, блювота, ортостатична гіпотензія, серцебиття  | АГ: 2.5—20 мг/добу перорально в одній дозі або перорально два рази на добу;<br>ХСН: 2.5—5 мг перорально 2 рази на добу |

**Завдання 6.** Ознайомтесь з таблицею 5 і проаналізуйте взаємодії інгібіторів АПФ.

**Таблиця 5.** Взаємодії антагоністів рецепторів інгібіторів АПФ.

| Комбінації ліків |   | Фармакологічний ефект                      |
|------------------|---|--|
| Інгібітори АПФ   | НПЗЗ  | Антигіпертензивний ефект може зменшуватися |
|                  | Калій-зберігаючі діуретики, препарати калію | Гіперкаліємія                              |

**Завдання 7.** Ознайомтесь з таблицею 6 і призначте лікування пацієнту з гіпертонічним кризом:

**Таблиця 6. Ліки, що застосовуються при гіпертонічному кризі.**

| Ліки                        | Шлях введення           | Початкова доза   | Час дії  |          |            |
|-----------------------------|-------------------------|--|----------|----------|------------|
|                             |                         |  | Початок  | Пік      | Тривалість |
| Нітрогліцерин (Perlinganit) | Внутрішньовенна інфузія | 5 мкг/хв   | 1–5 хв   | 2–6 хв   | 3–10 хв    |
| Есмолол                     | Внутрішньовенна інфузія | 250–500 мкг/хв 1 хвилину; потім 50–100 мкг/кг/хв 4 хвилини | 1–2 хв   | 2–3 хв   | 10–20 хв   |
| Еналаприл                   | Внутрішньовенно         | 1.25 мг через кожні 6 годин                                | 10–15 хв | 3–4 год  | 6–24 год   |
| Лабеталол                   | Внутрішньовенно         | 20–80 мг кожні 10 хвилин до 300 мг                         | 5 хв     | 20–30 хв | 3–6 год    |

**Завдання 8.** Ознайомтесь з таблицею 7 і проаналізуйте показання і протипоказання антигіпертензивних ліків:

**Таблиця 7. Показання і протипоказання антигіпертензивних ліків.**

| Ліки      | Показання             |                 | Протипоказання |                        |
|-----------|-----------------------|-----------------|----------------|------------------------|
|           | Абсолютні             | Відносні        | Абсолютні      | Відносні               |
| Діуретики | ХСН у пацієнтів похи- | Цукровий діабет | Подагра        | Сексуально активні чо- |



|   |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|
|   | лого вігу,<br>систолична<br>гіпертензія  |  |  | ловіки, дис-<br>ліпідемія  |
| β-Блокатори                                     | Стенокардія,<br>після інфарк-<br>ту міокар-<br>да, тахіари-<br>тмія  | ХСН, вагіт-<br>ність, цукро-<br>вий діабет               | Бронхіальна<br>астма, ХОЗЛ,<br>AV-блокада<br>II-III ст.                          | Спортсмени<br>і фізично ак-<br>тивні пацієн-<br>ти, обструк-<br>тивні захво-<br>рювання су-<br>дин нижніх<br>кінцівок, ди-<br>сліпідемія |
| Інгібітори<br>АПФ                               | ХСН, дис-<br>функція лі-<br>вого шлуно-<br>чка, після<br>інфаркту мі-<br>окарда, діа-<br>бетична не-<br>фропатія |  | Вагітність, гі-<br>перкаліємія,<br>білатеральний<br>стеноз нирко-<br>вих артерій |  |
| Антагоністи<br>кальцію                          | ХСН у паці-<br>єнтів похи-<br>лого вігу,<br>систолична<br>гіпертензія  | Обструктивні<br>захворювання<br>судин нижніх<br>кінцівок | AV-блокада<br>(для вера-<br>памілу)  | Застійна се-<br>рцева недо-<br>статність   |
| Антагоністи<br>рецепторів<br>ангіотензину<br>II | ХСН, дис-<br>функція лі-<br>вого шлуно-<br>чка, після<br>інфаркту мі-<br>окарда, діа-<br>бетична не-<br>фропатія | Серцева недо-<br>статність                               | Вагітність, Бі-<br>латеральний<br>стеноз нирко-<br>вих артерій,<br>гіперкаліємія |  |

**Завдання 9.** Ознайомтесь з таблицею 8 і проаналізуйте призначення антигіпертензивних ліків з врахуванням результатів рандомізованих клінічних досліджень.

**Таблиця 8. Клінічні дослідження антигіпертензивних ліків.**

| Дослідження | Кількість пацієнтів і їх характеристика / тривалість дослідження / дизайн дослідження | Висновки |
|-------------|---|----------|
|-------------|---|----------|

| Дослідження                         | Кількість пацієнтів і їх характеристика / тривалість дослідження / дизайн дослідження  | Висновки   |
|-------------------------------------|--|--|
| SYST-EUR, 1997                      | 4695, вік >60 років / 2 роки / Нітрендипін / еналаприл або гідрохлортіазид / плацебо   | Серед пацієнтів похилого віку з ізольованою гіпертензією нітрендипін зменшує кардіоваскулярні ускладнення, лікування 1000 пацієнтів на протязі 5 років може попередити 29 інсультів та/або 53 великих кардіоваскулярних ускладнень |
| SYST-EUR, 1999                      | 4695 (хворих на цукровий діабет - 492), вік >60 років / 2 роки Нітрендипін / еналаприл або гідрохлортіазид / плацебо   | Антагоніст кальцію суттєво знижує кардіоваскулярну захворюваність і смертність у пацієнтів похилого віку, його ефект кращий у пацієнтів з цукровим діабетом  |
| CAPPP Trial, 1999                   | 10985, вік 25–66, діастолічний АТ $\geq 100$ мм рт.ст. / 2–3 роки / Каптоприл / Діуретики/ $\beta$ -адреноблокатори  | Каптоприл та препарати порівняння не відрізняються у попередженні кардіоваскулярну захворюваності і смертності   |
| HOT Study, 1998                     | 18790, вік 50–80 років, діастолічний АТ 100–115 мм рт.ст. / 3–4 роки / фелодипін і інші 4 препарата  | Інтенсивне зниження АТ супроводжується низьким ризиком кардіоваскулярних ускладнень при досягнення діастолічного тиску нижче 82.6 мм рт.ст.  |
| F.G. Messerli зі співавторами, 1998 | Мета-аналіз ефективності $\beta$ -адреноблокаторів (2 дослідження) в порівнянні з діуретиками (8 досліджень) як препаратів першої лінії у пацієнтів похилого віку (>60 років) з гіпертензією | У пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією, діуретики, як препарати першої лінії, зменшували захворюваність і смертність краще, ніж $\beta$ -адреноблокатори  |
| НОРЕ, 2000                          | 9297 пацієнтів високого ризику (вік $\geq 55$ років) з захворюваннями серцево-судинної системи або цукровим діабетом / 5 років / раміприл в порівнянні з плацебо                             | Раміприл суттєво знижував смертність, випадки інфаркту міокарда, інсульти у пацієнтів високого ризику  |

| Дослідження  | Кількість пацієнтів і їх характеристика / тривалість дослідження / дизайн дослідження  | Висновки   |
|--------------|--|--|
| LIFE, 2002   | 9193, вік 55–80 років, з гіпертонічною хворобою і гіпертрофією лівого шлуночка / 4 роки / лозартан або атенолол                  | Лозартан краще знижував кардіоваскулярну захворюваність і смертність ніж атенолол при схожому зниженні АТ                        |
| ALLHAT, 2002 | 42419 пацієнти високого ризику з артеріальною гіпертензією, вік $\geq 55$ років / хлорталідон, лізиноприл, амлодипін, доксазозин | Не виявлено різниці у первинних кінцевих подіях або загальної смертності між інгібітором АПФ, антагоністом кальцію та діуретиком |

**Завдання 10.** Заповніть таблицю 9.

**Таблиця 9. Засоби фармакотерапії артеріальної гіпертензії.**

| Фармакологічні групи ліків   | Механізм дії | Ліки |
|--|--------------|------|
| Діуретики<br>Бета-адреноблокатори<br>Антагоністи кальцію<br>Інгібітори АПФ<br>Антагоністи рецепторів ангіотензину II |              |      |

**Завдання 11.** Заповніть таблицю 10.

**Таблиця 10. Фармакотерапія гіпертензивного кризу.**

| Ліки   | Шлях введення | Доза |
|--|---------------|------|
| 1. Ніфедипін<br>2. Каптоприл<br>3. Нітрогліцерин<br>4. Фуросемід<br>5. Лабеталол |               |      |

**Завдання 12.** Ознайомтесь з таблицею 11 і проаналізуйте призначення інгібіторів карбоангідрази:

- відкрито-кутова глаукома;
- вторинна глаукома;
- зниження внутрішньоочного тиску перед оперативним втручанням;
- набряк при хронічній серцевій недостатності;

- набряк, що виник внаслідок прийому ліків;
- епілепсія.

**Таблиця 11. Застосування, побічні ефекти інгібіторів карбоангідрази.**

| Ліки         | Застосування  | Побічні ефекти  | Дозування  |
|--------------|---|---|--|
| Ацетазоламід | Відкрито-кутова глаукома, вторинна глаукома, зниження внутрішньо очного тиску перед оперативним втручанням, набряк при ХСН, набряк, що виник внаслідок прийому ліків, епілепсія | Лихоманка, висип, гематологічні зміни, парестезія, кристалурія, гематурія, ацидоз, уртікарний висип, сверблячка, слабкість, анорексія, судоми, фотосенсибілізація | Глаукома: до 1 г/добу перорально у декількох дозах; гостра глаукома: 500 мг, звичайно 25–250 мг перорально кожні 4 години.<br>Епілепсія: 8–30 мг/кг/добу у декількох дозах; ХСН і набряк: 250–375 мг/добу перорально |

**Завдання 13.** Ознайомтесь з таблицею 12 і проаналізуйте взаємодії інгібіторів карбоангідрази.

**Таблиця 5. Взаємодії інгібіторів карбоангідрази.**

| Комбінації ліків |             | Фармакологічний ефект                           |
|------------------|-------------|---|
| Ацетазоламід     | Циклоспорин | Підвищення ризику токсичності циклоспорину      |
|                  | Примідон    | Зниження концентрацію примідона в плазмі і сечі |

**Завдання 14.** Ознайомтесь з таблицею 13 і проаналізуйте призначення петльових діуретиків:

- хронічна серцева недостатність;
- цироз печінки;
- захворювання нирок;
- гострий набряк легень (внутрішньовенно);
- симптоматична гіпертензія;
- гіпертонічна хвороба.

**Таблиця 13. Застосування, побічні ефекти та дозування петльових діуретиків.**

| Ліки              | Застосування  | Побічні ефекти  | Дозування   |
|-------------------|---|---|---|
| Фуросемід (Lasix) | ХСН, цироз печінки, захворювання нирок, гострий набряк легень (внутрішньовенно), АГ | Електролітні порушення, анорексія, нудота, блювота, запаморочення, висип, глюкозурія, постуральна або ортостатична гіпотензія, фотосенсибілізація | 0.5–10 мг/добу перорально, внутрішньовенно, внутрим'язово   |
| Торасемід         | Як фуросемід  | Головний біль, запаморочення, діарея, електролітні порушення, Порушення на ЕКГ, нудота, анорексія, сонливість                                     | ХСН: 10–20 мг/добу перорально, внутрішньовенно; ниркова недостатність: 20 мг/добу перорально, внутрішньовенно; цироз, гіпертензія: 5–10 мг/добу перорально, внутрішньовенно |

**Завдання 15.** Ознайомтесь з таблицею 14 і проаналізуйте взаємодії петльових діуретиків.

**Таблиця 14. Взаємодії осмотичних діуретиків.**

|                    | Комбінації ліків                                     | Фармакологічний ефект                             |
|--------------------|--|---|
| Петльові діуретики | Етиловий спирт, нітрати, інші антигіпертензивні ліки | Додаткові гіпотензивні ефекти                     |
|                    | Антикоагулянти або тромболітики                      | Підвищення ефекту антикоагулянтів і тромболітиків |
|                    | Аритмія, що індукована серцевими глікозидами         | Підвищення ризику глікозидної інтоксикації        |
|                    | Аміноглікозиди                                       | Підвищення ризику ототоксичності                  |
|                    | НПЗЗ   | Може знизитися ефект петльових діуретиків         |

|           |                 |   |
|-----------|-----------------|---|
| Фуросемід | Пропранолол     | Може підвищитися концентрація пропранололу в плазмі     |
|           | Препарати літію | Підвищення ризику розвитку токсичності препаратів літію |
|           | Фенітоїн        | Зниження діуретичного ефекту фуросеміду                 |

**Завдання 16.** Ознайомтесь з таблицею 15 і проаналізуйте призначення осмотичних діуретиків:

- зниження внутрішньоочного тиску;
- зниження внутрішньокраніального тиску.

**Таблиця 15. Застосування, побічні ефекти та дозування осмотичних діуретиків.**

| Ліки     | Застосування   | Побічні ефекти  | Дозування  |
|----------|--|---|--|
| Манітол  | Гостра ниркова недостатність, зниження внутрішньоочного тиску, набряк мозоку | Набряк, затримка сечі, головний біль, дисбаланс рідини та електролітів, діарея, погіршення зору, нудота, блювота, | 50–200 г/добу внутрішньовенно; зниження внутрішньоочного тиску: 1.5–2 г/кг внутрішньовенно |
| Сечовина | Зниження внутрішньоочного тиску, зниження внутрішньокраніального тиску       | Головний біль, нудота, блювота, дисбаланс рідини та електролітів, синкопе   | До 120 г/добу внутрішньовенно  |

**Завдання 17.** Ознайомтесь з таблицею 16 і проаналізуйте взаємодії осмотичних діуретиків.

**Таблиця 16. Взаємодії осмотичних діуретиків.**

| Комбінації ліків    |                                    | Фармакологічний ефект         |
|---------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Осмотичні діуретики | Антигіпертензивні ліки або нітрати | Адитивний гіпотензивний ефект |

**Завдання 18.** Ознайомтесь з таблицею 17 і проаналізуйте призначення калій-зберігаючих діуретиків:

- хронічна серцева недостатність;
- гіпертензія;
- гіпокаліємія внаслідок лікування діуретиками;

- попередження гіпокаліємії у пацієнтів з факторами ризику;
- цироз;
- захворювання нирок;
- гіперальдостеронізм.

**Таблиця 17. Застосування, побічні ефекти та дозування калій-зберегаючих діуретиків.**

| Ліки          | Застосування   | Побічні ефекти   | Дозування                                   |
|---------------|--|--|---|
| Амілорид      | ХСН, АГ, гіпокаліємія внаслідок лікування діуретиками, попередження гіпокаліємії                 | Головний біль, нудота, анорексія, діарея, блювота, слабкість, гіперкаліємія, запаморочення, висип, гіпотензія            | 5–20 мг/добу перорально                     |
| Спіронолактон | АГ, ХСН, цироз, захворювання нирок; гіпокаліємія, профілактика гіпокаліємія, гіперальдостеронізм | Діарея, сонливість, апатія, висип, лихоманка, гіперкаліємія, гастрит, головний біль, еректильна дисфункція, гінекомастія | До 400 мг/добу перорально                   |
| Триамтерен    | Попередження гіпокаліємії, ХСН, цироз, захворювання нирок  | Діарея, азотемія, гіперкаліємія, нудота, блювота, реакції фотосенсибілізації, тромбоцитопенія                            | До 300 мг/добу перорально у декількох дозах |

**Завдання 19.** Ознайомтесь з таблицею 18 і проаналізуйте взаємодії калій-зберегаючих діуретиків.

**Таблиця 18. Взаємодії калій-зберегаючих діуретиків.**

| Комбінації ліків           |   | Фармакологічний ефект  |
|----------------------------|---|--|
| Калій-зберегаючі діуретики | Етиловий спирт, антигіпертензивні ліки, нітрати | Додатковий гіпотензивний ефект   |
|                            | Інгібітори АПФ                                  | Підвищення ризику гіперкаліємії  |
|                            | Препарати калію                                 | Тяжка гіперкаліємія, що може супроводжуватися аритміями серця зупинкою серця |
| Спіронолактон              | Антикоагулянти або НПЗЗ                         | Зниження ефективності антикоагулянтів і НПЗЗ                                 |

**Завдання 20.** Ознайомтесь з таблицею 19 і проаналізуйте призначення тiazидних діуретиків:

- хронічна серцева недостатність;
- гіпертензія;
- цироз.

**Таблиця 19. Застосування, побічні ефекти та дозування тiazидних діуретиків.**

| Ліки                          | Застосування   | Побічні ефекти   | Дозування  |
|-------------------------------|--|--|--|
| Гідрохлортiazид (Hypothiazid) | Гіпертензія, ХСН, цироз, лікування кортикостероїдами і естрогенами | Гіпотензія, запаморочення, анорексія, шлункова диспепсія, нудота, гематологічні зміни, слабкість, діарея, гіперглікемія, електролітні порушення, закріп, висип, реакції фотосенсибілізації | Гіпертензія: 25–50 мг/добу перорально; набряк: 25–200 мг/добу перорально |
| Індапамід (Arifon retard)     | АГ, ХСН  | Як гідрохлортiazид   | Гіпертензія: 2.5–5 мг/добу перорально; набряк: 2.5–5 мг/добу перорально  |

**Завдання 21.** Ознайомтесь з таблицею 20 і проаналізуйте взаємодії тiazидних діуретиків.

**Таблиця 20. Взаємодії тiazидних діуретиків.**

| Комбінації ліків                                     | Фармакологічний ефект   |
|--|---|
| Етиловий спирт, нітрати, інші антигіпертензивні ліки | Додатковий гіпотензивний ефект  |
| Алопуринол   | Підвищення частоти гіперчутливості до алопуринолу   |
| Анестетики   | Може посилитися ефект анестетиків   |
| Антикоагулянти                                       | Може ослабитися ефект антикоагулянтів   |
| Антидіабетичні ліки                                  | Гіперглікемія   |
| Петльові діуретики                                   | Сінергічний ефект, що супроводжується значним діурезом і важкими електролітними порушеннями |



### *III. Навчальні задачі*

**Задача 1.** У хворого з імунною тромбоцитопенією після перенесеного ГРВІ розвинулась клініко-гематологічна картина рецидиву тромбоцитопенічного стану з наявністю синячкового синдрому та кровотечі з ясен. Ан. крові: Ер. –  $4,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Нб-120 г/л, КП-0,94, Лей. - 5,1 г/л, Тр. – 50 Г/л, ШОЕ – 9 мм/год. Призначення яких препаратів повинно бути першочерговим при цьому стані? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 2.** В приймальне відділення лікарні бригада ШМД доставила жінку 44 років. Об'єктивно: стан важкий, шкірні покриви бліді, Т-38,4°C, некротична ангіна, розлита болючість живота, пульс – 104 за хвилину АТ - 90/60 мм рт.ст. Аналіз крові – анемія, різке зниження гранулоцитів. Відомо, що тривалий час жінка хворіє на ревматоїдний артрит. Який з препаратів необхідно призначати в першу чергу? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 3.** Хворий 65 років скаржиться на слабкість, втомлюваність, біль у кістках; температура тіла 37,4°C; при пальпації відмічається збільшення периферичних лімфатичних вузлів, печінки та селезінки. В периферичній крові: еритроцити –  $3,25 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , лейкоцити –  $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобін – 90 г/л, сегментоядерні гранулоцити – 3%, лімфоцити – 97%. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 4.** Хвора Г., 32 років, скаржиться на підвищення температури тіла до 38,5°C, загальну слабкість, біль в кістках, збільшення селезінки. При обстеженні виявлені зміни в аналізі крові: кількість лейкоцитів –  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобін – 105 г/л, еритроцити –  $3,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , тромбоцити –  $520 \cdot 10^9/\text{л}$ , бласти – 2%, промієлоцити – 5%, мієлоцити – 4%, метамієлоцити – 15%, сегментоядерні нейтрофіли – 32%, лімфоцити – 12%. При ультразвуковому дослідженні розміри селезінки - 25,0x8,0 см. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 5.** Чоловік 64 років з гіпертонічною хворобою в анамнезі, після емоційного перенапруження відчув сильний біль голови,

виникло блювання, втратив свідомість. Був госпіталізований. При огляді: шкірні покриви гіперемовані, загальний гіпергідроз, АТ 180/120 мм рт.ст., дихання типу Чейн-Стокса, опущений правий кут рота, права рука звисає "нагайкою", права стопа ротована назовні. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 6.** Жінка, 54 роки, в анамнезі – інфаркт міокарда. Раптово виник різкий напад задухи, який супроводжувався кашлем з виділенням пінистого харкотиння, болем за грудиною. ЧСС 110 за хвилину АТ 190/110 мм рт.ст. Тони серця ослаблені над легеньми – клопочуче дихання, вислуховується велика кількість вологих різнокаліберних хрипів. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 7.** Жінка, 61 року, протягом 2 років приймала адельфан для лікування гіпертонічної хвороби. В останні півроку АТ залишався підвищеним, з'явилися задишка і серцебиття під час ходьби. Рік тому був виявлений цукровий діабет, хвора приймає манініл. Об'єктивно: підвищеного харчування, ЧД – 20 за хвилину, пульс – 80 за хвилину, АТ – 180/105 мм рт.ст. Тони серця приглушені, акцент II тону над аортою. У легенях вислуховується везикулярне дихання. Печінка не збільшена, набряків немає. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 8.** У хворого, 44 років, що страждає на гіпертонічну хворобу, з'явився головний біль, "внутрішнє" тремтіння, серцебиття, страх. Об'єктивно: пульс – 100 за хвилину, АТ – 200/100 мм рт.ст., ліва межа серцевої тупості на 1,5 см зміщена вліво від лівої середньо-ключичної лінії, тони серця звучні, дихання везикулярне. На ЕКГ: синусова тахікардія, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Який препарати необхідно призначити для невідкладної допомоги? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 9.** Жінці, 56 років, з приводу післяопераційного гіпотиреозу призначено 50 мкг L-тироксину на добу. З'явився біль за грудиною стислого характеру, з іррадіацією в ліву лопатку, біль з'являється після фізичного навантаження. АТ – 150/100 мм

рт.ст. Яка лікувальна тактика після зняття болю? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 10.** У хворого, 59 років, який 15 років страждає на гіпертонічну хворобу, на фоні гіпертонічного кризу розвинулася гостра лівошлуночкова недостатність. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Задача 11.** Хворий Н., 70 років, надійшов зі скаргами на болі в ділянці серця давлячого характеру, з ірадіацією в ліву руку і під ліву лопатку, головний біль у потиличній ділянці, миготіння «мушок» перед очима. Об'єктивно: АТ – 160/100 мм рт.ст. Ваші рекомендації щодо подальшого обстеження і лікування даного хворого.

**Задача 12.** В лікаря звернувся хворий, який страждає на ІХС та гіпертонічну хворобу. Які ліки Ви порекомендуєте в даному випадку. Відповідь обґрунтуйте.

**Задача 13.** Хворому 54 роки, який хворіє на гіпертонічну хворобу, вперше призначили еналаприл. Які рекомендації необхідно дати до призначення донного препарату?

**Задача 14.** Хворому 26 роки, у якого сімейний лікар вперше виявив підвищення АТ до 145/95 мм рт.ст., був призначений пропранолол. Які рекомендації Ви можете дати цьому хворому?

**Додаток 1**  
**Фармакокінетичні параметри**

| Ліки                  | Біодоступність (per os) (%) | Екскреція через нирки (%) | Зв'язування з протеїнами плазми (%) | Кліренс (мл/хв <sup>-1</sup> .kg) | Об'єм розподілу (л/кг) | Період напіввиведення (години) |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ацебутолол            | 37                          | 40                        | 26                                  | 6.8                               | 1.2                    | 2.7                            |
| Ацетамінофен          | 88                          | 3                         | 0                                   | 5                                 | 0.95                   | 2                              |
| Ацетилсаліцилова к-та | 68                          | 1.4                       | 49                                  | 9.3                               | 0.15                   | 0.25                           |
| Ацикловір             | 10-20                       | 75                        | 15                                  | -                                 | 0.69                   | 2.4                            |
| Альтеплаза            | -                           | Мала                      | -                                   | 10                                | 0.10                   | 0.08                           |
| Амікацин              | -                           | 98                        | 4                                   | 1.3                               | 0.27                   | 2.3                            |
| Аміодарон             | 46                          | 0                         | 99.98                               | 1.9                               | 66                     | 25                             |
| Амітриптилін          | 48                          | <2                        | 94.8                                | 11.5                              | 15                     | 21                             |
| Амлодипін             | 74                          | 10                        | 93                                  | 5.9                               | 16                     | 39                             |
| Амоксицилін           | 93                          | 86                        | 18                                  | 2.6                               | 0.21                   | 1.7                            |
| Ампіцилін             | 62                          | 82                        | 18                                  | 1.7                               | 0.28                   | 1.3                            |
| Атенолол              | 56                          | 94                        | <5                                  | 2.0                               | 0.95                   | 6.1                            |
| Атропін               | 50                          | 57                        | 14-22                               | 8                                 | 2.0                    | 3.5                            |
| Азатіоприн            | 60                          | <2                        | -                                   | 57                                | 0.81                   | 0.16                           |
| Азитроміцин           | 37                          | 12                        | 7-50                                | 9                                 | 31                     | 40                             |
| Бетаметазон           | 72                          | 4.8                       | 64                                  | 2.9                               | 1.4                    | 5.6                            |
| Бисопролол            | 91                          | 63                        | 35                                  | 3.7                               | 3.20                   | 11                             |
| Блеоміцин             | -                           | 68                        | -                                   | 1.1                               | 0.27                   | 3.1                            |
| Бромокриптин          | 3-6                         | 2                         | 93                                  | 5                                 | 2                      | 7                              |
| Будезонід             | 12                          | 0                         | 88                                  | 17                                | 2.9                    | 2                              |
| Кофеїн                | 100                         | 1.1                       | 3.6                                 | 1.4                               | 0.61                   | 4.9                            |
| Каптоприл             | 65                          | 38                        | 30                                  | 12                                | 0.81                   | 2.2                            |
| Карбамазепін          | >70                         | <1                        | 74                                  | 1.3                               | 1.4                    | 15                             |
| Карведилол            | 25                          | <2                        | 95                                  | 8.7                               | 1.5                    | 2.2                            |
| Цефаклор              | 50                          | 52                        | 25                                  | 6.1                               | 0.36                   | 0.67                           |
| Цефадроксил           | 100                         | 93                        | 20                                  | 2.9                               | 0.24                   | 1.2                            |
| Цефамандол            | 96                          | 96                        | 74                                  | 2.8                               | 0.16                   | 0.78                           |
| Цефазолін             | -                           | 80                        | 89                                  | 0.95                              | 0.14                   | 1.8                            |
| Цефоперазон           | -                           | 29                        | 89-93                               | 1.2                               | 0.14                   | 2.2                            |
| Цефотаксим            | -                           | 55                        | 36                                  | 3.7                               | 0.23                   | 1.1                            |
| Цефтазидим            | 90                          | 73                        | 40                                  | 3                                 | 0.22                   | 1.5                            |
| Цефтриаксон           | -                           | 49                        | 90-95                               | 0.24                              | 0.16                   | 7.3                            |
| Цефуроксим            | 68                          | 96                        | 33                                  | -                                 | 0.20                   | 1.7                            |
| Цефалексин            | 90                          | 91                        | 14                                  | 4.3                               | 0.26                   | 0.90                           |
| Хлорамфенікол         | 75-90                       | 25                        | 53                                  | 2.4                               | 0.94                   | 4.0                            |

| Ліки           | Біодоступність (per os) (%) | Екскреція через нирки (%) | Зв'язування з білками плазми (%) | Кліренс (мл/хв <sup>-1</sup> ·кг) | Об'єм розподілу (л/кг) | Період напіввиведення (години) |
|----------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Хлорохін       | 89                          | 61                        | 61                               | 1.8                               | 115                    | 41                             |
| Хлорталідон    | 64                          | 65                        | 75                               | 0.04                              | 0.10                   | 47                             |
| Циметидин      | 84                          | 62                        | 19                               | 8.3                               | 1.0                    | 2.0                            |
| Ципрофлоксацин | 60                          | 65                        | 40                               | 6.0                               | 1.8                    | 4.1                            |
| Кларитроміцин  | 55                          | 36                        | 42                               | 7.3                               | 2.6                    | 3.3                            |
| Клемастин      | 37                          | <2                        | -                                | 8.3                               | 13                     | 22                             |
| Кліндаміцин    | 87                          | 13                        | 93.6                             | 4.7                               | 1.1                    | 2.9                            |
| Клофібрат      | 95                          | 5.7                       | 96.5                             | 0.12                              | 0.11                   | 13                             |
| Клонідин       | 95                          | 62                        | 20                               | 3.1                               | 2.1                    | 12                             |
| Кокаїн         | 57                          | <2                        | 91                               | 32                                | 2.0                    | 0.8                            |
| Кодеїн         | 50                          | -                         | 7                                | 11                                | 2.6                    | 2.9                            |
| Циклофосфамід  | 74                          | 6.5                       | 13                               | 1.3                               | 0.78                   | 7.5                            |
| Циклоспорин    | 27                          | <1                        | 93                               | 5.3                               | 1.3                    | 5.6                            |
| Дапсон         | 93                          | 15                        | 73                               | 0.60                              | 1.0                    | 28                             |
| Дексаметазон   | 78                          | 2.6                       | 68                               | 3.7                               | 0.82                   | 3.0                            |
| Діазепам       | 100                         | <1                        | 98.7                             | 0.38                              | 1.1                    | 43                             |
| Диклофенак     | 54                          | <1                        | >99.5                            | 4.2                               | 0.17                   | 1.1                            |
| Дігітоксин     | >90                         | 32                        | 97                               | 0.055                             | 0.54                   | 6.7                            |
| Дигоксин       | 70                          | 60                        | 25                               | -                                 | -                      | 39                             |
| Дилтіазем      | 44                          | <4                        | 78                               | 12                                | 3.1                    | 3.7                            |
| Добутамін      | -                           | -                         | -                                | 59                                | 0.20                   | 2.4                            |
| Доксорубіцин   | 5                           | <7                        | 76                               | 17                                | 17                     | 26                             |
| Доксициклін    | 93                          | 41                        | 88                               | 0.53                              | 0.75                   | 16                             |
| Еналаприл      | 41                          | 88                        | <50                              | 4.9                               | 1.7                    | 11                             |
| Еноксапарин    | -                           | -                         | -                                | 0.3                               | 0.12                   | 3.8                            |
| Еритроміцин    | 35                          | 12                        | 84                               | 9.1                               | 0.78                   | 1.6                            |
| Есмолол        | -                           | <1                        | 55                               | 170                               | 1.9                    | 0.13                           |
| Етамбутол      | 77                          | 79                        | <5                               | 8.6                               | 1.6                    | 3.1                            |
| Етанол         | 80                          | <3                        | -                                | -                                 | 0.54                   | 0.24                           |
| Етосуксимід    | -                           | 25                        | 0                                | 0.19                              | 0.72                   | 45                             |
| Фамцикловір    | 77                          | 74                        | <20                              | 8.0                               | 0.98                   | 2.3                            |
| Фамотидин      | 45                          | 67                        | 17                               | 7.1                               | 1.3                    | 2.6                            |
| Фелодипін      | 15                          | <1                        | 99.6                             | 12                                | 10                     | 14                             |
| Фентаніл       | -                           | 8                         | 84                               | 13                                | 4.0                    | 3.7                            |
| Флуконазол     | >90                         | 75                        | 11                               | 0.27                              | 0.60                   | 32                             |
| Флуоксетин     | >60                         | <2.5                      | 94                               | 9.6                               | 35                     | 53                             |
| Фуросемід      | 61                          | 66                        | 98.8                             | 2.0                               | 0.11                   | 92                             |

| Ліки                    | Біодоступність (per os) (%) | Екскреція через нирки (%) | Зв'язування з білками плазми (%) | Кліренс (мл/хв <sup>-1</sup> ·кг) | Об'єм розподілу (л/кг) | Період напіввиведення (години) |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ганцикловір             | 3                           | 73                        | 1-2                              | 4.6                               | 1.1                    | 4.3                            |
| Гемфіброзил             | 98                          | <1                        | 97                               | 1.7                               | 0.14                   | 1.1                            |
| Галоперидол             | 60                          | 1                         | 92                               | 11.8                              | 18                     | 18                             |
| Гідрохлортіазид         | 71                          | >95                       | 58                               | 4.98                              | 0.83                   | 2.5                            |
| Ібупрофен               | >80                         | <1                        | >99                              | 0.75                              | 0.15                   | 2                              |
| Імпінем                 | -                           | 69                        | <20                              | 2.9                               | 0.23                   | 0.9                            |
| Іміпрамін               | 39                          | <2                        | 90.1                             | 15                                | 18                     | 12                             |
| Індометацин             | 98                          | 15                        | 90                               | 1.4                               | 0.29                   | 2.4                            |
| Інтерферон α            | -                           | -                         | -                                | 2.8                               | 0.40                   | 0.67                           |
| Інтерферон β            | -                           | -                         | -                                | 13                                | 2.9                    | 4.3                            |
| Ізоніазид               | 80-100                      | 29                        | 0                                | 3.7                               | 0.67                   | 1.1                            |
| Ізосорбїду динітрат     | 22                          | <1                        | 28                               | 45                                | 3.9                    | 1.0                            |
| Ізосорбїду-5-мононітрат | 100                         | -                         | -                                | 5.8                               | 0.82                   | 1.9                            |
| Ісрадипін               | 19                          | 0                         | 97                               | 10                                | 4.0                    | 8                              |
| Інтраконазол            | 55                          | <1                        | 99.8                             | 2.3                               | 14                     | 21                             |
| Канаміцин               | -                           | 90                        | 0                                | 1.4                               | 0.26                   | 2.1                            |
| Кетамін                 | 20                          | 4                         | 12                               | 15                                | 1.8                    | 2.3                            |
| Кетоконазол             | -                           | <1                        | 99.0                             | 8.4                               | 2.4                    | 3.3                            |
| Лабеталол               | 18                          | <5                        | 50                               | 25                                | 9.4                    | 4.9                            |
| Леводопа                | 41                          | <1                        | -                                | 23                                | 1.7                    | 1.4                            |
| Левоноргестрел          | 94                          | 52                        | 37                               | 1.5                               | 1.7                    | 15                             |
| Лідокаїн                | 35                          | 2                         | 70                               | 9.2                               | 1.1                    | 1.8                            |
| Лінкоміцин              | 20-30                       | 14                        | 85                               | 2.1                               | 1.3                    | 5.1                            |
| Лізиноприл              | 25-30                       | 88-100                    | 0                                | 4.2                               | 2.4                    | 12                             |
| Препарати літію         | 100                         | 95                        | 0                                | 0.35                              | 0.66                   | 22                             |
| Ломефлосацин            | 97                          | 65                        | 10                               | 3.3                               | 2.3                    | 8.0                            |
| Лоратадин               | -                           | -                         | 97                               | 142                               | 120                    | 8                              |
| Лоразепам               | 93                          | <1                        | 91                               | 1.1                               | 1.3                    | 14                             |
| Ловастатин              | <5                          | -                         | 95                               | 4-18                              | -                      | 1.1-1.7                        |
| Меркаптопурин           | 12                          | 22                        | 19                               | 11                                | 0.56                   | 0.90                           |
| Метадон                 | 92                          | 24                        | 89                               | 1.4                               | 3.8                    | 35                             |
| Метіцилін               | -                           | 88                        | 39                               | 6.1                               | 0.43                   | 0.85                           |
| Метотрексат             | 70                          | 81                        | 46                               | 2.1                               | 0.55                   | 7.2                            |
| Метилдопа               | 42                          | 40                        | 1-16                             | 3.7                               | 0.46                   | 1.8                            |
| Метилпреднізолон        | 82                          | 4.9                       | 78                               | 6.2                               | 1.2                    | 2.3                            |
| Метоклопрамід           | 76                          | 20                        | 40                               | 6.2                               | 3.4                    | 5.0                            |
| Метопролол              | 38                          | 10                        | 11                               | 15                                | 4.2                    | 3.2                            |

| Ліки          | Біодоступність (per os) (%) | Екскреція через нирки (%) | Зв'язування з білками плазми (%) | Кліренс (мл/хв <sup>-1</sup> ·кг) | Об'єм розподілу (л/кг) | Період напіввиведення (години) |
|---------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Метронідозал  | 99                          | 10                        | 11                               | 1.3                               | 0.74                   | 8.5                            |
| Мідазолам     | 44                          | 56                        | 95                               | 6.6                               | 1.1                    | 1.9                            |
| Мілрінон      | >80                         | 85                        | 70                               | 6.1                               | 0.32                   | 0.80                           |
| Мізопростол   | >80                         | <1                        | <90                              | 240                               | 14                     | 0.5                            |
| Морфін        | 24                          | 4                         | 35                               | 24                                | 3.3                    | 1.9                            |
| Надолол       | 34                          | 73                        | 20                               | 2.9                               | 1.9                    | 16                             |
| Налоксон      | 2                           | -                         | -                                | 22                                | 2.1                    | 1.1                            |
| Неостигмін    | -                           | 67                        | -                                | 8.4                               | 0.7                    | 1.3                            |
| Нікардипін    | 18                          | <1                        | 98-99.5                          | 10.4                              | 1.1                    | 1.3                            |
| Нікотин       | 30                          | 16.7                      | 4.9                              | 18.5                              | 2.6                    | 2.0                            |
| Ніфедипін     | 50                          | 0                         | 96                               | 7.0                               | 0.78                   | 1.8                            |
| Німодипін     | 10                          | <1                        | 98                               | 19                                | 1.7                    | 1.1                            |
| Нітразепам    | 78                          | <1                        | 87                               | 0.86                              | 1.9                    | 26                             |
| Нітрендипін   | 11                          | <1                        | 98                               | 21                                | 3.8                    | 4                              |
| Нітрогліцерин | <1                          | <1                        | 230                              | 3.3                               | 2.3                    | 2.3                            |
| Норфлуксацин  | 30-40                       | 26-32                     | 15-20                            | 7.2                               | 3.2                    | 5.0                            |
| Нортриптилін  | 51                          | 2                         | 92                               | 7.2                               | 18                     | 31                             |
| Офлуксацин    | 100                         | 64                        | 25                               | 3.5                               | 1.8                    | 5.7                            |
| Омепразол     | 53                          | -                         | 95                               | 7.5                               | 0.34                   | 0.7                            |
| Оксацилін     | 33                          | 46                        | 92.2                             | 6.1                               | 0.33                   | 0.4-0.7                        |
| Оксазепам     | 97                          | <1                        | 98.8                             | 1.05                              | 0.60                   | 8.0                            |
| Пентазоцин    | 47                          | 15                        | 65                               | 17                                | 7.1                    | 4.6                            |
| Пентоксифілін | 33                          | 0                         | 0                                | 60                                | 4.2                    | 0.9                            |
| Фенобарбітал  | 100                         | 24                        | 5.1                              | 0.062                             | 0.54                   | 99                             |
| Фенілбутазон  | 80-100                      | 1                         | 96.1                             | 0.023                             | 0.097                  | 56                             |
| Фенітоїн      | 90                          | 2                         | 89                               | -                                 | 0.64                   | 6-24                           |
| Піндолол      | 75                          | 54                        | 51                               | 8.3                               | 2.3                    | 3.6                            |
| Піроксикам    | 80-100                      | <5                        | 98.5                             | 0.036                             | 0.15                   | 48                             |
| Правастатин   | 18                          | 47                        | 43                               | 3.5                               | 0.46                   | 1.8                            |
| Празозин      | 68                          | <1                        | 95                               | 3.0                               | 0.60                   | 2.9                            |
| Преднізолон   | 82                          | 26                        | 90-95                            | 8.7                               | 1.5                    | 2.2                            |
| Преднізон     | 80                          | 3                         | 75                               | 3.6                               | 0.97                   | 3.6                            |
| Пробенецид    | 100                         | 1.2                       | -                                | -                                 | 0.17                   | -                              |
| Прокаїнамід   | 83                          | 67                        | 16                               | -                                 | 1.9                    | 3.0                            |
| Пропафенон    | 5-50                        | <1                        | 85-95                            | 17                                | 3.6                    | 5.5                            |
| Пропранолол   | 26                          | <0.5                      | 87                               | 16                                | 4.3                    | 3.9                            |
| Квінаприл     | -                           | 28                        | 97                               | 2.0                               | 0.4                    | 2.2                            |

| Ліки             | Біодоступність<br>(per os) (%) | Екскреція через<br>нирки (%) | Зв'язування з<br>протеїнами пла-<br>зми(%) | Кліренс (мл/хв <sup>-1</sup> ·кг) | Об'єм розподі-<br>лу (л/кг) | Період напівви-<br>ведення (годи-<br>ни) |
|------------------|--------------------------------|------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------|--|
| Раміприл         | 44                             | 39                           | 56   | 1.1                               | -                           | 14                                       |
| Ранітидин        | 52                             | 69                           | 15   | 10.4                              | 1.3                         | 2.1                                      |
| Рибавірин        | 45                             | 35                           | 0  | 5.0                               | 9.3                         | 28                                       |
| Рифампіцин       | -                              | 7                            | 89   | 3.5                               | 0.97                        | 3.5                                      |
| Римантадин       | -                              | 9                            | 40   | 10                                | 25                          | 30                                       |
| Саліцилова к-та  | 100                            | 2-30                         | -  | 0.88                              | 0.17                        | -  |
| Скополамін       | 27                             | 6                            | -  | 16                                | 1.4                         | 2.9                                      |
| Сертралін        | -                              | <1                           | 99   | 38                                | 76                          | 23                                       |
| Симвастатин      | <1                             | -                            | 94   | 7.6                               | -                           | 1.9                                      |
| Соталол          | 90-100                         | >75                          | 0  | 2.6                               | 2.0                         | 12                                       |
| Спіронолактон    | 25                             | <1                           | >90  | 100                               | 14                          | 1.6                                      |
| Стрептокіназа    | -                              | 0                            | -  | 1.7                               | 0.08                        | 0.61                                     |
| Стрептоміцин     | -                              | 50-60                        | 48   | 1.2                               | 0.25                        | 2.6                                      |
| Сульфаметоксазол | 100                            | 14                           | 62   | 0.32                              | 0.21                        | 10.1                                     |
| Суліндак         | -                              | -                            | 94   | 1.5                               | 2                           | 15                                       |
| Тамоксифен       | -                              | <1                           | >98  | 1.4                               | 50-60                       | 4-11                                     |
| Тербуталін       | 14                             | 56                           | 20   | 3.4                               | 1.8                         | 14                                       |
| Терфенадин       | -                              | 25                           | 97   | 8.8                               | -                           | 12                                       |
| Тетрациклін      | 77                             | 58                           | 65   | 1.67                              | 1.5                         | 10.6                                     |
| Теофілін         | 96                             | 18                           | 56   | 0.65                              | 0.50                        | 9.0                                      |
| Тіопентал        | -                              | <1                           | 85   | 3.9                               | 2.3                         | 9.0                                      |
| Тимолол          | 50                             | 15                           | 60   | 7.3                               | 2.1                         | 4.1                                      |
| Тобраміцин       | 9                              | 90                           | <10  | -                                 | 0.33                        | 2.2                                      |
| Толбутамід       | 93                             | 0                            | 96   | 0.24                              | 0.10                        | 5.9                                      |
| Тріамцінолон     | 23                             | 1.0                          | 40   | 7.7                               | 1.3                         | 2.0                                      |
| Триамтерен       | 54                             | 52                           | 61   | 63                                | 13.4                        | 4.2                                      |
| Вальпроєва к-та  | 100                            | 1.8                          | 93   | 0.11                              | 0.22                        | 14                                       |
| Ванкоміцин       | -                              | 79                           | 30   | 1.4                               | 0.39                        | 5.6                                      |
| Верапаміл        | 22                             | <3                           | 90   | 15                                | 5.0                         | 4.0                                      |
| Варфарин         | 93                             | <2                           | 99   | 0.045                             | 0.14                        | 37                                       |
| Зидовудин        | 63                             | 18                           | <25  | 26                                | 1.4                         | 1.1                                      |



**Схема написання „Протоколу ефективності та безпеки застосування лікарських засобів”.**

(Титульний лист)

**Запорізький державний медичний університет**  
Кафедра клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії

**Протокол ефективності та безпеки застосування лікарських засобів**  
**(за даними курації)**

**ПІБ хворого** \_\_\_\_\_

**Вік** \_\_\_\_\_

**Дата надходження** \_\_\_\_\_

**Час лікування у лікарні до початку курації** \_\_\_\_\_

**Діагноз:**

**Основний:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Ускладнення основного захворювання** \_\_\_\_\_

**Супутній:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Куратор: ст.** \_\_\_\_\_ **курса**  
\_\_\_\_\_ **ф-та**

\_\_\_\_\_

**Викладач:** \_\_\_\_\_

## Оцінка стану хворого у динаміці у процесі лікування.

### Історія життя.

Анамнез життя \_\_\_\_\_

Перенесені захворювання \_\_\_\_\_

Операції, травми \_\_\_\_\_

Поранення \_\_\_\_\_

Профшкідливості \_\_\_\_\_

### Серцево-судинна система

#### Скарги хворого

| Скарги   | При надходженні | Під час курації |
|--|-----------------|-----------------|
| Болі у районі серця: вдень (частота)                                       |                 |                 |
| вночі  |                 |                 |
| наявність постійних болів  |                 |                 |
| кількість таблеток нітрогліцерину на добу для купірування                  |                 |                 |
| Характер болі: колючого характеру  |                 |                 |
| тиснучого характеру  |                 |                 |
| Особливості виникнення: при навантаженні                                   |                 |                 |
| інші причини(вказати)  |                 |                 |
| Скарги на порушення ритму серцебиття (частота нападів)                     |                 |                 |
| «випадання» ударів   |                 |                 |
| приступи миготливої аритмії (тахи-, нормо-, бради-приступ, постійна форма) |                 |                 |
| постійна форма миготливої аритмії (тахи-, нормо-, бради-)                  |                 |                 |
| Брадикардія (частота нападів)  |                 |                 |
| Слабкість  |                 |                 |
| Задишка: при навантаженні  |                 |                 |
| у спокої   |                 |                 |
| Напади задухи  |                 |                 |
| Набряки  |                 |                 |
| Коливання АТ   |                 |                 |
|  |                 |                 |
|  |                 |                 |

#### Анамнез хвороби

Початок появи симптомів, динаміка розвитку захворювання \_\_\_\_\_

Наявність ускладнень: ГІМ \_\_\_\_\_

ГПМК \_\_\_\_\_

Особливості динаміки останнім часом \_\_\_\_\_

#### Дані обстеження

|                    |  |  |
|--------------------|--|--|
| АТ                 |  |  |
| ЧСС                |  |  |
| Ритм серця: вірний |  |  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| екстрасистолія, частота в 1 хв.           |  |  |
| миготлива аритмія (тахи-, нормо-, бради-) |  |  |
| Шуми серця                                |  |  |
| Набряки: немає                            |  |  |
| локалізація                               |  |  |
| Колір слизистих оболонок: рожевий         |  |  |
| ціаноз                                    |  |  |

### Дані додаткових спостережень

ЕКГ (у динаміці)

---



---



---

Згортання крові

---

Холестерин \_\_\_\_\_ Бета-ліпопротеїди \_\_\_\_\_  
ЕХО-КГ

---



---



---

5. Консультації

Окуліст

---



---



---

### Дихальна система

1. Скарги хворого

| Скарги  | При надходженні | Під час курації |
|---|-----------------|-----------------|
| Кашель: частота нападів   |                 |                 |
| наявність мокроти   |                 |                 |
| Характер мокроти: слизиста                                      |                 |                 |
| гнійна  |                 |                 |
| Час виникнення: вранці  |                 |                 |
| вдень   |                 |                 |
| вночі   |                 |                 |
| Хрипи: немає  |                 |                 |
| сухі  |                 |                 |
| Болі у грудній клітині при диханні                              |                 |                 |
| Слабкість   |                 |                 |
| Задишка   |                 |                 |
| Напади задухи при бронхо-обструктивному синдромі: частота вдень |                 |                 |
| частота вночі   |                 |                 |
| кількість інгаляцій бронхолітику на добу                        |                 |                 |

Анамнез \_\_\_\_\_

---

Перенесені захворювання \_\_\_\_\_

Операції, травми \_\_\_\_\_

Поранення \_\_\_\_\_

Профшкідливості \_\_\_\_\_

### Дані обстеження

|                                   |                  |  |
|-----------------------------------|------------------|--|
| Частота дихання                   |                  |  |
| Хрипи:                            | немає            |  |
|                                   | сухі             |  |
|                                   | вологі           |  |
|                                   | одиночні         |  |
|                                   | багатократні     |  |
|                                   | крепітація       |  |
| Послаблення дихання (локалізація) |                  |  |
| Дані перкусії:                    | легеневий звук   |  |
|                                   | притушення звуку |  |

### Дані додаткових спостережень

Рентгеноскопія (рентгено- чи флюорографія) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Спірографія \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Шлунково-кишковий тракт

1. Скарги хворого

| Скарги                                | При надходженні             | Під час курації |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Болі:                                 |                             |                 |
|                                       | немає                       |                 |
|                                       | у епігастрії                |                 |
|                                       | у правому підребер'ї        |                 |
|                                       | у лівому підребер'ї         |                 |
|                                       | у припупковій області       |                 |
|                                       | по усьому животу            |                 |
|                                       | інша                        |                 |
| Час та особливості виникнення: до їжі |                             |                 |
|                                       | після їжі                   |                 |
|                                       | не пов'язана з прийомом їжі |                 |
|                                       | вдень                       |                 |
|                                       | вночі                       |                 |
| Характер болі:                        |                             |                 |
|                                       | гостра                      |                 |
|                                       | тупа                        |                 |
|                                       | ріжуча                      |                 |
|                                       | колюча                      |                 |
| Нудота                                |                             |                 |

|                             |  |  |
|-----------------------------|--|--|
| Блювота (кратність/на добу) |  |  |
| Гіркота у роті              |  |  |
| Характер стулу: запори      |  |  |
| поноси                      |  |  |
| Здуття живота               |  |  |
|                             |  |  |
|                             |  |  |

#### Анамнез

Початок появи симптомів, динаміка розвитку захворювання \_\_\_\_\_

Наявність ускладнень: \_\_\_\_\_

Особливості динаміки останнім часом \_\_\_\_\_

#### Дані обстеження

|                                    |  |  |
|------------------------------------|--|--|
| Хворобливість при пальпації: немає |  |  |
| у епігастрії                       |  |  |
| у пілоро-доуденальній зоні         |  |  |
| у правому підребер'ї               |  |  |
| у лівому підребер'ї                |  |  |
| у припупковій області              |  |  |
| у лобковій області зліва, справа   |  |  |
| по усьому животу                   |  |  |
| Позитивний симптом                 |  |  |
|                                    |  |  |
|                                    |  |  |

#### Дані додаткових спостережень

Загальний аналіз крові: Ер \_\_\_\_\_ Гемоглобін \_\_\_\_\_ Лейкоцити \_\_\_\_\_ ШОЕ \_\_\_\_\_

Печінковий комплекс \_\_\_\_\_

УЗД печінки, жовчного міхура, підшлункової залози \_\_\_\_\_

#### Кістково-м'язова система

##### Скарги хворого

| Скарги                                    | При надходженні | Під час курації |
|---|-----------------|-----------------|
| Біль у суглобах: постійно                 |                 |                 |
| при навантаженні                          |                 |                 |
| Локалізація болю: усі великі суглоби      |                 |                 |
| дрібні суглоби                            |                 |                 |
| окремі (які?) суглоби                     |                 |                 |
| хребет (відділи)                          |                 |                 |
| Вираженість болю за 5(10) – бальній шкалі |                 |                 |
| скутість суглобів вранці (тривалість)     |                 |                 |

|                             |  |  |
|-----------------------------|--|--|
| Припухлість суглобів (яких) |  |  |
|-----------------------------|--|--|

### Анамнез

Початок появи симптомів, динаміка розвитку захворювання \_\_\_\_\_

Наявність ускладнень: \_\_\_\_\_

Особливості динаміки останнім часом \_\_\_\_\_

### Дані обстеження

|                            |  |  |
|----------------------------|--|--|
| Деформація суглобів (яких) |  |  |
| Припухлість (яких)         |  |  |

### Дані додаткових спостережень

Рентгенограма \_\_\_\_\_

### Консультація ортопеда-травматолога \_\_\_\_\_

### Сечовивідна система

#### Скарги хворого

| Скарги                            | При надходженні | Під час курації |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| Нетримання сечі                   |                 |                 |
| Утруднення сечовиділення          |                 |                 |
| Почастішання сечовиділення: немає |                 |                 |
| вдень                             |                 |                 |
| вночі (кількість підйомів )       |                 |                 |
| Болі у районі нирок               |                 |                 |
|                                   |                 |                 |
|                                   |                 |                 |

### Анамнез

Початок появи симптомів, динаміка розвитку захворювання \_\_\_\_\_

Наявність ускладнень: \_\_\_\_\_

Особливості динаміки останнім часом \_\_\_\_\_

### Дані обстеження

|                      |                          |  |  |
|----------------------|--------------------------|--|--|
| С-м Пастернацького : | негативний               |  |  |
|                      | позитивний зліва, справа |  |  |

### Дані додаткових спостережень

Загальний аналіз сечі: \_\_\_\_\_

Печінковий комплекс \_\_\_\_\_

УЗД нирок, сечового міхура, передміхурова залоза \_\_\_\_\_

Консультація уролога \_\_\_\_\_

### **Стан мозкового кровообігу та ЦНС**

#### **Скарги хворого**

| Скарги                    | При надходженні | Під час курації |
|---------------------------|-----------------|-----------------|
| Запаморочення             |                 |                 |
| Головна біль: локалізація |                 |                 |
| Час виникнення            |                 |                 |
| Сонливість                |                 |                 |
| Безсоння                  |                 |                 |
| Явище паркінсонізма       |                 |                 |
| Хиткість ходи             |                 |                 |

#### **Анамнез**

Початок появи симптомів, динаміка розвитку захворювання \_\_\_\_\_

Наявність ускладнень: \_\_\_\_\_

Особливості динаміки останнім часом \_\_\_\_\_

#### **Дані додаткових спостережень**

РЕГ \_\_\_\_\_

УЗД судин мозку \_\_\_\_\_

**Висновок невропатолога** \_\_\_\_\_

### **Стан периферійного кровообігу**

#### **Скарги хворого**

| Скарги                              | При надходженні | Під час курації |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Тяжкість у ногах                    |                 |                 |
| Болі у литкових м'язів : при ходьбі |                 |                 |
| У спокої                            |                 |                 |

|  |  |  |
|--|--|--|
| Відстань, яку пройшли до появи болю у м'язах |  |  |
| Болі у стопах                                |  |  |
| Похолодання, мерзлякуватість ніг             |  |  |
| Судоми у литкових м'язах                     |  |  |

**Анамнез**

Початок появи симптомів, динаміка розвитку захворювання \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Наявність ускладнень: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Особливості динаміки останнім часом \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Дані обстеження**

|                                      |  |  |
|--------------------------------------|--|--|
| Наявність варикозного ураження судин |  |  |
| Колір шкіри на стопах                |  |  |
| Наявність трофічних розладів         |  |  |

**Дані додаткових спостережень**

РВГ судин нижніх кінцівок \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Консультація хірурга** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Діагноз**

Основний: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ускладнення основного захворювання \_\_\_\_\_

Супутній: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ПЛАН ЛІКУВАННЯ**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



---

---

**Характеристика лікарських препаратів, призначених хворому**

**А) Обґрунтування призначення.**

| Препарат, лікарська форма, доза і кратність прийому | Ціль призначення |
|---|------------------|
| А) Вплив на основне захворювання                    |                  |
|   |                  |
|   |                  |
|   |                  |
|   |                  |
|   |                  |
|   |                  |
|   |                  |
| Б) Вплив на супутні захворювання                    |                  |
|   |                  |
|   |                  |
|   |                  |
|   |                  |
|   |                  |
|   |                  |

**Б) Оцінка безпеки ліків, що приймаються**

| Препарат | Основні побічні ефекти | Критерії безпеки (методи контролю) | Наявність у хворого |
|----------|------------------------|------------------------------------|---------------------|
| 1        | 1.<br>2.<br>3.<br>4.   |                                    |                     |

|    |                            |  |  |
|----|----------------------------|--|--|
| 2  | 1.<br>2.<br>3.<br>4.       |  |  |
| 3  | 1.<br>2.<br>3.<br>4.<br>5. |  |  |
| 4  | 1.<br>2.<br>3.<br>4.       |  |  |
| 5  | 1.<br>2.<br>3.<br>4.       |  |  |
| 6  | 1.<br>2.<br>3.<br>4.       |  |  |
| 7  | 1.<br>2.<br>3.<br>4.<br>5. |  |  |
| 8  | 1.<br>2.<br>3.<br>4.       |  |  |
| 9  | 1.<br>2.<br>3.<br>4.       |  |  |
| 10 | 1.<br>2.<br>3.<br>4.       |  |  |

**Побічні ефекти, які відмічаються у двох чи більше препаратів та можуть посилитися при спільному використанні у хворого:**

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_

**Взаємодія лікарських засобів, призначених хворому**

(Фармакодинаміка)

| №  | Препарат | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1  |          | X |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| 2  |          |   | X |   |   |   |   |   |   |   |    |
| 3  |          |   |   | X |   |   |   |   |   |   |    |
| 4  |          |   |   |   | X |   |   |   |   |   |    |
| 5  |          |   |   |   |   | X |   |   |   |   |    |
| 6  |          |   |   |   |   |   | X |   |   |   |    |
| 7  |          |   |   |   |   |   |   | X |   |   |    |
| 8  |          |   |   |   |   |   |   |   | X |   |    |
| 9  |          |   |   |   |   |   |   |   |   | X |    |
| 10 |          |   |   |   |   |   |   |   |   |   | X  |

«+» - комбінація ефективна та безпечна

«+/-» - при взаємодії посилюється терапевтичний ефект, Ала можливе посилення побічних ефектів (вказати яких)

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_

«-» - комбінація нераціональна (вказати чому, з Вашої точки зору)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Висновок по оцінці результатів взаємодії лікарських засобів при лікуванні обраного хворого.**

Ефективність препаратів, що приймаються

Позитивна динаміка: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Негативна динаміка (причини): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Без змін (причини): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

---

---

---

**Б) Обґрунтованість**

Призначення \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

В) Безпека \_\_\_\_\_

---

---

---

Г) Рациональність поєднань \_\_\_\_\_

---

---

---

**Рекомендації по амбулаторному лікуванню**

| Препарат   | Схема прийому + обґрунтованість |
|--|---------------------------------|
| Постійний прийом у домашніх умовах                   |                                 |
|  |                                 |
|  |                                 |
|  |                                 |
| Тривалість курсу лікування, який почали у стаціонарі |                                 |
|  |                                 |
|  |                                 |
|  |                                 |
|  |                                 |

**9. Список використаної літератури**

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Бобирьов В.М., Петрова Т.А., Островська Г.Ю., Рябушко М.М./ Фармакотерапія в стоматології – Вінниця: Нова Книга, 2014.– 368 с.
2. Клінічна фармакологія = Clinical pharmacology: навч. посібник для студ. вищ. мед. закл.: англ. мовою/ [Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін.]. – 2-ге вид. Вінниця: Нова Книга, 2015. – 192 с.
3. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в ревматології: навчальний посібник для студ. вищ. мед. закл./ М.П. Красько, О.В. Крайдашенко, О.О. Кремзер, В.В. Красько. 2-ге вид., доопрац. та доп. – Запоріжжя, 2016. – 317 с.
4. Клінічна фармакологія: підручник /за ред. О.М. Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
5. Крайдашенко О.В., Кремзер О.О., Михайлик О.А. Клінічна фармакологія і фармакотерапія в гастроентерології: навчальний посібник для студ. вищ. навч. закл. МОЗ України – Запоріжжя, ЗДМУ, 2016 – 148 с.
6. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике. Мастер-класс: учебник/ В.И. Петров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 880 с.: ил.
7. Протипікційні лікарські засоби: навчальний посібник/[О.В. Крайдашенко, Є.П. Ткач, Р.В. Стець та ін.; за заг. ред. проф. О.В. Крайдашенка] – Вінниця: Нова книга, 2015 – 424 с.
8. Фармакотерапія: підручник для студентів фарм. ф-ту / Крайдашенко О.В., Купновицька І.Г., Кліщ І.М., Лизогуб В.Г.– Вид. 2. – Вінниця: Нова книга, 2013. – 644 с.
9. Фармакотерапія: учебник для студ. фарм. ф-тов: перевод с укр. яз. /под. ред. О.В. Крайдашенко, И.Г. Купновицкой, И.Н. Клища, В.Г. Лизогуба. – Винница: Нова Книга, 2013. – 536 с.
- 10.Чекман І.С., Бобирьов В.М., Кресюн В.Й. та ін. / Фармакологія: підручник для студ. стомат. ф-тів вищих мед. навч. закладів. – Вінниця: Нова Книга, 2014.– 432 с. : іл.
- 11.Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. / Фармакологія– Вінниця: Нова Книга, 2016.– 784 с.
- 12.Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. / Фармакологія– Вінниця: Нова Книга, 2013.– 792 с.
- 13.
- 14.A university course in pharmacokinetics: Textbook / В.В.Samura, В.А.Samura, V.F.Chernykh et al. – Kharkiv: NUPh, 2005. – 188 p.
- 15.Clinical Cases in Pediatric Dentistry: Amr M. Moursi, Marcio A. da Fonseca, Amy L. Truesdale, June 2012, Wiley-Blackwell, p.380.
- 16.Dental Caries: The Disease and its clinical management, O. Fejerskov, E. Kidd, April 2008, p. 640.

17. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11<sup>th</sup> ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: Mcrraw-Hill, 2006. – 2021 p.
18. Recent advances in prevention of dental caries – Y.K.Gupta, L.Mittal, K.Jha, 2013, p. 53.