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., Саржевська А.В.

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Навчальний посібник до практичних занять для студентів медичних факультетів вищих медичних навчальних закладів

Запоріжжя
2014

УДК 61.(075.8)

Навчальний посібник затверджено
на засіданні Центральної методичної Ради
Запорізького державного медичного університету
(Протокол № 1 від 23 вересня 2014 р.)

Рецензенти:

Завідувач кафедри терапії, клінічної фармакології і ендокринології

ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», д.мед.н., професор Фуштей І.М.

Завідувач кафедри внутрішніх хворб-3 ЗДМУ, д.мед.н.,

доцент Доценко С.Я.

У 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. Посібник містить навчальні завдання та тести для контролю засвоєння матеріалу.

Призначений для студентів медичних вузів і медичних факультетів вищих навчальних закладів.

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 XX 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 медикобіологічних 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 ІІІ-ІУ рівнів акредитації для спеціальностей 7.110101 „лікувальна справа”, 7.110104 „педіатрія”, 7.110105 „медико-профілактична справа” у напрямку підготовки 1101 „Медицина”.

Організація навчального процесу здійснюється за кредитно-модульною системою відповідно до вимог Болонської декларації.

Заняття 1
ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ. ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ТА ФАРМАКОДИНАМІКИ

І. 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.

ІІ. 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 дія 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 $\mathbf{V_d=D/C_o}$ – 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 ($\boldsymbol{AUC = C_o/K_{el}}$). 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:

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

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:

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

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

$$Cl_{органа} = Q \times ER$$

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 суспендуючі 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 рКа цієї речовини і рН в просвіті кишківника:

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

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

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

рН – кислотно-основний показник середовища;

рКа – логарифм константи дисоціації сполуки, чисельно рівний значенню рН, при якому аналізована сполука дисоціює наполовину.

З рівняння видно, що із збільшенням значення рН 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, ушкоджувальна 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 всмоктались 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 pH секрету, властивостями поверхневого епітелію, ферментами і в результаті – здатністю абсорбувати різні ЛР. Шлунковий сік людини має в нормі pH 1-3, вміст дванадцятипалої кишки досягає pH 6-8. а вміст тонкої і товстої кишок pH 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 порошків. 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:

$$F = \frac{AUC(\textit{позасудинний шлях введення})}{AUC(\textit{внутрішньовений шлях введення})}$$

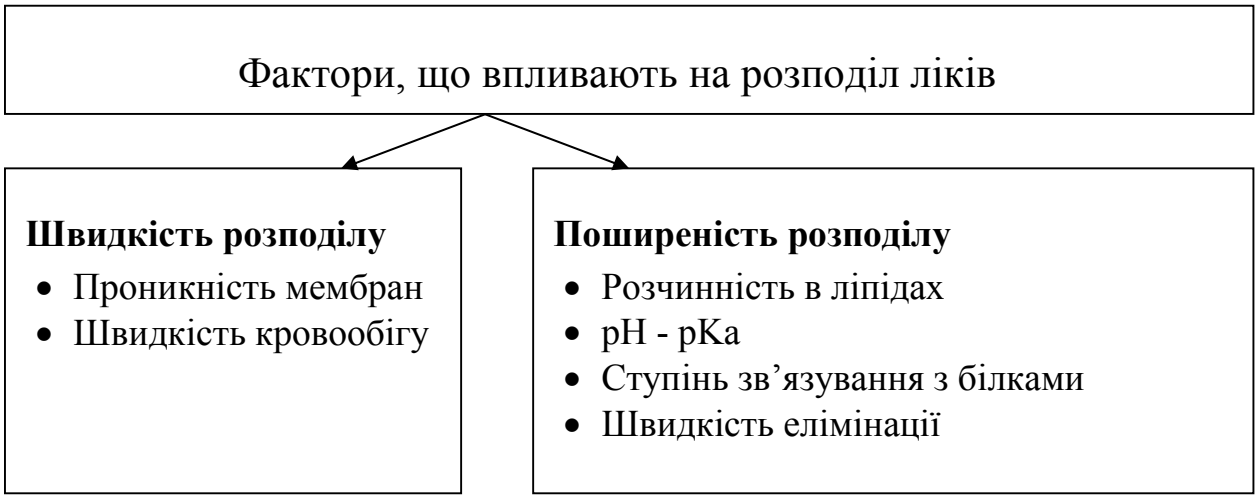
де *AUC* – площа під кінетичною кривою «концентрація–час» (area under the curve).

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 (Vd – 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; С – 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 контактами,* 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, ендоцитоз; 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: pH, 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, індиферентні 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 *(мікросомні),* і реакції, що каталізуються ферментами, локалізованими в інших місцях *(немікросомні)*. 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 Р450 (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_2, H_2O, NH_3 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 кишківника 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 І 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 найпоширенійших 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, сульфаніламіди, 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 ацетилує також сульфаніламіди, новокаїнамід.

Недостатність глюкуронілтрансферази. В основі спадкової негемолітичної жовтяниці лежить недостатність глюкуроніл-трансферази – 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 хворим 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, бутирилхолінестерази, 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 кислій.

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 ігибування);
- вплив на мембрани клітин;
- пряма хімічна взаємодія ліків.

2.3.1. Види фізіологічних рецепторів

Ефект більшості лікарських препаратів є результатом їх взаємодії з макромолекурярними 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 С, 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. Фосфорилування 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 гуанилілциклаза, а не протеїнкіназа. Гуанилілциклаза бере участь в секреції вторинного месенжера циклічного гуанозинмонофосфату (ГМФ), який активує циклічну ГМФ-залежну протеїнкіназу і активує декілька нуклеотідних фосфодіестераз.

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.

Переважна 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 *десенсибілізація,* 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 зворотно 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.

II. 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.

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

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.

Переваги	Недоліки
• Відсутність ефекту первинного проходження • Висока біодоступність • Швидка абсорбція внаслідок обільного кровопостачання • Стабільність ліків внаслідок нейтрального середовища	• Незручність тривалого знаходження препарату в ротовій порожнині • Препарат може бути проковтнутим, після чого він проходе пре системний метаболізм • Використання тільки у малих дозах

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
• Ліки можуть бути введені пацієнтом • Абсорбція повільна, але звичайно повна • Абсорбція поліпшується масажем і зігріванням • Для уповільнення абсорбціїї можуть бути добавлені місцеві анестетики	• Введення може бути болісним • Подразливі ліки можуть викликати пошкодження тканин судин. • Максимальний об’єм препарату складає 2 мл

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

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

Переваги	Недоліки
• Може бути введений більший об'єм препарату у порівнянні з підшкірним шляхом введення • Можливе введення лікарського засобу у формі сповільненого вивільнення	• Необхідність медичного персоналу, який володіє технікою маніпуляції • Місто ін'єкції впливає на швидкість абсорбції • Розчинна рідина може всмоктатися швидше лікарського засобу, що може стати причиною його преципітації

Завдання 5. Ознайомтесь з таблицею 5, поясніть швидкість розподілу та фармакологічні ефекти ліків у різних органах.

Таблиця 5. Індекс перфузії та частка від серцевого викиду різних органів здорової дорослої особи.

Органи	Індекс перфузії (мл/хв/мл тканини)	% від серцевого викиду
Кісткова тканина	0.02	5
Мозок	0.5	14
Жирова тканина	0.03	4
Серце	0.6	4
Нирки	4.0	22
Печінка	0.8	27
М'язи	0.025	15
Шкіра	0.024	6

Завдання 6. Ознайомтесь з таблицею 6, поясніть швидкість розподілу та фармакологічні ефекти ліків у залежності від рівня альбуміну та глобуліну у плазмі крові.

Таблиця 6. Білки плазми крові з потенціальними місцями зв'язування для різних ліків.

Ліки та біологічні речовини	Протеїни
Кислоти: білірубін, жовчні кислоти, жирні кислоти, вітамін С, саліцилати, сульфонаміди, барбітурати, фенілбутазон, пеніциліни, тетрацикліни	Альбуміни
Луги: аденозин, стрептоміцин, хлорамфенікол, дигоксин	Глобуліни (α_1, α_2, β_1, β_2, γ)

Завдання 7. Ознайомтесь з таблицею 7, поясніть можливість впливу ступеня зв'язування ліків з білками плазми крові на їх фармакологічних ефект.

Таблиця 7. Ступінь зв'язування ліків з білками плазми крові.

Ліки	Ступінь зв'язування з білками плазми крові	Ліки	Ступінь зв'язування з білками плазми крові
Амітриптилін	0.04	Саліцилова кислота	0.16
Циклоспорин	<0.1	Карбамазепін	0.2
Діазепам	0.01	Лідокаїн	0.30
Варфарин	0.03	Метотрексат	0.5
Хлорпромазин	0.04	Фенобарбітал	0.5
Іміпрамін	0.04	Дигоксин	0.70
Хлордіазепоксид	0.05	Прокаїнамід	0.84
Пропранолол	0.06	Гентаміцин	0.9
Дігітоксин	0.10	Ванкоміцин	0.9
Фенітоїн	0.10	Габапентин	0.97
Метадон	0.13	Етосуксимід	1.0
Вальпроєва кислота	0.15	Препарати літію	1.0

Завдання 8. Ознайомтесь з таблицею 8, поясніть взаємодію ліків з індукторами метаболізму. Проаналізуйте можливі зміни фармакологічних ефектів при цих взаємодіях.

Таблиця 8. 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, глюкокортікоїди, метадон, метопролол, оральні контрацептиви, преднізон, пропранолол

Завдання 9. Ознайомтесь з таблицею 9, поясніть взаємодію ліків з інгібіторами метаболізму. Проаналізуйте можливі зміни фармакологічних ефектів при цих взаємодіях.

Таблиця 9. 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, карведилол; кодеїн; пропафенон, трициклічні антидепресанти; флуоксетин, пароксетин	Трициклічні антидепресанти; флуоксетин, пароксетин
CYP2C9	Варфарин; фенітоїн; гліпізид; лозартан	Аміодарон; флуконазол; фенітоїн
Р-глікопротеїн	Дигоксин; інгібітори протеази; багато субстратів CYP3A	Аміодарон; верапаміл; циклоспорин; інтраконазол; еритроміцин

Завдання 10. Заповніть таблицю 10.

Таблиця 10. 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 (Ка)		
Об'єм розподілу (V_d)		
Рівноважна концентрація (C_{ss})		
Біодоступність (F)		
Кліренс (Cl)		

Завдання 11. Заповніть таблицю 11.

Таблиця 11. 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 12. Заповніть таблицю 12.

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		

III. 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 задухою, яка виникла 1 годину потому, кашель, тахікардію. Хвора страждає на хронічний тромбофлебіт глибоких вен нижніх кінцівок. Постійно приймає пероральні протизаплідні засоби. На рентгенографії органів грудної порожнини справа у середній долі клиновидне 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. Хода 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 грудиною, 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; скаржиться 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.

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. Об'єм розподілу у азитриміцина дорівнює 30 л/кг. Правильною інтерпретацією цієї інформації є:

A. Азитроміцин ефективний тільки при внутрішньовенному введенні

B. Азитроміцин виводиться переважно нирками без проходження реакцій біотрансформації

C. Азитроміцин розподіляється переважно за межами судин і інтерстиціального середовища

D. Азитроміцин слабко зв'язується з протеїнами плазми

E. Азитроміцин не здатний проникати через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри

Тест 2. Який з наступних шляхів введенні ліків передбачає ефект первинного проходження в печінці?

A. Інгаляційний

B. Внутришньом'язовий

C. Внутрішньовенний

D. Пероральний

E. Сублінгвальний

Тест 3. Два ліки впливають на один вид тканин або один орган шляхом активації різноманітних рецепторів, що приводить до якісно протилежних ефектів. Який вид антагонізму представлений?

A. Хімічний

B. Фармакокінетичний

C. Конкуренція

D. Фармакологічний

E. Фізіологічний

Тест 4. Який з наступних фармакокінетичний показників найбільш часто застосовують для визначення загальної кількості лікарського засобу, яке досягає органа-мішені після перорального введення?

A. Максимальна концентрація лікарського засобу

B. Час досягнення максимальної концентрації лікарського засобу

C. Об'єм розподілу і константа пресистемного метаболізму

D. Об'єм розподілу

E. Площа під фармакінетичною кривою

Тест 5. Експериментально доказано, що 95% дози верапамілу (80 мг) всмоктується у людини масою 70 кг. Тем не менш біодоступність верапамілу дорівнює лише 25%. Враховуючи те, що швидкість кровотоку в печінці 1500 мл/хв визначте, який з наступних кліренсів верапамілу в печінці є правильним.

A. 60 мл/хв

B. 375 мл/хв

C. 740мл/хв

D. 1110 мл/хв

E. 1425мл/хв

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	C	D	E	E	D

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Який з наступних показників розраховується як відношення між площею під фармакокінетичною кривою при пероральному введені та площею під фармакокинетическою кривою при внутришньовенному введенні одного і того ж препарату?

A. Всмоктування

B. Біодоступність

C. Кліренс

D. Константа елімінації

E. Константа екскреції

Тест 2. Ми призначили перорально препарат, який є слабкою кислотою (рКа 3,4). В шлунку pH складає 1,4, а pH в плазмі – 7,4. Препарат проникає через біологічні мембрани завдяки пасивній дифузії. Яке з наступних положень є коректним?

A. Тільки іонізовані форми ліків будуть всмоктуватися зі шлунку в плазму

B. Концентраційний коефіцієнт препарату (в шлунку і плазмі) буде складати 10000:1

C. Препарат не буде проходити реакцію гідролізу соляною кислотою і, тому, не буде абсорбуватися

D. Препарат не буде абсорбуватися, доки pH шлунку не буде рівною рКа

E. Препарат буде абсорбуватися і в плазмі концентрація неіонізованих молекул буде в 104 рази більше концентрації іонізованих молекул.

Тест 3. В дослідженні ввели рівні дози препарату внутрішньовенно и перорально. Зібрали по 7 зразків крові через рівні періоди часу після введення. Цій аналіз може дозволити підрахувати?

A. Час дії препарату

B. Ступінь зв’язування препарату з протеїнами плазми крові

C. Пероральну біодоступність препарату

D. Терапевтичну ефективність препарату

E. Коефіцієнт елімінації препарату

Тест 4. Яка з наступних реакцій відноситься до другої фази реакцій біотрансформації?

A. Формування сульфоксидів

B. Відновлювання нітрогрупи

C. Гидроліз ефіру

D. Кон’югація з глюкуроновою кислотою

E. Дезамінування

Тест 5. Препарат вводять внутрішньовенно за допомогою інфузомату. Який показник встановлює, скільки часу необхідно для досягнення рівноважної концентрації в крові?

A. Об’єм розподілу

B. Біодоступність

C. Кліренс

D. Період напіввиведення

E. Швидкість інфузії (мг препарату за хвилину)

Тест 6. 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?

A. 0,7 години

B. 0,2 години

C. 3,5 години

D. 9 годин

E. 24 години

Тест 7. Яке з наступних затверджень є правильним для I фази реакції біотрансформації?

A. Додавання функціональної групи до субстрату, формування більш полярної молекули.

B. Відщеплення азо-, карбоніл-, гідроксил-, нитро-, или сульфат- груп від субстрату

C. Перетворення препарату в метаболіти, які менш токсичні и мають менший фармакологічний ефект

D. Утворення адекватного рівня НАДФ для застосування в інших метаболічних реакціях

E. Попередження утворення вільних радикалів

Тест 8. Допамін, адреналін (або норадреналін) і гістамін є важливими нейротрансмітерами. Коли ці речовини взаємодіють з периферичними рецепторами, вони викликають:

A. Активацію аденілатциклази, що приводить до збільшення внутриклітинного рівня цАМФ

B. Активацію фосфоліпази С

C. Індукцію або інгибування синтезу ліганд-специфічних внутриклітинних протеїнів

D. Відкриття або закриття іонних каналів

E. Регулювання внутріклітинних вторинних месенджерів через рецептори зв'язування з G-протеїном

Тест 9. Які речовини елімінуються більш ефективно?

A. Полярні речовини

B. Ліпофильні речовини

C. Слабкі кислоти

D. Слабкі лужні речовини

E. Кислоти

F. Лужні речовини

Тест 10. Який побічний ефект найбільш вірогідно виникне при тривалому застосуванні трициклічних антидепресантів?

A. Кумуляція

B. Звикання

C. Синергізм

D. Антагонізм

E. Медикаментозна алергія

Тест 11. У хворого раніше відзначалася важка алергійна реакція на сульфаніламіди. Чи можна йому в подальшому призначати в амбулаторних умовах тріампур?

A. Не можна

B. Можна зі зниженням дози

C. Можна при одночасному застосуванні антигістамінних засобів

D. Можна при одночасному прийомі глюкокортикоїдів

Тест 12. На основі періоду напіввиведення ($T_{1/2}$) визначають:

A. Разову дозу

B. Інтенсивність виведення ліків

C. Добову дозу

D. Інтенсивність печінкового кліренсу

E. Кратність прийому

Тест 13. Що характеризує швидкість виведення лікарських засобів з організму:

A. Біодоступність

B. Загальний кліренс

C. Період напіввиведення

D. Біоеквівалентність

Тест 14. Величина біодоступності важлива для визначення:

A. Величини навантаженої дози

B. Кратності прийому

C. Шляхів введення лікарських засобів

D. Швидкості виведення ліків

E. Ефективності ліків

Тест 15. Об’єм розподілення характеризує:

A. Швидкість розпаду ліків

B. Ефективність ліків

C. Швидкість всмоктування ліків

D. Швидкість виведення ліків

E. Спроможність ліків проникати до органів і тканин

Тест 16. Вкажіть найбільш важливі процеси нефрона, що беруть участь у екскреції ліків:

A. Гломерулярна фільтрація

B. Активний транспорт мембрани клубочку

C. Активна тубулярна секреція

D. Піноцитоз мембрани клубочку

E. Пасивна тубулярна реабсорбція

F. A, B, D

G. A, C, E

H. B, C, D

Тест 17. Які речовини застосовуються для визначення швидкості клубочкової фільтрації?

A. Інулін

B. Креатінін

C. р-аміногипурова кислота

D. Тетраетіламоній

E. A, B

F. A, B, C

G. A, B, C, D

Тест 18. В якій ситуації слабкі кислота виводяться швидше?

A. При лужній тубулярній сечі

B. При кислій тубулярній сечі

C. Концентрація у плазмі крові дорівнює концентрації у сечі

D. Екстракційний коефіцієнт наближається до нуля

E. A, B

F. A, B, C

G. A, B, C, D

Тест 19. В якій ситуації слабкі луги виводяться швидше?

A. При лужній тубулярній сечі

B. При кислій тубулярній сечі

C. Концентрація у плазмі крові дорівнює концентрації у сечі

D. Екстракційний коефіцієнт наближається до нуля

E. A, B

F. A, B, C

G. A, B, C, D

Тест 20. Які ліки можуть екскретуватися легенями?

A. Кислі речовини

B. Газоподібні речовини

C. Заряджені речовини

D. Етанол

E. Лужні речовини

F. A, B, C, D

G. B, D

Тест 21. Які речовини можуть накопичуватися у молоці матері?

A. Кислі речовини

B. Лужні речовини

C. Етанол

D. Сечовина

E. Заряджені речовини

F. A, B, C

G. A, B, C, D

Тест 22. Які речовини досягають концентрації у молоці матері, що дорівнює концентрації в плазмі крові?

A. Кислі речовини

B. Лужні речовини

C. Етанол

D. Сечовина

E. Заряджені речовини

F. A, B, C

G. C, D

Тест 23. Які речовини досягають концентрації у молоці матері, що нижче концентрації в плазмі?

A. Кислі речовини

B. Лужні речовини

C. Етанол

D. Сечовина

E. Заряджені речовини

F. A, B, C

G. A, B, C, D

Тест 24. Які речовини застосовуються для визначення ниркового кровообігу?

A. Інулін

B. Креатінін

C. р-Аміногипурова кислота

D. Тетраетіламоній

E. A, B

F. A, B, C

G. A, B, C, D

Тест 25. Які реакції відносять до І фази біотрансформації?

A. Окислення

B. Відновлення

C. Гідроліз

D. Ацетилування, метилування

E. Кон'югація з глюкуроновою кислотою, глутатіоном, гліцином, сульфатами

F. A, B, C

G. D, E

Тест 26. Які реакції відносять до ІІ фази біотрансформації?

A. Окислення

B. Відновлення

C. Гідроліз

D. Ацетилування, метилування

E. Кон'югація з глюкуроновою кислотою, глутатіоном, гліцином, сульфатами

F. A, B, C

G. D, E

Тест 27. Що таке ентерогепатична рециркуляція?

A. Найбільш важлива реакція печінки

B. Феномен, при якому кон'югати екскретуються у жовч, після чого у кишковнику руйнуються ферментами мікрофлори, а вільна лікарська речовина всмоктується у системну циркуляцію.

C. Більшість реакцій біотрансформації у печінці

D. Реакції біотрансформації у кишковнику

E. A, B

F. A, D

G. A, B, C

Тест 28. Який ензим цитохрому P450 бере участь у біотрансформації більшості ліків?

A. CYP1A1

B. CYP2A5

C. CYP2B6

D. CYP2C19

E. CYP2D6

F. CYP3A4

G. CYP4A9

Тест 29. Які речовини активують реакції біотрансформації?

A. Алопуринол, хлорамфенікол, ізоніазид

B. Барбітурати, фенітоїн

C. Циметидин, кетоконазол, пероральні контрацептиви

D. Грєйпфруктовий сік

E. Гризеофульвін, рифампіцин

F. A, C, D

G. B, E

Тест 30. Які речовини гальмують реакції біотрансформації?

A. Алопуринол, хлорамфенікол, ізоніазид

B. Барбітурати, фенітоїн

C. Циметидин, кетоконазол, пероральні контрацептиви

D. Грейпфруктовий сік

E. Гризеофульвін, рифампіцин

F. A, C, D

G. B, E

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Відповідь	B	E	C	D	D	D	B	E	A	B

№ тесту	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Відповідь	A	E	B	C	E	G	E	A	B	G

№ тесту	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Відповідь	A	C	B	C	F	G	B	F	G	F

Заняття 2
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

І. Теоретичні питання

1. Загальні принципи лікування ішемічної хвороби серця
2. Нітрати: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. β-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 ІІІ: 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.

ІІ. 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 досягнути 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 (β-адреноблокатори);
- зниження тонусу 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 (β-адреноблокатори);
- Зниження тонусу 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, ізосорбіду-5-мононітрат або ізосорбід динітрат). Всі органічні нітрати є донаторами оксиду азоту, який викликає генералізовану вазоділатацію. В результаті зменшується пред- 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, ізосорбіду динітрату – до 6 годин.

Всі нітрати мають схожі побічні ефекти, хоча інтенсивність деяких рацій залежить від препарату і дози. До найбільш

поширений 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 ефектів 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, гіпотиреоїдізм, 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. β-Адреноблокатори

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

2.4. Антагоністи кальцію

Дигідропиридинові 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. Використовуються 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 лікування 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 пейсмекера), 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 фенілалкіламинів разом з β-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 кишкивнику 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 ліпопротеїн низької щільності в гепатоцитах і зниження концентрації ліпопротеїн низької щільності в плазмі. Рівень тригліцеридів практично не змінюється або може дещо підвищитися.

2.5.3. Фібрати

Фібрати (похідні фіброєвої кислоти) збільшують активність ліпопротеїнліпаз 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 тригліцеридами ліпопротеїнів низької щільності і ліпопротеїнів дуже низької щільності. Рівень тригліцеридами 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 кардіотоників, є серцеві глікозиди. Блокатори фосфодіестерази III застосовують для короткотривалого лікування серцевої недостатності. Незважаючи на те, що раніше кардіотоники входило в основне лікування серцевої недостатності, на теперішній час вони відносяться до лікування другого ряду, віддаючи перше місце інгібіторам АПФ, діуретикам, β-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 гликозидів 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 гликозидів виникають рідше завдяки контролю маси тіла, функції нирок, супутньої фармакотерапії. Безпечний коридор між терапевтичною та токсичною концентраціями кардіотоників є дуже вузьким. Більш того, навіть звичайні дози кардіотоників можуть визвати токсичні ефекти.

Ознаки інтоксикації серцевими гликозидами 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, шлуночковій тахікардії, AV-блокаді або ознаках інтоксикації серцевими глікозидами.

2.6.4. Попередження

Кардіотоніки обережно призначають пацієнтам з порушеннями електролітного балансу (особливо при гіпокаліємії, гіпокальційємія, гіпомагнезіємія), 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 трансдер-мальна система (Deponit)	Профілактика виникнення приступів стенокардії	Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість, почервоніння обличчя	Одна система на день 0.2–0.8 мг/годину
Нітрогліцерин місцево (Nitrobid)	Профілактика і лікування приступів стенокардії	Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість, почервоніння обличчя	2–7 см кожні 4–8 годин
Ізосорбіду 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
Ізосорбіду 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 тахикардією;
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, AV-блокада, почервоніння обличчя, закладеність носу	5–10 мг перорально один раз на добу
Ніфедипін (Adalat)	Вазоспастична і стабільна стенокардія, гіпертензія (для тривалого лікування тільки форми подовженого вивільнення)	Запаморочення, головний біль, нервовість, нудота, діарея, закріп, периферичний набряк, біль за грудиною, брадикардія, AV-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, AV-блокада, почервоніння обличчя, висип, кашель, закладеність носу	Таблетки: 30–360 мг/добу. Парентерально: 0.25 мг/кг внутрішньовенно болюсно; 5–15 мг/годину внутрішньовенно

Верапаміл	Суправентрикулярна тахіаритмія, тимчасовий контроль швидкого шлуночкового ритму при тріпотінні або фібриляції передсердь, біль за грудиною, нестабільна стенокардія, гіпертензія	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. Парентерально: тільки внутрішньовенно; початкова доза 5–10 мг на протязі 2 хвилин; можна повторити: 10 мг через 30 хвилин.

Завдання 4. Ознайомтесь з таблицею 4 і пояснить 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
Бетаксолол (Lokren)	Гіпертензія, глаукома	Слабкість, слабкість, сонливість, імпотенція, гіпотензія, хронічна серцева недостатність, брадикардія, набряк легень, кардіоміопатія	10—20 мг один раз на добу перорально
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 пояснить взаємодії β-адреноблокаторів.

Таблиця 6. Взаємодії β-адреноблокаторів.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
β-Адреноблокатори	Верапаміл	Посилення ефекту β-адреноблокаторів
	Індометацин Ібупрофен Барбітурати	Послаблення ефекту β-адреноблокаторів
	Діуретики	Посилення гіпотензивного ефекту β-адреноблокаторів
	Клонідин	Парадоксальний гіпертензивний ефект
	Лідокаїн, циметидин	Ризик підвищення концентрації в плазмі і розвиток токсичних ефектів β-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 ліпо-протеїнів 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 щільності	Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота	5–80 мг/добу перорально

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 доставку кисню до міокарда 2. Зниження потребу міокарда в кисні 3. Поліпшення реологічних властивостей крові 4. Покращення ліпідного профілю 5. Покращення метаболізму в міокарді		

Завдання 10. Заповніть таблицю 10.

Таблиця 10. Гіполіпідемічні ліки.

Групи ліків	Механізм дії	Ліки
1. Статини 2. Фібрати 3. Секвестранти жовчних кислот 4. ЛЗ нікотинової кислоти		

Завдання 11. Ознайомтесь з таблицею 11, призначте кардіотоніки для лікування:

1) серцевої недостатності;
2) фібриляції передсердь;
3) тріпотіння передсердь;
4) пароксизмальної передсердної тахікардії.

Таблиця 11. Застосування, побічні ефекти та дозування кардіотоніків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Дигоксин	Серцева недостатність, фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, пароксизмальна передсердна тахікардія	Головний біль, слабкість, сонливість, порушення зору, нудота, блювота, анорексія, аритмії	Навантажувальна доза: 0.75–1.25 мг або 0.125–0.25 мг внутрішньовенно; підтримуюча доза: 0.125–0.25 мг/добу перорально

Завдання 12. Ознайомтесь з таблицею 12 і проаналізуйте взаємодії кардіотоніків.

Таблиця 12. Взаємодії кардіотоніків.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Дигоксин	Аміодарон, бензодіазепіни, циклоспорин, індометацин, інтраконазол, макроліди (еритроміцин, кларитроміцин), пропафенон, спіронолактон, тетрацикліни, верапаміл	Рівень дигоксина в плазмі крові може підвищитися, що є загрозою розвитку токсичності
	Перорально аміноглікозиди, антациди, протипухлинні засоби (блеоміцин, кармустин, циклофосфамід, метотрексат, and вінкристин), активований вугіль, пеніциламін, рифампіцин, сульфасалазин	Рівень дигоксина в плазмі крові може зменшитися
	Тіреоїдні горомони	Ефективність дигоксина може зменшитися
	Тіазидні і петльові діуретики	Може виникнути електролітний дисбаланс, що сприяє розвитку аритмій

Завдання 13. Ознайомтесь з таблицею 13, призначте блокатори фосфодіестерази III для лікування серцевої недостатності.

Таблиця 13. Застосування, побічні ефекти та дозування блокатори фосфодіестерази III.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Інамринон	Серцева недостатність коротким курсом	Аритмія, гіпотензія, нудота, блювота, абдомінальний біль, анорексія, гепатотоксичність	Внутрішньовенно: 0.75 мг/кг болюсно, можна повторити через 30 хвилин; підтримуюча доза: внутрішньовенно 5—10 мкг/кг/хв, не перевищувати добову дозу 10 мг/кг
Мілринон	Серцева недостатність	Шлуночкові аритмії, гіпотензія, біль у грудях, головний біль, гіпокаліємія	Внутрішньовенно: до добової дози 1.13 мг/кг

Завдання 14. Ознайомтесь з таблицею 14, призначте адренергічні лікарські засоби для лікування:

1) серцевої недостатності;

2) декомпенсації серця внаслідок депресії скорочувальної функції міокарду на фоні органічного захворювання серця;

3) декомпенсації серця внаслідок депресії скорочувальної функції міокарду на фоні травми;

4) декомпенсації серця під час хірургічної операції на серці;

5) декомпенсації серця внаслідок депресії скорочувальної функції міокарду на фоні ниркової недостатності;

6) блокади серця;

7) гострого синусита;

8) приступу бронхіальної астми;

9) відкрито-вугольної глаукоми;

10) шоку;

11) гіпотензії.

Таблиця 14. Застосування, побічні ефекти та дозування адренергічних лікарських засобів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Добутамін	Декомпенсація серця внаслідок депресії скорочувальної функції	Головний біль, нудота, підвищення ЧСС, підвищення систолічного АТ, серцебиття, біль в грудній клітині	2.5—15 мкг/кг/хв внутрішньовенно (до 40 мкг/кг/хв)
Допамін	Шок при ІМ, травма, операція на серці, ниркова недостатність, декомпенсована ХСН	Нудота, блювота, ектопічний ритм, тахікардія, стенокардичний біль, серцебиття, гіпотензія, диспное	2—50 мкг/кг/хв внутрішньовенно
Норадреналін	Шок, гіпотензія, зупинка	Головний біль, запаморочення, брадикардія,	1 мг/мл у 1000 мл 5% розчину глюкози, 2—3

		гіпертензія	мл/хв внутрішньовенно
Адреналін	Лікування і профілактика зупинки серця, блокада серця	Занепокоєння, інсомнія, головний біль, запаморочення, нудота, дизурія	Зупинка серця: 0.5—1.0 мг внутрішньовенно

Завдання 15. Ознайомтесь з таблицею 15 і проаналізуйте взаємодії адренергічних лікарських засобів.

Таблиця 15. Взаємодії адренергічних лікарських засобів.

Комбінації ліків		**Фармакологічний ефект**
Добутамін	β- Адреноблокатори	Підвищення ризику гіпертензії
Допамін	Інгібітори моноамінооксидази, трициклічні антидепресанти	Посилення ефекту допаміна
	Фенітоїн	Підвищення ризику судом, гіпотензії, брадикардії
Адреналін	Трициклічні антидепресанти	Підвищення ризику симпатоміметичних ефектів
	Пропранолол	Гіпертензія
	Бета-адренергічні ліки	Послаблення бронходилатуючого ефекту

III. Навчальні задачі

Задача 1. Хворий, 38 р., напади загрудинного болю почастішали, 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 аускультації 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 QIIISI, „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 $Q_{III}S_I$, повна блокада правої ніжки пучка Гіса, негативний Т у відведеннях III, aVF, V_1-V_3. 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_1-V_4. 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 х 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 Т у відведеннях I, II, aVL, V1-4. 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 „перепілки", систолічний шум на верхівці, акцент II тону над легеневою артерією. З крові висівається Streptococcus pyogenus. Який діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 10. Хвора А., 68 років, надійшла в терапевтичний стаціонар зі скаргами на задишку, що виникає при невеликому фізичному навантаженні, серцебиття, набряки ніг, загальну слабкість. Вважає себе хворою протягом 6 років, стан прогресивно

погіршується. В анамнезі: часті пневмонії, захворювання нирок (яке саме, хвора не пам'ятає). При обстеженні: дихання жорстке, сухі розсіяні хрипи. ЧСС–110 ударів у хвилину, ритм правильний. АТ–150/90 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний при пальпації, печінка на 2-3 см виступає з-під краю реберної дуги. Набряки гомілок і стіп. Сечовипускання вільне. При біохімічному дослідженні сечовина крові 14,2 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 2,2 мг/мл. Визначте діагноз та вірогідний механізм погіршення стану пацієнтки. Запропонуйте план лікування даного стану.

Задача 11. Хворий М., 39 років, з вираженою емоційною лабільністю, плаксивістю скаржиться на сильні болі в ділянці серця у вигляді кольок, що виникають без певної причини, іррадіюють в хребет, купіруються сибазоном. Призначте план обстеження і лікування.

Задача 12. 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 13. Хворій Г., 68 років, зі стабільною стенокардією Ви призначаєте ізокет в аерозольній формі. Які Ваші рекомендації щодо застосування даного лікарського засобу (доза, шлях уведення, кратність застосування, можливі побічні ефекти)?

Задача 14. Хворому К, 56 років, призначений нітрогліцерин сублінгвально з приводу стенокардії. Що пацієнт повинен знати з приводу прийому препарату, його зберігання?

Задача 15. Хворий В., 42 роки, отримує пропранолол. Що пацієнт повинен знати з приводу прийому препарату?

Задача 16. Хворий Ж., 78 років, приймає дигоксин на протязі 3 тижнів. Що Ви повинні з’ясувати для аналізу ефективності та безпеки лікування? Дайте поради хворому щодо прийому цього препарату.

Задача 17. Хворій В., 54 роки, з тяжкою гіпотензією, призначили допа мін. Який режим дозування цього препарату? Що Ви повинні з'ясувати для аналізу ефективності та безпеки лікування?

Задача 18. Хвора Ф., 19 років, з алергічним ринітом, приймає нафтизин. Що Ви повинні з'ясувати для аналізу ефективності та безпеки лікування? Дайте поради щодо корекції фармакотерапії.

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. Хворий, 56 р., госпіталізований з гострим трансмуральним інфарктом міокарда передньої стінки лівого шлуночка, раптово відчув задишку, підсилився ангінозний біль, з'явився кашель. Об'єктивно: стан тяжкий, дихання клекочуще, ціаноз, набухання шийних вен, пульс 100 на хв, АТ 180/110 мм рт.ст., тони серця ослаблені, в легенях розсіяні великопузирчасті вологі хрипи. Яку схему препаратів для надання невідкладної допомоги необхідно застосувати?

A. Аналгін, лідокаїн, гідрокортизон, допамін

B. Верапаміл, дигоксин, еуфілін, преднізолон

C. Дроперидол, пропранолол, мезатон, димедрол

D. Морфін, нітрогліцерин, пентамін, фуросемід

E. Фентаніл, ніфедипін, карведілол, гідрокортизон

Тест 2. У хворого, 38 р., на протязі тижня скаржиться на напади загрудинного болю тривалістю до 15-20 хвилин, які стали виникати не тільки при навантаженні, а і в спокої, вимушений приймати нітрогліцерин до 15 таблеток на добу. В анамнезі Q-інфаркт два роки тому. Об'єктивно: пульс 90 на хвилину, ритмічний, АТ – 120/80 мм рт.ст., на ЕКГ - вогнищеві зміни в зоні інфаркту. Яку схему препаратів для надання невідкладної допомоги необхідно застосувати?

A. Аспірин, верапаміл, нітросорбід

B. Аспірин, пропранолол, нітросорбід

C. Ніфедипін, метопролол, нітросорбід

D. Стрептокіназа, метопролол, нітросорбід

E. Аспірин, актилізе, нітросорбід

Тест 3. У хворої з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок раптово з'явився різкий біль у грудній клітці справа, кровохаркання, виражена задуха, запаморочення. Об'єктивно: ціаноз шиї, обличчя. Пульс – 116 за хвилину, аритмічний. АТ - 110/70 мм рт.ст., тони серця різко ослаблені. ЧД – 26 на хвилину. При аускультації: справа – вологі дрібнокаліберні хрипи. На ЕКГ – QS в III відведенні. Який з препаратів слід призначити?

A. Кордіамін

B. Нітропрусід натрію

C. Пентамін

D. Стрептокіназа

E. Строфантин

Тест 4. У хворого з лівобічною пневмонією, раптово стан різко погіршився: посилилась задишка, з'явився біль у грудній клітці зліва, виник приступ ядухи. Під час кашлю виділяється пінисте харкотиння рожевого кольору. Об'єктивно: ортопное, дифузний ціаноз, акроціаноз. Над легенями – велика кількість вологих хрипів, більше в нижніх відділах. пульс – 100 на хвилину, АТ-140/90 мм.рт.ст. Тони серця різко ослаблені, аритмічні. Який препарат першочергово треба ввести хворому?

A. Еуфілін в/в

B. Корглікон в/в

C. Нітрогліцерин в/в

D. Преднізолон в/в

E. Фентаніл в/в

Тест 5. Хворий 60 років скаржиться на приступи серцебиття, задишку, стискаючий біль в ділянці серця. Рік тому переніс інфаркт міокарду. Акроціаноз, тони серця приглушені. АТ – 110/70 мм рт.ст. ЕКГ: ритм правильний, несинусовий, ЧСС – 180 за хвилину, комплекс QRS деформований, ширина – 0,14 с,

з дискордантним зміщенням сегменту ST, негативний Т. Який засіб слід ввести першочергово?

A. Верапаміл

B. Лідокаїн

C. Натрію аденозинтрифосфат

D. Пропранолол

E. Строфантин

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	D	B	D	C	B

Т е с т и к і н ц е в о г о р і в н я з н а н ь

Тест 1. У чоловіка К., 74 роки, в анамнезі – тромбофлебіт вен нижніх кінцівок, виникли задуха, біль за грудиною, потім втрата свідомості. ЕКГ: ЧСС – 130 за хвилину, глибокі зубці S_I та Q_{III}, підйом сегмента ST у відведеннях III, aVF. Призначення якої групи препаратів є найбільш доцільним в даному випадку?

A. Антагоністи кальцію

B. Бета-блокатори

C. Інгібітори АПФ

D. Нітрати

E. Тромболітики

Тест 2. Хворий 55 р. 5 років страждає на стенокардію напруги, відмічає задишку, раптовий інтенсивний пекучий біль за грудиною, що триває 2,5 години. На ЕКГ ритм синусовий, правильний, ЧСС 100 за хвилину, у V_3-V_5 сегмент ST на 8 мм над ізолінією. Тони серця ослаблені. АТ – 140/90 мм рт.ст. Які заходи невідкладної допомоги слід вжити першочергово?

A. Електрокардіостимуляція

B. Інгаляція кисню

C. Інфузія гепарину

D. Інфузія допаміну

E. Тромболітична терапія

Тест 3. Хвора В., 30 років, доставили у відділення реанімації у зв'язку з задухою, яка виникла 1 годину потому, кашель, тахікардію. Хвора страждає на хронічний тромбофлебіт глибоких вен нижніх кінцівок. Постійно приймає пероральні протизаплідні засоби. На рентгенографії мм рт.ст. органів грудної порожнини справа у середній долі кліновидне затемнення легеневої тканини. Які лікарські засоби Ви призначите у першу чергу?

A. Гепарин

B. Діуретики

C. Еуфілін

D. Нітрогліцерин

E. Серцеві глікозиди

Тест 4. Хворий С. 48 років, скаржиться на несподівану задуху, слабкість. Знаходиться у кардіологічному відділенні біля 12 годин, отримує гепарин, аспірин, стрептокіназу. Збуджений, шкіра холодна, волога, ціаноз. Пульс слабкого наповнення, ритмічний, 135 у хвилину, АТ 60/40 мм рт.ст. У нижніх відділах легень вологі хрипи. На ЕКГ у відведеннях V_3-V_6 комплекс QRS типа QS, під'їм сегменту ST вище ізолінії, позитивний зубець Т. З якого препарату необхідно починати невідкладну терапію?

A. Альбумін

B. Верапаміл

C. Дигоксин

D. Дофамін

E. Фуросемід

Тест 5. У хворого 43 років, що 2 неділі тому переніс гострий інфаркт міокарду та продовжує прийом антикоагулянтів, виникла гостра надниркова недостатність (синдром Ватерхауза-Фридеріксена). Збуджений, скаржиться на біль в животі, загальну слабість. Симптоми подразнення брюшини відсутні. АТ – 70/50 мм рт.ст., пульс – 116 за хвилину,

температура тіла – 38,2° С. Хворому показане негайне введення:

A. Гепарину

B. Еритроцитарної маси

C. Етамзилату

D. Кортикостероїдів

E. Наркотичних аналгетиків

Тест 6. Хворий, 56 р., скаржиться на стискаючий біль за грудиною, який з'явився після фізичного навантаження. Самостійно прийняв 3 таблетки нітрогліцерину з інтервалом в 5 хв. При об'єктивному огляді: пульс – 88 в хв., ритмічний, АТ 140/90 мм рт.ст.; тони серця ослаблені, діяльність ритмічна. Провести ЕКГ немає можливості. Необхідно призначити:

A. 2 % нітрогліцеринову мазь

B. Внутрішньовенно інфузію 0,01% розчину нітрогліцерину

C. Нітрогліцерин сублінгвальний спрей

D. Нітрогліцерин трансдермальний пластир

E. Сублінгвально ще 1 табл. нітрогліцерину

Тест 7. В процесі інтубації внаслідок подразнення рефлексогенних зон гортані та трахеї настала рефлекторна зупинка серця. Який препарат слід ввести в першу чергу в систему кровообігу в процесі реанімації?

A. Атропін

B. Еуфілін

C. Натрію гідрокарбонат

D. Промедол

E. Серцеві глікозиди

Тест 8. У хворого 39 років, який страждає ішемічною хворобою серця, аритмічним варіантом, під час апендектомії розвинулась фібриляція шлуночків серця. Багаторазові дефібриляції та введення адреналіну і лідокаїну ефекту не

мали. Які препарати необхідно використати для підвищення ефективності дефібриляції?

A. Атропін

B. Калія хлорид

C. Кальція хлорид (глюконат)

D. Кордарон (аміодарон)

E. Фіноптін (ізоптін)

Тест 9. Хворий поступив до кардіологічного відділення зі скаргами на серцебиття, запаморочення, поганий сон. ЧСС – 104 у хв., АТ – 180/95 мм рт.ст. Які фармакологічні засоби є препаратами вибору:

A. Спіронолактон

B. Амлодипін

C. Метопролол

D. Дигоксин

Тест 10. Хворий страждає на стенокардію напруги II функціонального класу. АТ – 150/90 мм рт.ст., ЧСС – 56 ударів за хвилину. Які з антиангінальних препаратів не раціонально призначати цьому хворому:

A. Триметазидин, ізосорбіду динітрат

B. Верапаміл, бісопролол

C. Ізосорбіду динітрат

D. Амлодипін, каптопріл

E. Ірбесартан, фуросемід

Тест 11. У хворого Е., 52 роки, після прийому ніфедипіну у таблетках в дозі 80 мг 4 рази на добу з’явилось відчуття жару, почервоніння обличчя, збудження. Як необхідно розцінити це явище?

A. Як побічну дію препарату, що пов’язана з його фармакодинамікою і не потребує відміни

B. Як ознаку передозування препарату, необхідно зменшити дозу

C. Як прояв алергії або індивідуальної несумісності, необхідно призначити антигістамінні препарати

D. Як небажану побічну дію, необхідно прекратити прийом препарату

E. Як психологічну реакцію хворого на прийом препарату

Тест 12. У чому перевага застосування комбінації тіазидних діуретиків з інгібіторами АПФ:

A. Тіазидні діуретини підвищують екскрецію сечової кислоти

B. Інгібітори АПФ попереджують розвиток гіпокаліємії, що може виникнути внаслідок прийом тіазидних діуретиків

C. Зменшується вірогідність розвитку колапсу

D. Підвищується рівень натрію в сечі

E. Покращуються реологічні властивості крові

Тест 13. Який препарат раціонально призначити хворому зі стабільною стенокардією і бронхіальною астмою?

A. Метопролол

B. Амлодипін

C. Фуросемід

D. Спіронолактон

E. Бісопролол

Тест 14. Найбільш важлива фармакологічна дія верапамілу, що відрізняє його від амлодипіну, є:

A. Вірогідність комбінованої терапії з β-блокаторами і дигоксином

B. Рефлекторна тахікардія

C. Гальмування швидкості проведення в AV-вузлі

D. Венодилатація, що може стати причиною ортостатичної гіпотензії

E. Суттєвий позитивний інотропний ефект

Тест 15. Який фармакологічний ефект дигоксину найбільш часто є причиною його призначення?

A. Збільшення швидкості деполяризації в СА-вузлі

B. Зниження автоматизму в передсердях

C. Зниження автоматизму в шлуночках

D. Гальмування AV-вузла

E. Гальмування провідності в передсердях, пучку Гиса і волокнах Пуркін'є

Тест 16. Розвиток толерантності до нітратів залежить:

A. Від недостатньої дози

B. Від прийому великих доз

C. Від тривалого прийому

D. Від тривалого прийому без дотримання принципу переривчастого лікування

E. Від супутніх захворювань

Тест 17. Швидкий розвиток толерантності до нітратів у літньому і старечому віці частіше усього обумовлений:

A. віковим зниженням синтезу NO в стінці коронарної судини

B. підвищенням синтезу окису азоту

C. пригніченням синтезу окису азоту обумовленим прийманням нітратів

D. пригніченням синтезу окису азоту обумовленим прийманням нітратів, на фоні знижених метаболічних процесів у стінці судини

E. зниженням артеріального тиску

Тест 18. Група ділтіазема:

A. Розширює артерії і вени всього організму

B. Розширює коронарні артерії

C. Підвищує активність симпатичного відділу нервової системи

D. Сповільнює провідність

E. Не змінює скоротність міокарда

Тест 19. Застосування верапамілу показане:

A. При тахікардії

B. При брадікардії

C. При наявності блокад провідної системи

D. При наявності суправентрикулярних розладів ритму

E. При зниженні скорочувальної функції міокарда

Тест 20. Механізм дії бета-адреноблокаторів при ІХС:

A. Збільшення споживання кисню міокардом

B. Зниження споживання кисню міокардом

C. Коронародилятація

D. Коронароспазм

E. Поліпшення ліпідного профілю

Тест 21. Група сиднонімінів для лікування ІХС показані:

A. При вираженому коронарному атеросклерозі

B. При підвищеному кінцевому диастолічному тиску в лівому шлуночку

C. При фібриляції шлуночків

D. При наявності розладів провідності

E. При брадікардії

Тест 22. Переважний механізм дії інгібіторів АПФ при ІХС:

A. Уповільнення частоти серцевих скорочень

B. Зниження переднавантаження лівого шлуночка серця

C. Прискорення синтезу альдостерону

D. Поліпшення колатерального коронарного кровообігу

E. Нормалізація кровообігу в нирках

Тест 23. Методика переривчастого лікування нітратами літніх і старих дюдей:

A. Відміна нітратів без підключення інших лікарських засобів

B. Відміна нітратів і призначення антагоністів кальцію

C. Відміна нітратів і призначення сиднонімінів

D. Відміна нітратів і призначення бета-адреноблокаторів

E. Відміна нітратів і призначення серцевих гликозидів

Тест 24. Найбільш загрозливі розлади функцій організму при застосуванні наркотичних анальгетиків при інфаркті міокарда у літніх і старих хворих:

A. Різке зниження артеріального тиску

B. Різке підвищення артеріального тиску

C. Брадикардія

D. Тахікардія

E. Розлад дихання

Тест 25. Показання до призначення серцевих глікозидів при гострому інфаркті міокарда:

A. Синусова тахікардія

B. Синусова аритмія

C. Суправентрикулярні розлади ритму

D. Початкові прояви серцевої недостатності

E. Шлуночкова екстрасистолія

Тест 26. Який з препаратів відноситься до антагоністів кальцію?

A. Предуктал

B. Еналаприл

C. Ніфедипін

D. Капотен

E. Все перераховане

Тест 27. Яке ускладнення зустрічається при лікуванні атеросклерозу фібратами?

A. Міалгії

B. Формування камінців у жовчному міхурі

C. Підвищення активності трансаміназ

D. Синусова тахікардія

E. Безсоння

Тест 28. Толерантність до нітратів – це стан, при якому:

A. Первинне застосування нітратів оказує дію

B. Застосування препарату викликає посилення стенокардитичного синдрому

C. Доза, що раніше застосовувалася, стає неефективною

D. Розвивається серцева недостатність

E. Розвивається гіпотонія

Тест 29. Найбільша імовірність активації синтезу ангіотензина при лікуванні хворих ІХС виникає при тривалому застосуванні:

A. Нітратів

B. Похідних бензодіазепіна

C. Похідних фенілалкіламіна

D. Сиднонімінів

E. Пуринових похідних

Тест 30. Назвіть основний принцип фармакотерапії хворих із недостатністю кровообігу літнього і старечого віку:

A. Неприпустимість поліпрагмазії

B. Призначення збільшених доз вазодилятаторів

C. Призначення наркотичних речовин

D. Збільшення дози серцевих глікозидів

E. Комбінована терапія

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Відповідь	E	E	A	D	D	B	A	D	C	B	A	B	B	C	D

№ тесту	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Відповідь	D	D	A, B, D	A, D	B	B	B	B, C, D	A, C, E	C	C	A, B, C	C	A	A

Заняття 3
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЗДАТНІСТЬ КРОВІ ДО ЗГОРТАННЯ

І. 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.

ІІ. Теоретичний матеріал

3.1. Антикоагулянти

Антикоагулянти – ліки, що впливають на плазмові фактори згортання крові, завдяки чому попереджують взаємодії тромбіну та фібрину. Антикоагулянти попереджують тромбоутворення, при чому утворений тромб за рахунок активації ендогенного фібриноліза може підлягати обратному розвитку.

Антикоагулянти прямої дії нейтралізують плазмові фактори згортання крові безпосередньо або в комплексі з ендогенними коф акторами. 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 глігозаміноглікан, що секретується в секреторних гранулах мастоцитів. Після вивільнення з секреторних гранул гепарин швидко руйнується макрофагами. Антитромбин ІІІ

завдяки активації гепарином пригнічує активність тромбіну, V, VII, IX факторів і фактора Хагемана. Активує процеси фибріноліза. Пригнічує активність гіалуронідази, фасфатази, 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 підвищенной 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.

Антикоалулянти 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 кінічною ефективністю відносять ацетилсаліцилову кислоту, похідні тієнопіридина (клопідогрел, тіклопідин) і блокатори глікопротеїнових IIb/IIIa рецепторів тромбоцитів для внутривенного введення (абциксимаб, тірофибан, ептіфибатід). 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
Непрямі антикоагулянти			
Варфарин	Венозний тромбоз, фібриляція передсердь, ТЕЛА, для попередження системної емболії після інфаркту міокарда	Нудота, алопеція, геморагічний інсульт, уртікарний висип, дерматит, блювота, анорексія, абдомінальні спазми, приапізм	2-10 мг/добу перорально, внутрішньовенно; доза корегується під контролем протромбінового часу (PT) і міжнародного нормалізаційного індуксу (INR)

Нефракціонований гепарин			
Гепарин	Тромбоемболія, синдромом дісемінованого внутрішньо-судинного згортання, профілактика тромбозу глибоких вен	Геморагічний інсульт, озноб, лихоманка, уртікарний висип, місцеве подразнення, еритема, помірна біль, гематома або висип у місці ін'єкції, синці	Під шкіру: 10,000–20,000 МО у 2-3 дозах. Внутришньовенно 5000–10,000 МО через 4—6 годин; Внутришньовена інфузія 5000–40,000 МО/добу.
Низькомолекулярний гепарин			
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; 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
Урокіназа	тромбоемболія легеневої артерії, лізис тромбу в коронарній артерії, промивання внутришньовенного 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 пояснить взаємодії тромболітиків.

Таблиця 4. Взаємодії тромболітиків.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Тромболітики	Ацетилсаліцилова кислота, дипіридамол, 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. – $4,1*10^{12}$/л, Hb – 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 – $30,0*10^{9}$/л, гемоглобін – 90 г/л, еритроцити – $3,25*10^{12}$/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*10^9/л, гемоглобін – 105 г/л, еритроцити – 3,5*10^{12}/л, тромбоцити – 520,0*10^9/л, бласти – 2%, промієлоцити – 5%, мієлоцити – 4%, мета мієлоцити – 15%, сегментоядерні нейтрофіли – 32%, лімфоцити – 12%. При ультразвуковому дослідженні розміри селезінки - 25,0х8,0 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 свядомість. 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 шиї, 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*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 – $3,0*10^{12}$/л, Hb – 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 °С, 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 слабко позитивний з обох боків. У крові: Лей – $9,6*10^{9}$/л, Тр – $115*10^{9}$/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?

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. До лікарні бригадою ШМД доставлена жінка 32 років. Відомо, що протягом останніх 2 років знаходилась на диспансерному обліку з приводу аутоімунної гемолітичної анемії. Об'єктивно: стан середньої важкості, температура – 37,3°С, шкіра жовто-лимонного кольору, пульс –98 за хвилину, АТ- 80/55 мм рт.ст., збільшена селезінка. Аналіз крові: Ер. - $2,6*10^{12}$/л, Hb-70 г/л, КП-0,94, Лей. - 6,1 Г/л, ШОЕ 19 мм/год, непрямий білірубін - 58 мкмоль/л. Що необхідно призначити в першу чергу?

A. Еритроцитарна маса

B. Інтерферон

C. Преднізолон в/в

D. Трансфузія консервованої крові

E. Ферум-лек в/в

Тест 2. До імуномодулюючих препаратів екзогенного походження відносять:

A. Граноцит

B. Ендоксан

C. Лейкомакс

D. Тімалін

Тест 3. До імунодепресантних препаратів відносяться:

A. Ендоксан

B. Сандимун

C. Тімалін

D. Тімоген

Тест 4. До природних антикоагулянтів відносяться:

A. Антитромбопластін

B. Гепарин

C. Синкумар

D. Фенілін

Тест 5. Кров'яні активатори профібринолізу:

A. Стафіллокіназа

B. Стрептокіназа

C. Урокіназа

D. Фібрінолізокіназа

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	C	D	B	B	D

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Тканинні активатори профібринолізу:

A. Профібрінолізокіназа

B. Стафілокіназа

C. Стрептокіназа

D. Фібрінолізокіназа

Тест 2. Основний патогенетичний метод лікування хвороби Віллебранда:

A. Антигемофільна плазма

B. Антистафілококова плазма

C. Десмопресин

D. Кріопреципітат

E. Трансфузії еритромаси

Тест 3. Основні методи патогенетичної терапії аутоімунної форми тромбоцитопенічної пурпури:

A. Глюкокортикоїдні гормони

B. Сандоглобулін

C. Спленектомія

D. Штучне розродження

Тест 4. Основні методи патогенетичної терапії геморагічного синдрому, зумовленого антикоагулянтами непрямої дії:

A. Вікасол у великих дозах /20 - 30 мг/кг/

B. Вікасол у невеликих дозах /5 - 10 мг/кг/

C. Свіжозаморожена плазма

D. Суха плазма

Тест 5. Добові дози гепарину /ОД/, що використовуються для лікування І-ї стадії ДВЗ-синдрому:

A. 2500 - 5000

B. 5000 - 10000

C. 10000 - 20000

D. 20000 - 40000

Тест 6. Пацієнту призначається перша доза варфарина. До введення препарату які заходи повинні бути проведені?

A) Введення навантажної дози гепарину
B) Визначення концентрації калія в плазмі крові
C) Добовий моніторинг ЕКГ
D) Визначення протромбінового часу
E) Визначення часу кровтечі

Тест 7. Ризик кровотечі збільшується, якщо пацієнт приймає гепарин разом з препаратом:

A) Алопуринол
B) НПЗЗ
C) Дигоксин
D) Фуросемід
E) Нітрогліцерин

Тест 8. Якщо під час тромболітичної терапії у пацієнта почалась кровотеча, необхідно призначити:

A) Гепарин
B) Свіжозаморожена плазма
C) Діуретик
D) Протаміну сульфат
E) Еноксапарин

Тест 9. Абсолютні протипоказання до проведення тромболітичної терапії при інфаркті міокарда у літніх і старих:

A) Ураження мозкових судин
B) Наявність цукрового діабету
C) Наявність оперативних втручань, травм, розладів мозкового кровообігу не більш 6 місяців тому
D) Наявність хронічного гастриту
E) Наявність хронічного виразкового коліту

Тест 10. Скільки діб вводять гепарин при інфаркті міокарда?

A) 1 доба
B) 2 доби
C) 3-4 доби
D) 10 діб
E) до 15 діб

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Відповідь	C	A	A	A	D	D	B	B	C	C

Заняття 4
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

І. Теоретичні питання

1. Загальні принципи лікування артеріальної гіпертензії.
2. Класифікація антигіпертензивних препаратів.
3. β-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 ангіотензина II: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

12. α-Адреноблокатори: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

ІІ. 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 набуте 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:

- β-адреноблокатори (бетаксолол, метопролол, пропранолол)
- антагоністи кальцію (амлодипін, дилтіазем);
- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприл, еналаприл, лізиноприл);
- антагоністи рецепторів ангіотензина II (ірбесартан,

лозартан, and valsartan);

- діуретики (фуросемід, гідрохлортіазид).

При наявності протипоказань до призначення препаратів першого ряду застосовують альтернативні ліки:

- препарати центральної дії;
- симпатолітіки;
- α-адреноблокатори;
- гангліоблокатори (бензогексоній);
- вазодилататори (міноксидил).

2.3. Механізм дії антигіпертензивних препаратів

Механізм дії β-адреноблокаторів пов'язаний з блокадою β-адренорецепторів, що знаходяться в серці (зменшення мінутного об’єму серця за рахунок зниження частоти і сили серцевих скорочень), нирках (зменшення вивільнення реніну в юкста-гломерулярному апараті).

Деякі β-адреноблокатори (наприклад, карведилол) можуть одночасно блокувати як β-адренорецептори, так і α-адренорецептори. Небіволол, крім селективного стимулювання β_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 тонусу 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 тонусу судин;
- зменшення вироблення адреналіну.

Це приводить до пониження рівня АТ.

2.4. Застосування антигіпертензивних препаратів

Антигіпертензивні ліки застосовуються при лікування артеріальної гіпертензії, легеневої гіпертензії, портальної гіпертензії та інших станах. При недостатній ефективності монотерапії призначається комбінована терапія, що включає два і більше антигіпертензивних засоба. Деякі антигіпертензиві 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 ангіотензина II протипоказані в другому та третьому триместрах вагітності, так як можуть негативно вливати на плід та стати причиною його смерті. Тіазидні діуретини протипоказані при подагрі внаслідок того, що сприяють затримці сечової кислоти в організмі. Неселективні β-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 МАО, 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 β-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 β-адреноблокатори пацієнту з:

1) гіпертензією;
2) доброякісною гіпертрофією простати.

Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування β-адреноблокаторів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Доксазозин (Cardura)	Гіпертензія, доброякісна гіпертрофія простати	Головний біль, слабкість, запаморочення, нудота, постуральна гіпотензія, запаморочення, диспепсія, діарея, тахікардія, серцебиття, набряк, сексуальна дисфункція	Гіпертензія: 1—16 мг/добу перорально; доброякісна гіпертрофія простати: 1—8 мг/добу перорально
Празозин	Гіпертензія	Запаморочення, головний біль, сонливістьслабкість, нудота, серцебиття	1—20 мг/добу перорально у декількох дозах
Теразозин (Kornam)	Гіпертензія, доброякісна гіпертрофія простати	Запаморочення, головний біль, сонливість, слабкість, сонливість, нудота, набряк, серцебиття, диспное, закладеність носу, синусит	1—20 мг/добу перорально

Завдання 3. Ознайомтесь з таблицею 2 і призначте антагоністи рецепторів ангіотензина II пацієнту з гіпертензією.

Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування антагоністів рецепторів ангіотензина II.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Лозартан (Cozaar)	Гіпертензія	Діарея, абдомінальний біль, нудота, головний біль, запаморочення, гіпотензія	25–100 мг/добу перорально в одній або двох дозах
Кандесартан	Гіпертензія	Як лозартан	16–32 мг/добу перорально у декількох дозах
Ірбесартан	Гіпертензія	Як лозартан	75–300 мг/добу перорально в одній дозі
Valsartan (Diovan)	Гіпертензія	Як лозартан	80–320 мг/добу перорально

Завдання 4. Ознайомтесь з таблицею 3 і проаналізуйте взаємодії антагоністів рецепторів ангіотензина II.

Таблиця 3. Взаємодії антагоністів рецепторів ангіотензина 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; ХСН: 25–450 мг/добу у декількох дозах; Дисфункця 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; ХСН: 2.5—40 мг/добу перорально

Фозиноприл (Monopril)	Гіпертензія, серцева недостатність	Нудота, кашель, абдомінальний біль, блювота, ортостатична серцебиття, гіпотензія, висип	10—40 мг/добу перорально у одній або двох дозах
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; 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; 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-зберегаючі діуретини, 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**		
			Поча-ток	**Пік**	**Трива-лість**
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	Відності	Абсолютні	Відності
Діуретики	ХСН у пацієнтів похилого вігу, систолічна гіпертензія	Цукровий діабет	Подагра	Сексуально активні чоловіки, дисліпідемія
β-Блокатори	Стенокардія, після інфаркту міокарда, тахіаритмія	ХСН, вагітність, цукровий діабет	Бронхіальна астма, ХОЗЛ, AV-блокада II-III ст.	Спортсмени і фізично активні пацієнти, обструктивні захворювання судин нижніх кінцівок, дисліпідемія
Інгібітори АПФ	ХСН, дисфункція лівого шлуночка, після інфаркту міокарда, діабетична нефропатія		Вагітність, гіперкаліємія, білетеральний стеноз ниркових артерій	
Антагоністи кальцію	ХСН у пацієнтів похилого вігу, систолічна гіпертензія	Обструктивні захворювання судин нижніх кінцівок	AV-блокада (для верапамілу)	Застійна серцева недостатність
Антагоністи рецепторів ангіотензина II	ХСН, дисфункція лівого шлуночка, після інфаркту міокарда, діабетична нефропатія	Серцева недостатність	Вагітність, Білатеральний стеноз ниркових артерій, 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
SYST-EUR, 1997	4695, вік >60 років / 2 роки / Нітрендипін / еналаприл або гідрохлортіазид / плацебо	Серед пацієнтів похилого віку з ізольованою гіпертензією нітрендипін зменшує карідоваскулярні ускладнення, лікування 1000 пацієнтів на протязі 5 років може попередити 29 інсультів та/або 53 великих кардіоваскулярних ускладень
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 ≥ 100 мм рт.ст. / 2–3 роки / Каптоприл /Діуретики/ β-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 β-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 артеріальной гіпертензією, діуретики, як препарати першої лінії, зменшували захворюваність і смертність краще, ніж β-адреноблокатори

Дослідження	Кількість пацієнтів і їх характеристика / тривалість дослідження / дизайн дослідження	Висновки
HOPE, 2000	9297 пацієнтів високого ризику (вік ≥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
LIFE, 2002	9193, вік 55–80 років, з гіпертонічною хворобой 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 артеріальной гіпертензією , вік ≥ 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 Бета-адреноблокатори Антагоністи кальцію Інгібітори АПФ Антагоністи рецепторів ангіотензина II		

Завдання 11. Заповніть таблицю 10.

Таблиця 10. Фармакотерапія гіпертензивного кризу.

Ліки	Шлях введення	Доза
1. Ніфедипін 2. Каптоприл 3. Нітрогліцерин 4. Фуросемід 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. 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, ішні 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-зберегаючих 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 тіазидних діуретиків:

- хронічна серцева недостатність;
- гіпертензія;
- цироз.

Таблиця 19. Застосування, побічні ефекти та дозування тіазидних діуретиків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Гідрохлортіазид (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 гідрохлортіазид	Гіпертензія: 2.5–5 мг/добу перорально; набряк: 2.5–5 мг/добу перорально

Завдання 21. Ознайомтесь з таблицею 20 і проаналізуйте взаємодії тіазидних діуретиків.

Таблиця 20. Взаємодії тіазидних діуретиків.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Тіазидні діуретики	Етиловий спирт, нітрати, інші антигіпертензивні ліки	Додатковий гіпотензивний ефект
	Алопуринол	Підвищення частоти гіперчутливісті до алопуринолу
	Анестетики	Може посилитися ефект анестетиків
	Антикоагулянти	Може ослабитися ефект антикоагулянтів
	Антидіабетичні ліки	Гіперглікемія
	Петльові діуретики	Сінергічний ефект, що супроводжується значним діурезом і тяжкими 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. – $4,1*10^{12}$/л, Hb-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°С, 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°С; при пальпації відмічається збільшення периферичних лімфатичних вузлів,

печінки та селезінки. В периферичній крові: еритроцити – $3,25*10^{12}$/л, лейкоцити – $30,0*10^{9}$/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°С, загальну слабкість, біль в кістках, збільшення селезінки. При обстеженні виявлені зміни в аналізі крові: кількість лейкоцитів – $50,0*10^{9}$/л, гемоглобін – 105 г/л, еритроцити – $3,5*10^{12}$/л, тромбоцити – $520*10^{9}$/л, бласти – 2%, промієлоцити – 5%, мієлоцити – 4%, метамієлоцити – 15%, сегментоядерні нейтрофіли – 32%, лімфоцити – 12%. При ультразвуковому дослідженні розміри селезінки - 25,0х8,0 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 свядомість. 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 легенями – клокочуче 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’явились 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 грудниною 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?

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. У хворого на грип, ускладнений пневмонією, на протязі доби спостерігаються прояви інфекційно-токсичного шоку II ступеню. В сироватці крові підвищений та далі зростає рівень сечовини та креатиніну. Які з препаратів не рекомендовано вводити при такій ситуації?

A. Адреналін

B. Гепарин

C. Дофамін

D. Полійонні розчини

E. Преднізолон

Тест 2. У хворого на геморагічну гарячку з нирковим синдромом діурез зменшився до 300 мл, pH крові становить 7,0; зростає рівень креатинину та сечовини крові. Проводиться інтенсивна терапія. Які з перелічених засобів не слід вважати доцільними?

A. Введення 4% розчину бікарбонату натрію

B. Введення розчину Рінгера

C. Гепарин

D. Гіпотензивні препарати

E. Салуретики

Тест 3. Після введення в/в 10 мл 2,4% розчину еуфіліну хвора раптово відчула слабість, запаморочення, нудоту, втрату свідомості. АТ – 60/30 мм рт.ст., пульс – 110 за хвилину, слабкого наповнення. Тони серця ритмічні, приглушені, акцент II тону над легеневою артерією. Дихання везикулярне, з подовженим видихом, поодинокі сухі хрипи. Що слід застосувати в першу чергу?

A. Дибазол

B. Діазолін

C. Мезатон

D. Строфантин

E. Церукал

Тест 4. Хворий 47 років скаржиться на стискаючий біль в ділянці серця, загальну слабість, запаморочення, нудоту, задишку в спокої. Стан важкий, блідість шкірних покривів, акроціаноз. АТ – 70/20 мм рт.ст., Р – 110 за хвилину, ЕКГ: комплекс QS в I, aVL, V_1-V_4. Який препарат слід використати для корекції АТ?

A. Адреналін

B. Допамін

C. Кофеїн

D. Мезатон

E. Сульфокамфокаїн

Тест 5. Хворий Н. на ІХС, 61 рік, скаржиться на сильний загрудинний біль, що не купується нітрогліцерином, об'єктивно – свідомість сплутана, блідість шкіри, акроціаноз, холодний липкий піт, дихання поверхневе часте, пульс – 100 за хвилину, АТ – 80/50 мм рт.ст.. Який препарат вибору у даному випадку?

A. Дофамін

B. Мезатон

C. Адреналін

D. Аспірин

E. Нітрогліцерин

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	A	D	C	B	A

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Хворий 31 року скаржиться на різку загальну слабість, спрагу, сильний головний біль, сухість у роті. 3 роки тому хворів на гломерулонефрит. Об'єктивно: шкіра бліда, обличчя одутловате. Пульс 60 за хвилину. Раптово АТ підвищився до 200/120 мм рт.ст. В крові: Ер. - $2{,}1*10^{12}$/л, Лей. - $7{,}2*10^{9}$/л,

ШОЕ - 24 мм/год, глюкоза – 7,9 ммоль/л. Креатинін крові – 556 мкмоль/л. Який з наведених гіпотензивних препаратів слід призначити хворому?

A. Амлодипін

B. Клофелін

C. Магнію сульфат

D. Пропранолол

E. Резерпін

Тест 2. Хвора 35 років, яка страждає на симптоматичну гіпертонію, під час роботи відчула мерехтіння „мушок" перед очима, головний біль, різке головокружіння, нудоту та блювання. Об'єктивно: свідомість потьмарена. АТ 190/140 мм рт.ст. Вогнищевої симптоматики не виявлено. Назвіть основний напрямок терапії.

A. Антиагреганти

B. Антигіпертензивні

C. Антигіпоксанти

D. Антикоагулянти

E. Антиоксиданти

Тест 3. 16-річний хворий доставлений в клініку з приступами блювання, інтенсивними головними болями в області потилиці. Подібними приступами страждає декілька років. Положення голови та тулуба вимушене. Позитивний симптом Бабінського зліва. На очному дні застійні диски зорових нервів. Назвіть препарат першої ланки вибору для екстреного зниження внутрішньочерепного тиску в даному випадку.

A. Дексаметазон

B. Маннітол

C. Реоглюман

D. Урегіт

E. Фуросемід

Тест 4. У хворого 63 років після стресу виник сильний головний біль в потиличній ділянці, нудота, блювота. Хворіє на

гіпертонічну хворобу. Об’єктивно: пульс – 52 в хв., ритмічний, І тон над верхівкою ослаблений, акцент ІІ тону над аортою. АТ – 180/150 мм рт.ст. На ЕКГ: синусова брадикардія, депресія сегменту ST, негативний Т в лівих грудних відведеннях. Які з наведених комбінацій препаратів більш доцільно призначити хворому?

A. Анаприлін, аспірин, клофелін

B. Лазикс, анаприлін, каптопрес

C. Нітрогліцерин, клофелін, ізадрин

D. Нітрогліцерин, нормодипін, церукал

E. Фуросемід, пентамін, нітрогліцерин

Тест 5. Хвора 47 років скаржиться на нестерпний стискаючий біль за грудиною тривалістю 10-15 хв., що виникає 2-3 рази на місяць, частіше під ранок. Об’єктивно: Ps - 75 за хвилину, тони серця ритмічні, ослаблені. При знятті ЕКГ у спокої і після навантаження зміни не виявлені. Однак під час нападу було зареєстровано підвищення сегменту ST у відведеннях I, II, AVL, V_2-V_6. Яка невідкладна допомога?

A. Атропін п/шкірно

B. Верапаміл в/в

C. Корглікон в/в

D. Кордарон per os

E. Нітрогліцерін під язик

Тест 6. Хвора 52 років поступила в клініку зі скаргами на напади сильного головного болю, запаморочення, відчуття пульсації в потилиці, пітливість, м’язову кволість. Під час нападу АТ підвищується до 280/180 мм рт.ст. Напади тривають до 30 хв. Останнім часом почастішали. За даними УЗД визначається об'ємне утворення правого надниркика. Який препарат необхідний даній хворій?

A. Дибазол в/в

B. Дроперідол в/в

C. Папаверин в/в

D. Фентоламін, в/в

E. Фуросемід в/в

Тест 7. Хворого 65, турбує головний біль протягом 2-х днів, що сьогодні став нестерпним. З'явилась задишка, набрякло обличчя. Об'єктивно: АТ – 220/120 мм рт.ст., пульс – 62 за хвилину, ритмічний, напружений. В легенях – в нижніх відділах поодинокі хрипи. Ваша тактика?

A. Аміназин 1 мл в/в

B. Дроперідол 2 мл в/в

C. Клофелін 1 мл в/в

D. Обзідан 5 мл в/в

E. Фуросемід 4 мл в/в

Тест 8. Хворий 18 р, після перенесеного гломерулонефриту страждає на артеріальну гіпертонію. В момент огляду: сильний головний біль. Об'єктивно: АТ – 125/100 мм рт.ст. За останню добу діурез знизився до 600 мл/доб. Ваша тактика?

A. Дроперідол+каптоприл

B. Клофелін+анаприлин

C. Фуросемід+гіпотіазид

D. Фуросемід+корінфар

E. Фуросемід+празозин

Тест 9. Хворий 73 р доставлений з приводу повної атріо-вентрикулярної блокади. Після призначення лікування (фуросемід, атропін, нітросорбіт, преднізолон, мілдронат) у хворого виникла гостра затримка сечі. Який препарат призвів до даного ускладнення?

A. Атропін

B. Мілдронат

C. Нітросорбіт

D. Преднізолон

E. Фуросемід

Тест 10. У хворої 28 років виявлено підвищення АТ. Під час пальпації органів черевної порожнини у хворої з'явився біль в області живота невизначеної локалізації, нудота, блювота,

головний біль, загальна метушливість, почуття страху, роздратованість, пітливість, серцебиття, парестезії. Шкіра бліда, волога. Зіниці розширені. пульс – 160 за хвилину, ритмічний. Тони серця гучні. АТ- 220/120 мм рт.ст. Цукор крові - 8,0 ммоль/л, лейкоцитоз. Прийом таблетки ніфідіпіну під язик не ефективний. Який препарат необхідно призначити в першу чергу?

A. Пропранолол

B. Верапаміл

C. Папаверин

D. Фентоламін

E. Фурасемід

Тест 11. У хворого 74 років з ішемічною хворобою серця та постінфарктним кардіосклерозом раптово, серед ночі, розвинулася клініка набряку легенів: збуджений, шкіра цианотична, дихання шумне, кривава піна з дихальних шляхів. Викликана бригада ШМД. АТ=210/120 мм рт.ст. Ps - 124 за 1 хв. Т - 36,4 °С. Для невідкладної допомоги хворому в/в необхідно ввести розчин:

A. Адреналіну

B. Гангліоблокатору

C. Глюкокортикоїду

D. Манітолу

E. Поліглюкіну

Тест 12. Назвіть механізм антигіпертензівної дії еналапрілу:

A. Антагонізм з ангіотензиновими рецепторами

B. Блокування іонів кальцію в міофібрілах та розслаблення м′язів судин

C. Інгібування ангіотензинперетворюючого ферменту

D. Блокування бета-адренорецепторів

Тест 13. При лікуванні ІХС як антиагрегант слід призначити ацетилсаліцилову кислоту в дозі:

A. По 500 мг 3 рази на добу

B. По 500 мг 2 рази на добу

C. По 250 мг 2 рази на добу

D. По 250 мг 1 раз на добу

E. По 75 мг 1 раз на день

Тест 14. При лікуванні гіпертонічної хвороби медикаментозну терапію при стабілізації АД треба:

A. Відмінити через тиждень

B. Відмінити через 1 місяць

C. Відмінити через 6 місяців

D. Відмінити через 1 рік

E. Приймати постійно

Тест 15. Хворий поступив до кардіологічного відділення зі скаргами на серцебиття, запаморочення, поганий сон. ЧСС – 104 у хв., АД – 180/95 мм рт.ст. Які фармакологічні засоби є препаратами вибору:

A. Триампур

B. Ніфедіпин

C. Метопролол

D. Дігоксин

Тест 16. Хворий страждає на стенокардію напруги II функціонального класу. АД – 150/90 мм рт.ст., ЧСС – 56 ударів на хвилину. Який з антиангінальних препаратів не раціонально призначати цьому хворому:

A. Окспренолол

B. Верапаміл

C. Талінолол

D. Нітросорбід

E. Ніфедіпин

Тест 17. Який препарат раціонально застосовувати пацієнтам на гіпертонічну хворобу при наявності гіпертрофії простати?

A. Еналаприл

B. Каптоприл

C. Доксазозин

D. Верошпірон

E. Верапаміл

Тест 18. Яка тактика лікування діуретиками найбільш раціональна у хворого зі стабільним перебігом гіпертонічної хвороби?

A. Одноразове введення

B. Лікування короткими курсами

C. Довготривале лікування

D. Призначення перед сном

E. Застосовуються всі методи

Тест 19. Який препарат не показаний при лікуванні гіпертонічного кризу, який ускладнений набряком легень?

A. Нітрогліцерин

B. Нитропрусид натрію

C. Ніфедипін

D. Дроперидол

E. Метопролол

Тест 20. β- Адреноблокатори не визивають:

A. Зниження ЧСС

B. Посилення скорочувальної функції міокарду

C. Зменшення периферичного кровообігу

D. Звуження бронхів

E. Зниження кровообігу в печінці

Тест 21. Дигідропіридинова група антагоністів кальцію:

A. Пригнічує активність симпатичної нервової системи

B. Підвищує активність симпатичної нервової системи

C. Викликає розширення коронарних та інших артерій

D. Пригнічує синусовий вузол

E. Знижує скоротність міокарда

Тест 22. Можливі метаболічні зміни у людей похилого і старечого віку при прийманні β-адреноблокаторів:

A. Підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності

B. Зниження рівня холестирину

C. Підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності

D. Підвищення рівня тригліцеридів

E. Підвищення рівня фосфоліпідів

Тест 23. Можливі впливи β-адреноблокаторів на судинне артеріальне русло:

A. Поліпшення мозкового кровообігу

B. Погіршення мозкового кровообігу

C. Погіршення кровообігу в нижніх кінцівках на тлі облітерируючого атеросклерозу

D. Поліпшення кровообігу в нижніх кінцівках на тлі облітерируючого атеросклерозу

E. Посилення портального кровообігу

Тест 24. Гпотензивні препарати якої групи переважно призначають хворим гіпертонічною хворобою літнього і старечого віку:

A. Інгібітори АПФ, антагоністи кальцію

B. Альфа адреноміметики

C. Інгібітори моноамінооксидази

D. Гідралазини і препарати центральної дії

E. Діуретини і бета-адреноблокатори

Тест 25. Який препарат більш показаний хворим гіпертонічною хворобою в поєднанні з хронічним бронхітом:

A. Клофелін

B. Празозин

C. Амлодіпін

D. Лабеталол

E. Віскен

Тест 26. Яка група гіпотензивних препаратів протипоказана хворим гіпертонічною хворобою з гіперурікемією:

A. Бета адреноблокатори

B. Антагоністи кальцію

C. Інгібітори ангіотензинперетворюючих ферментів

D. Альфа адреноблокатори

E. Тіазидні діуретики

Тест 27. Назвіть основне правило призначення гіпотензивних препаратів хворим гіпертонічною хворобою літнього і старечого віку:

A. Призначення 1 раз на добу

B. Призначення в дозі на 1/3 - 1/2 менше загальноприйнятої

C. Призначення в дозі на 1/3 - 1/2 більше загальноприйнятої

D. Призначення монотерапії

E. Курсове лікування

Тест 28. Яка тактика призначення гіпотензивних препаратів має перевагу у хворих гіпертонічною хворобою II стадії літнього і старечого віку:

A. Повільне зниження АТ до рівня 140/90 мм рт.ст.

B. Повільне зниження АТ по можливості до нормального рівня

C. Швидке зниження АТ до рівня 160/90 мм рт.ст.

D. Швидке зниження АТ до нормального рівня з наступним призначенням підтримуючої дози

E. Призначення ударної першої дози гіпотензивного препарату

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Відповідь	A	B	B	E	E	D	E	D	A	D	B	C	D	E

№ тесту	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Відповідь	C	B	C	C	E	B	C	D	C	A	C	E	B	B

Заняття 5
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИАРИТМІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

І. Теоретичні питання

1. Загальні принципи лікування аритмій.
1. Артиаритмічні препарати I класу: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
2. Артиаритмічні препарати II класу: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Артиаритмічні препарати III класу: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Артиаритмічні препарати IV класу: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

ІІ. Теоретичний матеріал

2.1. Загальні принципи лікування аритмій.

Антиаритмічні препарати перш за все застосовуються для лікування аритмій. Метою призначення антиаритмічних ліків є поновлення функції серця та попередження аритмій, безпечних для життя.

2.2. Механізм дії антиаритмічних препаратів

Деякі аритмії серця є наслідком виникнення ненормальної кількості електричних імпульсів. Ці імпульси можуть виникати як у синопередсердному вузлі, так і у інших структурах міокарду.

Антиаритмічні ліки класифікують згідно їх механізмів дії та ефектів на кардіоміоцит.

Клас I антиаритмічних ліків

Антиаритмічні препарати I класу мають мембрано-стабілізуючий та анестетичний ефекти у відношенні до кардіоміоцита, що є причиною їх досить частого застосування. I

клас антиаритмічних ліків у порівнянні з іншими класами вміщує найбільшу кількість препаратів. Препарати цієї групи суттєво відрізняються один від одного, що є підставою для їх розподілення на класи I-A, I-B і I-C.

Клас I-A антиаритмічних ліків

Такі ліки, як дізопирамід, прокаїамід, хінідин, відносяться до класу I-A антиаритмічних ліків. Хінідин пригнічує здатність міокарду відповідати на електричні імпульси, що є причиною зниження частоти серцевих скорочень і корекції аритмії. Хіні дин також подовжує тривалість рефракторного періоду та пригнічує потужність та швидкість потенціалу дії імпульсу, що проходить через міокард. Визнано, що дія прокаїнаміду обумовлена уповільненням швидкості деполяризації у шлуночках, зниженням потужності та швидкості потенціалу дії. Дізопирамід також пригнічує деполяризацію у міокарідоцитах впродовж діастолічної фази серцевого циклу, рефракторного періоду, гальмує швидкість потенціалу дії.

Клас I-B антиаритмічних ліків

Лідокаїн, як класичний представник класу I-B, підвищує поріг збудливості міокарда шлуночків, що приводить до зниження частоти скорочень і корекції аритмії. Мексилетин і токаїнід діють подібно до лідокаїну.

Клас I-C антиаритмічних ліків

Флекаїнід і пропафенон, як представники класу I-C, володіють прямою стабілізуючою дією на міокард, знижують потужність та швидкість потенціалу дії, чим сповільнюють провідність всії структур міокарда.

Клас II антиаритмічних ліків

Клас II антиаритмічних ліків включає β-адреноблокатори (есмолол, пропранолол). Ці ліки знижують відповідь міокарда на адреналін та норадреналін завдяки їх здатності блокувати β-адренорецептори, наслідком чого є зменшення частоти серцевих скорочень.

Клас III антиаритмічних ліків

Аміодарон, подовжує рефракторний період і реполяризацію мембрани клітини, що збільшує поріг збудження шлуночків. Нові представники цієї групи (ібутілід, дофетілід) застосовуються для конверсії фібриляція або тріпотіння передсердь в нормальний синусовий ритм. Дія ібутілід обумовлена подовженням потенціалу

дії, чим гальмується синусовий ритм і атріовентрикулярна провідність. Дофетілід селективно блокує калієві канали, поширює комплекс QRS, подовжує потенціал дії. Цей препарат також має вплив на кальцієві канали і провідність міокарда.

Клас IV антиаритмічних ліків

Клас IV антиаритмічних ліків включає верапаміл та інші представники антагоністів кальцію (дилтіазем). Антиаритмічна дія антагоністі кальцію обумовлена пригніченням пересування кальцію через канали клітинної мембрани міокарду і гладеньких м'язів судин. Гальмування струму кальцію пригнічує синоатріальний і атріовентрикулярний вузли, що подовжує рефракторний період.

2.3. Застосування

Взагалі антиаритмічні ліки застосовуються для попередження і лікування аритмій серця. Деякі антиаритміки, наприклад β-блокатори, незалежно від їх антиаритмічної активності, знижують ризик смерті та повторного інфаркту міокарда. β-Блокатори також застосовуються для контролю тахікардії у пацієнтів, які страждають на феохромоцитому, мігрень, стенокардію напруги.

2.4. Побічні ефекти

Взагалі побічні ефекти антиаритміків включають слабкість, гіпотензію, брадикардію, та сонливість. Всі без винятку антиаритмічні ліки мають проаритмічну активність, тобто можуть бути причиною виникнення нових аритмій або погіршення існуючих. Проаритмічний ефект частіше виникає при призначенні великої дози препарату, внутрішньовенному введенні, при призначенні з метою лікування станів, що загрожують життю пацієнта.

2.5. Протипоказання

Антиаритмічні ліки протипоказані при відомій гіперчутливості до препарату, в періоді лактації. Під час вагітності антиаритмічні препарати застосовуються тільки у випадках, коли позитивні ефекти препарату переважають його негативні впливи на плід. Антиаритмічні ліки відносно протипоказані при AV-блокаді високого ступеню, некомпенсованій серцевій недостатності, аортальному стенозі, гіпотензії, кардіогенному шоці. Хінідін і прокаїнамід протипоказані для пацієнтів з міастенією.

2.6. Попередження

Всі антиаритмічні ліки обережно застосовуються при наявності недостатності нирок або печінки. Хінідін і прокаїнамід обережно застосовуються при наявності серцевої недостатності. Дізопірамід обережно застосовується для лікування пацієнтів з міастенією, глаукомою, гіпертрофією простатити. Верапаміл обережно застосовується при наявності в анамнезі шлуночкових аритмій або хронічної серцевої недостатності. Електролітні порушення, такі як гіпокаліємія, гіперкаліємія, або гіпомагнійемія, можуть впливати на фармакодинамічні дії антиаритміків.

2.7. Взаємодії

При призначенні двох антиаритміків може розвитися адитивний ефект, що підвищує ризик виникнення токсичності. При призначенні хінідіну або прокаїнаміду з серцевими глікозидами підвищується ризик глікозидної інтоксикації. При призначенні разом з хінідіном може посилюватися фармакологічний ефект прокаїнаміду. Спостерігають підвищення концентрації хінідіну в плазмі при призначенні його разом з циметидином. Підвищується ризик гіпотензії при введенні верапамілу разом з хінідіном. При призначенні хінідіну з дізопирамідом є ризик підвищення концентрації дізопираміда і зменшення концентрації хінідіну в плазмі крові. Пропранолол може збільшувати концентарці прокаїнаміду в плазмі крові. Спостерігається адитивний кардіодепресивний ефект при сумісному призначенні прокаїнаміду з лідокаїном. При призначенні β-адреноблокаторів з лідокаїном підвищується ризик розвитку токсичності лідокаїну. Пропранолол та інші β-адреноблокатори можуть впливати на ефективність інсуліну і оральних гіпоглікемічних препаратів. Верапаміл виявляє адитивний гіпотензивний ефект при сумісному призначенні з антигіпертензивними ліками, алкоголем, нітратами. Верапаміл підвищує концентрацію дигоксина в плазмі.

II. Самостійна робота

Завдання 1. Ознайомтесь з таблицею 1, призначте антиаритмічні препарати I класу для лікування аримій, які погрожують життю.

Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування антиаритмічних препаратів I класу.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Клас IA			
Прокаїнамід HCl (Novocainamidum)	Шлуночкові аритмії, які погрожують життю	Гіпотензія, порушення серцевого ритму, уртікарний висип, лихоманка, озноб, нудота, блювота, висип, запаморочення, слабкість, анорексія	Перорально: 50 мг/кг на добу перорально у декількох дозах кожні 3 години; Внутрим'язово: 0.5—1.0 г кожні 4-8 годин; внутрішньовенно: 500–600 мг на протязі 25–30 хв, після 2–6 мг/хв
Клас IB			
Лідокаїн	Шлуночкові аритмії	Нервовість, брадикардія, гіпотензія, сонливість	50—100 мг внутрішньовенно болюсно; 1—4 мг/хв внутрішньовенно інфузія 20-50 мкг/кг/хв; 300 мг Внутрим'язово
Фенітоїн (Dipheninum)	Шлуночкові аритмії	Нервовість	100-300 мг/добу перорально
Мексилетин	Шлуночкові аритмії	Серцебиття, нудота, блювота, біль у грудях, запаморочення, висип	Початкова доза: 200 мг перорально кожні 8 годин; максимальна доза, 1200 мг/добу перорально
Клас IC			
Пропафенон (Rytmonorm)	Шлуночкові аритмії	Запаморочення, нудота, блювота, закріп, змінення вкусу, AV-блокада I ступеню	Початкова доза: 150 мг перорально кожні 8 годин; може бути збільшена до 300 мг перорально кожні 8 годин

Завдання 2. Ознайомтесь з таблицею 2, призначте антиаритмічні препарати II класу для лікування хворого на:

1) суправентрикулярну аритмію;
2) мігрень;
3) стенокардію напруги;
4) сінусову тахікардію;
5) артеріальну гіпертензію;
6) тремор;
7) інфаркт міокарда.

Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування антиаритмічних препаратів II класу.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Есмолол (Brevibloc)	Суправентри-кулярна аритмія, синусова тахікардія	Запаморочення, Головний біль, гіпотензія, нудота, схолодження кінцівок, брадикардія	Навантажувальна доза: 500 мкг/кг/хв внутрішньовенно 1 хвилину, після – інфузія 50 мкг/кг/хв внутрішньовенно 4 хвилин; підтримуюча доза - 25 мкг/кг/хв внутрішньовенно
Пропранолол	Аритмії серця, стенокардія напруги, гіпертензія, первинний тремор, інфаркт міокарда, мігрень	Слабкість, слабкість, депресія, брадикардія, запаморочення, висип, зниження лібідо, гіпотензія, гіперглікемія	Аритмії серця: 10—30 мг перорально 3—4 рази на добу; аритмії, які погрожують життю: 1—3 мг внутрішньовенно, можна півторити через 2 хвилини; стенокардія напруги: 80— 320 мг/добу перорально; АГ: 40 мг перорально 2 рази на добу або 80 мг у формі подовженого виділення 1 раз на добу

Завдання 3. Ознайомтесь з таблицею 3, призначте антиаритмічні препарати III класу для лікування хворого з шлуночковою аритмією, яка погрожує життю.

Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування антиаритмічних препаратів III класу.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Аміодарон (Cordarone)	Шлуночкові аритмії, які погрожують життю	Слабкість, тремор, проаритмічний ефект, нудота, блювота, закріп, атаксія, анорексія, брадикардія, фотосенсибілізація	Навантажувальна доза: 800–1600 мг/добу перорально у декількох дозах; підтримуюча доза: 400 мг/добу перорально
Соталол	Шлуночкові аритмії, які погрожують життю, фібриляція або тріпотіння передсердь	Сонливість, інсомнія, незвичайна стомленість, слабкість, депресія, зниження лібідо, брадикардія, ХСН, похолодання кінцівок, нудота, блювота, закладеність носу, занепокоєння, аритмії, які погрожують життю	Звичайно: 80 мг 2 рази на добу перорально; можна підвисити до 240–320 мг/добу

Завдання 4. Ознайомтесь з таблицею 4, призначте антиаритмічні препарати IV класу для лікування хворого зі шлуночковою аритмією, яка погрожує життю.

Таблиця 4. Застосування, побічні ефекти та дозування антиаритмічних препаратів IV класу.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Верапаміл (Isoptin)	Суправентри-кулярна тахіаритмія, тимчасовий контроль швидкого шлуночкового ритму при тріпотінні/ фібриляції передсердь, стенокардія, АГ	Закріп, запаморочен-ня, головний біль, астенія, нудота, периферичний набряк, гіпотензія, проаритміч-ний ефект, ХСН	Перорально — початкова доза 80–120 мг 3 рази/добу; підтримуюча доза 320–480 мг/добу; АГ: 240 мг перорально; капсули ER - 100–300 мг перорально; внутрішньовенно: початкова доза 5–10 мг на протязі 2 хвилин

Завдання 5. Ознайомтесь з таблицею 5, призначте антиаритмічні препарати для лікування хворого з :

1) тріпотіння передсердь;
2) фібриляція передсердь;
3) передсердна тахікардія;
4) пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія;
5) синдром WPW;
6) синусова тахікардія;
7) суправентрикулярна тахікардія з аберантним проведенням;
8) Torsades de pointes;
9) фібриляція шлуночків;
10) шлуночкова тахікардія.

Таблиця 5. Клінічні ознаки та лікування деяких аритмій.

Аритмії	Сприятливі фактори	Лікування
Синусова тахікардія	Лихоманка, дегідратація, біль, ХСН, гіпертиреоїдизм, ХОЗЛ	Убрати сприятливі фактори; β-адреноблокатори
Пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія	синдром WPW	Вагальні прийоми; аденозин, верапаміл, β-адреноблокатори, кардіоверсія
Передсердна тахікардія	Глікозидна інтоксикація	Дігоксин, корекція рівню калія в плазмі крові
Тріпотіння передсердь, фібриляція передсердь	Захворювання мітрального клапану, гіпертензія, тромбоемболія легеневої артерії, перикардит, стан після хірургічної операції на серці, гіпертиреоїдизм, ХОЗЛ	1. Сповільнення шлуночкового ритму: бета-блокатори, верапаміл, дилтіазем, дигоксин. 2. Конвертаці в нормальний синусовий ритм (при хронічній формі після прийому антикоагулянтів): внутрішньовенно ібутілід або перорального ліки IC, III, IA класу; може застосовуватися кардіоверсія, абляція
Передсердна тахікардія	Тяжкі респіраторні порушення	Лікування захворювання легень; верапаміл може

		застосовуватися для сповільнення ритму шлуночків
Шлуночкова тахікардія	Ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда. хронічна серцева недостатність, гіпоксія, гіпокаліемія, інтоксикація серцевими глікозидами, подовження інтервалу QT (природжений або Ліки: quinidine and other antiarrhythmics, трициклічніs, фенотіазіни)	Гострий management: Прокаїнамід, Аміодарон, Лідокаїн; chronic management: group I, III, Ліки
Фібриляція шлуночків	Як ventricular premature beats	Миттєва дефібриляція
Torsades de pointes	Подовження інтервалу QT (природжене або після прийому ліків: антиаритміки, трициклічні антидепресанти, фенотіазіни)	Внутришньовенно сульфат магнія (1-2 g bolus); лідокаїн
Суправентрикулярна тахікардія з аберантним проведенням	Фібриляція передсердь з широким комплексом QRS, синдром WPW	Лікування захворювання легень; верапаміл може застосовуватися для сповільнення ритму шлуночків , при частоті скорочення шлуночків >200 лікування, як при синдромі WPW
Preexcitation syndrome (WPW)	Допоміжні шляхи між передсердями та шлуночками	Тахікардія з вузьким комплексом QRS: внутрішньовенно аденозин або бета-блокатори. Тахікардія з широким комплексом QRS: внутрішньовенно прокаїнамід, бета-адреноблокатори, верапаміл

Завдання 6. Пояснить взаємодії антиаритмічних препаратів.

1) прокаїнамід з серцевими глікозидами;
2) хінідін з барбітуратами або циметидином;
3) хінідін з верапамілом;
4) пропранолол с прокаїнамідом;
5) прокаїнамід с антихолінергічними ліками;
6) прокаїнамід з лідокаїном;
7) бета-блокатори з лідокаїном;
8) Пропранолол інсуліном, пероральним гіпоглікемічними ліками.

Завдання 7. Заповніть таблицю 6.

Таблиця 6. Засоби купірування небезпечних для життя аритмій.

Вид аритмій	Ліки	Шлях введення
1. Надшлуночкова пароксизмальна тахікардія 2. Шлуночкова пароксизмальна тахікардія 3. Пароксизм фібриляції передсердь 4. Тріпотіння і фібриляція шлуночків		

Завдання 8. Заповніть таблицю 7.

Таблиця 7. Засоби для тривалого лікування аритмій.

Вид аритмій	Ліки	Дозування
1. Синусова тахікардія 2. Надшлуночкова екстрасистолія 3. Шлуночкова екстрасистолія 4. Постійна форма фібриляції передсердь		

III. Навчальні задачі

Завдання 1. Хвора, 44 р., кардіалгія, задишка, болі виникли вперше на фоні частого серцебиття. Об'єктивно: пульс 120-140 на хв, аритмічний, АТ – 160/100 мм рт.ст., на ЕКГ зубці Р не визначаються, інтервали RR різні, QRS не деформований. Яке порушення ритму у хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 2. У хворого Ф., 42 років, раптово виник напад серцебиття, що супроводжувався загальною слабкістю,

задишкою, пульс 170 за хвилину На ЕКГ: ЧСС – 180 за хвилину, ритм правильний, QRS - 0,10 с. Після масажу в ділянці каротидного синуса спостерігалось зниження ЧСС до 75 уд. за хвилину Яке порушення ритму було зареєстроване у хворого? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 3. У хворого 35 років, після фізичної перевтоми раптово з'явилось серцебиття, задишка та тупий біль в ділянці серця. Протягом 12 років знаходиться на диспансерному обліку з приводу ревматизма та мітральної вади серця без порушень кровообігу Об'єктивно: АТ – 110-130/85 мм рт.ст. PS – 96 за хвилину, ЧСС – 130 за хвилину На ЕКГ замість зубців Р зареєстровані дрібні хвилі різної форми, інтервали R-R мають різну тривалість. Який найбільш ймовірний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 4. У хворого 59 р. під час фізичного навантаження з'явились серцебиття, задишка, тупий біль в ділянці серця, нудота. Три роки тому переніс дрібно вогнищевий інфаркт міокарду. Об'єктивно: АТ – 145/90 мм рт.ст., пульс – 110 за хвилину, ритмічний, середньої величини. На ЕКГ замість зубців Р зареєстровані хвилі з частотою 310 за хвилину, ритмічні, комплекси QRS не змінені, інтервали R-R мають однакову тривалість. Яке ускладнення розвинулось у хворого? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 5. У хворої 35 років, рік тому діагностовано гіпертонічну хворобу з кризовими станами. Не лікувалась. Після тривалої фізичної перенапруги (прала білизну) раптово з'явились почуття страху, збудженості, серцебиття, інтенсивний головний біль, біль в області серця, епігастрії, попереку, часте сечовиділення, нудота, блювота. Шкіра волога. Обличчя бліде. пульс – 170 за хвилину, ритмічний. Тони серця гучні. АТ - 220/110 мм рт.ст. Цукор крові - 7,2 ммоль/л, лейкоцитоз, еритроцитоз. Який найбільш імовірний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 6. Хвора 20 років, прооперована з приводу дифузного токсичного зобу III ст. Після операції у хворої з'явились серцебиття, пітливість, почуття страху, пронос. Шкіра волога, гаряча на дотик, температура тіла - 40 °С. Набряки відсутні. пульс – 160 за хвилину, аритмічний, миготлива аритмія, напружений. АТ - 170/60 мм рт.ст. Тони серця звучні. Яке ускладнення розвинулось у хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 7. Хворий, 35 років, під час інтенсивного фізичного навантаження раптово знепритомнів. Хворіє на гіпертрофічну кардіоміопатію. При огляді, дихання аперіодичне, шумне, пульс і серцеві тони не визначаються. На ЕКГ – хаотичні скорочення. 50/20 мм рт.ст. Що у хворого? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 8. У хворої, 30 років, яка перебуває в терапевтичному відділенні з приводу ревматичного ендокардиту, раптово почався напад серцебиття. пульс –170 за хвилину, ритмічний, слабкий. На ЕКГ: інтервали R–R рівні, шлуночкові комплекси не змінені. В анамнезі: ГРВЗ, бронхіти. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 9. Пацієнтка, 34 років, відчула сильне серцебиття, запаморочення, виражену загальну слабкість. Об’єктивно: хвора бліда, незначна активність призводить до появи запаморочення. пульс – 200 за хвилину, ритмічний, ниткоподібний, АТ – 80/50 мм рт.ст. На ЕКГ: зубці Р не визначаються, інтервали R–R однакові та становлять 0,3 с, QRS – 0,09 с. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 10. Хворому К., 48 років, для лікування аритмії був призначений пропранолол. Яку інформацію необхідно надати пацієнту з приводу призначення цього препарату?

Завдання 11. Хворому Е., 56 років, з приводу шлуночкової аритмії був призначений лідокаїн.

Завдання 12. До лікаря звернувся літній чоловік, який страждає ІХС, постійну форму фібриляції передсердь. Дайте рекомендації пацієнту з поясненням побічних ефектів препаратів. Які параметри необхідно аналізувати при моніторингу ефективності і безпеки лікування?

Завдання 13. До лікаря звернулася жінка 54 років, яка страждає варикозною хворобою вен, що ускладнилася трофічною виразкою гомілки. Дайте рекомендації щодо тактики лікування в даному випадку (препарати для внутрішнього і зовнішнього застосування). Проаналізуйте побічні ефекти препаратів. Які параметри необхідно аналізувати при моніторингу ефективності і безпеки лікування?

Завдання 14. У хворого К., 42 років, діагноз: ІХС. Стенокардія напруження ІІ ФК. Дифузний кардіосклероз. Фібриляція передсердь. ХСН ІІІ ФК. Відзначає задишку і серцебиття при незначній фізичній активності, кашель, загальну слабкість, набряки гомілок. При аускультації серця тони приглушені, миготлива аритмія із ЧСС 92 уд. в 1 хвилину. Частота дихальних рухів 23 в 1 хвилину. Набряки нижніх кінцівок. Проаналізуйте побічні ефекти препаратів. Які параметри необхідно аналізувати при моніторингу ефективності і безпеки лікування?

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. Хвора, 44 р., кардіалгія, задишка, болі виникли вперше на фоні частого серцебиття. Об'єктивно: пульс 120-140 на хв, аритмічний, АТ – 160/100 мм рт.ст., на ЕКГ зубці Р не визначаються, інтервали RR різні, QRS не деформований. Який препарат є найбільш доцільним?

A. Бетаксолол

B. Верапаміл

C. Дилтіазем

D. Етмозин

E. Лідокаїн

Тест 2. Хворий 68 р., знаходиться в палаті інтенсивного спостереження. Раптово у нього виникають судоми, короткочасна втрата свідомості. пульс – 32 за хвилину, АТ – 160/90 мм рт.ст. ЕКГ – зубець Р – 75 за хвилину, комплекс QRST – 32 за 1 хв. В відведеннях I, aVL, V_5-V_6 патологічний зубець Q, сегмент S-T вище ізолінії, негативний зубець Е. Який з лікарських засобів найбільш доцільно призначити?

A. Атропіну сульфат

B. Верапаміл

C. Гепарин

D. Нітрогліцерин

E. Строфантин

Тест 3. Хворий 67 років скаржиться на напади серцебиття, перебої в роботі серцевої діяльності, біль в ділянці серця, задишку в спокої. Стан важкий. Акроціаноз, тони серця аритмічні, приглушені. пульс – 120 за хвилину, АТ – 120/80 мм рт.ст. Печінка + 2 см., набряки гомілок. ЕКГ – ритм несинусовий, неправильний, ЧСС – 160 за хвилину, хвилі f. Калій плазми – 4,8 ммоль/л. Який з препаратів слід застосувати в першу чергу?

A. Аміодарон

B. Верапаміл

C. Дигоксин

D. Калію хлорид

E. Новокаїнамід

Тест 4. Хворий Г., 68 років, 8 років страждає на ішемічну хворобу серця, в анамнезі інфаркт міокарда. Раптово, після емоційного навантаження, виник приступ сильного серцебиття, втратив свідомість. Об’єктивно: стан хворого важкий, шкірні покриви вологі, бліді. Пульс та частота серцевих скорочень не підраховуються. АТ - 110/80 мм рт.ст. Знято ЕКГ: ЧСС - 240 за хвилину, комплекси QRS 0,14 с. Застосування якого з медикаментозних засобів є найбільш доцільним?

A. Верапаміл

B. Лідокаїн

C. Натрія аденозинтрифосфат

D. Пропранолол

E. Строфантин

Тест 5. У хворої, 27 років, під час фізичного навантаження з'явилось серцебиття, біль в ділянці серця. На протязі 4 років хворіє на ревматизм з мі тральною вадою серця без порушення кровообігу. На ЕКГ ЧСС =180 за хвилину, зубець Р негативний, комплекс QRS – 0,08 с, зубець Т позитивний, малої амплітуди, інтервали R-R однакові. Який антиаритмічний препарат необхідно призначити в даному випадку?

A. АТФ внутрішньовенно

B. Верапаміл

C. Лідокаїн

D. Панангін

E. Сульфат магнію

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	B	A	C	B	B

Т е с т и к і н ц е в о г о р і в н я з н а н ь

Тест 1. Хворий, 48 р., скаржиться на приступи втрати свідомості з судомами. Стан тяжкий, ціаноз губ. АТ 160/80 мм рт.ст. Ps 28 за хвилину, брадикардія. На ЕКГ атріветрикулярна блокада з ЧСС 30 ударів за хвилину, від'ємний зубець Т і ST нижче ізолінії в V_2-V_4. З яких препаратів почати лікування?

A. Внутрішньовенно атропін

B. Внутрішньовенно вазодилетатори

C. Внутрішньовенно нітрогліцерин

D. Внутрішньовенно серцеві глікозиди

E. Електроімпульсна терапія

Тест 2. Хворий, 52 р., доставлений в БРІТ без свідомості. Стан важкий, зіниці розширені, реагує на світло. Дихання шумне, пульс на променевих і сонних артеріях не прощупується. АТ

40/20 мм рт.ст. На ЕКГ – мерехтіння шлуночків з частотою 210 за хвилину З якого з методів слід розпочати реанімаційні заходи?

A. Внутрішньовенне введення адреналіну з атропіном

B. Внутрішньовенне введення кордарону

C. Внутрішньовенне введення лідокаїну

D. Електроімпульсна терапія (дефібриляція)

E. Зовнішній масаж серця

Тест 3. У процесі інтубації трахеї внаслідок подразнення рефлексогених зон гортані та трахеї виникла зупинка серця. Який препарат слід увести в першу чергу в систему кровообігу в процесі реанімації:

A. Адреналін

B. Атропін

C. Еуфілін

D. Піпольфен

E. Промедол

Тест 4. Чоловік, 30 років, на виробництві одержав травму електрострумом з наступним розвитком клінічної смерті. Лікарем медпункту негайно почате проведення зовнішнього масажу серця, штучної вентиляції легень. Реанімаційна бригада швидкої допомоги, що прибула через 20 хвилин, при дослідженні ЕКГ виявила асистолію. Найбільш доцільні наступні дії:

A. Внутрісерцеве введення адреналіну

B. Внутрішньовенне введення лідокаїну

C. Внутрішньовенне введення реополіглюкину

D. Електроімпульсна терапія

E. Припинення реанімації в зв'язку з явною безперспективністю

Тест 5. Клінічна смерть наступила від дії електроструму. Серцево-легенева реанімація проведена успішно. Під час транспортування потерпілого погіршення показників

гемодинаміки, на електрокардіограмі - політопна шлуночкова екстрасистолія. Які антиаритмічні препарати найбільш ефективні в даній ситуації?

A. Дігоксин

B. Ізоптин

C. Кордарон

D. Лідокаїн

E. Новокаїнамід

Тест 6. Хворому на артеріальну гіпертензію, 75 років, виник пароксизм фібриляції передсердь з частотою серцевих скорочень 150 за хвилину АТ 120/70 мм рт.ст. З якого препарату ви не будете розпочинати лікування пароксизму?

A. Атенолол

B. Верапаміл

C. Дігоксин

D. Ділтиазем

E. Новокаінамід

Тест 7. Антиаритмічні препарати якого класу показані для тривалого лікування шлуночкової екстрасістолії у хворих на ІХС, які перенесли інфаркт міокарда:

A. ІА клас

B. ІВ клас

C. ІС клас

D. ІІІ клас

E. IV клас

Тест 8. Кордарон може викликати наступні побічні дії:

A. Синусова тахікардія

B. Різке подовження електричної систоли

C. Укорочення електричної систоли (QT)

D. Розвиток АВ-блокади

E. Зниження артеріального тиску крові

Тест 9. Препарат, що відноситься до неселективних бета-адреноблокаторів:

A. Бісопролол

B. Метопролол

C. Бетаксолол

D. Небіволол

E. Пропранолол

Тест 10. Протипоказання до призначення бета-блокаторів:

A. Тахікардія

B. Брадикардія

C. Гіпокоагуляція крові

D. Зниження моторної функції кишечника

E. Гіперкоагуляція крові

Тест 11. Для лікування пароксизму передсердної тахікардії у хворих старшого віку препаратами вибору є:

A. Етацизін

B. Хлористий калій

C. Обзідан

D. Дигоксін

E. Верапаміл

Тест 12. Для лікування пароксизму вузлової тахікардії в хворих старшого віку препаратами вибору є:

A. Кордарон

B. Верапаміл

C. Новокаінамід

D. Хінідін

E. Дигоксін

Тест 13. Показанням до застосування місцевих анестетиків служить:

A. Тріпотіння передсердь

B. Шлуночкова екстрасистолія

C. Часта передсердна екстрасістолія

D. Суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія

E. Усі перераховані види аритмій

Тест 14. Препаратами першого вибору для лікування нападу пароксизму фібриляції передсердь у літніх і старих хворих є:

A. Ізоптін

B. Хінідін

C. Кордарон

D. Новокаінамід

E. Лідокаін

Тест 15. Для лікування пароксизму шлуночкової тахікардії показаний:

A. Обзідан

B. Лідокаін

C. Дігоксин

D. Ізоптін

E. Коринфар

Тест 16. Антиаритмічні препарати якого класу показані для тривалого лікування шлуночкової екстрасістолії у хворих на ІХС, які перенесли інфаркт міокарда:

A. ІА клас

B. ІВ клас

C. ІС клас

D. ІІІ клас

E. IV клас

Тест 17. При шлуночковій екстрасистолії на фоні синусової брадікардії показаний:

A. Кордарон

B. Корданум

C. Верапаміл

D. Атропін

E. Гилуритмул

Тест 18. З яким із перерахованих препаратів можна поєднати бета-адреноблокатори у літніх і старих людей:

A. Ізоптін

B. Коринфар

C. Кордарон

D. Ритмілен

E. Хінідін

Тест 19. Верапаміл протипоказаний при одному із названих порушень серцевого ритму:

A. Передсердна пароксизмальна тахікардія

B. Вузлова пароксизмальна тахікардія

C. Суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія на тлі додаткових шляхів проведення збудження

D. Передсердна екстрасистолія

E. Тріпотіння передсердь

Тест 20. Відносним протипоказанням до електроімпульсного лікування порушень ритму серця є попередній прийом:

A. Симпатомиметиків

B. Хінідіна

C. Препаратів калію

D. Сечогінних засобів

E. Насичення серцевими глікозидами

Тест 21. При пароксизмі якої суправентрикулярної аритмії серцеві гликозиди протипоказані?

A. Тріпотінні передсердь

B. Фібриляції передсердь

C. Вузловій тахікардії

D. Наявності додаткових шляхів проведення

E. Передсердної тахікардії

Тест 22. Який із препаратів збільшує концентрацію дигоксіна в крові при одночасному застосуванні:

A. Хінідин

B. Пропранолол

C. Фенобарбітал

D. Гілуритмул

E. Верапаміл

Тест 23. Критерії насичення кордароном:

A. Синусова брадікардія

B. Подовження інтервалу QT

C. Сплощення і подовження зубця Т

D. Вище перераховані критерії

E. Поширення комплексу QRS

Тест 24. Фармакологічна стимуляція серцевої діяльності при раптовій зупинці кровообігу проводиться шляхом внутрішньовенного введення:

A. Гідрокарбоната натрію

B. Адреналіну

C. Хлористого калію

D. Лідокаіну

E. Усіх названих препаратів

Тест 25. Для попередження раптової зупинки кровообігу при атриівентрикулярній блокаді II-III ступеня, яка швидко виникла, необхідно швидко ввести:

A. - Атропін

B. - Кордарон

C. - Лідокаін

D. - Хлористий калій

E. - Новокаінамід

Тест 26. Який з антиаритмічних препаратів можна призначити для попередження пароксизмів фібриляції передсердь при синдромі слабкості синусового вузла:

A. Этацизін

B. Кордарон

C. Ізоптін

D. Анаприлін

E. Жодний із названих препаратів

Тест 27. Внутрішньовенне струйне введення аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) може відновити синусовий ритм при:

A. Шлуночковій тахікардії

B. Фібриляції передсердь

C. Атріовентрикулярній тахікардії

D. Прискореному ідіовентрикулярному ритмі

E. Тріпотінні передсердь

Тест 28. Антиаритмічний препарат, що не має аритмогенного ефекту:

A. Хінідин

B. Кордарон

C. Мекситіл

D. Дізопірамід

E. Пропранолол

Тест 29. Показання до застосування прокаїнаміда:

A. Передсердна і шлуночкова екстрасистолія

B. Шлуночкова пароксизмальна тахікардія

C. Приступи фібриляції і тріпотіння передсердь

D. Усі перераховані вище види аритмій

E. Брадикардія

Тест 30. Блокатори кальцієвих каналів крім основної дії:

A. Підвищують нирковий кровоток і натрійурез

B. Підвищують діурез

C. Знижують нирковий кровоток і калійурез

D. Підсилюють клубочкову фільтрацію

E. Підсилюють канальцеву реабсорбцію

Тест 31. Основний механізм дії лідокаїну:

A. Підвищення автоматизму синусового вузла

B. Зменшення автоматизму ектопічних вогнищ

C. Зниження збудливості волокон Пуркінье і міофибрилл

D. Уповільнення швидкості проведення через атріовентрикулярний вузол

E. Адреноблокуючий ефект

Тест 32. Препаратом вибору для профілактики нападів тахікардії при синдромі слабкості синусового вузла є:

A. Пропранолол

B. Дигоксин

C. Атропін

D. Аміодарон

E. Новокаінамід

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Відповідь	A	B	B	A	D	E	D	B, D, E	E	B

№ тесту	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Відповідь	A, D, E	A, B, C, E	B	A, C, D	B	D	D	B	C	E

№ тесту	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Відповідь	D	A, E	D	B	A	E	C	E	D	A	B	B

Заняття 6
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА БРОНХІАЛЬНУ ПРОХІДНІСТЬ. ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ.

І. Теоретичні питання

1. Симпатоміметики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
2. Антіхолінерічні 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.
6. Нестероїдні протизапальні засоби: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

ІІ. Теоретичний матеріал

2.1. Бронходилататори

Бронходилататорами називають ліки, які застосовуються для послаблення бронхоспазму, що асоціюється з респіраторними порушеннями (бронхіальна астма, ХОЗЛ). Вони включають β_2-адреноміметики, М-холінолітики, похідні ксантину.

2.1.1. β_2-Адреноміметики.

Багато симпатоміметиків застосовуються як бронходилататори, відносяться до β_2-адреноміметиків. При бронхоспазмі ці ліки збільшують внутрішній діаметр бронхів і дозволяють повітрю увійти до альвеол, чим зменшують респіраторний дистрес.

Симпатоміметичні бронходілататори 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, гіпертиреоїдизмі, 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 моноамінооксидази. β-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, гіпертиреоїдизмом. 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, глюкокортікоїдів, β-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: кортікостероїди, інгібітори лейкотриєнів, антагоністи лейкотриєнових рецепторів та кромони.

2.2.1. Кортікостероїди

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

Механізми дії. Кортікостероїди, такі як беклометазон, флутиказон, тріамцинолон призначають в інгаляціях з метою пригнічення запалення в бронхах у хворих на бронхіальну астму. Крім того, кортікостероїди підвищують чутливість β_2-рецепторів, що покращує ефективність агоністів β_2-рецепторів.

Глюкокортікоїди після досягнення таргетних клітин зв’язуються з рецепторами та ініціюють комплексний вплив на організм людини. Ця група включає кортізон, гідрокортізон, преднізон, преднізолон, тріамцинолон.

Глюкокортікоїди застосовуються в якості замісної терапії при надниркової недостатності, для лікування алергічних реакцій, колагенозах (системний червоний вовчак), захворювань шкіри. Протизапальна активність цих гормональних ліків дозволяє їх застосовувати яз 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.

Глюкокортікоїди протипоказані для пацієнтів з тяжкими інфекціями, такими як туберкульоз, грибкові та антибіотик-резистенті інфекції. Глюкокортикоїди застосовуються обережно у пацієнтів з недостатністю нирок або печінки, гіпотиреоїдизмом, виразковим колітом, дивертикулі том, виразковою хворобою, цукровим діабетом. Глюкокортікоїди 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 відносіться 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.

2.3. 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 сульфонамидів, 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 β-адреноблокаторами з ібупрофеном виникає ризик зниження антигіпертензивного ефекту β-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.

ІІ. Самостійна робота

Завдання 1. Ознайомтесь з таблицею 1, призначте β_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 β_2-адреноміметиків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Неселективні β-агоністи			
Орципреналін (Astmopent)	Бронхоспазм	Серцебиття, тахікардія, головний біль, почервоніння обличчя, аритмії	Аерозоль 2—3 інгаляції 4-6 разів/добу; не більше 12 інгаляцій/добу
Селективні β_2-агоністи			
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 β_2-адреноміметики з:

1) інгібіторами МАО;
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 кожну ніздрю два рази на добу, 3 рази/добу 0.03% розчину, або 2 дози у кожну 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. Пояснить взаємодії ксантинів з:

1) симпатоміметиками;
2) вугіллям активованим;
3) барбітуратами, фенітоїном, петльовими діуретиками, ізоніазидом, рифампіцином;
4) вакцинами, пероральними контрацептивами, глюкокортікоїдами, β-адреноблокаторами, циметидином, макролідами, тиреоїдними гормонами, алопуринолом.

Завдання 6. Ознайомтесь з таблицею 4, призначте кортікостероїди для:

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

Таблиця 4. Застосування, побічні ефекти та дозування кортікостероїдів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Беклометазон (Becloforte, Beconase)	Інгаляційний шлях: бронхіальна астма, ХОЗЛ	Подразнення глотки, гортані, грибкові	Інгаляційно: 2-20 інгаляції (84–840 мкг) 3 рази/добу, 4

	Інтраназальний шлях: алергічний риніт, профілактика розвитку назальних поліпів	інфекції, супресія гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи	рази/добу. Інтраназально: 1 доза (42–84 мкг) в кожну ніздрю 2 рази на добу, 4 рази/добу
Будезонід	Алергічний риніт 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 (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 Інтраназально: 2-4 дози в кожну ніздрю два рази на добу
Флутиказон (Flixonase, 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
Тріамцинолон (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 7. 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

Завдання 8. Ознайомтесь з таблицею 6, призначте нестероїдні протизапальні засоби при:

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

Таблиця 6. Застосування, побічні ефекти та дозування нестероїдних протизапальних засобів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Саліцилити			
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	Як	Як	150 мг через

(Faringin)	ацетилсаліцилова кислота	ацетилсаліцилова кислота	кожні 3-4 години
Похідні параамінофенолу			
Ацетамінофен (paracetamol)	Анальгетичний, антипіретична	Уртікарний висип, гемолітична анемія, панцитопенія, жовтяниця, гепатотоксичність	325-1000 мг/добу перорально 3-6 разів а добу
Похідні ацетової кислоти			
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 (Ketanov)	Біль; ревматоїдний артрит, остеоартрит	Диспепсія, нудота, Біль у ШКТ, біль at ін'єкція site, сонливість	30–60 мг через 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
Похідні пропріонової кислоти			
Ібупрофен	Біль, ремватоїдний артрит, біль при дисменореї	Нудота, запаморочення, сонливість, диспепсія, виразка шлунку або ДПК, крототеча 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	250-500 мг 3-4 рази на добу

		з ШКТ	
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
Похідні енолінової кислоти			
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
Селективні інгібітори ЦОГ-2			
Валдекоксиб (Bextra)	Остеоартрит, ревматоїдний артрит	Головний біль, нудота, диспепсія, абдомінальний біль, анемія	Артрит: 10 мг/добу; первинна дисменорея: 20-40 мг на добу

Завдання 9. Поясніть взаємодію нестероїдних протизапальних засобів з:

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

Завдання 10. Ознайомтесь з таблицею 7, призначте глюкокортікоїди при:

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

Таблиця 7. Застосування, побічні ефекти та дозування глюкокортікоїдів.

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
Гідрокортізон	Як метилпреднізолон	20–240 мг перорально
Преднізолон	Як метилпреднізолон	5–60 мг/добу перорально
Тріамцинолон	Як метилпреднізолон	4–48 мг/добу перорально

Завдання 11. Ознайомтесь з таблицею 8 та поясніть побічні ефекти глюкокортікоїдів.

Таблиця 8. Активність глюкокортікоїдів у людини.

Фізіологічна активність	Характеристика фізіологічної активності
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 глюкогенезу, 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 проективним механізмом при стресі. Вивільнення адреналіну або норадреналіну має синергічний ефект з кортікостероїдами
Порушення ЦНС	Вплив на ментальні здібності викликає ейфорію, занепокоєння, депресію, психоз, підвищує моторну активність у деяких індивідуумів

Завдання 12. Ознайомтесь з таблицею 9 і поясніть взаємодію глюкокортікоїдів з іншими ліками.

Таблиця 9. Взаємодія глюкокортікоїдів з іншими ліками.

Препарат, що впливає на інші ліки	Препарат, який впливає на інші ліки	Характеристика взаємодії
Барбітурати	Кортікостероїди	Може спостерігатися зниження фармакологічного ефекту кортикостероїдів
Холестирамин	Гідрокортізон	Може спостерігатися зниження фармакологічного ефекту гідрокортізону
Оральні контрацептиви	Кортікостероїди	Може спостерігатися підвищення концентрації та зниження кліренсу кортикостероїдів
Естрогени	Кортікостероїди	Може спостерігатися зниження кліренсу кортикостероїдів
Кетоконазол	Кортікостероїди	Може спостерігатися зниження кліренсу кортикостероїдів
Рифампіцин	Кортікостероїди	Може спостерігатися підвищення кліренсу кортикостероїдів, що спричиняє зниження терапевтичного ефекту
Кортікостероїди	Антихолінестеразні ліки	Можуть бути нівельовані антихолінестеразні ефекти при міастенії
Кортікостероїди	Оральні антикоагулянти	Кортікостероїди можуть знижувати активність антикоагулянтів
Кортікостероїди	Серцеві глігозиди	Підвищується вірогідність розвитку інтоксикації серцевими глікозидами внаслідок гіпокаліемії.
Кортікостероїди	Ізоніазид	Може знижуватися концентрація ізоніазиду в плазмі крові
Кортікостероїди	Саліцилити	Кортікостероїди знижують концентрацію саліцилатів в плазмі

		крові, що може знижувати їх ефективність

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. – $16{,}0*10^9$/л, ШОЕ 45 мм/год. Ваш попередній діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 3. Хлопчик, 7 років, хворіє третій день. Висока температура тіла, біль у горлі, яскрава гіперемія слизової зіву, на гіперемованій шкірі – крапчаста пурпурно-червона висипка, шкіра суха з нестійким білим дермографізмом. Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 4. Хворий 21 року 4-й день скаржиться на загальну слабкість, помірний біль в горлі, підвищення температури тіла до 39°С. Не лікувався. Об'єктивно: набряк та ціаноз слизової оболонки ротоглотки. На лівому мигдалику грубий фібринозний наліт, який виходить на піднебінну дужку та язичок. При спробі зняття його шпателем з'являються прожилки крові. Підщелепні лімфатичні вузли збільшені, більше зліва. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз дифтерія ротоглотки. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 5. 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. – $2,9*10^{12}$/л; Hb – 97 г/л; Лей.- $9,9*10^{9}$/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 6. 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 7. На курорті перед початком бальнеотерапії (сірководневі 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 8. Хвора страждає на суглобову форму ревматоїдного артриту швидко прогресуючого перебігу. Рентгенологічно підтверджено наявність крайових узур. Лікування якими "базисними" препаратами є найдоцільнішим? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 9. У стаціонар поступила хвора, 22 років, з вовчаковим кризом, високою лабораторно-клінічною активністю, температурою тіла 38,5°С. Яке лікування даної хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 10. 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: Hb – 160 г/л, л. – $6,4*10^{9}$/л, ШОЕ – 7 мм/год. На ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночка. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 11. Хворий, 57 років, з респіраторним дистресом доставлений в пуль монологічне відділення. Лікар йому призначив еуфілін внутрішньовенно. Які критерії ефективності та безпеки фармакотерапії необхідно враховувати при лікуванні цього пацієнта?

Завдання 12. 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 13. Хворий 76 років, знаходиться під наглядом у сімейного лікаря з діагнозом: ІХС. Стенокардія напруження, ІІІ ФК. Дифузний кардіосклероз, неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса. СН ІІІ ФК. ХОЗЛ ІІІ ст., тяжкий перебіг, загострення, емфізема, пневмосклероз, ЛН ІІ ст. В останні 2 тижня відмічає погіршення задухи, кашель, у зв'язку з чим самостійно підвищив дози сальбутамолу, будесоніду, почав приймати мукалтін, тетрациклін. В останні дні з'явилися набряки гомілок, серцебиття. Надайте рекомендації щодо лікування цього пацієнта.

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. Найбільш важливою метою в досягненні оптимального лікування бронхіальною астми є наступне:

A. Впевнитись що концентрація адреноміметиків підтримується на терапевтичному рівні на протязі доби

B. Забезпечення швидкого зняття бронхоспазму

C. Застосування інгаляторів за потребою не частіше за 3 разів за тиждень

D. Пригнічення запалення у дихальних шляхах

E. Застосування тільки ліків в інгаляційних формах запобігаючи оральне застосування

Тест 2. Який з наступних агоністів адренергічних рецепторів не виявляє бронходилатуючої активності і не застосовується для лікування хворих на бронхіальну астму?

A. Адреналін

B. Норадреналін

C. Сальбутамол

D. Сальметерол

E. Тербуталін

Тест 3. Пацієнт з бронхіальною астмою приймає препарат з групи метилксантинів перорально. Що з наступного характеризує цей клас ліків:

A. Виводяться переважно нірками у не зміненому вигляді

B. Застосовуються для профілактики приступів задухи при бронхіальній астми

C. Мають великий терапевтичний діапазон

D. Мають високу протизапальну активність

E. Являються частою причиною запаморочення

Тест 4. Хворий на бронхіальну астму скаржиться на помірні приступи бронхоспаму один раз на тиждень. Він приймає інгаляційно сальбутамол при приступах задухи і для профілактики приступів інгаляційно беклометазон. Якщо лікар бажає призначити сальметерол він повинен зробити наступне:

A. Відмінити кортикостероїд

B. Відмінити сальбутамол

C. Відмінити сальбутамол і кортикостероїд

D. Залишити призначенні ліки для додаткового профілактичного ефекту

E. Застосовувати сальметерол при гострих симптомах захворювання

Тест 5. Хворий прийняв летальну дозу теофілину. Що з наступного є найбільш вірогідною причиною смерті:

A. Апное внаслідок парадоксального бронхоспазму

B. Брадикардія та блокада серця

C. Гепатотоксичність та недостатність функції печінки

D. Гіпоксія в наслідок неможливості дихати при судомах

E. Реакція гіперчутливості

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	D	B	B	D	D

Т е с т и к і н ц е в о г о р і в н я з н а н ь

Тест 1. Пацієнт, 16 років, з ознаками діспное був доставлений до відділення інтенсивної терапії. Йому діагностували бронхіальну астму та провели невідкладне лікування. На наступний день під час візиту до сімейного лікаря йому призначено вживання сальбутамолу за потребою. Через декілька тижнів пацієнт скаржиться на необхідність застосування інгалятора до декілька разів на добу кожен день. При об'єктивному дослідженні лікар виявив погіршення стану хворого. Яке початкове лікування цього хворого було би більш раціональним для контролю бронхіальної астми:

A. Замінити сальбутамол на сальметерол

B. Підвищити дозу сальбутамолу під час кожного приступу задухи

C. Призначення інгаляційного кортикостероїду та сальбутамолу

D. Призначення кромоглікату натрію та сальбутамолу

E. Призначення преднізолону перорально та сальбутамолу

Тест 2. У пацієнтки 16 років з бронхіальною астмою розвився тремор скелетних м'язів, який індукований лікарським засобом. Який з наступних ліків є найбільш вірогідною причиною цього стану:

A. Беклометазон

B. Зафір-лукаст

C. Іпратропію бромід

D. Кромоглікат натрія

E. Сальбутамол

Тест 3. Пацієнт 23 років з бронхіальною астмою скаржиться на приступи задухи після прийому навіть не великої дози аспірину. Найбільш вірогідним поясненням є те що аспірин:

A. Блокує синтез ендогенних простагландинів, які мають бронходилатуючу активність

B. Індукує гіперчутливість мускарінових рецепторів в гладеньких м'язах бронхів

C. Індукує гіперчутливість Н1 рецепторів в гладеньких м'язах бронхів

D. Індукують формування антитіл до саліцелатів в тучних клітинах бронхів

E. Попереджують або зменшують зв'язування адреналіну з В2-адренорецепторами

Тест 4. Пацієнт похилого віку хворіє на ХОЗЛ та отримує декілька ліків, одним з яких є іпратропію бромід. Що з наступного є головним ефектом для досягнення терапевтичної дії цього препарату:

A. Блокада ендогенних бронхо-констрикторних медіаторів

B. Уповільнення виділення адреналіну з наднирників

C. Пригнічення фосфордіестерази, в наслідок чого зменшується руйнування цАМФ

D. Попередження реакції антиген-антитіло в тучних клітинах

E. Супресія запалення

Тест 5. Хворий, 26 років, на бронхіальну астму отримує бронхолукаст. Що є основним механізмом його дії:

A. Виведення адреналіну з наднирників

B. Підвищення чутливості адренергічних рецепторів до катехоламінів

C. Пригнічення фосфордіестерази, в наслідок чого зменшується руйнування цАМФ

D. Попередження реакції антиген-антитіло в тучних клітинах

E. Пригнічення запалення

Тест 6. Хлопчик з ознаками респіраторного дістресу в наслідок тяжкої атаки бронхіальної астми доставлений в відділення інтенсивної терапії. Одним з ліків, що були призначенні хворому, був ацетилцистеїн. Для чого був призначений цей лікарський засіб?

A. Для блокування рецепторів лейкотрієнів

B. Для пригнічення метаболічної дезактивації адреналіну або β_2-агоністів

C. Пригнічення синтезу лейкотриєнів

D. Для швидкого пригнічення запалення в бронхах

E. Для підвищення секреції в бронхах, що приводить до покращення виділення харкотиння

Тест 7. Пацієнт на бронхіальну астму почав приймати фуросемід, що був призначений з причин не пов'язаних з бронхіальною астмою. Пацієнт через декілька тижнів діуретичної терапії почав скаржитися на погіршення задухи. Тести визначення функції легень підтвердили погіршення його стану. Який механізм є найбільш вірогідним у погіршені клінічної картини у пацієнта після призначення фуросеміду?

A. Блокування ендогенних бронходилатуючих ефектів циркулюючого адреналіну

B. Посилення бронхоконстрикції в наслідок виведення ацетилхоліну

C. Механізм бронхоконстрикції без посередників

D. Підвищення в'язкості слизу бронхів

E. Підвищення кліренсу медіаторів запалення, внаслідок чого знижується їх концентрація в плазмі крові

Тест 8. У хворого, який перебував у пульмонологічному відділені з приводу лікування бронхіальної астми розвився тривалий приступ експіраторної задухи. Після багаторазових інгаляцій астмопенту з'явилось часте поверхневе дихання. Хворий втратив свідомість. Яку невідкладну допомогу потрібно провести?

A. Ввести в/в 60-90 мг преднізолону на фізіологічному розчині

B. Провести ендотрахеальну інтубацію та ШВЛ

C. Почати інфузійну терапію натрію гідрокарбонатом

D. Ввести в/в еуфілін

E. Дати фторотановий наркоз

Тест 9. У чоловіка 35 років впродовж 12 років при контакті з квітковим пилком розвивалися ядухи. При поступленні: дихання із свистячими хрипами на вдиху та видиху за участю додаткових м'язів, АТ 130/85 мм рт.ст., пульс 110 уд./хв., частота дихання 30 за 1 хв., аускультативно з обох боків - "німа легеня". Введення яких медикаментозних препаратів доцільно в даній ситуації?

A. Глюкокортикостероїди

B. Антибіотики

C. Бета-адреноблокатори

D. Бета-адреноміметики

E. Антигістамінні

Тест 10. У хворої, яка тривалий час хворіє на БА, розвинувся приступ ядухи, який триває добу. Введення еуфіліну в/в полегшення не принесло, після інгаляції сальбутамолу стан погіршився. Об'єктивно: набухання шийних вен, дифузний ціаноз. ЧСС – 100 за хвилину, АТ 130/90 мм рт.ст., тони серця ослаблені, акцент II тону над a. pulmonalis. Який препарат необхідно призначити у першу чергу?

A. Дексометазон

B. Інтал

C. Атровент

D. Серевент

E. 4% р-н гідрокарбонату натрію

Тест 11. Хворий В., 72 років, хворіє на ХОЗЛ. Об'єктивно: ядуха, ЧД-30/хв., ортопное, акроціаноз, дихання клокочуще, чути на відстані, під час кашлю виділяється пінисте харкотиння рожевого кольору у великій кількості, Р - 90/хв.,

слабкого наповнення, АТ-80/50 мм. рт. Над легенями - маса різнокаліберних вологих хрипів. Який препарат в першу чергу треба ввести хворому?

A. Преднізолон

B. Нітропрусид натрію

C. Дроперідол

D. Морфін

E. Пентамін

Тест 12. Хвора лікується з приводу важкого перебігу ХОБ. 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/хв., Над легенями - маса різнокаліберних вологих хрипів. Тони серця різко ослаблені, миготлива аритмія. Р - 95/хв., АТ-130/80 мм.рт.ст. Який препарат треба ввести хворому першочергово?

A. Адреналін

B. Гідралазин

C. Еуфілін

D. Нітрогліцерин

E. Строфантин

Тест 13. Хвора 38 р. доставлена у клініку у важкому стані. Об'єктивно: виражена задишка, дихання поверхневе, хвора „хапає ротом" повітря, шийні вени набухлі, дифузний ціаноз. Над більшою частиною легень дихальні шуми не вислуховуються. Р-138/хв., АТ-85/60 мм рт.ст. Тони серця аритмічні, ослаблені, ритм галопа. Газовий склад крові : PaO2 – 54 мм.рт.ст., $PaCO_2$ – 51 мм рт.ст., pH-7,2. Невідкладна допомога?

A. Гангліоблокатори

B. Глюкокортикоїди

C. Нітрати

D. Серцеві глікозиди

E. Сечогінні

Тест 14. Які з перерахованих препаратів відносяться до піразолоновим похідних?

A. Кордарон

B. Ацетілсаліцилова кислота

C. Бутадіон

D. Суліндак

E. Бісептол

Тест 15. Яке ускладнення зустрічається при лікуванні препаратами ацетілсаліцилової кислоти?

A. Гіпоглікемія

B. Закрепи

C. Тромбоцитоз

D. Поліфагія

E. Розвиток бронхоспазма

Тест 16. Яке ускладнення зустрічається при глюкокортикоідній терапії?

A. Гіперглікемія

B. Тромбоцитопенія

C. Посивіння волосся

D. Виразка шлунковокишкового тракту

E. Гіпотензія

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8
Відповідь	E	E	A	A	E	E	D	A

№ тесту	9	10	11	12	13	14	15	16
Відповідь	A	A	A	D	B	C	E	A

Заняття 7
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.

ІІ. 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 І покоління крім гістамінових, впливають і на інші рецептори:

- блокада H_1-гістамінових рецепторів і пригнічення дії гістаміну;
- блокада холінергічних мускаринових 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 антисеротонинову (піперидини) і антидопамінову (фенотіазіни) активність. Фенотіазінові препарати можуть блокувати α-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, α-адренорецепторів, Д-рецепторів, 5-НТ-рецепторів, кокаїноподібна і хінидиноподібна 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 ІІ 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 І 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 обумовлений 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 фосфорилювання.

Кетотифен має анти анафілактичні і антигістамінні властивості, пригнічують вивільнення медіаторів запалення (гістаміна, лейкотриєнів) тучними клітинами і базофілами, є антагоністом кальцію, попереджує тахіфілаксію β-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.

2.3. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів

Антагоністи лейкотриєнових рецепторів (зафірлукаст, монтелукаст) блокують цистеінилові 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 мукоціліарного 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 уртікарного 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 (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 Аерозоль: дорослі і діти 5 років та старше 2 дози 4 рази/добу. Назальний спрей: 1 дози в кожну ніздрю 3–6 рази/добу. 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 (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; 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
Препарати першої генерації			
Клемастин (Tavegyl)	Алергічний риніт, уртікарний висип	Сонливість, гіпотензія, серцебиття, погіршення зору, сухість в роті	1.34 мг перорально два рази на добу до 8.04 мг/добу

Дифенгідрамін (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 (Atarax)	Сверблячка, седація, анестезія, нудота і блювота	Сонливість, сухість в роті, запаморочення	25 мг 3—4 рази/добу перорально; 25—100 мг внутрим'язово
Прометазин (Pipolphen)	Алергічні симптоми, нудота, блювота при анестезії і хірургічному втручанні, седація 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
Препарати другої генерації			
Акривастин (Semprex)	Сезонний риніт, кропив'янка	Діарея, сонливість	8 мг 3 рази/добу
Азеластин (Allergodil)	Алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт	Діарея, сонливість	2 дози в кожну ніздрю 2 рази/добу
Цетиризин HCl (Zyrtec)	Сезонний риніт, алергічний кон'юнктивіт	Діарея, сонливість	5–10 мг/добу перорально; максимальна доза 20 мг/добу
Лоратадин (Claritin)	Алергічний риніт	Запаморочення, мігрень, головний біль, кон'юнктивіт, тремор, погіршення зору, салівація	Перорально 10 мг/добу
Дезлоратадин (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 (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 (Singulair)	Профілактика і лікування бронхіальної астми у дорослих і дітей старше 2 років	Головний біль, запаморочення, диспепсія, гастроентеріт, кашель, абдомінальний біль, слабкість	Дорослі та діти більше 15 років: 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, астенія, 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, астенія, 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 свербежем. 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 температура тіла до 37,6°С. 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 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 свистячи 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.

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. У клініку поступив хворий 18 р., зі скаргами на виражену задишку, кашель, свербіж шкіри. Захворів гостро, біля години тому після прийому аналгіну. З дитинства – кропивниця, “аспіринова астма”. Об’єктивно: параорбітальний набряк, почервоніння та набряк обличчя. Дихання свистяче. Пульс 96 за 1 хв., АТ 80/50 мм рт.ст. Препаратом невідкладної допомоги буде ?

A. Дексометазон

B. Дімедрол

C. Еуфілін

D. Строфантин

E. Супрастин

Тест 2. У пацієнта 43 р., при введення в/м біциліну виник сильний головний біль, шум в вухах, болі за грудиною, відчуття жару, пітливість. Об’єктивно: стан хворого важкий, PS 115 за 1 хв., ниткоподібний, АТ 80/30 мм рт.ст. Який з препаратів необхідно ввести в першу чергу ?

A. Атропін

B. Допамін

C. Мезатон

D. Преднізолон

E. Строфантін

Тест 3. Хворий Л., 21 року, після введення гентаміцину, через півгодини відчув нестачу повітря, свербіж долонь, почервоніння обличчя, запаморочення в голові. Артеріальний тиск знизився до 75/50 мм. рт ст., ЧД 24 за 1 хв., пульс 105 за 1 хв. З якого препарату необхідно розпочати невідкладну допомогу?

A. Гідрокарбонат натрію в/в

B. Гідрокортизон в/в

C. Дімедрол в/м

D. Допамін в/в

E. Еуфілін в/в

Тест 4. При проведенні скарифікаційного тесту із сумішшю пилкових алергенів у 26-літнього хворого Р., з клініко-анамнестичними ознаками алергічного риніту раптово з'явилися слабкість, запаморочення, холодний піт на тлі АТ 70/40 мм. рт.ст., ЧСС 120 за хвилину. Який першочерговий захід необхідно вжити для усунення даного ускладнення?

A. В/в введення 40 мг дексаметазону

B. Введення 0,9% розчину NaCl до 200 мл в/в струменево

C. Киснева терапія

D. Обколювання місця введення алергену 0,1% розчином адреналіну до 1 мл., накладання вище цього місця джгута

E. Прийом 30 мг преднізолону per os

Тест 5. Хворий 42 років, скаржиться на різке утруднення дихання, охриплість голосу, приступи чихання, рясні виділення рідини з порожнини носу, свербіння в носі та в очах. Вказані симптоми з'явились через 6 годин після прийому в їжу крабів. При непрямій ларингоскопії різкий набряк слизової гортані, просвіт гортані звужений до 2 мм. Які лікувальні заходи слід негайно провести хворому?

A. Внутрішньовенне введення преднізолону

B. Ендоларингеальні інгаляції

C. Призначення антибіотиків

D. Призначення протинабрякових препаратів

E. Промивання шлунку

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	A	D	B	D	A

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Жінка 46 років 3 роки тому перенесла операцію струмектомію, після якої розвинулася клініка гіпотіреоідної недостатності. Була призначена замісна терапія. Препарати приймала нерегулярно, в результаті чого трапилась гіпотіреоїдная кома: ЧСС – 40 за 1 хв., АТ – 50/30 мм рт.ст., температура – 32° С. Для збереження життя хворої необхідно не гаючи часу в/в струйно ввести:

A. Гангліоблокатори

B. Глюкокортикоїди

C. Інсулін

D. Розчин 40% глюкози

E. Серцеві глікозиди

Тест 2. Хвора на системний червоний вовчак, 38 років, протягом 5-ти років постійно отримувала лікування середніми дозами глюкокортикостероїдів (30-40 мг преднізолону на добу) та, на протязі останніх 3-х місяців – імураном в дозі 150мг/добу і індометацином 75 мг/добу. В першу добу після оперативного втручання в хірургічному стаціонарі (видалення флегмонозного апендициту) раптово виникли: різка слабкість, запаморочення, різкі головні болі, болі в животі, підвищилась температура тіла. При огляді: ЧСС 140 за хвилину, АТ 40/10 мм рт ст., температура тіла 37,8°С, хвора збуджена. При пальпації живота: симптоми подразнення очеревини відсутні. Лабораторне дослідження сироватки крові: Na – 105 мЕкв/л, К- 6,4 мЕкв/л, глюкоза – 3,3 ммоль/л. Якого невідкладного лікування потребує хвора?

A. Антибіотики парентерально, фізрозчин в/в

B. Гідрокортизон в/в, фізрозчин в/в

C. Ревізія черевної порожнини, антибіотики парентерально

D. Седативні, антибіотики парентерально

E. Седативні, глюкокортикостероїди в/в

Тест 3. Добові дози гепарину, що використовуються для лікування 2-ї стадії ДВЗ-синдрому /ОД на добу/:

A. 2500 - 5000

B. 5000 - 10000

C. 10000 - 20000

D. 20000 - 40000

Тест 4. Добові дози гепарину /ОД на добу/, що використовуються в III-й стадії ДВЗ-синдрому:

A. 2500 - 5000

B. 5000 - 10000

C. 10000 - 20000

D. 20000 - 40000

Тест 5. Препарати, що використовуються в якості дезагрегантів при ДВЗ:

A. Ацетилсаліцилова кислота

B. Параамінобензойна кислота

C. Поліглюкін

D. Реополіглюкін

Тест 6. Препарати, що використовуються для лікування геморагічного васкуліту:

A. Антибіотики

B. Антигістамінні

C. Гепарин

D. Мінералокортикоїди

Тест 7. Препарати вибору для лікування гострого промієлоцитарного лейкозу:

A. Аспарагіназа

B. Курси "7 + 3", "5 + 2"

C. Ретиноїкова кислота та курси "7 + 3"

D. Цитозар

Тест 8. Препарат вибору для пролонгованої терапії мієломної хвороби у хворих похилого і старечого віку:

A. Вінкрістін

B. Мелфалан (Алкеран)

C. Сарколізін

D. Циклофосфан

Тест 9. Які препарати заліза є пролонгованими?

A. Фероплекс

B. Сорбіфер

C. Фенюльс

D. Фероплект

Тест 10. При лакуванні пірідоксіндефіцитної анемії більший ефект надає:

A. Вітамін В12

B. Великі дози вітаміну В6

C. Гемотрансфузії

D. Препарати заліза

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Відповідь	B	B	C	B	D	C	C	B	B	B

Заняття 8
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.

І. Теоретичні питання

1. Загальні принципи антибактеріальної терапії.
2. Сульфаніламіди: 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.

ІІ. 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-латками (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 противопротозойні 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. Сульфаніламіди

Виділяють чотири основних груп сульфаніламідних засобів:

- Сульфаніламіди для системного застосування (при бактеріальних і протозойних інфекціях).
- Сульфаніламіди для місцевого застосування (при гнійних бактеріальних інфекціях шкіри і слизових оболонок).
- Сульфаніламіди, яки поганню всмоктуються у кишківнику (при гострих бактеріальних кишкових інфекціях).
- Салазосульфаніламіди (при неспецифічному виразковому коліті та ревматоїдному артриті).

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

1.1. Механізми дії

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

У мікроорганізмах досить швидко розвивається резистентність до сульфаніламідів.

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

1.2. Протипоказання

Сульфаніламіди протипоказані при гіперчутливості, гематологічних захворюваннях, порушеннях функції нирок, печінки, захворюваннях 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 сульфаніламідами за зв’язок з протеїнами плазми (НПЗЗ, метотрексат, непрямі антикоагулянти, синтетичні протидиабетичні засоби).

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

Не слід призначати сульфаніламіди 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, карбоксіпеніциліни, 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 6-амінопеніциланова кислота. Всі ліки цієї групи діють бактеріцидно.

Всі природні пеніциліни мають сходну антимікробну активність переважно у відношенні грам позитивних мікроорганізмів (стафілококи, стрептококи, ентерококи, стрептококи, Bacillus spp., Listeria monocytogenes, Erysipelothrix rhusiopthiae), 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 B.fragilis). Активність у відношення 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.

Антіпсевдомонадні пеніциліни включають карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тікарцилін) і уреїдопеніциліни (азлоцилін, мезлоцилін, піперацилін). Антіпсевдомонадні 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 вливають 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. influtnzae, 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 поліфункіональна гідронафтаценова сполука.

4.1. Механізми дії

Тетрацикліни пригнічують синтез протеїнів в бактерії на рівні 30S рібосом. 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 антистафілококовою 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 рібосом. Внаслідок цього порушуються процеси тронслокації/транспептидації та

передчасного відокремлюється тРНК-поліпептидни 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 Р450 (CYP3A4) в печінці та ентероцитах. Взаємодії макролітів 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.

Переважна 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, атипових мікроорганізмів, анаеробів.

6.2. Протипоказання

Фторхинолони 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 інфекціях 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 фторхінорлогнів 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 – протеін”.

Аміноглікозиди активні у відношенні більшості грамнегативних мікроорганізмів, в меншому ступені - грампозитивних мікроорганізмів і не діють на анаероби. Деякі з них впливають на мікобактерії туберкульозу (стрептоміцин, канаміцин) та атипові мікобактерії, P.aerugenosa (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, форосемід, 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 лікування завдяки бактерицидному синергізму.

II. Самостійна робота

Завдання 1. Ознайомтесь з таблицею 1, призначте сульфаніламіди для лікування хворого на:

1) інфекції сечовивідних шляхів;
2) виразковий коліт;
3) інфекції ока;
4) малярію;
5) з опіками.

Завдання 2. Визначте клінічні прояви та лікування синдрому Стивенса-Джонсона.

Завдання 3. Поясніть взаємодію сульфонамідів з іншими ліками:

1) оральними антикоагулянтами;

2) метотрексатом;
3) оральними гіпоглікемічними ліками.

Завдання 4. Ознайомтесь з таблицею 2 і призначте фторхінолони пацієнту на:
1) пієлонефрит;
2) уретрит;
3) цистит;
4) простатит;
5) пневмонію.

Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування сульфаніламідів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
1. Ліки, які швидко всмоктуються та елімінуються			
Сульфадіазин (Dermazin)	Інфекції сечовивідних шляхів, шанкроїд, гострий середній отит, менінгіт, ревматична лихоманка	Гематологічні зміни, синдром Стивенса-Джонсона, нудота, блювота, головний біль, діарея, озноб, лихоманка, анорексія, кристалурія, стоматит, кропив'янка, сверблячка	2–4 г/добу перорально у 4–6 введеннях
2. Ліки, які при пероральному прийомі всмоктуються дуже повільно			
Сульфасалазин (Salazopyrin)	Виразковий коліт, ревматоїдний артрит	Може бути причиною зміни кольору шкіри та сечі на помаранчевий	500 мг 4 рази на добу
3. Ліки, які використовуються місцево			
Сульфацетамід (Sulfacylum natrium)	Інфекції ока	Гіперчутливість	
4. Сульфаніламіди тривалої дії			
Сульфадоксин	Малярія, яка викликана штамами, не чутливими до мефлохіна	Синдром Стивенса-Джонсона	

5. Комбіновані ліки			
Триметоприм и сульфаметоксазол	Інфекції сечовивідних, гострий середній отит, діарея мандрівника, що викликана *E. coli*	Порушення ШКТ, алергічні шкіряні реакції, гематологічні зміни, синдром Стивенса-Джонсона, головний біль	160 мг TMP/800 мг SMZ перорально 2 рази/добу; 8–10 мг/кг/добу (в перерахунку на триметоприм) внутрішньовенно у 2–4 дозах

Завдання 5. 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).

Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування фторхінолонів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Ципрофлоксацин (Ciprobay)	Лікування інфекцій, які викликані чутливими мікроорганізма-ми	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
Левофлоксацин (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 6. Ознайомтесь з таблицею 3 і призначте тетрацикліни пацієнту на:

1) амебіаз;
2) тиф;
3) акне.

Завдання 7. Поясніть взаємодію тетрациклінів з іншими ліками:

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

Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування тетрациклінів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Доксициклін (Vibramycin)	Лихоманка скелястих гір, тиф, амебіаз, інфекції, які викликані *Chlamydia trachomatis, Helicobacter pylori*, 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 8. Ознайомтесь з таблицею 4 і призначте макроліди пацієнту на:

1) респіраторні інфекції;
2) інфекції шкіри.

Завдання 9. Поясніть взаємодію макролідів з іншими ліками:

1) дигоксин;
2) антикоагулянти;
3) антациди;
4) кліндаміцин, лінкоміцин, хлорамфенікол;
5) теофілін.

Таблиця 4. 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 10. Ознайомтесь з таблицею 5 і призначте пеніциліни пацієнту на:

1) менінгіт;
2) гонорею;
3) сифіліс;

4) респіраторні інфекції.

Завдання 11. Поясніть взаємодію пеніцилінів з іншими ліками:
1) естрогени;
2) тетрацикліни;
3) антикоагулянти.

Завдання 12. Ознайомтесь з таблицею 6 і призначте цефалоспорини пацієнту на:
1) респіраторні інфекції;
2) Інфекції сечовивідних шляхів;
3) септицемію;
4) гонорею.

Завдання 13. Поясніть взаємодію цефалоспоринів з іншими ліками:
1) аміноглікозиди;
2) антикоагулянти;
3) алкоголь.

Таблиця 5. Застосування, побічні ефекти та дозування пеніцилінів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
1. Природні пеніциліни			
Пеніцилін G (Benzylpeni-cillinum)	Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами; сифіліс, гонорея	Глосит, стоматит, гастрит, нудота, блювота, діарея, висип, гіперчутливість лихоманка	До 20—30 млн ОД/добу внутрішньо-венно або внутрим'язово
Бензатину бензилпеніцилін (Retarpen)	Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами, сифіліс; профілактика ревматичної лихоманки	Як пеніцилін G	До 2.4 млн ОД/добу внутрим'язово
Феноксиметил-пеніцилін (Phenoxymethyl-penicillinum)	Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами	Як пеніцилін G	125-500 мг перорально через кожні 6 годин або кожні 8 годин

2. Пеніциліназ-резистентні пеніциліни			
Оксацилін	Як пеніцилін G	Як пеніцилін G	0,25—1 г перорально 4-6 рази/добу; внутрим'язово, внутрішньовенно
3. Аміпопеніциліни			
Амоксицилін	Як пеніцилін G	Як пеніцилін G	250-500 мг перорально кожні 8 годин або 875 мг перорально 2 рази на добу
Амоксицилін / клавуланова кислота (Amoksiklav)	Як пеніцилін G	Як пеніцилін G	250-500 мг перорально кожні 8 годин або 875 мг 2 рази/добу
Ампіцилін	Як пеніцилін G	Як пеніцилін G	1-12 г/добу перорально, внутрим'язово, внутрішньовенно через кожні 6 годин
Ампіцилін / сульбактам (Unazyn)	Як пеніцилін G	Як пеніцилін G	0.5-1 г сульбактама з 1-2 г ампіциліна 3-4 рази на добу
4. Пеніциліни широкого спектру дії			
Тікарцилін / клавуланат калію (Timentin)	Як пеніцилін G	Як пеніцилін G	3,1 г внутрішньовенно 4-6 разів а добу або 200-300 мг/кг/добу внутрішньовенно через кожні 6 годин
Піперацилін / тазобактам натрію (Zopercin)	Як пеніцилін G	Як пеніцилін G	12 мг/1,5 г внутрішньовенно через кожні 6 годин

Завдання 14. Поясніть взаємодію аміноглікозидів з іншими ліками:

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

Таблиця 6. Застосування, побічні ефекти та дозування цефалоспоринів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Цефалоспорини I генерації			
Цефадроксил (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 (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 (Ospexin)	Як цефадроксил	Як цефадроксил	1–4 г/добу перорально у декількох дозах
Цефалоспорини II генерації			
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 (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

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Цефалоспорини III генерації			
Цефоперазон (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 (Claforan)	Як цефоперазон	Як цефоперазон	2–12 г/добу внутрим'язово або внутрішньовенно 3-4 рази на добу
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 (Rocephin)	Як цефоперазон, гонорея	Як цефоперазон	1–4 г/добу внутрим'язово, внутрішньовенно 2-4 рази на добу
Цефалоспорини IV генерації			
Цефепім (Maxipime)	Як цефоперазон	Як цефоперазон	0.5–2 г внутрішньовенно, внутрим'язово 2 рази/добу

Завдання 15. Ознайомтесь з таблицею 7 і призначте аміноглікозиди пацієнту:

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

Завдання 16. Ознайомтесь з таблицею 8 і призначте лінкозаміди пацієнту на:

1) респіраторні інфекції;
2) інфекції шкіри.

Таблиця 7. 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 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 17. Поясніть взаємодію лінкозамідів з антацидами, які містять солі алюмінію.

Таблиця 8. 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 18. 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 19. Поясніть взаємодію глікопептидів з іншими ліками:

1) аміноглікозиди;
2) антациди.

Таблиця 9. 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, уртікарний 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 20. Ознайомтесь з таблицею 10 і призначте протитуберкульозні ліки пацієнту:

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

Таблиця 10. Застосування, побічні ефекти та дозування протитуберкульозних ліків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Ліки першої лінії			
Ізоніазид	Активний туберкульоз, профілактикка 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

Альтернативні ліки			
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 21. Поясніть взаємодію:

1) ізоніазида з алкоголем, антацидами антикоагулянти, фенітоїном, їжею, що містить тірамін (сир, м'ясо, банани, дріжжі);

2) рифампіцин з дигоксином, ізоніазидом, оральними антикоагулянтами, оральними гіпоглікемічними ліками, оральними контрацептивами, хлорамфеніколом, фенітоїном, верапамілом;

3) стрептоміцин з етакриновою кислотою, фуросемідом, манітолом.

Завдання 22. Ознайомтесь з таблицею 11 і призначте протигрибкові ліки пацієнту:

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

Таблиця 11. 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, уртікарний 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 23. Поясніть взаємодії:

1) амфотерицин В з антинеопластичними ліками, кортікостероїдами, дигоксином, нефротоксичними ліками (аміноглікозиди, циклоспорин), міконазолом;
2) флуконазол з оральними гіпоглікемічними ліками, фенітоїном, варфарином;
3) гризеофульвін з варфарином, барбітуратами, оральними контрацептивами, саліцилитами;
4) кетоконазол з антагоністами гістаміну, антацидами, варфарином, алкоголем, ізоніазидом, рифампіцином.

Завдання 24. Ознайомтесь з таблицею 12 і призначте противовірусні ліки пацієнту на інфекцію, збудником якої є:

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

Таблиця 12. Застосування, побічні ефекти та дозування противовірусних ліків (неретровірусні).

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
1. Ліки для герметичної інфекції			
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

2. Ліки для грипу			
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, інсомнія, нудота, анорексія	100 мг/добу перорально два рази на добу
3. Ліки для вірусного гепатиту			
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
Пегінтер-ферон альфа-2А (Pegasys)	Гепатит С	Головний біль, астенія, нудота, діарея, дерматит	180 мкг під шкіру 1 раз/тиждень
Пегінтер-ферон альфа-2В (Pegintron)	Гепатит С	Головний біль, астенія, нудота, діарея	180 мкг під шкіру 1 раз/тиждень
4. Інші противовірусні ліки			
Рибавірин (Virazole)	Інфекції респіраторно-го тракту	Погіршення функції легень, бактеріальна пневмонія, гіпотензія	Призначається в аерозолі

Завдання 25. Поясніть взаємодії:

1) Ацикловір з зидовудином, нефротоксичними ліками;
2) амантадин з блокаторами гістамінових рецепторів, фенотіазінами, трициклічними антидепресантами.

Завдання 26. Ознайомтесь з таблицею 13 і призначте противовірусні ліки пацієнту на ВІЛ-інфекцію.

Таблиця 13. Застосування, побічні ефекти та дозування антиретровірусні ліки.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
1. Нуклеозидні інгібітори реверсної транскриптази			
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 (Zerit)	ВІЛ інфекція	Головний біль, нудота, діарея, лихоманка, агранулоцитоз	40 мг перорально 2 рази/добу
Ламівудин (Zeffix)	ВІЛ інфекція (в комбінації з зидовудином), Гепатит С	Головний біль, астенія, нудота, діарея, агранулоцитоз, закладеність носу, кашель, лихоманка, висип, панкреатит, гепатомегалія	150 мг перорально два рази на добу
Абакавір (Ziagen)	ВІЛ інфекція	Нудота, блювота, діарея, анорексія, порушення функції печінки	300 мг два рази на добу
2. Ненуклеозидні інгібітори реверсної транскриптази			
Невірапін (Viramune)	ВІЛ інфекція, в комбінації з іншими противірусними ліками	Висип, лихоманка, головний біль, нудота, стоматит, порушення функції печінки, парестезія	200 мг перорально 2-4 рази на добу
Ефавіренз	ВІЛ інфекція	Еритема, сверблячка, запаморочення, слабкість, нудота, блювота	200–600 мг/добу перорально

3. Інгібітори протеази			
Індинавір (Crixivan)	ВІЛ інфекція	Головний біль, нудота, блювота, діарея, гіпербілірубінемія, кашель, дизурія, акне	800 мг перорально кожні 8 годин
Ритонавір (Norvir)	ВІЛ інфекція	Парестезія, нудота, блювота, діарея, анорексія, дизурія	600 мг перорально два рази на добу
Нелфінавір (Viracept)	ВІЛ інфекція, в комбінації з іншими противірусними ліками	Діарея, нудота, біль у ШКТ, висип, дерматит	750–1250 мг перорально два рази на добу
4. Інгібітори синтезу			
Енфувірид	ВІЛ інфекція	Діарея, нудота, біль у ШКТ, висип	600 мг перорально два рази на добу

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

ІІІ. Навчальні задачі

Завдання 1. Хвора М., 44 р., поступила в інфекційне відділення з діагнозом лептоспіроз. На 7 день лікування її стан різко погіршився, з`явились болі в попереку, сонливість, кволість, судоми, головний біль, зменшився діурез до 100 мл/добу. У крові: еритроцити –$2,6*10^{12}$/л, креатинін – 438 мкмоль/л, сечовина – 13,0 ммоль/л. Призначте лікування хворій з урахуванням ускладнень Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 2. У хворого П. 32 р. лікар запідозрив холеру. Свідомість затьмарена, температура тіла – 35°С, шкіра суха, холодна, збирається в складку, риси обличчя загострені, живіт запалий, загальний ціаноз, судоми, гикавка, АТ - 40/0 мм рт.ст., пульс відсутній, анурія. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 3. У хворого Н. 40 р. випорожнення до 10 разів на добу, рясні, повторна блювота, спрага, знижений тургор шкіри, температура тіла – 37°С, тахікардія, олігоурія, короткочасні судоми литкових м’язів. Визначте план фармакотерапії.

Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 4. 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 5. У хворого В. 32 р. 1-й день хвороби, температура тіла – 40°С, марення, пульс 140 за хвилину, АТ - 80/40 мм рт.ст., блювота, петехіальний висип на шкірі, різко болючий конгломерат пахвинних лімфатичних вузлів. З анамнезу відомо, що 3 дні тому пацієнт повернувся з В'єтнаму. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз чума. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 6. Хворий 24 років скаржиться на слабкість, температуру, головний біль, враження шкіри рук в вигляді виразок, які вкриті кірками чорного кольору з набряком м'яких тканин. Захворів 3 дні тому, коли з'явилось по 2-3 червоних плями з ціанотичним відтінком, потім – пухирці, наповнені кров'янистою рідиною. На їх місці утворились виразки, які вкрились чорними струпами. Підвищилась температура, з'явився масивний набряк м'яких тканин, регіонарний лімфаденіт. За 3 дні до захворювання мав контакт з хворою коровою, яку зарізали. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз сибірка. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 7. 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 °С, озноб, який продовжувався до двох годин з послідуючим 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 8. Хворий 30 років скаржився на слабкість, підвищення температури до 39,2 °С, біль в м'язах, пітливість, набряк повік та обличчя. За 2 тижня вживав свинину з прожилками м'яса. Стан середньої важкості. Набряк обличчя і особливо повік. Пальпується збільшена печінка. АТ - 90/60 мм рт.ст. В гемограмі Лей. - 12,4-10^9/л, е-19%, п-2%, с-59%, л-16%, м-4%. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз трихінельоз. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 9. Хворий 42 р., під час полювання на зайців часто пив воду із дрібних джерел. Через 2 дні захворів гостро: озноб, висока температура, біль в горлі при ковтанні. Об'єктивно: слизова ротоглотки гіперемійована, на правому мигдалику щільний сірувато-жовтий наліт. Справа збільшені шийні лімфатичні вузли до розміру яйця, не болючі, рухомі, температура 38-39,1 °С. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз туляремія. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 10. У хворого 30 років на рентгенограмі правої легені виявлена тінь 3х4 см з просвітленням у центрі та вогнищами біля неї. Захворів після переохолодження 1,5 місяця тому. Температура тіла - 37,3 °С, 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 11. Хворий 5 років захворів гостро з підвищення температури тіла до 40°С. Відмічалась в'ялість, сонливість. На шкірі стегон, сідниць з'явився геморагічний висип зірчастої форми. Стан швидко погіршувався: температура знизилась до 37 °С, дитина втратила свідомість, висип поширився на тулуб та кінцівки. Артеріальний тиск знижений, олігурія. Яку невідкладну допомогу необхідно надати на догоспитальному

етапі? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 12. Дитина 9 місяців захворіла гостро: гіпертермія 39,5°С, 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 13. 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.

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. У клініку поступив хворий 18 р., зі скаргами на виражену задишку, кашель, свербіж шкіри. Захворів гостро, біля години тому після прийому аналгіну. З дитинства – кропивниця, “аспіринова астма”. Об’єктивно: параорбітальний набряк, почервоніння та набряк обличчя. Дихання свистяче. Пульс 96 за 1 хв., АТ 80/50 мм рт.ст. Препаратом невідкладної допомоги буде?

A. Дексометазон

B. Дімедрол

C. Еуфілін

D. Строфантин

E. Супрастин

Тест 2. У пацієнта 43 р., при введення в/м біциліну виник сильний головний біль, шум в вухах, болі за грудиною, відчуття жару, пітливість. Об’єктивно: стан хворого важкий,

PS 115 за 1 хв., ниткоподібний, АТ 80/30 мм рт.ст. Який з препаратів необхідно ввести в першу чергу ?

A. Атропін

B. Допамін

C. Мезатон

D. Преднізолон

E. Строфантін

Тест 3. Хворий Л., 21 року, після введення гентаміцину, через півгодини відчув нестачу повітря, свербіж долонь, почервоніння обличчя, запаморочення в голові. Артеріальний тиск знизився до 75/50 мм. рт ст., ЧД 24 за 1 хв., пульс 105 уд/хв. З якого препарату необхідно розпочати невідкладну допомогу?

A. Гідрокарбонат натрію в/в

B. Гідрокортизон в/в

C. Дімедрол в/м

D. Допамін в/в

E. Еуфілін в/в

Тест 4. При проведенні скарифікаційного тесту із сумішшю пилкових алергенів у 26-літнього хворого Р., з клініко-анамнестичними ознаками алергічного риніту раптово з'явилися слабкість, запаморочення, холодний піт на тлі АТ 70/40 мм. рт.ст., ЧСС 120 уд/хв. Який першочерговий захід необхідно вжити для усунення даного ускладнення?

A. В/в введення 40 мг дексаметазону

B. Введення 0,9% розчину NaCl до 200 мл в/в струменево

C. Киснева терапія

D. Обколювання місця введення алергену 0,1% розчином адреналіну до 1 мл., накладання вище цього місця джгута

E. Прийом 30 мг преднізолону per os

Тест 5. Хворий 42 років, скаржиться на різке утруднення дихання, охриплість голосу, приступи чихання, рясні виділення рідини з порожнини носу, свербіння в носі та в

очах. Вказані симптоми з'явились через 6 годин після прийому в їжу крабів. При непрямій ларингоскопії різкий набряк слизової гортані, просвіт гортані звужений до 2 мм. Які лікувальні заходи слід негайно провести хворому?

A. Внутрішньовенне введення преднізолону

B. Ендоларингеальні інгаляції

C. Призначення антибіотиків

D. Призначення протинабрякових препаратів

E. Промивання шлунку

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	A	D	B	D	A

Тести кінцевого рівня знань

1. З гнійної рани хворого виділений патогенний стафілокок і визначена чутливість його до антибіотиків : Пеніцилін – зона затримки зростання 8 мм ; оксацилін – 9 мм ; ампіцилін – 10 мм ; гентаміцин – 22 мм ; лінкоміцин – 11 мм . Який антибіотик необхідно вибрати для лікування хворого ?

A. Ампіцилін

B. Пеніцилін

C. Лінкоміцин

D. Гентаміцин

E. Оксацилін

2. У дитини діагностований кандидоз порожнини рота. Який лікарський препарат використовується для лікування кандидозу порожнини рота?

A. Тетрациклін

B. Гентаміцин

C. Ністатин

D. Пеніцилін

E. Цифран

3. У хворого сифілісом при лікуванні препаратами вісмуту з'явилися сірі плями на слизистій оболонці ротової порожнини і симптоми нефропатії. Який засіб застосовують як антидот при отруєнні препаратами вісмуту?

A. Метиленовий синій

B. Унітіол

C. Налоксон

D. Бемегрін

E. Налорфін

4. У хворого діагностували легеневу форму туберкульозу. Який лікарський засіб використовують для лікування туберкульозу?

A. Тетрациклін

B. Норсульфазол

C. Пеніцилін

D. Фуразолідон

E. Ізоніазид

4. Хворий тривалий час приймав антибіотики широкого спектру дії, що викликало зниження апетиту, нудоту, пронос з гнильним запахом. Про яку побічну дію йде мова?

A. Гепатотоксична дія

B. Алергічна реакція

C. Дисбактеріоз

D. Нефротоксична дія

E. Пряма дратівлива дія

5. У хворого, що звернувся в лікарню з скаргами на пронос, діагностували амебну дизентерію. У комплексне лікування був включений тетрациклін. Який вид дії призначеного препарату?

A. Пряма дія

B. Рефлекторна дія

C. Основна дія

D. Необоротна дія

E. Етіотропна дія

6. У інфекційне відділення лікарні госпіталізований хворий з діагнозом бактеріальної дизентерії. Лабораторними дослідженнями встановлено, що збудник чутливий до багатьох протимікробних засобів, але у хворого виявлені явища анемії. Який препарат протипоказаний хворому?

A. Ампіцилін.

У. Фталазол.

C. Левоміцетін.

D. Ентеросептол.

E. Фуразолідон.

7. Хворий 60 років госпіталізований в хірургічне відділення у зв'язку з інфекцією, викликаною синегнойною паличкою, яка чутлива до антибіотика ряду Пеніциліну. Вкажіть, який з приведених пеніцилінів має виражену активність по відношенню до Pseudomonas aeruginosa?

A. Оксацилін

B. Метіцилін

C. Феноксиметілпеніцилін

D. Бензілпеніцилін

E.Карбеніцилін

8. У чоловіка 52 років діагностований системний амебіаз з поразкою кишечника, печінки, легенів. Який препарат слід призначити?

A. Ентеросептол

B. Хиніофон

C.Метронідазол

D. Хінгамін

E. Тетрациклін

9. При інфекції кісткової системи (остеомієліт, остеіт) доцільно призначати препарати, які проникають в кісткову тканину і кістковий мозок:

A. Лінкоміцин

B. Бензілпеніцилін

C. Біцилін-3

D. Гентаміцин

E. Синтоміцин

10 У хлопчика 10 років діагностований інфекційний гінгівіт, ускладнений кандидозом ротової порожнини. Комбінацію яких лікарських препаратів найдоцільніше застосувати в цьому випадку?

A. Ампіцилін+ністатін

B. Пеніцилін+тетрациклін

C. Пеніцилін+ерітроміцин

D. Пеніцилін+бісептол

E. Тетрациклін+бісептол.

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Відповідь	D	C	A	E	C	E	E	C	A	A

Заняття 9
КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ 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_2-гістамінових рецепторів: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Інгібітори протонової 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 блювоти.
11. Принципи фармакотерапії виразкового коліту.
12. Принципи фармакотерапії хвороби Крона.

ІІ. Теоретичний матеріал

2.1. 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 pH 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 небажанним. 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 pH шлунку веде до зниження всмоктування слабких кислот (дигоксин, фенітоїн, хлорпромазин, ізоніазид). Також антациди внаслідок збільшення pH 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 мінімім 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 моторіки ШКТ, переважно його верхніх відділів, а також цетральний проти блювотний ефект.

2.1. Механізми дії

Прокінетики є специфічними антагоністами дофаніномих 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-HT_3) 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 підвищенній чутливості до ліків цієї групи.

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

3. Блокатори H_2-гістамінових рецепторів

Блокатори H_2-гістамінових рецепторів – клас анти секреторних засобів, механізм яких заснован на конкурентному пригніченні рецепторів гістаміна парієтальними клітинами.

3.1. Механізми дії

Мехізм дії блокаторів H_2-гістамінових рецепторів заснован на ліквідації ефекту гістаміна при конкуренції з ним на рівні H_2-гістамінових рецепторів клітини. Блокатори H_2-гістамінових рецепторів 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 протонової помпи

Інгібітори протонової помпи клас антисекреторних ліків, які утворюють ковалентні зв’язки з молекулою (Н+,К+)-АТФази парієтальної клітини, що приводить до призупинення переносу йонів гідрогену у просвіт залоз шлунку. Інгібітори протонової помпи мають самий потужний анти секреторний ефект.

4.1. Механізми дії

Інгібітори протонової помпи накопичуються в кислому середовищі секреторних канальців парієтальних клітин, де вони

перетворюються в кативну форму і утворюють ковалентні зв'язки з молекулою (Н+,К+)-АТФази парієтальної клітини

4.2. Протипоказання, попередження і взаємодії

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

Взаємодії інгібітори протонової 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).

II. Самостійна робота

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

6) виразкою дванадцятипалої кишки;
7) ерозивним езофагітом;
8) гастроезофагальним рефлюксом;
9) 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 протонової 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
Ланзопразол	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
1. Сполуки алюмінію		
Алюмінію фосфат (Phosphalugel)	Ерозивний езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки	Суспензія: 5–15 мл між їжею та на ніч перорально
2. Сполуки кальцію		
Кальцію карбонат (Vitacalcin)	Ерозивний езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки	0.5–12 г перорально за потребою
3. Комбіновані ліки		
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_2-гістамінових рецепторів пацієнту з:

1) виразкою дванадцятипалої кишки;
2) ерозивним езофагітом.

Завдання 6. Поясніть взаємодію блокаторів H_2-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_2-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) антіхолінергічні 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 МАО.

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 закрепами.

Завдання 12. Поясніть взаємодії бісакодилу з молоком, антацидами, блокаторами H_2-гістамінових рецепторів, інгібіторами протонової помпи.

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

Ліки	Застосування	Дозування
1. Сольові проносні засоби		
Препарати магнію (Milk of Magnesia)	Закріп	1-2 пакетика на добу.
2.Подразнюючі та стимулюючі проносні засоби		
	Закріп	Таблетки: 10–15 мг на добу per os Супозиторії: 10 мг один раз на добу
3. Емульгатори		
Мінеральна олія (Milkinol)	Закріп	15–45 мл перорально
4. Гіперосмотичні проносні засоби		
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 хворобу шлунку.

Група ліків	***Приклади***	***Дози***
1. Ліки, які пригнічують кислотність в шлунку		
Антациди	Маалокс	1-2 таблетки після їжі
Антагоністи H_2 гістамінових рецепторів	Ранітидин Фамотидин	300 мг 2 рази на добу 40 мг 1-2 рази на добу
Інгібітори протонової помпи	Омепразол Ланзопразол Рабепразол Пантопразол Езомепразол	20 мг/добу 30 мг/добу 20 мг/добу 40 мг/добу 20 мг/добу
2. Ліки, які захищають слизову оболонку шлунку		
Сукральфат	Сукральфат	1 г 4 рази на добу
Аналоги простагландину	Мізопростол	200 мкг 4 рази на добу
Сполуки, що містять вісмут	Вісмута субцитрат	Дивись: антихелікобактерна терапія

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

Таблиця 8. Антихелікобактерна терапія

Ліки	***Дози***
Трійна терапія	
1. Вісмута субцитрат + Метронідозал + Тетрациклін	2 таблетки 4 рази/добу 250 мг 4 рази/добу 500 мг 4 рази/добу
2. Ранітидин (або вісмута субцитрат) + Тетрациклін + Кларитроміцин або метронідозал	 400 мг 2 рази/добу 500 мг 2 рази/добу 500 мг 2 рази/добу
3. Омепразол (або ланзопразол) + Кларитроміцин + Метронідозал + Амоксицилін	20 мг 2 рази/добу (30 2 рази/добу) 250 або 500 мг 2 рази/добу 500 мг 2 рази/добу 1 г 2 рази/добу
Квадротерапія	
Омепразол (або ланзопразол) + Вісмута субцитрат + Метронідозал + Тетрациклін	20 мг (30 мг) на добу 2 таблетки 4 рази на добу 250 мг 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.

Лікування	Механізми	Приклади	Клінічні призначення
Проти блювотні ліки	Антигістамінергічні ліки	Диметилгідринат	Нудота руху, захворювання внутрішнього вуха
	Антихолінергічні ліки	Скополамін	Нудота руху, захворювання внутрішнього вуха
	Антагоністи 5-HT_3 серотонинових рецепторів	Ондасетрон, гранісетрон	Блювата після хірургічного втручанні, хіміотерапії, променевої терапії
	Трициклічні антидепресанти	Амітриптилін, нортриптилін	Функціональна нудота
Прокінетики	Агоністи 5-HT_4 рецепторів	Цизаприд	Функціональна диспепсія, гастроезофагальний рефлюкс
	Агоністи 5-HT_4 рецепторів і антидопамінергічні ліки	Метоклопрамід	Функціональна диспепсія
	Агоністи мотіліну	Еритроміцин	Парез шлунку
	Периферичні антидопамінергічні ліки	Домперидон	Функціональна диспепсія, парез шлунку
	Аналоги соматостатину	Октреотид	Псевдообструкція кишкивнику
Інші ліки	Бензодіазепіни	Лоразепам	Нудота і блювота під час хіміотерапії
	Глюкокортікоїди	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 клизма Глікокортиїди в клізмі Перорально глюкокортикоїди	5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клизма Глікокортиїди в клізмі Перорально або внутріньовенно глюкокортикоїди	Внутрішньовенно глюкокортикоїди
Розповсюджена форма	5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клізма	5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клизма Глікокортиїди в клізмі Перорально глюкокортикоїди	5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клизма Глікокортиїди в клізмі Перорально або внутріньовенно 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 6-меркаптопурин або азатіоприн
Розповсюджений коліт	5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клизма 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 іабо ципрофлоксацин
Метронідозал і/або Ципрофлоксацин Перорально глюкокортікоїди Інфліксимаб Будезонід	Метронідозал і/або ципрофлоксацин Перорально або внутрішньовенно глюкокортікоїди Інфліксимаб	Азатіоприн або 6-меркаптопурин 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
Азатіоприн або 6-меркаптопурин Інфліксимаб	Азатіоприн або 6-меркаптопурин Інфліксимаб

III. Навчальні задачі

Завдання 1. 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. Hb - 80 г/л. Яка найбільш можлива причина кровотечі в даного хворого?

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

Завдання 2. Хвора 38 років скаржиться на періодичну субферільну 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 3. Хвора 42 років доставлена із скаргами на гострий біль в шиї зліва, який посилюється при повороті голови, головний біль, слабкість, підвищення температури тіла до 39 – 400. Хворіє 5 днів. В анамнезі хронічний тиреоїдит. При огляді: на передній поверхні шиї в зоні щитовидної залози гіперемія шкіри, при пальпації пухлинне новоутворення, флюктуація, біль. Яке захворювання Ви запідозрюєте? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 4. У хворої, яка госпіталізована в хірургічне відділення з підозрою на гострий апендицит, діагностовано гонококовий пельвеоперитоніт. Вкажіть подальшу тактику хірурга. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 5. До відділення урології поступив чоловік 32 років зі скаргами на біль у ділянці сечового міхура, промежини, прямої кишки та відсутність сечовипускання при наявності бажання це зробити, підвищену температуру тіла. Захворів день тому, після переохолодження. Спершу була температура до 39, часте сечовипускання (особливо вночі), а також домішок крові у кінці сечовипускання, а через кілька годин з’явились вищевказані скарги. При огляді привернув до себе увагу повний сечовий міхур; при ректальному обстеженні у хворого виявилась болісна та збільшена простата; у клінічному аналізі сечі – бактеріурія та піурія. Попередній діагноз – гострий простатит. Яка терапія буде етіотропною? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 6. Дівчинка 5 років скаржиться на головні болі, зниження апетиту, слабкість, нудоту, блювоту, гіркоту у роті, болі у животі, більш справа, періодичні проноси. Об'єктивно: зниженого харчування, язик обкладений білим нальотом, живіт м'який, доступний для пальпації, при пальпації має місце біль в області жовчного міхура. Змін при дослідженні крові не виявлено. Зі слів матері брат дівчинки місяць тому хворів на лямбліоз. Яка найбільш вірогідна патологія, що зумовлює таку картину? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 7. 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 8. 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 9. Жінка, 32 років, перенесла гостру форму вірусного гепатиту В. Протягом 2 міс. під час проведення контролю виявляється висока концентрація HBV-ДНК. Яка тактика ведення хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 10. 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?

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. У хворого з фульмінантним перебігом гострого вірусного гепатиту В протромбіновий індекс складає 30%, кількість тромбоцитів у крові – $90 \cdot 10^9$/л. Для профілактики геморагічних ускладнень доцільно призначати усі засоби, окрім?

A. Гепарину

B. Альмагеля

C. Переливання свіжозамороженої плазми

D. Введення амінокапронової кислоти

E. Вікасолу

Тест 2. У хворого з фульмінантним перебігом гострого вірусного гепатиту В стан свідомості на рівні сопору, періодично психомоторне збудження. При проведенні інтенсивної терапії слід призначати всі препарати, крім:

A. Введення 5% розчину глюкози

B. Введення розчину калію

C. Кокарбоксилази

D. Оксибутирата натрію

E. Промедолу

Тест 3. У вагітної 28 років, що знаходиться на лікуванні з діагнозом прееклампсія, відбувся приступ судом. Які з нижчеперелікованих ліків треба ввести при наданні невідкладної допомоги:

A. Барбітурати

B. Кетамін

C. Морфін

D. Седуксен

E. Сомбревін

Тест 4. Антиметаболіти для лікування гострого лейкозу:

A. Асамен

B. Метотрексат

C. Циклофосфан

D. Цитарабін

Тест 5. До якої групи належить тіогуанін?

A. Алкілуючі препарати

B. Антагоністи пурину

C. Антимітотичні препарати

D. Антиметаболіти

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	A	E	D	B	B

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Алкілуючі препарати:

A. Адріабластін

B. Краснітін

C. Субаміцин

D. Циклофосфан

Тест 2. Похідні хлоретиламінів:

A. Вінбластін

B. Мелфалан

C. Метотрексат

D. Пафенцил

Тест 3. Препарати рослинного походження для лікування гемобластозів та лімфом:

A. Вінкрістін

B. Меркаптопурін

C. Розевін

D. Рубоміцин

Тест 4. До інгібіторів топоізомерази II відносять цитостатичні препарати:

A. Блеоміцин

B. Етапозід

C. Розевін

D. Теніпозид

Тест 5. Уропротектор, що перешкоджає токсичну дію іфосфаміда:

A. Месна

B. Невіграмон

C. Розчин протаргола

D. Уромітексан

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	D	B	A	B	A

Заняття 10
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІЇ ТРАВНОГО КАНАЛУ.

І. Теоретичні питання

1. Ліки ферментів травлення: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
2. Холелітичні ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Ліки, які застосовуються для лікування холецистита.
4. Ліки, які застосовуються для лікування гепатита.
5. Ліки, які застосовуються для лікування панкреатита.

ІІ. Теоретичний матеріал

1. Ліки ферментів травлення

В роботі органів ШКТ важливе значення мають ферменти, які беруть участь у травленні на різних рівнях (шлунок, тонкий кишковник).

До препаратів ферментів шлунку відносять сік шлунковий натуральний, пепсиділ, абомін.

До ферментів підшлункової залози відносять панкреатин (містить трипсин і амілазу), інші ліки, що містять трипсин і протеазу, а також амілазу і ліпазу.

1.1. Механізми дії

Ферменти шлунку беруть участь у протеолізі протеїнів їжі до рівня полі пептидів, частково амінокислот.

Трипсин і протеаза ферментів підшлункової залози розчинюють білки з утворенням поліпептидів і вільних амінокислот, амілаза гідролізує крохмаль (в умовах лужної фосфатази при участі нормальної флори кишковника), ліпаза розщеплює нейтральні ліпіди до гліцерина і жирних кислот.

1.1. Протипоказання, попередження і взаємодії

До протипоказань ферментів відносять індивідуальну непереносимість, вік до 1 року. Використання панкреатину під час вагітності та лактації.

Пепсин руйнується під впливом спирту, луг (антацидів), таніну.

Панкреатин може знижувати всмоктування препаратів заліза. Антациди, які містять карбонат кальцію або магнію гідроксид, можуть знижувати ефективність панкреатину.

2. Холелітичні ліки

Холелітичні ліки включають похідні деоксихолевої кислоти (хенодеоксихолева кислота (ХДХК), уродеоксихолева кислота (УДХК), які застосовують з метою зменшення виникнення та розчеплення холестеринових конкрементів у жовчних шляхах.

2.1. Механізми дії

ХДХК і УДХК пригнічують мікросомальний фермент – 3-гідрокси-3метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА)-редуктаза, внаслідок чого в печінці гальмується синтез холестерину і пригнічується його всмоктування в кишкивнику. У жовчі вони підвищують розчинність холестерину, підвищують вміст кон'югованих жовчних кислот, пригнічують всмоктування ліпідів, лі повільних жовчних кислот, стимулюють виведення токсичних жовчних кислот. В результаті літогений індекс жовчі знижується, холестерин мобілізується з конкрементів і холестеринові камені поступово розчинюються.

Крім того, ХДХК і УДХК мають холеретичну дію, чим збільшують об'єм секретуємої жовчі.

2.2. Протипоказання, попередження і взаємодії

Похідні деоксихолевої кислоти протипоказані при рентген позитивних конкрементах, цирозі печінки, запаленні жовчного міхура і жовчних протоків, емпіємі жовчного міхура, повній або частковій обструкції жовчних шляхів і частих коліках, ентеритах і колітах, виразковій хворобі шлунку і дванадцятипалої кишки, недостатності печінки і нирок, під час вагітності та лактації, підвищеній чутливості.

Холестирамін, колестипол і антациди, що вміщують гідроксид алюмінію, зв'язують кислоти жовчі, знижують всмоктування і ефективність ХДХК і УДХК. Похідні деоксихолевої кислоти

посилюють дію гіпокглікемічних ліків, підвищують абсорбцію циклоспорину.

Ліки, що підвищують вміст холестерину у жовчі (естрогени, фібрати) можуть знижувати ефективність ХДХК і УДХК.

ІІ. Самостійна робота

Завдання 1. Ознайомтесь з таблицею 1 і призначте на ліки ферментів травлення пацієнту на:

1) муковісцидоз;

2) хронічний панкреатит.

Завдання 2. Поясніть взаємодію ліків ферментів травлення з іншими ліками:

1) кальція карбонат або магнія гідроксид Антациди;

2) пероральні препарати заліза.

Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування ліків ферментів травлення.

Ліки	Застосування	Дозування
Панкреатин (Creon)	Муковісцидоз, хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, синдром мальабсорбції, гестректомія, панкреатотомія	1–2 таблетки перорально з їжею

Завдання 3. Ознайомтесь з таблицею 2 і призначте холелітичні ліки пацієнту на жовч нокам’яну хворобу.

Завдання 4. Поясніть взаємодію уродеоксихолевої кислоти з іншими ліками:

1) секвестранти жовчних кислот, антациди з вмістом алюмінію;

2) клофібрат, естрогени, пероральні контрацептиви.

Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування холелітичних ліків

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Уродеоксихолева кислота	Жовч нокам’яна хвороба	Діарея, спазми, нудота, блювота, гепатотоксичність	8–10 мг/кг/добу перорально у 2-3 дозах

Завдання 5. Ознайомтесь з таблицею 3 і призначте лікування хворим на гострий панкреатит, хронічний панкреатит.

Таблиця 3. Фармакотерапія панкреатиту.

Напрямки фармакотерапії	Групи ліків	Ліки
Зменшення болі	Ненаркотичні анальгетики	Ацетамінофен
	Наркотики	Морфін
Зменшення рефракторного абдомінального білю	Аналоги соматостатину	Сандостатин
Prophylactic antibiotics in necrotizing гострий панкреатит	Карбапенеми, монобактами	Іміпенем
	Хінолони	Ципрофлоксацин (Cipro)
	Антіпротозойні ліки	Метронідозал (Flagyl)
Замісна терапії при мальабсорбції	Ферменти	Панкреатин (Creon)
Зниження або попередження продукції кислоти у шлунку	Antагоністи H_2 гістамінових рецепторів	Фамотидин, ранітидин
	Інгібітори протонової помпи	Омепразол
Поповнення вітамінів	Жиророзчинні вітаміни	Вітаміни A, D, E, K

III. Навчальні задачі

Задача 1. У хворої після пернесеного грипу з'явились скарги на судоми тонічного характеру в м'язах лиця та верхніх кінцівок. Із анамнезу відомо, що 3 місяці тому перенесла операцію у зв'язку з дифузним токсичним зобом. При додатковому обстеженні: подовжений інтервал Q-T на ЕКГ, рівень кальцію крові - 1,8 ммоль/л, фосфору – 1,9 ммоль/л. Ваш попередній діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 2. У хворого з тривалою діареєю та значними домішками крові та кров'янистого слизу в калі при проведенні колоноскопії в висхідній частині товстого кишечнику на фоні слабко гіперемірованої слизової оболонки винайдені три виразки діаметром 0,5-1 см з підритими краями. Лікар-

інфекціоніст виставив діагноз амебіаз. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 3. Дитина 5 років захворіла гостро, підвищилась температура, з'явились болі в животі, тенезми, стілець до 10 разів на добу, рідкий, з домішками крові і гнійного слизу. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз дизентерія. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 4. При огляді хворого Н. виявлено: стан важкий, кінцівки холодні, акроціаноз, шкіра та слизові оболонки сухі, темні круги навколо очей, АТ-70/50 мм рт.ст., діурез - 100 мл за добу. Захворювання почалось 10 часів тому з багаторазового водянистого фекалії без домішок, повторні блювоти. Який препарат слід призначити з етіотропною метою? Вкажіть протипоказання, побічні дії, вірогідні взаємодії запропонованого лікування.

Задача 5. Стан дитини відразу після народження тяжкий. Дитина млява, знижений тургор тканин, підвищена температура тіла, фекалії неоформлені. Відмічається жовтяниця, гепатосплено-мегалія та геморагічна пурпура. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз цитомегаловірусна інфекція. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 6. 40-річний чоловік хворіє на аутоімунний гепатит. У крові: білірубін – 42 мкмоль/л, АлАТ – 2,3 ммоль/(год.л), АсАТ – 1,8 ммоль/(год.л). Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 7. Жінка, 60 років, скаржиться на загальну слабкість, почуття тяжкості у надчеревній ділянці та відрижку після їди. Об'єктивно: температура тіла – 36,6 °С, ЧД – 20 за хвилину, пульс – 96 за хвилину, АТ – 115/70 мм рт.ст. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді. Аналіз крові: ер. – $2,0*10^{12}$/л; Hb – 100 г/л; КП – 1,5; ШОЕ – 28 мм/год. Виявлені антитіла до парієтальних клітин шлунка. Яка найкраща тактика лікування анемічного синдрому в даної хворої? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 8. У жінки, 42 років, що протягом 5 років хворіє на неспецифічний виразковий коліт, під час ректороманоскопії виявлено виражений запальний процес у нижніх відділах кишечника, псевдополіпозні зміни слизової оболонки. У крові: Ер. – $3,0*10^{12}$/л, Лей. – $9,8*10^{9}$/л, ШОЕ – 52 мм/год. Які препарати є патогенетичними при даній хворобі? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 9. У юнака, 18 років, уперше діагностовано виразку цибулини дванадцятипалої кишки. Тест на Helicobacter pylori – позитивний, pH шлункового соку – 1,0. Яка схема лікування є найбільш доцільною в даному випадку? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 10. Хворий, 32 років, на хронічний вірусний гепатит скаржиться на тупий, ниючий біль у правому підребер'ї, нудоту, сухість. Розмір печінки не змінений, селезінка збільшена на 2 см. АсАТ – 3,2 мкмоль/ (год. л), АлАТ – 4,8 ммоль/(год л). Серологічне дослідження: HBe Ag, висока концентрація ДНК – HBV. Які препарати є патогенетичними при даній хворобі? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. У хворого після травматичної коми гостро розвинулось психомоторне збудження з агресією і руйнівними діями. Мають місце зорові галюцинації загрозливого змісту (кров, трупи), маячні ідеї переслідування, дезорієнтація в оточуючому. Надайте невідкладну допомогу.

A. Сібазон 0,5% 2-4 мл в/в

B. Ноотропіл 20% 2 мл в/м

C. Амітриптилін 1% 2 мл в/м

D. Сірчанокисла магнезія 25% 5 мл в/м

E. Клозапін 2,5% 4 мл в/м

Тест 2. Пацієнтка К., 20 років, стала жертвою сексуального насильства, доставлена швидкою медичною допомогою.

Метушлива, розмахує руками, кричить, просить допомоги. Який із препаратів доцільно застосувати?

A. Розчин аміназину 2 мл 2,5%

B. Розчин амітриптиліну 2 мл 1%

C. Розчин аналгіну 2 мл 50%

D. Розчин дімедролу 1 мл 1%

E. Розчин пірацетаму 5 мл 20%

Тест 3. У хворої А. 19 років, після зґвалтування, діагностовано ступорозну невротична реакція: загальна скованість, рухова загальмованість, байдужість до себе і оточуючих подій. Мова сповільнена, тиха. Свідомість порушена. Який препарат доцільно застосувати?

A. Розчин барбіталу – натрію 5 мл 10%

B. Розчин галоперідолу 1 мл 0,5%

C. Розчин кофеїну 1 мл 20%

D. Розчин меліпраміну 1 мл 1,25%

E. Розчин сібазону 2 мл 0,5%

Тест 4. Хворий на епілепсію 50 років у психомоторному збудженні з агресією і руйнівними діями. Такий стан виник раптово з афективною насиченістю переживань (страхом, гнівом, лютістю). АТ – 100/60 мм рт.ст. Який препарат необхідно ввести у цьому випадку?

A. Аміназин

B. Амітриптилін

C. Меліпрамін

D. Ноотропіл

E. Сібазон

Тест 5. Хворий 36 років з частими епілептичними нападами, між якими він не приходить до свідомості. Який препарат необхідно ввести?

A. Анальгін

B. Гексепан

C. Діазепам

D. Кордіамін

E. Манніт

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	A	A	E	E	C

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. У 19-річного хворого, який тривалий час спостерігається у епілептолога, раптово з'явилися тонічні судоми, які змінилися на клонічні. З рота виділяється кров'яниста піна. Зіниці широкі, фотореакції відсутні. Обличчя червоне. АТ - 115/70 мм рт.ст. Вкажіть препарат першої ланки вибору для зняття приступів.

A. Гексенал

B. Закись азоту з киснем

C. Оксибутірат натрію

D. Седуксен

E. Тіопентал натрію

Тест 2. До якої групи цитостатиків належить цитозар?

A. Антагоністи пірамідину

B. Антибіотики

C. Антиметаболіти

D. Ферменти

Тест 3. До антрациклінових антибіотиків для лікування гострого лейкозу відносять:

A. Блеоміцин

B. Доксорубіцин

C. Мітоксантрон

D. Розевін

Тест 4. Ферментні препарати для лікування гострих лейкозів:

A. L-аспарагіназа

B. Гідреа

C. Панзінорм

D. Спіробромін

Тест 5. Препарати, що використовуються як дезагреганти при ДВЗ-синдромі

A. Ацетилсаліцилова кислота

B. Параамінобензойна кислота

C. Реополіглюкін

D. Фібриноген

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	D	A	B	A	C

Заняття 11
ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ВИДИ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЛІКІВ, УСКЛАДНЕННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ.

І. Теоретичні питання

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

ІІ. 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 комплексони 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 побічний 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 переноситься, 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, глюкокортікоїди, 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-СоА редуктази; циклоспорин, такролімус;	Аміодарон; кетоконазол; інтраконазол; еритроміцин, кларитроміцин;

	індинавір, ритонавір	ритонавір
CYP2D6	Тимолол, метопролол, карведилол; кодеїн; пропафенон, трициклічні антидепресанти; флуоксетин, пароксетин	Трициклічні антидепресанти; флуоксетин, пароксетин
CYP2C9	Варфарин; фенітоїн; гліпізид; лозартан	Аміодарон; флуконазол; фенітоїн
CYP2C19	Омепразол; фенітоїн	
Тіопурин *S*-метілтрансфераза	6-Меркаптопурин, азатіоприн	
N-ацетілтрансфераза	Ізоніазид; прокаїнамід; деякі сульфаніламіди	
UGT1A1	Іринотекан	
Р-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; секвестранти жовчних кислот	Зниження абсорбції	Антациди/тетрацикліни; холестіамін/дигоксин
Інгібітори протоновой помпи; блокатори H_2-рецепторів	Змінення pH у шлунку	Зниження абсорбції кетоконазола
Рифампіцин; карбамазепін; барбітурати; фенітоїн; звіробій	Індукція метаболізма в печінці	Зниження концентрації і ефективності ліків: варфарин; циклоспорин; лозартан

звичайний		
Трициклічні антидепресанти; флуоксетин	Інгібітори CYP2D6	Посилення ефектів β-блокаторів; послаблення ефектів кодеїна
Циметидин	Інгібітор багатьох ферментів CYP	Підвищення концентрації і ефективності ліків: варфарин; теофілін; фенітоїн
Кетоконазол, інтраконазол; еритроміцин, кларитроміцин; антагоністи кальцію; ритонавір	Інгібітори CYP3A	Підвищення концентрації і токсичності ліків: статини; циклоспорин Підвищення концентрації і ефективності індинавіра (з ритонавіром) Зниження клиренса і небохідної дози ліків: циклоспорин (з антагоністами кальцію)
Алопуринол	Інгібітор ксантиноксидази	Підвищення токсичності азатіоприна та 6-меркаптопурина
Аміодарон	Інгібітор багатьох ферментів CYP і Р-глікопротеїна	Зниження клиренса (риск токсичності) ліків: варфарин; дигоксин
Гемфіброзил (та інші фібрати)	Інгібітори CYP3A	Рабдоміоліз при призначення з деякими інгібіторами НМГ-СоА редуктази
Аміодарон; верапаміл; циклоспорин; інтраконазол; еритроміцин	Інгібітори Р-глікопротеїна	Ризик токсичності дигоксина
Фенілбутазон, саліцилити	Пригнічення канальцевого 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 МАО	Тахікардія
Анальгін + саліцилати	Суміші, що відволожуються
Адреналін + серцеві глікозиди	Послаблення дії при СН, аритмії
α-Адреноблокатори (фентоламін) + адреноміметики (норадреналін)	Прямий антагонізм
Вікасол + саліцилати (в дозі до 3 мг/кг)	Антагоністи за дією
Вікасол + сульфаніламіди	Зменшення зсілості крові
Вітамін B_6 + вітамін B_{12}	Руйнування вітаміну B_6, накопичення кобальту
Вітамін С + вітамін B_{12}	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 B_6 + кокарбоксилаза	Продукти гідролізу кокарбоксилази підсилюють алергічні реакції, викликані піридоксином

Завдання 5. Ознайомтесь з таблицею 5, поясніть механізми несумісності ліків. Проаналізуйте зміни фармакологічних ефектів внаслідок цих взаємодій.

Таблиця 5. Несумісність ліків.

Взаємодіючі ліки	**Симптоми несумісності**
Аміноглікозиди + тетрациклін	Зниження хіміотерапевтичного ефекту, можливий розвиток жирової інфільтрації печінки та дисбактеріозу
Пероральні антибактеріальні засоби + бактеріальні пробіотики	Зниження дії пробіотиків

Взаємодіючі ліки	Симптоми несумісності
Кислота аскорбінова + ціанокобаламін (в одному шприці)	Руйнування та порушення обміну вітамінів
Аспірин + дикумарин	Різке зниження осілості крові, небезпека кровотечі
Тетрациклін + дикумарин	Різке 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
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.

Види побічної дії ліків	Залежність від дози	Залежність від тривалості застосування	Легко передбачувані	Важко передбачувані
1. Фармакодинамічні 2. Токсичні 3. Алергічні 4. Синдром “відміни” 5. Мутагенні, тератогенні, ембріотоксичні 6. Ідіосинкразія 7. Медикаментозна залежність 8. Вторинні побічні ефекти: • дисбактеріоз • кандидамікоз 9. Синдром “обкрадування”				

Завдання 7. Заповніть таблицю 7.

Таблиця 7. Механізми і приклади можливої взаємодії ліків.

Вид взаємодії	Механізм розвитку	Приклади
1. Фармацевтична		
2. Фармакокінетична на рівні: • абсорбціїї • розподілу • зв'язування з білками крові і тканинами • біотрансформації • виведення із сечею і жовчю		
3. Фармакодинамічна на рівні: • конкуренції за рецептори • впливу на медіатори • 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°С. Шкірні покриви різко гіперемовані, на тулубі і кінцівках – множинні міхурі 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 Т 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, поверхневе 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 легенями – 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 рефлекси, 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 400С, 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 водянисті, 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., звернулась 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 чього 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 хронічним 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 втратилася 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.

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. У хворої на системний червоний вовчак, яка лікується в терапевтичному стаціонарі, при переливанні свіжозамороженої плазми розвинулась гіперемія шкірного покриву, набряк Квінке. Хвора занепокоєна, дихання утруднене, ціаноз слизових оболонок, холодний піт, гучне свистяче дихання. Пульс 126 в 1хв., ниткоподібний, АТ 90/60 мм рт.ст. Які першочергові заходи необхідно вжити?

A. Ввести допамін та розчин лактосолу в/в

B. Ввести еуфілін та гідрокарбонат натрію

C. Припинити переливання плазми, ввести 0,3мл 0,1% розчину адреналіну підшкірно

D. Припинити переливання плазми, ввести лазикс та реополіглюкін в/в

E. Припинити переливання плазми, ввести серцеві глікозиди та еуфілін в/в

Тест 2. Відомо, що хворий отримує лікування нейролептиками, зокрема аміназином. Має місце артеріальна гіпотензія з явищами ортстатичного колапсу. Хворому протипоказане введення:

A. Адреналіну

B. Атропіну

C. Кордіаміну

D. Кофеїну

E. Сульфокамфокаїну

Тест 3. В ранньому післяопераційному періоді у хворого наступила зупинка дихання, обумовлена відновленням дії недеполяризуючих міорелакрелаксантів. Який специфічний антидот необхідно використати?

A. Активоване вугілля

B. Атропін

C. Налоксон

D. Прозерін

E. Унітіол

Тест 4. В реанімаційне відділення доставлена хвора 45 років без свідомості. Шкіра холодна, бліда, суха, акроцианоз. Щільний набряк обличчя, тіла, гомілок, температура тіла – 33°С. Сухожильні рефлекси в'ялі. пульс - 50/хв., малий, ритмічний. АТ- 90/60 мм рт.ст. Тони серця різко послаблені. Дихання рідке, глибоке. Лабораторно: гіпохромна анемія, гіперхолестерінемія, високий рівень ТТГ крові. Який препарат необхідно призначити в першу чергу?

A. Анаприлін

B. Глюкоза

C. Мерказоліл

D. Преднізолон

E. Трийодтиронін

Тест 5. Які трансфузійні препарати краще усувають порушення мікроциркуляції?

A. Альбумін

B. Желатиноль

C. Реополіглюкін, альбумін

D. Суцільна кров, плазма

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	C	A	D	E	C

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Хворий Н., 22 років, раптово втратив свідомість. З анамнезу (зі слів рідних) відомо, що багато років страждає на цукровий діабет, лікується інсуліном. Харчування нерегулярне у зв'язку з постійними відрядженнями. При огляді: шкіряні покрови вологі, судоми, зіниці розширені, пульс та артеріальний тиск нормальні. В додаткових дослідженнях: цукор крові – 1,5 ммоль/л, аглюкозурія. Які невідкладні заходи потрібно вжити?

A. Введення інсуліну

B. Введення трийодтироніну

C. Внутріншьовенне краплинне введення 2,5% розчину ізотонічного розчину

D. Внутрішньовенне струминне введення 40% розчину глюкози

E. Внутрішньом'язове введення розчину галоперидолу

Тест 2. Хвора О., 28 років, доставлена до лікарні машиною швидкої допомоги без свідомості. При огляді: запах ацетону у повітрі, що видихається, шкіра суха, язик обкладений коричневим нальотом, сухий, тонус очних яблук знижений, дихання типу Куссмауля. У додаткових дослідженнях: цукор крові 25,2 ммоль/л, ацетон сечі ++, осмолярність крові 280 мосмоль/л. Які невідкладні заходи потрібно вжити?

A. Внутрішньовенне краплинне введення 2,5 розчину бікарбонату натрію

B. Внутрішньовенне краплинне введення 5% розчину глюкози

C. Внутрішньовенне струминне введення 40% розчину глюкози

D. Внутрішньом'язове введення 1% розчину глюкагону

E. Проведення регідратації, дрібне введення малих доз інсуліну

Тест 3. Хвора С., 54 років, скаржилась на підвищену сонливість, загальне нездужання, погану пам'ять, утруднення інтелектуальних процесів, задишку, запори, значне збільшення ваги на протязі кількох років. Стан поступово погіршувався. Дільничний лікар знайшов хвору у непритомному стані, дихання рідке, поверхневе, тони серця глухі, ЧСС 45 ударів на хвилину, шкіра суха, холодна, живіт м'який, здутий. Які заходи потрібно було вжити раніше для недопущення розвитку коматозного стану?

A. Призначити замісну терапію тиреоїдними гормонами

B. Призначити серцеві глікозиди

C. Призначити сечогінні

D. Призначити інсулін

E. Призначити 5 % розчин глюкози

Тест 4. Час появи гемолізу внаслідок прийому медикаментів при дефіциті Г-6-ФДГ:

A. 3 - 5 день

B. Негайно

C. Через 2 - 3 години

D. 48 годин

Тест 5. Які трансфузійні середовища можуть надати оптимальний гемостатичний ефект при гіпокоагуляційній кровотечі?

A. Еритроцитарна маса

B. Кріопреципітат

C. Свіжозаморожена плазма

D. Фібріноген

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	D	A	A	D	C

Додаток 1

Фармакокінетичні параметри

Ліки	Біодоступність (per os) (%)	Екскреція через нирки (%)	Зв'язування з протеїнами плазми(%)	Кліренс (мл/хв$^{-1}$·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 протеїнами плазми(%)	Кліренс (мл/хв$^{-1}$·kg)	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 протеїнами плазми(%)	Кліренс (мл/хв$^{-1}$·kg)	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
Іміпенем	-	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
Ізосорбіду динітрат	22	<1	28	45	3.9	1.0
Ізосорбіду-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
Ломефлоксацин	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 протеїнами плазми(%)	Кліренс (мл/хв·kg^{-1})	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
Норфлоксацин	30-40	26-32	15-20	7.2	3.2	5.0
Нортриптилін	51	2	92	7.2	18	31
Офлоксацин	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 (per os) (%)	Екскреція через нирки (%)	Зв'язування з протеїнами плазми(%)	Кліренс (мл/хв$^{-1}$·kg)	Об'єм розподілу (л/кг)	Період напіввиведення (години)
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
Тріамцинолон	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

Додаток 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 ку рації_____
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 купирування		
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
_____
_____
_____

<u>Дихальна система</u>
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		
	одиничні		
	багатократні		
	крепітація		
Послаблення дихання (локалізація)			
Дані перкусії:	легеневий звук		
	притуплення звуку		

Дані додаткових спостережень

Рентгеноскопія (рентгено- чи флюорографія) _____
_____
_____
_____
_____
Спірографія _____
_____
_____
_____

<u>Шлунково-кишковий тракт</u>

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-дуоденальній 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 _____
_____
_____
_____

<u>Кістково-м'язова система</u>
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_____
_____
_____

<u>Сечовивідна система</u>

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 :	негативній		
	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 паркинсонізма		
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. 2. 3. 4.		

2	1. 2. 3. 4.		
3	1. 2. 3. 4. 5.		
4	1. 2. 3. 4.		
5	1. 2. 3. 4.		
6	1. 2. 3. 4.		
7	1. 2. 3. 4. 5.		
8	1. 2. 3. 4.		
9	1. 2. 3. 4.		
10	1. 2. 3. 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) Раціональність 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. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепахин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия.- Изд. 2-е.- М.: Универсум паблишинг, 1997.- 530 с.
2. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.
3. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 192 с.
4. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.
5. Самура Б.А., Дралкин А.В. Фармакокинетика: Учебник для фармацевтических вузов и факультетов.- Х.: Основа, 1996.- 288 с.
6. A university course in pharmacokinetics: Textbook / B.B.Samura, B.A.Samura, V.F.Chernykh et al. – Kharkiv: NUPh, 2005. – 188 p.
7. Boroujerdi M. Pharmacokinetics: principles and applications. – New York: Мкгraw-Hill, 2002. – 420 p.
8. Drug evaluations annual /J. Ambre, D. R. Bennet, J. W. Cranston et all.- New York: Мкгraw-Hill, 1994.- 2364 p.
9. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: Мкгraw-Hill, 2006. – 2021 p.
10. K. Me. Evoy. AHES Drag information. American socity of hospital pharmacist - 1993.-2424 p.
11. Merck professional handbooks. The Merck Manual- 16th ed.- New York: Hospital Medicine, 1994.- 2200 p.

ЗМІСТ

Список умовних скорочень 3
Передмова 4
Заняття 1. Предмет і завдання клінічної фармакології. основні положення фармакокінетики та фармакодинаміки 6
Заняття 2. Характеристика лікарських засобів, що застосовуються в лікування ішемічної хвороби серця 43
Заняття 3 74
Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на здатність крові до згортання
Заняття 4 86
Клініко-фармакологічна характеристика антигіпертензивних лікарських засобів
Заняття 5 116
Клініко-фармакологічна характеристика антиаритмічних лікарських засобів
Заняття 6 139
Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на бронхіальну прохідність. Протизапальні лікарські засоби.
Заняття 7 165
Клініко-фармакологічна характеристика протиалергійних лікарських засобів.
Заняття 8 178
Клініко-фармакологічна характеристика антибактеріальних лікарських засобів.
Заняття 9 215
Клінічна фармакологія лікарських засобів, що впливають на органи травлення.
Заняття 10 232
Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на функції травного каналу.
Заняття 11 241
Взаємодія лікарських препаратів, види побічної дії ліків, ускладнення медикаментозної терапії
Додаток 1. Фармакокінетичні параметри 257
Додаток 2. Схема написання „Протоколу ефективності та безпеки застосування лікарських засобів”. 262
Рекомендована література 274