

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.,
Михайлик О.А.**

Клінічна фармакологія

(Модуль 1, VII семестр)

Навчально-методичний посібник для студентів вищих медичних
навчальних закладів спеціальності «Стоматологія»
Видання 2 (перероблено, доповнено)

Запоріжжя-2016

Затверджено на засіданні кафедри
Клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології
Запорізького державного медичного університету
(Протокол № 18 від 12 травня 2016 р.)

Затверджено на засіданні
Центральної методичної комісії фармацевтичних дисциплін
Запорізького державного медичного університету
(Протокол № __ від _____ р.)

Затверджено на засіданні
Центральної методичної Ради
Запорізького державного медичного університету
(Протокол № __ від _____ р.)

Рецензенти:

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3 ЗДМУ, професор Доценко С.Я.

Завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації ФПО ЗДМУ, д.мед.н., професор Білай І.М.

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

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

ЗМІСТ

Список умовних скорочень	4
Передмова	5
Тема 1. Предмет і завдання клінічної фармакології. Основні положення фармакокінетики та фармакодинаміки	7
Тема 2. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що застосовуються для лікування ішемічної хвороби серця	43
Тема 3. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на органи травлення.	73
Тема 4. Клініко-фармакологічна характеристика антимікробних лікарських засобів.	89
Тема 5. Клініко-фармакологічна характеристика протизапальних і місцевоанестезуючих лікарських засобів.	125
Тема 6. Клініко-фармакологічна характеристика протиалергійних лікарських засобів.	159
Тема 7. Клініко-фармакологічна характеристика антигіпертензивних лікарських засобів.	173
Тема 8. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на здатність крові до згортання	203
Тема 9. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на бронхіальну прохідність.	215
Тема 10. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на функції травного каналу.	231
Тема 11. Взаємодія лікарських препаратів, види побічної дії ліків, ускладнення медикаментозної терапії	240
Додаток 1. Фармакокінетичні параметри	255
Додаток 2. Схема написання „Протоколу ефективності та безпеки застосування лікарських засобів”.	261
Рекомендована література	272

Список умовних скорочень

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

ПЕРЕДМОВА

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

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

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

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

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

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

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

Тема 1

ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ. ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ТА ФАРМАКОДИНАМІКИ

I. Теоретичні питання

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

II. Теоретичний матеріал

2.1. Предмет і завдання клінічної фармакології

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

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

Основними розділами клінічної фармакології є фармакодинаміка і фармакокінетика.

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

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

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

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

2.2. Основні принципи фармакокінетики

2.2.1. Основні фармакокінетичні параметри

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

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

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

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

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

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

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:

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

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

$$Cl_{\text{органа}} = Q \times ER$$

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2.2. Всмоктування лікарських речовин

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

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

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

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

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

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

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

pH – кислотно-основний показник середовища;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

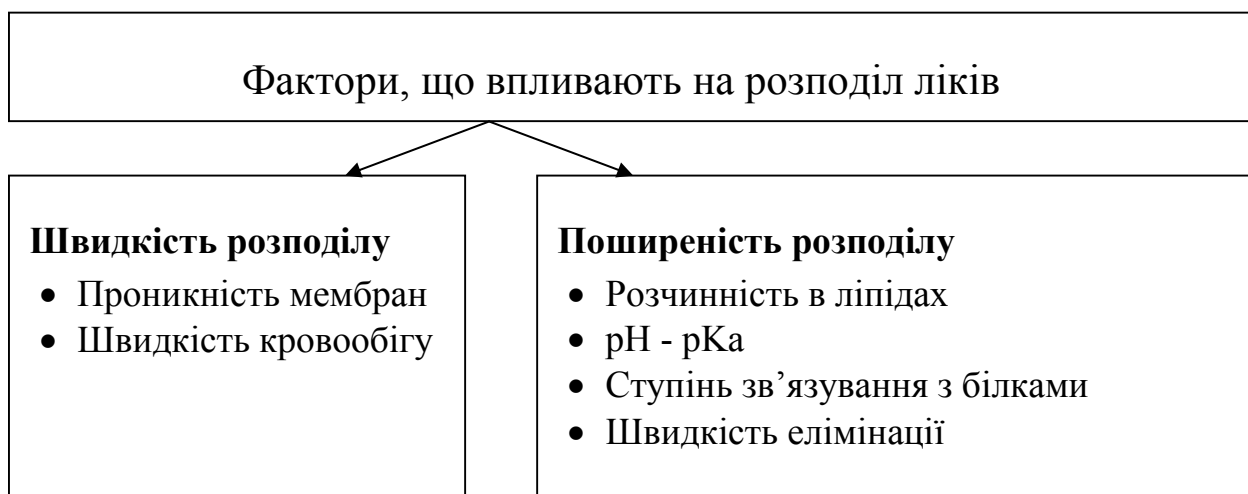
де AUC – площа під кінетичною кривою «концентрація–час» (area under the curve).

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

2.2.3. Розподіл лікарських речовин

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

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



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

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

$$D = V_d \cdot C$$

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2.4. Біотрансформація ліків

Біотрансформація (метаболізму) ліків включає біохімічні процеси перетворення ліків зі зміною їх фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які можуть виводитися з організму. В результаті біотрансформації утворюються терапевтично активні, 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 (*мікрсомні*), і реакції, що каталізуються ферментами, локалізованими в інших місцях (*немікрсомні*). Несинтетичні реакції (I фаза) обумовлюють специфічну перебудову в молекулі субстрату з утворенням функціональних груп з активним атомом водню – оксигруп, первинних чи вторинних аміногруп, карбоксигруп тощо. У синтетичних реакціях (II фаза) по функціональних угрупованнях, що утворилися, проходить кон'югація з високополярними кислотними залишками, наприклад, із залишками глюкуронової, сірчаної, деяких амінокислот.

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

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

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

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

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

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

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

Ліази відщеплюють групи від молекули субстрату негідролітично. Вони також утворюють подвійні зв'язки чи приєднують групи по подвійних зв'язках. Вони можуть відщеплювати CO₂, H₂O, NH₃ і більш складні групи.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2.5. Екскреція ліків

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

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

Виведення з жовчю. З печінки ЛР у вигляді метаболітів чи у незміненому вигляді надходять у жовч шляхом пасивного транспорту чи за допомогою активних транспортних систем. Надалі ЛР чи їхні метаболіти виводяться із організму з калом. Під впливом ферментів ШКТ чи бактерійної мікрофлори вони можуть перетворюватися в інші сполуки, що реабсорбуються і знову поступають в печінку, де вступають у новий цикл метаболічних перетворень. Подібний цикл називається ентерогапатичною 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 макромолекулярними компонентами клітинних мембран. Ця взаємодія викликає біохімічні та фізіологічні зміни, що характеризують ефект препарату.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3.2. Сигналізація за участю поверхневих рецепторів клітин і вторинних посередників

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

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

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

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

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

2.3.3. Адаптація клітин-мішеней

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

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

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

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

III. Самостійна робота

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

Таблиця 1. Переваги і недоліки перорального шляху введення ліків.

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

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

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

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

<ul style="list-style-type: none"> • Швидка абсорбція внаслідок обільного кровопостачання • Стабільність ліків внаслідок нейтрального середовища 	<p>після чого він проходить пре системний метаболізм</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> • Ліки можуть бути введені пацієнтом • Абсорбція повільна, але звичайно повна • Абсорбція поліпшується масажем і зігріванням • Для уповільнення абсорбції можуть бути добавлені місцеві анестетики 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 внутрішньом'язового шляху введення ліків.

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

Переваги	Недоліки
<ul style="list-style-type: none"> • Може бути введений більший об'єм препарату у порівнянні з підшкірним шляхом введення • Можливе введення лікарського засобу у формі сповільненого вивільнення 	<ul style="list-style-type: none"> • 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, ди-госин	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, глюкокортикоїди, 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-СоА редуктази; циклоспорин, такролімус; індинавір, ритонавір	Аміодарон; кетоконазол; інтраконазол; еритроміцин, кларитроміцин; ритонавір
CYP2D6	Тимолол, метопролол, карведи-	Трициклічні антидепре-

	лол; кодеїн; пропафенон, трициклічні антидепресанти; флуоксетин, пароксетин	санти; флуоксетин, пароксетин
CYP2C9	Варфарин; фенітоїн; гліпізид; лозартан	Аміодарон; флуконазол; фенітоїн
P-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 (K_a)		
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		

IV. Навчальні задачі

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

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

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

Задача 4. Хворий, 48 років, 10 років хворіє на цукровий діабет. Лікування отримує не регулярно. Протягом останніх 2 років почали терпнути стопи, потім кисті, з'явився біль у ногах, стало важко ходити. Об'єктивно: колінні рефлекси низькі, ахіллові – відсутні, різко знижені глибокі та поверхневі види чутливості в дистальних відділах ніг; стопи холодні та вологі. 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 грудниною, який віддає в ліву руку. Біль з'явився 3 години тому після психоемоційного напруження. Об'єктивно: у легенях вислуховується везикулярне дихання, ЧД – 18 за хвилину Тони серця приглушені, ЧСС відповідає величині пульсу і становить 86 за хвилину, АТ – 130/80 мм рт.ст. На ЕКГ: у грудних відведеннях піднесення сегмента ST на 3 – 4 мм над ізолінією, високі

зубці Т. Встановлено діагноз інфаркту міокарда. Яка тактика лікування є найбільш доцільною в цей час?

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

Задача 7. Жінка, 41 року, протягом 8 років хворіє на хронічний холецистит. Турбує майже постійний монотонний ниючий біль або відчуття тяжкості у правому підребер'ї, відчуття гіркоти у роті зранку, закріп. Під час пальпації живота відмічається незначна болючість у точці проекції жовчного міхура. Об'єм міхура після жовчогінного сніданку зменшився лише на 15 % (за даними УЗД). Призначення яких лікарських засобів найбільш доцільне?

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

Задача 9. Хвора В., 70 років, надійшла в терапевтичний стаціонар зі скаргами на задишку, що виникає при невеликому фізичному навантаженні, серцебиття, набряки ніг, загальну слабкість. Вважає себе хворою протягом 5 років, стан прогресивно погіршується. В анамнезі: часті пневмонії, захворювання нирок (яке саме, хвора не пам'ятає). При обстеженні: дихання жорстке, сухі розсіяні хрипи. ЧСС–105 ударів у хвилину, ритм правильний. АТ–155/90 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний при пальпації, печінка на 3 см виступає з-під краю реберної дуги. Набряки го-

мілок і стіп. Сечовивипускання 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.

V. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. Об'єм розподілу у азиториміцина 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 слабо 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 введенні та площею під фармакокінетичною 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 (pK_a 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 pK_a
- E. Препарат буде абсорбуватися і в плазмі концентрація неіонізованих молекул буде в 10^4 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. Гідроліз 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-, нітро-, или сульфат- груп від субстрату
- C. Перетворення препарату в метаболіти, які менш токсичні і 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

- В. Активацію фосфоліпази С
- С. Індукцію або інгибування синтезу ліганд-специфічних внутриклітинних протеїнів
- Д. Відкриття або закриття іонних каналів
- Е. Регулювання внутриклітинних вторинних месенджерів через рецептори зв'язування з G-протеїном

Тест 9. Які речовини елімінуються більш ефективно?

- А. Полярні речовини
- В. Ліпофільні речовини
- С. Слабкі кислоти
- Д. Слабкі лужні речовини
- Е. Кислоти
- Ф. Лужні речовини

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

- А. Кумуляція
- В. Звикання
- С. Синергізм
- Д. Антагонізм
- Е. Медикаментозна алергія

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

- А. Не можна
- В. Можна зі зниженням дози
- С. Можна при одночасному застосуванні антигістамінних засобів
- Д. Можна при одночасному прийомі глюкокортикоїдів

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

- А. Разову дозу
- В. 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. Креатинін
- C. p-аміногипурова кислота
- D. Тетраетіламоній
- E. A, B
- F. A, B, C
- G. A, B, C, D

Тест 18. В якій ситуації слабкі кислоти 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 легеньми?

- A. Кислі речовини

- В. Газоподібні речовини
- С. Заряджені речовини
- Д. Етанол
- Е. Лужні речовини
- Ф. А, В, С, D
- Г. В, D

Тест 21. Які речовини можуть накопичуватися у молоці матері?

- А. Кислі речовини
- В. Лужні речовини
- С. Етанол
- Д. Сечовина
- Е. Заряджені речовини
- Ф. А, В, С
- Г. А, В, С, D

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

- А. Кислі речовини
- В. Лужні речовини
- С. Етанол
- Д. Сечовина
- Е. Заряджені речовини
- Ф. А, В, С
- Г. С, D

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

- А. Кислі речовини
- В. Лужні речовини
- С. Етанол
- Д. Сечовина

Е. Заряджені речовини

Ф. А, В, С

Г. А, В, С, D

Тест 24. Які речовини застосовуються для визначення ниркового кровообігу?

А. Інулін

В. Креатинін

С. р-Аміногипурова кислота

Д. Тетраетіламоній

Е. А, В

Ф. А, В, С

Г. А, В, С, D

Тест 25. Які реакції відносять до I фази біотрансформації?

А. Окислення

В. Відновлення

С. Гідроліз

Д. Ацетилювання, метилювання

Е. Кон'югація з глюкуроноювою кислотою, глутатіоном, гліцином, сульфатами

Ф. А, В, С

Г. D, E

Тест 26. Які реакції відносять до II фази біотрансформації?

А. Окислення

В. Відновлення

С. Гідроліз

Д. Ацетилювання, метилювання

Е. Кон'югація з глюкуроноювою кислотою, глутатіоном, гліцином, сульфатами

Ф. А, В, С

Г. 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. А, В
- F. А, D
- G. А, В, С

Тест 28. Який ензим цитохрому Р450 бере участь у біотрансформації більшості ліків?

- A. СYP1A1
- B. СYP2A5
- C. СYP2B6
- D. СYP2C19
- E. СYP2D6
- F. СYP3A4
- G. СYP4A9

Тест 29. Які речовини активують реакції біотрансформації?

- A. Алопуринол, хлорамфенікол, ізоніазид
- B. Барбітурати, фенітоїн
- C. Циметидин, кетоконазол, пероральні контрацептиви
- D. Грейпфруктовий сік
- E. Гризеофульвін, рифампіцин
- F. А, С, D
- G. В, Е

Тест 30. Які речовини гальмують реакції біотрансформації?

- A. Алопуринол, хлорамфенікол, ізоніазид
- B. Барбітурати, фенітоїн

- С. Циметидин, кетоконазол, пероральні контрацептиви
 D. Грейпфруктовий сік
 E. Гризеофульвін, рифампіцин
 F. А, С, D
 G. В, 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

Тема 2
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В
ЛІКУВАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

I. Теоретичні питання

1. Загальні принципи лікування ішемічної хвороби серця
2. Нітрати: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. 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 III: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
7. Адренергічні лікарські засоби: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

II. Теоретичний матеріал

2.1. Загальні принципи лікування ішемічної хвороби серця.

Цілі фармакотерапії стенокардії включають:

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

Цілі лікування стенокардії принципово можуть бути досягнуті двома основними шляхами:

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

Основні напрями фармакотерапії стабільної стенокардії вклю-

чають:

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

Основні напрями фармакотерапії нестабільної стенокардії включають:

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

2.2. Нітрати

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

Для лікування стенокардії використовують органічні нітрати (нітрогліцерин, ізосорбиду-5-мононітрат або ізосорбід динітрат). Всі органічні нітрати є донаторами оксиду азоту, який викликає генералізовану вазодилатацію. В результаті зменшується 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, ізосорбиду динітрату – до 6 годин.

Всі нітрати мають схожі побічні ефекти, хоча інтенсивність деяких рацій залежить від препарату і дози. До найбільш поширених побічних ефектів нітратів відносять: головний біль, гіпотен-

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

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

ронарні 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 лікуванні артеріальної гіпертензії.

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

Антагоністи кальцію протипоказані при гіперчутливості, слабкості синусового вузлу, блокада AV-вузлу II, III ступеня (за виключенням функціонуючого 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 фенілалкіламінів 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 щільно-

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

2.5.3. Фібрати

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

2.5.4. Нікотинова кислота

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

2.6. Кардіотоніки

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

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

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

2.6.3. Протипоказання

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

2.6.4. Попередження

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

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

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

II. Самостійна робота

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

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

Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування нітратів.

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

Нітрогліцери- нмісцево (Nitrobid)	Профілактика і лікування прис- тупів стенокар- дії	Головний біль, гіпотензія, за- паморочення, слабкість, по- червоніння об- личчя	2–7 см кожні 4–8 годин
Ізосорбїду ди- нітрат (Cardiket)	Профілактика і лікування прис- тупів стенокар- дії	Головний біль, гіпотензія, за- паморочення, слабкість, по- червоніння об- личчя	Початкова доза 5–20 мг перорально; підтриму- юча доза 10–40 мг 2-3 рази на добу, таблетки подовженого виділення: 40 мг/добу; максимальна доза 160 мг/добу
Ізосорбїду мононітрат (Efox long)	Профілактика приступів сте- нокардії	Головний біль, гіпотензія, за- паморочення, слабкість, по- червоніння об- личчя	20 мг два рази на добу через 7 годин перора- льно; таблетки подов- женого вивільнення: 30–240 мг на добу

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

Таблиця 2. Взаємодії нітратів.

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

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

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

8) ХСН.

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

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Амлодипін (Norvasc)	Гіпертензія, стабільна стенокардія, вазоспастична стенокардія	Запаморочення, головний біль, нудота, діарея, закріп, висип, кашель, периферичний набряк, брадикардія, нервовість, АВ-блокада, почервоніння обличчя, закладеність носу	5–10 мг перорально один раз на добу
Ніфедипін (Adalat)	Вазоспастична стабільна стенокардія, гіпертензія (для тривалого лікування тільки форми подовженого вивільнення)	Запаморочення, головний біль, нервовість, нудота, діарея, закріп, периферичний набряк, біль за грудиною, брадикардія, АВ-блокада, почервоніння обличчя, висип, закладеність носу, кашель	10–20 мг 3 рази/добу перорально; може підвищуватися до 120 мг/добу; подовженого виділення: 30–60 мг/добу перорально; може підвищуватися до 120 мг/добу
Дилтіазем	Стабільна стенокардія, гіпертензія, фібриляція або тріпотіння передсердь, пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія	Запаморочення, головний біль, діарея, закріп, нервовість, нудота, периферичний набряк, брадикардія, біль за грудиною, АВ-блокада, почервоніння обличчя, висип, кашель, закладеність носу	Таблетки: 30–360 мг/добу. 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,	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 повто-

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

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

Таблиця 4. Взаємодії антагоністів кальцію.

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

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

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

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

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

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

Завдання 6. Ознайомтесь з таблицею 6 і поясните взаємодії 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 ліпопротеїнів низької щільності; підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності	Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота	10—80 мг/добу перорально
Флувастатин (Lescol)	Гіперліпідемія та дисліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності	Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота	20—80 мг/добу перорально
Ловастатин (Mevacor)	Гіперліпідемія і дисліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності, для гальмування прогресії ІХС	Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота	10—80 мг/добу перорально
Правастатин (Lipostat)	Гіперліпідемія та дисліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності, для гальмування прогресії ішемічної хвороби серця, для попередження інфаркту міокарда, для зниження ризику інсульту, транзиторної ішемічної атаки	Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота	10—40 мг/добу перорально
Симвастатин (Zocor)	Гіперліпідемія та дисліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щіль-	Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми,	5—80 мг/добу перорально

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

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

Таблиця 8. Взаємодії інгібіторів ГМГ-КоА редуктази.

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

Завдання 9. Заповніть таблицю 9.

Таблиця 9. Основні напрямки фармакотерапії стенокардії.

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

Завдання 10. Заповніть таблицю 10.

Таблиця 10. Гіполіпемічні 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 гормони	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,	Внутрішньовенно: 0.75 мг/кг болюсно, можна повторити через 30

	сом	анорексія, гепатотоксичність	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, опера-	Нудота, блювота, ектопічний ритм, тахікар-	2—50 мкг/кг/хв внутрішньо-

	ція на серці, ниркова недо- статність, де- компенсована ХСН	дія, стенокардичний біль, серцебиття, гіпо- тензія, диспное	венно
Норадреналін	Шок, гіпотен- зія, зупинка	Головний біль, запаморочення, брадикардія, гіпертензія	1 мг/мл у 1000 мл 5% розчину глюкози, 2—3 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 моноаміноксидази, 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 за грудинного болю по частішали, викають не тільки при навантаженні, а і в спокої, їх тривалість збільшилась до 15-20 хвилин. Хворий вимушений приймати до 15 таблеток нітрогліцерину на добу. В анамнезі - Q-інфаркт два роки тому. Об'єктивно: пульс – 76 за хвилину, ритмічний, АТ – 120/80 мм рт.ст., на ЕКГ – вогнищеві зміни в зоні інфаркту. Який діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

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

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

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

Задача 5. Хвора 55 років скаржиться на дуже сильні болі за грудиною, 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 V₁-V₄. Який діагноз виставлено хворому? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 6. В лікарню поступив хворий 66 років з діагнозом „Гострий Q-інфаркт міокарда”. Больовий синдром пройшов, але

з'явився напад задухи. Об'єктивно: пульс 100 за хвилину. АТ–120/80 мм рт.ст; перший тон на верхівці ослаблений, вислуховується протодіастолічний ритм галопу, акцент другого тону над легеневою артерією, в легенях – везикулярне жорстке дихання та сухі хрипи, в нижніх відділах – вологі дрібнопухирчасті хрипи. Яке ускладнення виникло у хворого? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 7. Хвора 63 років, була госпіталізована зі скаргами на сильний біль в епігастрії. В анамнезі перенесений пів року назад дрібновогнищевий інфаркт міокарда. Об'єктивно: АТ 150/85 мм рт.ст., пульс 60 за хвилину, тони серця приглушені. Живіт при пальпації м'який, чутливий в епігастрії. Печінка біля краю реберної дуги. Набряків немає. Лабораторні дані: лейкоцити $9,1 \times 10^9$ /л, ШОЕ 16 мм/год. Дані ЕКГ: ритм синусовий, правильний, елевация 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 нітроглицерином, наростаючу задишку. Об'єктивно: шкіра бліда, пульс – 112 за хвилину, ритмічний, слабкого наповнення. АТ 70/50 мм рт.ст., тони серця глухі. Дихання везикулярне. Живіт м'який, не болючий. ЕКГ: ритм синусовий, зниження вольтажу зубця R, різкий підйом ST над ізолінією та негативний T у відведеннях I, II, aVL, 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 pyogenes*. 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 скаржитися на сильні болі в ділянці серця у вигляді колючих, що виникають без певної причини, ірадіюють в хребет, купіруються сибазоном. Призначте план обстеження і лікування.

Задача 12. У хворої діагноз: ІХС, стенокардія напруги, III 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. Хворий Г., 68 років, зі стабільною стенокардією Ви призначаєте ізокет в аерозольній формі. Які Ваші рекомендації щодо застосування даного лікарського засобу (доза, шлях введення, кратність застосування, можливі побічні ефекти)?

Задача 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. 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. Хворий, 56 р., госпіталізований з гострим трансмуральним інфарктом міокарда передньої стінки лівого шлуночка, раптово відчув задишку, підсилюється 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 скаржить на напади за грудинного 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 аускультатії: 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 T. 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

Тести кінцевого рівня знань

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 задихою, яка виникла 1 годину потому, кашель, тахікардію. Хвора страждає на хронічний тромбофлебіт глибоких вен нижніх кінцівок. Постійно приймає пероральні протизапальні 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 задиху, 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 T. 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 слабкість. 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, ізосорбїду динітрат
- B. Верапаміл, бісопролол
- C. Ізосорбїду 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'явилося 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 тiazидних діуретиків з інгібіторами АПФ:

A. Tiazидні діуретини підвищують екскрецію сечової кислоти

B. Інгібітори АПФ попереджують розвиток гіпокаліємії, що може виникнути внаслідок прийом тiazидних 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 SA-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. Коронародилатація
- 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 глікозидів

Тест 24. Найбільш загрозові 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

- В. Застосування препарату викликає посилення стенокардитичного синдрому
- С. Доза, що раніше застосовувалася, стає неефективною
- Д. Розвивається серцева недостатність
- Е. Розвивається гіпотонія

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

- А. Нітратів
- В. Похідних бензодіазепіна
- С. Похідних фенілалкіламіна
- Д. Сиднонімінів
- Е. Пуринових похідних

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

- А. Неприпустимість поліпрагмазії
- В. Призначення збільшених доз вазодилітаторів
- С. Призначення наркотичних речовин
- Д. Збільшення дози серцевих глікозидів
- Е. Комбінована терапія

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Відповідь	Е	Е	А	Д	Д	В	А	Д	С	В	А	В	В	С	Д

№ тесту	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Відповідь	Д	Д	А, В, Д	А, Д	В	В	В	В, С, Д	А, С, Е	С	С	А, В, С	С	А	А

Тема 3
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІ-
КАРСЬКИХ 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 H₂-гістамінових рецепторів: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Інгібітори протонної помпи: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
5. Антидіарейні ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
6. Проносні ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
7. Засоби, які зменшують метеоризм: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
8. Пробіотики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
9. Принципи фармакотерапії виразкової хвороби.
10. Принципи фармакотерапії нудоти і блювота.
11. Принципи фармакотерапії виразкового коліту.
12. Принципи фармакотерапії хвороби Крона.

II. Теоретичний матеріал

1. Антациди

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

1.1. Механізми дії

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

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

1.2. Протипоказання, попередження і взаємодії

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

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

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

2. Ліки, які регулюють моторику ШКТ

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

2.1. Механізми дії

Прокінетики є специфічними антагоністами дофамінових рецепторів. Вони пригнічують хеморецептори тригерної зони мозоку, зменшують чутливість вісцеральних нервів, що передають імпульси від пілоричного відділу шлунку і дванадцятипалої кишки до блювотного центру. Через гіпоталамус і парасимпатичні нерви впливають на тонус і моторику ШКТ. Метоклопрамід частково блокує серотонінові (5-HT₃) рецептори. Домперидон переважно має периферичну дію.

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

2.2. Протипоказання, попередження і взаємодії

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

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

3. Блокатори H₂-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 протонної помпи

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

4.1. Механізми дії

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

4.2. Протипоказання, попередження і взаємодії

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

Взаємодії інгібітори протонної помпи описані з цілим рядом ліків:

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

III. Самостійна робота

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

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

Завдання 2. Поясніть взаємодію омепразолу з іншими ліками:

- 1) кларитроміцин;
- 2) варфарин;
- 3) бензодіазепіни;
- 4) фенітоїн.

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

Ліки	Застосування	Дозування
Омепразол	Виразкова хвороба, ерозивний езофагіт, гастроезофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)	20–40 мг/добу перорально; 60 мг/добу до 120 мг 2 рази/добу

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 H₂-гістамінових рецепторів пацієнту з:

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

Завдання 6. Поясніть взаємодію блокаторів H₂-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 H₂-гістамінових рецепторів.**

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

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

Завдання 8. Поясніть взаємодію метоклопраміду з іншими ліками:

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

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

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

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

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

Завдання 10. Поясніть взаємодію лопераміду з іншими ліками:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Група ліків	Приклади	Дози
<i>1. Ліки, які пригнічують кислотність в шлунку</i>		
Антациди	Маалокс	1-2 таблетки після їжі
Антагоністи H_2 гістамінових рецепторів	Ранітидин	300 мг 2 рази на добу
	Фамотидин	40 мг 1-2 рази на добу

Інгібітори протонної помпи	Омепразол	20 мг/добу
	Лансопризол	30 мг/добу
	Рабепразол	20 мг/добу
	Пантопризол	40 мг/добу
	Езомепразол	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 віс-мут	Вісмута субцитрат	Дивись: антихелікобактерна терапія

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

Таблиця 8. Антихелікобактерна терапія

<i>Ліки</i>	<i>Дози</i>
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 лансопризол) + 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 лансопризол) + 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-НТ ₃ серотонинових рецепторів	Ондасетрон, гранісетрон	Блювата після хірургічного втручання, хіміотерапії, променевої терапії
	Трициклічні антидепресанти	Амітриптилін, нортриптилін	Функціональна нудота
Прокінетики	Агоністи 5-НТ ₄ рецепторів	Цизаприд	Функціональна диспепсія, гастроєзофагальний рефлюкс
	Агоністи 5-НТ 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 кишечника
Інші ліки	Бензодіазепіни	Лоразепам	Нудота і блювота під час хіміотерапії
	Глюкокортикоїди	Метилпреднізолон, дексаметазон	Нудота і блювота під час хіміотерапії
	Канабіоїди	Тетрагідроканабінол	Нудота і блювота під час хіміотерапії

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

Таблиця 10. Фармакотерапія виразкового коліту в активній фазі.

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

		ди в клізмі Перорально глюкокорти- коїди	внутрішньовенно глюкокортикоїди	
Розповсю- джена фо- рма	5-аміно- саліцилова кислота пе- рорально і/або клізма	5- аміносаліци- лова кислота перорально і/або клізма Глікокортиї- ди в клізмі Перорально глюкокорти- коїди	5-аміносаліцилова кислота перораль- но і/або клізма Глікокортиїди в клізмі Перорально або внутрішньовенно глюкокортикоїди	Внутрі- шньовенно глюкокор- тикоїди

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 клізма 6-меркаптопурин або азатіоприн
Розповсюджений коліт	5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клізма 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 клізма	5-аміносаліцилова кислота перорально і/або клізма	Метронідозал і/або ципрофлоксацин
Метронідозал і/або Ципрофлоксацин Перорально глюкокортикоїди Інфліксимаб	Метронідозал і/або ципрофлоксацин Перорально або внутрішньовенно глюкокортикоїди	Азатіоприн або 6-меркаптопурин Інфліксимаб

Будезонід	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

VI. Навчальні задачі

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

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

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

Завдання 4. У 33-х літнього чоловіка 3 тижні тому виявлений гострий гепатит В. Збільшилась жовтяниця, з'явилась втрата свідомості: хворого перевели у реанімаційне відділення. Діагноз: печінкова недостатність. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

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

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

1. Ранітидин належить до групи:

- А. М-холіноблокаторів;
- Б. H₂-гістаміноблокаторів;
- В. антацидів;
- Г. блокаторів протонного насосу;

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

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

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

- А. утворення альбумінатної захисної плівки;
- Б. блокада H₂-гістамінових рецепторів;
- В. нейтралізація соляної кислоти;
- Г. блокада М-холінорецепторів;

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

Завдання 8. Хвора Н., 47 років, звернулася до клініки зі скаргами на біль в епігастрії через 1,5-2 години після їжі, який усувається

прийомом спазмолітиків, печію, відрижку кислим. ФГДС: виразка цибулини 12 п. кишки; уреазний тест”+++”. Діагноз: Виразкова хвороба 12 п. кишки, гелікобактер пілорі –асоційована, загострення. Який склад комплексної терапії в даному випадку.

V. Тести для контролю засвоєння матеріалу **Тести вихідного рівня**

Т е с т 1 . Спастичний біль при захворюваннях внутрішніх органів (печинкова, кишкова, шлункова, ниркова кольки) усувається призначенням:

- А. ненаркотичних анальгетиків (анальгину або кетанову);
- Б. наркозу;
- В. міотропних спазмолітиків (ношпи, папаверину гідрохлориду) та М-холінолітиків (платифіліну гідротартату) разом з ненаркотичним або наркотичним анальгетиком;
- Г. еуфіліну;
- Д. креону.

Т е с т 2 . Для корекції зовнішньосекреторної функції підшлункової залози призначають під час їжі ферментні препарати. Який з названих ЛЗ не належить до цієї групи?

- А. контрикал;
- Б. панзинорм;
- В. мезим – форте;
- Г. креон.

Т е с т 3 . Хвора на гастроезофагальну рефлюксну хворобу скаржитья на часту печію, відрижку кислим, біль у верхній половині живота. Кислотність шлункового соку підвищена. Виберіть серед наведених групу препаратів, яка найбільш ефективно пригнічує секрецію соляної кислоти:

- А. в'язучі;
- Б. антациди;
- В. М-холінгоблокатори;
- Г. H₂-гістамінолітики;
- Д. блокатори H⁺-K⁺-АТФази паріетальних клітин шлунку

Т е с т 4 . Препарат з якої групи треба призначити для нормалізації моторної функції шлунку (щоб усунути рефлюкс):

- А. міотропний спазмолітик (ношпу);

- Б. прокінетик (мотиліум);
- В. М-холіноблокатор (платифілін);
- Г. холекінетик (сорбіт);
- Д. холеретик (алохол)

Т е с т 5 . У хворого, 20 років, має місце хронічний гастрит з підвищеною секреторною функцією шлунку, період загострення. Під час ФГДС виявлений домішок жовчи у шлунку. Діагностовано дуодено-гастральний рефлюкс. Які з названих ЛЗ не знижують секрецію соляної кислоти слизовою оболонкою шлунку?

- А. М-холіноблокатори;
- Б. Н₂-гістаміноблокатори;
- В. антациди;
- Г. блокатори протонного насосу;

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	В	А	Д	Б	Б

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. Хвора с., 32 років, скаржиться на пекучу біль в епігастральній ділянці через 2 години після прийому їжі та на нічні болі. Хворіє понад 5 років. При ендоскопії – виразка (0,8 см) на задній стінці цибулини 12 п. кишки, гіперацидоз. Виберіть варіант застосування ЛЗ, який найбільш ефективно усуває больовий синдром:

- А. холінолітики (гастроцепін) + гастропротектори (карбенексолон);
- Б. гастропротектори (денол, карбенексолон);
- В. Н₂-гістамінолітики (ранітидин, фамотидин);
- Г. блокатори протонної помпи + антациди;
- Д. блокатори протонної помпи + холінолітики

Тест 2. Оберіть групу ЛЗ та спосіб застосування для полегшення дренажу жовчовивідних шляхів при спастичній дискинезії (призначаються в комплексі зі спазмолітиками):

- А. холеретики рослинного походження (фламін, екстракт кукурудзяних приймочек, галетена) всередину натщесерце;
- Б. холекінетики (25% розчин магnezії сульфату) всередину натщесерце;
- В. блокатори протонної помпи;

Г. ферменти підшлункової залози під час їжі;
Д. антациди.

Тест 3. Хворий 33 років страждає на хронічний гіпоацидний гастрит, погано переносить жирні, м'ясні страви, періодично має рідкі випорожнення, що вказує на зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози. Які з названих нижче ЛЗ треба призначити при секреторній недостатності шлунку?

- А. фестал (мезим-форте, креон);
- Б. абомін, препарати подорожнику (плантаглюцид);
- В. М-холіноблокатори (гастроцепін, бускопен);
- Г. Холекінетики (сорбіт);
- Д. Холеретики (ліобіл).

Тест 4. Яку групу ЛЗ треба використовувати для лікування вторинного дисбактеріозу, який виникає в кишечнику при порушенні переварювання та всмоктування їжі?

- А. сульфаніламідів всередину на 7-10 днів;
- Б. антисекреторні ЛЗ всередину на 2-3 тижні;
- В. спазмолітики внутрішньом'язово 2-3 рази на день протягом 7-10 днів;
- Г. пробіотики за 30-60 хвилин до прийому їжі на 1-2 місяці;
- Д. ферментні препарати підшлункової залози

Тест 5. Хворому С., з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки для ерадикації хелікобактерної інфекції була призначена комбінована терапія (омепразол, кларитроміцин, метронідазол). Яка побічна дія може виникнути у хворого?

- А. Кишкова кровотеча
- Б. Дисбактеріоз
- В. Зниження артеріального тиску
- Г. Бронхоспазм
- Д. Підвищення секреції соляної кислоти

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	Д	Б	Б	Г	Б

Тема 4
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.

І. Теоретичні питання

1. Загальні принципи антибактеріальної терапії.
2. Сульфаніламід: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Хінолони: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Пеніциліни: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
5. Цефалоспорини: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
6. Аміноглікозиди: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
7. Тетрацикліни: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
8. Макроліди: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
9. Лінкозаміди: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
10. Глікопептиди: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

11. Ліки, які застосовуються в лікуванні туберкульозу: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
12. Протигрибкові ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
13. Антивірусні та антиретровірусні ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

II. Теоретичний матеріал

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

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

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

2.1. Сульфаніламід

Виділяють чотири основних груп сульфаніламідних засобів:

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

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

1.1. Механізми дії

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

У мікроорганізмах досить швидко розвивається резистентність до сульфаніламідів.

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

1.2. Протипоказання

Сульфаніламідів 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 карбоангідази, 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 сульфаніламідів за зв'язок з протейнами 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 сульфаніламідів разом з пероральними контрацептивами, що вміщують естрогени у зв'язку з послабленням контрацептивної дії і з'явленням маткових кровотеч.

2. ПЕНІЦИЛІНИ

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

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

2.1. Резистентність ліків

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

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

2.2. Механізми дії

Основою хімічної структури пеніцилінів є 6-амінопеніциланова кислота. Всі ліки цієї групи діють бактеріцидно.

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

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

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

Антипсевдомонадні пеніциліни включають карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тікарцилін) і уреїдопеніциліни (азлоцилін, мезлоцилін, піперацилін). Антипсевдомонадні пеніциліни в порівнянні з амінопеніцилінами мають більш широкий спектр дії. Вони активні у відношенні багатьох грам негативних бактерій, включаючи *P. aeruginosa*. Антипсевдомонадні 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 антипсевдомонадні 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 цефалоспоринони займають основне місце в лікуванні інфекції у лікарні. Переваги цефалоспоринонів:

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

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

В залежності від спектру антимікробної активності цефалоспоринони ділять на покоління.

3.1. Механізми дії

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

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

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

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

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

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

Практично всі цефалоспорины не активні у відношенні ентерококів, малоактивні проти грам-позитивних анаеробів і мають низьку активність у відношенні до грам-негативних анаеробів.

3.2. Протипоказання

Пеніциліны протипоказані при гіперчутливості до пеніцилінів або цефалоспоринів в анамнезі.

3.3. Попередження

Пеніциліны 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

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

4.1. Механізми дії

Тетрацикліны пригнічують синтез протеїнів в бактерії на рівні 30S рибосом. Тетрацикліны мають бактеріостатичну активність. Вони мають широкий спектр антимікробної дії, що включає грам-позитивні та грам-негативні мікроорганізми. Внаслідок тривалого застосування тетрациклінів у багатьох мікроорганізмів, особливо госпітальних штамів (стафілококів, грам-негативних 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 рибосом. Внаслідок цього порушуються процеси тронслокації/транспептидації та передчасного відокремлюється тРНК-поліпептидні ланцюжок, що призводить до припинення синтезу молекули пептиду.

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

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

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

Макроліди характеризуються не тільки антимікробною дією, але протизапальною активністю.

5.2. Протипоказання

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

5.3. Попередження

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

5.4. Взаємодії з іншими ліками

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

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

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

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

6. ФТОРХІНОЛОНИ

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

6.1. Механізми дії

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

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

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

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

6.2. Протипоказання

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

6.3. Попередження

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

В геріатрії, при порушенні 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 фторхіноронлогів і ліків, які пригнічують синтез РНК (тетрациклін, хлорамфенікол).

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

7. АМІНОГЛІКОЗИДИ

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

7.1. Механізми дії

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

Аміноглікозиди активні у відношенні більшості грамнегативних мікроорганізмів, в меншому ступені - грампозитивних мікроорганізмів і не діють на анаероби. Деякі з них впливають на мікобактерії туберкульозу (стрептоміцин, канаміцин) та атипіві мікобактерії, *P. aeruginosa* (гентаміцин, тобраміцин, амікацин, нетиліцин).

7.2. Протипоказання

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

7.3. Попередження

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

7.4. Взаємодії з іншими ліками

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

Одночасне або послідовне призначення аміноглікозидів з іншими ліками, які мають ототоксичні або нефротоксичні властивості (ванкоміцин, поліміксини, амфотеріцин В, 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 лікуванні завдяки бактерицидному синергізму.

II. Самостійна робота

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

- 5) інфекції сечовивідних шляхів;
- 6) виразковий коліт;
- 7) інфекції ока;
- 8) малярію;
- 9) 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 померанчевий	500 мг 4 рази на добу
3. Ліки, які використовуються місцево			
Сульфацетамід (Sulfacylum natrium)	Інфекції ока	Гіперчутливість	
4. Сульфаніламідиди тривалої дії			
Сульфадоксин	Малярія, яка викликана штамми, не чутливими до мефлохіна	Синдром Стивенса-Джонсона	
5. Комбіновані ліки			
Триметоприм і сульфаметоксазол	Інфекції сечовивідних, гострий середній отит, діарея мандрівника,	Порушення ШКТ, алергічні шкіряні реакції, гематологічні зміни, синдром Стивенса-	160 мг TMP/800 мг SMZ перорально 2 рази/добу; 8–10 мг/кг/добу (в

	що викликана <i>E. coli</i>	Джонсона, головний біль	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 мікроорганізмами	Нудота, діарея, головний біль, дискомфорт у животі, фотосенсибілізація, суперінфекція, гіперчутливість	250–750 мг перорально 2 рази/добу; 200–400 мг внутрішньовенно 2 рази/добу
Гатифлоксацин (Tabris)	Як ципрофлоксацин	Як ципрофлоксацин	200–400 мг/добу перорально або внутрішньовенно
Левовфлоксацин (Tavanik)	Як ципрофлоксацин	Як ципрофлоксацин	250–500 мг/добу перорально, внутрішньовенно
Ломефлоксацин (Okacin)	Як ципрофлоксацин	Як ципрофлоксацин	400 мг перорально один раз на добу
Моксифлоксацин (Avelox)	Як ципрофлоксацин	Як ципрофлоксацин	400 мг/добу перорально
Норфлоксацин	Як ципрофлоксацин	Як ципрофлоксацин	400 мг перорально 2 рази/добу
Офлоксацин (Tarivid)	Як ципрофлоксацин	Як ципрофлоксацин	200–400 мг перорально, внутрішньовенно 2 рази/добу

Пефлоксацин (Abaktal)	Як ципрофлоксацин	Як ципрофлоксацин	400 мг перорально або внутрішньовенно 2 рази/добу
Спарфлоксацин	Як ципрофлоксацин	Як ципрофлоксацин	400 мг перорально один раз на добу

Завдання 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 <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , акне	Нудота, блювота, діарея, реакції фотосенсибілізації, псевдомембранозний коліт, гематологічні зміни, зміна кольору зубів в дитинстві	150 мг перорально 4 рази/добу або 300 мг перорально два рази на добу; гонорея: 600 мг на добу перорально 4 доби
Тетрациклін	Як доксициклін	Як доксициклін	1–2 г/добу перорально 2–4 рази/добу

Завдання 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 цефалоспори́ни 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 (Benzylpenicillinum)	Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами; сифіліс, гонорея	Глосит, стоматит, гастрит, нудота, блювота, діарея, висип, гіперчутливість лихоманка	До 20—30 млн ОД/добу внутрішньовенно або внутрим'язово
Бензатину бензилпеніцилін (Retarpen)	Інфекції, які викликані чутливими мікроорганізмами, сифіліс; профілактика ревматичної лихоманки	Як пеніцилін G	До 2.4 млн ОД/добу внутрим'язово
Феноксиметилпеніцилін (Phenoxymethylpenicillinum)	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. Амінопеніциліни			
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) цефалоспорины;
- 2) петльові діуретики;
- 3) анестетики.

Таблиця 6. Застосування, побічні ефекти та дозування цефалоспоринів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Цефалоспорины 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

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
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 0.5–1 г внутрим'язово
Цефалексин (Osprexin)	Як цефадроксил	Як цефадроксил	1–4 г/добу перорально у декількох дозах
<i>Цефалоспорины II генерації</i>			
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
<i>Цефалоспорины III генерації</i>			
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 (Rocaphin)	Як цефоперазон, гонорея	Як цефоперазон	1–4 г/добу внутрим'язово, внутрішньовенно 2-4 рази на добу

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Цефалоспорины 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	Як амікацин	Як амікацин	До 6.5 мг/кг/добу

(Netromycin)			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, уртикарний висип, гіпотонія, гіперемія обличчя, шиї, рук, спини	0,5-2 г/добу перорально у декількох дозах; 500 мг внутрішньовенно через кожні 6 годин або 1 г внутрішньовенно 2-3 рази/добу

Завдання 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
<i>Ліки першої лінії</i>			
Ізоніазид	Активний туберкульоз, профілактика туберкульозу	Периферична нейропатія, нудота, блювота, дискомфорт в епігастрії, жовтяниця, гепатит	Активний туберкульоз: до 300 мг/добу перорально або внутрим'язово; до 900 мг внутрим'язово 2—3 рази/тиждень; профілактика туберкульозу: 30 мг/добу перорально
Рифампіцин	Активний туберкульоз	Біль у ділянці серця, сонливість, ниркова недостатність, запаморочення, дискомфорт в епігастрії, слабкість, гематологічні зміни	600 мг перорально, внутрішньовенно
Піразинамід	Активний туберкульоз	Гепатотоксичність, нудота, блювота, діа-	15—30 мг/кг/добу, максимальна доза

		рея, міалгія, висипи	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:

- 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, уртикарний висип	125–500 мг/добу перорально
Інтраконазол	Грибкові інфекції; особливо кандидоз	Нудота, блювота, діарея, висип, абдомінальний біль, набряк	200–400 мг/добу перорально, внутрішньовенно
Кетоконазол (Nizoral)	Грибкові інфекції	Нудота, блювота, абдомінальний біль, головний біль, сверблячка	200 мг/добу перорально; може підвищуватися до 400 мг/добу перорально

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

Завдання 23. Поясніть взаємодії:

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

Завдання 24. Ознайомтесь з таблицею 12 і призначте противірусні 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 противірусних 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
Пегінтерферон альфа-2А (Pegasys)	Гепатит С	Головний біль, астенія, нудота, діарея, дерматит	180 мкг під шкіру 1 раз/тиждень
Пегінтерферон альфа-2В (Pegintron)	Гепатит С	Головний біль, астенія, нудота, діарея	180 мкг під шкіру 1 раз/тиждень
4. Інші противовірусні ліки			
Рибавірин (Virazole)	Інфекції респіраторного 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 протівірусними 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			
Індінавір (Crixivan)	ВІЛ інфекція	Головний біль, нудота, блювота, діарея, гіпербілірубінемія, кашель, дизурія, акне	800 мг перорально кожні 8 годин
Ритонавір	ВІЛ інфекція	Парестезія, нудота, блю-	600 мг перораль-

(Norvir)		вота, діарея, анорексія, дизурія	но два рази на добу
Нелфінавір (Viracept)	ВІЛ інфекція, в комбінації з іншими проти-вірусними лі-ками	Діарея, нудота, біль у ШКТ, висип, дерматит	750–1250 мг пе-рорально два ра-зи на добу
4. Інгібітори синтезу			
Енфувірид	ВІЛ інфекція	Діарея, нудота, біль у ШКТ, висип	600 мг перораль-но два рази на добу

Завдання 28. Поясніть взаємодію зидовудину з цитостатичними лі-ками, ацикловіром, кларитроміцином.

III. Навчальні задачі

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

Завдання 2. Хворий П. 30 р., захворів гостро: виникла гарячка, ви-ражений головний біль, безсоння. Об’єктивно: набряклість і гіпе-ремія 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 ви-сипний тиф. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказан-ня, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

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

Завдання 4. У хворого 30 років на рентгенограмі правої легені ви-явлена тінь 3x4 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 5. 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 6. Хвора, 27 років, звернулася за медичною допомогою з приводу кашлю, який не припиняється. Під час обстеження в поліклініці виявлено кавернозний туберкульоз у фазі інфільтрації, МБТ+. Яке лікування з комбінацій протитуберкульозних препаратів слід призначити хворій? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

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

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

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

1. Якому захворюванню відповідає дана клінічна картина?
 - а) абсцес щелепно-язичного жолобу;

- б) аденофлегмона підщелепної порожнини праворуч;
- в) гострий лімфаденіт підщелепної області ліворуч;
- г) слино-кам'яна хвороба;
- д) гострий гінгівит.

2. Якою є звичайно етіологія цього запального захворювання в щелепно-лицьовій області?

- а) мішана флора (бактерії + гриби);
- б) синьогнійна паличка;
- в) анаеробна флора;
- г) грам-негативна флора;
- д) грам-позитивні коки (стрептококи чи стафілококи).

3. Який з цих антибактеріальних засобів є ефективним у відношенні до стафілококів?

- а) бензилпеніцилін;
- б) ампіцилін;
- в) поліміксин;
- г) ністатин;
- д) цефтриаксон.

Завдання 10. У хворого 38 років, доставленого у відділення щелепно-лицьової хірургії, діагностовано флегмону дна порожнини роту. Стан важкий, температура тіла 40,2°С, свідомість затемнена, озноб, головний біль, біль у м'язах спини, сонливість. На диспансерному обліку не стоїть, алергічних реакцій не було.

1. Визначте показання до призначення антибактеріальної терапії.

- а) лікування гострого гнійно-запального захворювання ЩЛО, вторинна профілактика генералізації або поширення інфекції за продовженням;
- б) первинна профілактика інфекції;
- в) лікування хронічного запального процесу ЩЛО;
- г) лікування загострення хронічного запального захворювання ЩЛО;
- д) лікування гострого запального процесу ЩЛО.

2. Укажіть найбільш імовірні небезпечні щодо життя ускладнення флегмони дна порожнини роту:

- а) остеомієліт кісток нижніх кінцівок, сепсис;
- б) гнійний медіастиніт, сепсис;
- в) анафілактичний шок, гнійний менінгіт;
- г) гострий гнійний привушний сіалoadеніт;
- д) гострий пародонтит.

3. Оцініть стан протиінфекційного імунітету у даного хворого.

- а) низький;
- б) задовільнений;
- в) гіперреактивність;
- г) імунодефіцит;
- д) підвищений.

Завдання 11

Хворий 68 років знаходиться в онкологічному диспансері. Одержує лікування з приводу хронічного лімфобластного лейкозу. Після проведення чергового курсу хіміотерапії з'явився біль у роті під час їжі, неприємний гнильний запах з рота. На слизовій оболонці визначаються ділянки виразково-некротичного ураження, покриті сірим нальотом, що місцями кровоточать. Діагностовано гінгівит Венсана.

2. Яка, на Ваш погляд, етіологія некротичного запалення типу Венсана слизових оболонок порожнини роту?
 - а) анаеробна флора;
 - б) грибки;
 - в) анаеробная флора + грибки;
 - г) стафілококи;
 - д) фузобактерії.
3. За яких обставинах розвивається даний тип стоматиту (гінгівіту)?
 - а) у всіх онкологічних хворих;
 - б) у літніх хворих;
 - в) у хворих з важким імунодефіцитом;
 - г) у хворих з полівалентною алергією;
 - д) у хворих з зубними протезами.
4. Які з указаних антибактеріальних препаратів ефективні у відношенні анаеробних збудників?
 - а) пеніцилін, лінкоміцин, метронідазол;
 - б) лінкоміцин, метронідазол, левоміцетин, цефалоспорини 3 покоління;
 - в) аміноглікозиди, рифампіцин, офлоксацин;
 - г) цефалоспорини 1 покоління оксацилін, лінкоміцин;
 - д) нітрофурани, фторхінолони, пеніциліни.

Завдання 12. У жінки 37 років має місце генералізований пародонтит середнього ступеня тяжкості, абсцедуючий перебіг. Проведена протягом 3 тижнів терапія з використанням антисептиків неефектив-

вна. Зроблено посів матеріалу з патологічних пародонтальних кишень на мікрофлору, та її чутливість до антибіотиків, обстеження триває.

1. Визначте подальшу тактику лікування хворої:
 - а) продовжувати традиційну механічну терапію, змінивши антисептик;
 - б) додати до терапії місцеве (у виді інстиляції і зрошень) застосування антибіотика;
 - в) включити місцеве (у перехідну складку) введення розчину антибіотику;
 - г) після одержання результату обстеження призначити парентеральне введення антибіотику, обраного з урахуванням чутливості виділеної мікрофлори;
 - д) призначити антибіотик у таблетованій формі на 2-3 дні.
2. Які з перерахованих антибактеріальних засобів належать до бактерицидних ?
 - а) бета-лактами, фторхінолони, тіенам, ванкоміцин;
 - б) макроліди, пеніциліни, сульфаніламідиди;
 - в) лінкозаміди, тетрацикліни, левоміцетин;
 - г) метронідазол, лінкоміцин, аміноглікозиди;
 - д) фторхінолони, нітрофурани, сульфаніламідиди.
3. Які з перерахованих груп антибактеріальних засобів мають широкий спектр дії ?
 - а) левоміцетини, тетрацикліни, цефалоспорини;
 - б) макроліди, лінкозаміди, рифампіцин;
 - в) бета-лактами, карбопенени, ванкоміцин, фторхінолони;
 - г) пеніциліни, цефалоспорини, нітроїмідазоли (метронідазол);
 - д) нітрофурани, лінкозаміди, полієнові противогрибкові антибіотики;

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. 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 ?

- А. Атропін
- Б. Допамін
- В. Мезатон
- Г. Преднізолон
- Д. Строфантін

Тест 2. При інфекції кісткової системи (остеомієліт, остеїт) доцільно призначати препарати, які проникають в кісткову тканину і кістковий мозок:

- А. Лінкоміцин
- В. Бензілпеніцилін
- С. Біцилін-3
- Д. Гентаміцин
- Е. Синтоміцин

Тест 3. У дитини діагностований кандидоз порожнини рота. Який лікарський препарат використовується для лікування кандидозу порожнини рота?

- А. Тетрациклін
- В. Гентаміцин
- С. Ністатин
- Д. Пеніцилін
- Е. Цифран

Тест 4. Для лікування деяких інфекційних захворювань, що викликаються бактеріями, застосовуються сульфаніламідні препарати, блокуючі синтез чинника зростання бактерій. Який механізм дії сульфаніламідних препаратів?

- *А. Є антивітамінами параамінобензойної кислоти
- В. Інгібують всмоктування фолієвої кислоти
- С. Є алостерічними інгібіторами ферментів
- Д. Є алостерічними ферментами
- Е. Беруть участь в окислювально-відновних процесах

Тест 5. Які ускладнення найбільш частіше виникають при застосуванні сульфаніламідів?

- А. Поліурія
- Б. Кровотеча
- В. Анурія
- Г. Лейкоцитоз
- Д. Лейкопенія

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	Д	А	С	А	Д

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Хворому, що лікувався тетрацикліном, лікар порадив не вживати молочних продуктів. Чому лікар дав таку рекомендацію?

- А. Збільшується ризик дисбактеріозу
- В. Сповільнюється всмоктування антибіотика
- С. Порушується процес переварювання їжі
- Д. Не засвоюються молочні продукти
- Е. Зростає токсичність антибіотика

ТЕСТ 2. Після екстракції зуба у хворого виникла кровотеча. Який препарат з групи антисептиків доцільно використовувати в цьому випадку?

- А. Розчин пероксиду водню
- В. Розчин етилового спирту
- С. Розчин бриліантового зеленого
- Д. Йодинол
- Е. Розчин адреналіну гідрохлориду

Тест 3. Хворому призначено комплексне лікування парадонтозу з використанням антибіотика лінкоміцину. Позитивний ефект не

спостерігається. Призначте інший антибіотик, здатний накопичуватися в кістках, зубах і сполучній тканині:

- A. Левоміцетин
- B. Тетрациклін
- C. Оксацилін
- D. Ністатин
- E. Еритроміцин

Тест 4. . Хворий скаржиться на хворобливі тріщини в кутах рота. Який препарат з групи сульфаміламідів можна рекомендувати для місцевого лікування ангулярного стоматиту?

- A. Мазь бутадіону
- B. Лінімент сінторміцина
- C. Мазь преднізолону
- D. Мазь тетрацикліну
- E. Лінімент стрептоциду

Тест 5. Стоматолог при огляді виявив у дитини 3 років темно-жовте забарвлення зубів. При опиті матери з'ясовано, що вона під час 2-ої половини вагітності приймала антибіотики. Який з перерахованих антибіотиків приймала матір?

- A. Тетрациклін
- B. Цефтріаксон
- C. Ампіцилін
- D. Левоміцетин
- E. Еритроміцин

Тест 6. У чоловіка 37 років діагностований ангулярний стоматит, причиною якого служить герпетична інфекція. Призначення, якого з перерахованих препаратів є доцільним?

- A. Ацикловір
- B. Ністатин
- C. Фурацилін

- D. Пірідокин
- E. Преднізолон

Тест 7. Для лікування стоматиту дитині 10 місяців стоматолог призначив антисептичний препарат в розчині для змазування слизистої оболонки рота. Який на вашу думку засіб доцільно призначити в даному випадку?

- A. Спиртний розчин діамантового зеленого
- B. Водний розчин метиленового синього
- C. Спиртний розчин етакридина лактату
- D. Водний розчин фенолу
- E. Водний розчин саліцилової кислоти

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7
Відповідь	B	A	B	E	A	C	B

Тема 5.

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ І МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУЮЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.

I. Теоретичні питання

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

II. Теоретичний матеріал

1. НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ

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

1.1. Механізми дії

НПЗЗ завдяки пригніченню 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 проязі лактації.

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

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

Целекоксиб

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

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

Ібупрофен

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

Ібупрофен здатен зменшувати ефект діуретиків при одноразовому застосуванні. При застосуванні ібупрофену з 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, запамороження, сонливість, інсомнію, нудоту, диспепсію, біль у шлунку та кишковнику, висип.

Анестезіологія

Засоби загальної анестезії (загальні анестетики)

Інгаляційні анестетики

Етери

Галогенізовані вуглеводні

Азоту оксид

Неінгаляційні анестетики

Барбітурати

Інші неінгаляційні анестетики

Засоби для місцевої анестезії (місцеві анестетики)

Етери амінобензойної кислоти

Аміди

Анальгетичні засоби

Опіоїди

Природні алкалоїди опію

Інші опіоїди

Похідні фенілпіперидину

Похідні орипавіну

Похідні морфінану

Похідні піразолону

1. Засоби загальної анестезії (загальні анестетики)

1.1. Інгаляційні анестетики.

Етери

Диетиловий етер (Aether pro narcosi)

Фармакотерапевтична група - засоби для загальної анестезії: Ефіри.

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

Показання для застосування ЛЗ: для проведення інгаляційного наркозу.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: застосовують за напіввідкритою (напівзакритою) системою; ефір підключають поступово, починаючи з 1 об% і збільшуючи дозу до 10-12 об % (у деяких хворих – до

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

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

Галогенізовані вуглеводні

Ізофлуран (Isofluran)

Фармакотерапевтична група - засоби для інгаляційного наркозу

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

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

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

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: пригнічення дихання, гіпотензія, аритмія; у післяопераційний період - тремтіння, нудота, блювання, непрохідність кишечника; тимчасове збільшення кількості лейкоцитів, навіть за відсутності хірургічного стресу; посилення дії всіх міорелаксантів, при цьому найбільше цей ефект виявляється щодо недеполяризуючих міорелаксантів; збіль-

шення концентрації ферментів печінки і у поодиноких випадках - фатальний некроз печінки; тимчасове підвищення тиску спинномозкової рідини, яке повністю усувається шляхом гіпервентиляції; при збільшенні глибини наркозу, вираженість гіпотензії та пригнічення дихання підвищується; у хворих, яким проводили кюретаж матки, - збільшення крововтрати порівняно із застосуванням галотану.

Азоту оксид

Азоту закис (Dinitrogen oxide)

Фармакотерапевтична група - засіб для загальної анестезії.

Основна фармакотерапевтична дія: наркозний засіб.

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

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

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

Неінгаляційні анестетики

Барбітурати

Тіопентал натрію (Thiopental sodium)*

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

Основна фармакотерапевтична дія: виявляє протисудомну активність, сприяє міорелаксації, пригнічуючи полісинаптичні рефлек-

си, та сповільнює проведення по вставнимим нейронами спинного мозку; виявляє снодійну дію, яка проявляється у прискоренні процесу засинання та зміненням структури сну; пригнічує дихальний центр та зменшує його чутливість до вуглекислого газу.

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

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

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

Інші неінгаляційні анестетики

Кетамін (Ketamine)

Фармакотерапевтична група - засоби для неінгаляційного наркозу.

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

Показання для застосування ЛЗ: як монотерапія для проведення коротких діагностичних або терапевтичних втручань у дітей та в деяких особливих випадках у дорослих; для введення в наркоз та його підтримання в комбінації з іншими препаратами, особливо з бензодіазепінами, препарат призначають у зменшеній дозі; спеціальні показання (самостійно або в комбінації з іншим препаратом): болісні процедури (наприклад, заміна пов'язки у хворого з опіками); нейродіагностичні процедури (наприклад, пневмоенцефалографія, вентрикулографія, мієлографія); ендоскопія; деякі процедури

на органі зору; хірургічні втручання в ділянці шиї та ротової порожнини; отоларингологічні втручання; гінекологічні екстраперитонеальні втручання; втручання в акушерстві, введення в наркоз для операції кесаревого розтину; втручання в ортопедії та травматології; у зв'язку з особливостями дії кетаміну на серце та кровообіг: проведення наркозу у хворих в шоківому стані, з гіпотензією; проведення наркозу хворим, у яких перевага надається в/м введенню препарату (наприклад, у дітей).

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

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: серцево-судинна система - короткочасне підвищення АТ та ЧСС (максимум підвищення АТ (20-25%) спостерігається через декілька хв після в/в введення препарату, але через 15 хв АТ повертається до початкових значень); кардіостимулюючій дії кетаміну можна запобігти попереднім в/в введенням діазепаму в дозі 0,2-0,25 мг/кг маси тіла; брадикардія, гіпотензія, аритмія; дихальна система - при швидкому введенні або при передозуванні часто спостерігали пригнічення або зупинку дихання, ларингоспазм; зір - диплопія, ністагм, помірне підвищення внутрішньоочного тиску; нервова система - підвищення тону скелетних м'язів часто може викликати тонічні та клонічні рухи, які не вказують на зменшення глибини наркозу, тому не потребують введення додаткової дози препарату, у період повернення до свідомості - яскраві сни, зорові галюцинації, емоційні порушення, делірій, психомоторне збудження, відчуття зняковіння (явища спостерігаються рідше у хворих молодших 15 років і старших 65 років); ШКТ - втрата апетиту, нудота, блювання, слинотеча; інше - на місці уколу відзначається біль, висип, транзиторна еритема та/або короподібний висип, анафілактоїдна реакція; при повторному застосуванні протягом короткого періоду, особливо у маленьких

дітей, відзначена толерантність до препарату, в таких випадках бажаного ефекту можна досягти відповідним підвищенням дози.

Пропофол (Propofol)

Фармакотерапевтична група - засоби для неінгаляційного наркозу.

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

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

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

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: імунна система – анафілактичний шок, анафілактична реакція, реакція гіперчутливості; метаболічні та аліментарні розлади – гіперліпемія, метаболічний ацидоз, гіперкаліємія; психічні розлади - ейфорія, сексуальні ілюзії; ЦНС - мимовільні рухи, неспокій, головний біль, судоми, запаморочення, зниження свідомості; серцево-судинна система – гіпотензія, аритмія, брадикардія, нодальна тахікардія (у дітей), зниження серцевого викиду, гіпертензія (у дітей), припливи жару, асистолія, серцева недостатність, набряк легень; дихальна система - апное (транзиторне), респіраторний ацидоз, кашель, гіпервентиляція; ШКТ - нудота, блювання, гикавка, панкреатит; шкіра та підшкірна клітковина - висипи, свербіж (у дітей); кістково-м'язова система - м'язові судоми, рабдоміоліз; нирки та сечовивідні шляхи – хроматурія; загальні - біль, печіння в місці ін'єкції, тромбоз, флебіт у місці ін'єкції, лихоманка, гарячка, відчуття холоду.

Напрію оксибутирам (Natrii oxybutyras)

Фармакотерапевтична група - засоби для загальної анестезії.

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

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

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

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

Мідазолам (Midazolam)

Фармакотерапевтична група - снодійні та седативні препарати.
Похідні бензодіазепіну.

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

Показання для застосування ЛЗ: для премедикації, у тому числі при проведенні короткотермінових маніпуляцій та під час хірургічних втручань, для введення в анестезію та її підтримки, седатії під час інтенсивної терапії; у складі комплексної протисудомної тера-

пії, а також в інших випадках, коли необхідне призначення препаратів короткого терміну дії з групи бензодіазепінів.

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

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

2. Місцевоанестезуючі препарати

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

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

Засоби для місцевої анестезії (місцеві анестетики)

Етери амінобензойної кислоти

Прокаїн (Procaine), торгова назва – новокаїн.

Фармакотерапевтична група - препарати для місцевої анестезії.

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

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

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

Аміди

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

Фармакотерапевтична група - місцевоанестезуючі препарати

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

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

Спосіб застосування та дози ЛЗ: для адекватної анестезії потрібно застосовувати найменшу необхідну дозу, тривалість анестезії залежить від дози; для дорослих при оперативних втручаннях в урології рекомендовано 7,5 – 15 мг (5,0 мг/мл - 1,5 – 3 мл), початок дії – 5-8 хв, тривалість 2-3 год; при оперативних втручаннях на черевній порожнині (включаючи Цезарів розтин) та на нижніх кінцівках, включаючи операції на стегні, рекомендовано 10 - 20 мг (5,0 мг/мл

– 2-4 мл), початок дії – 5-8 хв, тривалість 1,5 - 3 год; дозу слід зменшувати у пацієнтів похилого віку та у пацієток на пізніх стадіях вагітності.

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

Комбіновані препарати

Артикаїн + епінефрин (Articain + epinephrine)

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

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

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

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

Примакаїн адреналін, р-н для ін'єкцій, 1/100 000 по 1,7 мл у картриджах; 1 картридж 1/100 000 містить артикаїну 60,277 мг (у формі артикаїну гідрохлориду) та адреналіну (епінефрину) 0,017 мг (у формі адреналіну тартрату); виробництва PRODUITS DENTAIRE PIERRE ROLLAND, Франція

Септанест з адреналіном 1/100000, р-н для ін'єкцій по 1,7 мл у картри-

джах; 1 мл р-ну містить артикаїну - 40.0 мг, адреналіну - 10.0 мкг, виробництва Septodont, Франція

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

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

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

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

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

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

Анальгетичні засоби

1. Опіюди

Природні алкалоїди опію

Морфін (Morphine)

Комбіновані препарати

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

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

Інші опіюди

Трамадол (Tramadol)

Фармакотерапевтична група - опіоїди.

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

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

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

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

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

2. Похідні фенілпіперидину

Фентаніл (Fentanyl)

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

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

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

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

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

Тримеперидин (Trimeperidine)

Фармакотерапевтична група - анальгетики-опіоїди.

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

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

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

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

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

3. Похідні орипавіну

Бупренорфін (Buprenorphine)

Фармакотерапевтична група - Наркотичні анальгетики.

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

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

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

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

4. Похідні морфінану

Буторфанол (Butorphanol)

Фармакотерапевтична група - наркотичні анальгетики

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

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

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

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

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

Налбуфін (Nalbuphine)

Фармакотерапевтична група - Наркотичні анальгетики

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

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

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

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

5. Похідні піразолону

Метамізол натрію (Metamizole sodium)

Фармакотерапевтична група - анагетика та антипіретики .

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

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

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

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

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

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

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

Торгова назва: Анальгін

Комбіновані препарати

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Седалгін-нео®, табл.; 1 табл. містить парацетамолу - 300.0 мг, натрію метамізолу - 150.0 мг, кофеїну - 50.0 мг, фенобарбіталу - 15.0 мг, кодеїну фосфату - 10.0 мг; виробництва Balkanpharma-Dupnitsa AD, Болгарія
Метамізол натрій + пітофенон + фенпівериній (Metamizole sodium + pitophenone + fempiverinium)

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

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

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

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

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

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

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

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

фенпіверину броміду - 0.1 мг, пітофенону гідрохлориду - 5.0 мг; виробництва Balkanpharma-Dupnitsa AD, Болгарія

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

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

III. Самостійна робота

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

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

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

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 (Faringin)	Як ацетилсаліцилова кислота	Як ацетилсаліцилова кислота	150 мг через 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	Біль; ревматоїд-	Диспепсія, нудота,	30–60 мг через

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

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

Завдання 2. Поясніть взаємодію нестероїдних протизапальних засобів з:

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

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

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

Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування глюкокортикоїдів.

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

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

Таблиця 3. Активність глюкокортикоїдів у людини.

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

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

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

Таблиця 4. Взаємодія глюкокортикоїдів з іншими ліками.

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

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

Завдання 6. Заповнить таблицю:

Знеболюючі засоби	Препарати	Побічні дії
Місцеві анестетики		
Наркотичні аналгетики		
Ненаркотичні аналгетики		
Інгаляційні засоби для наркозу		
Внутрішньовенні засоби для наркозу		

IV. Навчальні задачі

Завдання 1. Хвору, 40 років, непокоїть біль у суглобах пальців рук, колінних і променево-зап'ястковому суглобах, скутість до обіду, підвищення температури тіла. Нижче правого колінного суглоба визначається невеличкий еластичний вузлик. Аналіз крові: Ер. – $2,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$; Нб – 97 г/л; Лей.- $9,9 \cdot 10^9/\text{л}$. Сечова кислота – 0,38 ммоль/л; сіалові кислоти – 0,26 Од. Реакція Ваалера-

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

Завдання 2. На курорті перед початком бальнеотерапії (сірково-дневні ванни) лікар оглянув хворого на подагру в фазі ремісії. Які препарати слід додатково призначити для профілактики загострення в перші дні лікування? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 3. Хвора страждає на суглобову форму ревматоїдного артрити швидко прогресуючого перебігу. Рентгенологічно підтверджено наявність крайових узур. Лікування якими “базисними” препаратами є найдоцільнішим? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 4. У стаціонар поступила хвора, 22 років, з вовчаковим кризом, високою лабораторно-клінічною активністю, температурою тіла 38,5°C. Яке лікування даної хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

д) внутрішньовенне введення анестетика.

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

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

V. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. Найбільш поширеним методом знеболювання на амбулаторному стоматологічному прийомі є:

- а) загальне знеболювання (наркоз);
- б) місцева анестезія;
- в) нейролептаналгезія;
- г) внутрішньовенний наркоз;
- д) призначення ненаркотичних аналгетиків.

Тест 2. Вкажіть на найбільш типові побічні ефекти, що реєструються при курсовому застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ):

- а) порушення згортання крові, виразки на слизовій оболонці шлунку, пригнічення кровотворення, бронхоспазм, ураження нирок;
- б) дисбактеріоз, жовтянка, кровотеча, біль у шлунку;
- в) пригнічення імунітету, кровотворення, ураження печінки;
- г) головний біль, судоми, біль у суглобах, кровотеча, виразки у шлунку;
- д) бронхоспазм, лейкопенія, ураження нирок.

Тест 3. Перед екстракцією зуба хворому ввели місцевоанестезуючий препарат з групи заміщених амідів. Виберіть препарат.

А. Новокаїн

- В. Анестезін
- С. Лідокаїн
- Д. Дікаїн
- Е. Танін

Тест 4. Чому новокаїн не використовують для термінальної анестезії?

- А. Не надає обволікаючої дії
- У. Погано проникає через непошкоджену слизову оболонку і шкіру
- С. Бистра всмоктується і пригноблює ЦНС
- Д. Визиває роздратування слизової оболонки
- Е. Активує М-холінорецептори і викликає слинотечу

Тест 5. Вкажіть механізм дії місцевоанестезуючих лікарських засобів

- А. З білками тканин утворюють альбумінати
- В. Блокує М-холінорецептори
- С. Пригнічує неспецифічні активуючі системи ЦНС
- Д. Блокує альфа-адренорецептори
- Е. Блокують натрієві канали.

Тест 6. При дії місцевих анестетиків на нервові волокна:

- А. Змінюється провідність мембрани переважно для іонів кальцію
- В. Змінюється провідність мембрани переважно для іонів калію
- С. Знижується проникність мембрани для іонів натрію і калію, що призводить до неможливості утворення потенціалу дії.
- Д. Суттєво змінюється величина потенціалу спокою
- Е. Стабілізується інактивованій стан потенціалзалежних каналів

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6
Відповідь	Б	А	С	В	Е	С

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Яке ускладнення зустрічається при лікуванні препаратами ацетилсаліцилової кислоти?

- А. Гіпоглікемія
- В. Закрепи
- С. Тромбоцитоз

- D. Поліфагія
- E. Розвиток бронхоспазму

Тест 2. Яке ускладнення зустрічається при глюкокортикоїдній терапії?

- A. Гіперглікемія
- B. Тромбоцитопенія
- C. Посивіння волосся
- D. Виразка шлунковокишкового тракту
- E. Гіпотензія

Тест 4. При введенні хворому з метою проведення провідникової анестезії засобу, який використовується в хірургічній стоматології, виникли симптоми отруєння: збудження ЦНС з подальшим паралічем, гостра серцево-судинна недостатність (колапс), в патогенезі якої має значення сенсibiliзація до даного препарату. Виникли також алергічні реакції (свербіння, набряклість, еритема). Визначите препарат.

- A. Дитилін.
- У. Новокаїн
- C. Тіопентал-натрію
- Д. Тубокурарін
- E. Ардуан

Тест 5. Вкажіть засіб, який застосовується для всіх видів анестезії.

- A. Лідокаїн
- B. Анестезін
- C. Дікаїн
- Д. Трімекаїн
- E. Новокаїн

Тест 6. До стоматолога звернувся хворий зі скаргами на біль, відчуття паління в яснах від гарячого, кислого, солоного, солодкого, кровоточивість ясен під час їди і чищення зубів. Об'єктивно: слизова оболонка ясен червона, набрякла, кровоточить при натисканні, ясенні сосочки закруглені. Д-з: гострий катаральний гінгівіт. Виберіть препарат з терпким механізмом дії.

- A. Галаськорбін
- B. Хлоргексидін
- C. Натрію гідрокарбонат

- Д. Відвар кори дуба
- Е. Цитраль.

Тест 7. У пацієнта під час проведення провідникової анестезії лідокаїном розвинувся анафілактичний шок. Який з перерахованих є препаратом вибору?

- А. Норадреналіну гідрохлорид
- В. Кордіамін
- С. Дімедрол
- Д. Атропіну сульфат
- Е. Адреналіну гідрохлорид

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7
Відповідь	Е	А	С	В	А	Д	Е

Тема 6
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ПРОТИАЛЕРГІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.

I. Теоретичні питання

1. Антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
2. Стабілізатори мембран тучних клітин: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

II. Теоретичний матеріал

2.1. Антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів

Антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів – група ліків, дія яких обумовлена їх взаємодією з рецепторами гістаміну на клітинах різних тканин. Антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів блокують їх по принципу конкуренції з гістаміном. Дія антагоністів є зворотною і виявляється блокадою таких ефектів гістаміну, як скоротливість гладеньких м'язів кишкового тракту, бронхів та ін. Ці препарати не пригнічують секрецію соляної кислоти в шлунку, яка стимулюється гістаміном, не змінюють тонус матки.

Більшість антагоністів H_1 -гістамінових рецепторів I покоління крім гістамінових, впливають і на інші рецептори:

- блокада H_1 -гістамінових рецепторів і пригнічення дії гістаміну;
- блокада холінергічних мускарінових рецепторів (зменшення екзокринної секреції, підвищення в'язкості секретів);
- блокада центральних холінергічних рецепторів (седативна, снодійна дія);
- підвищення дії депресантів ЦНС;
- посилення ефектів катехоламінів (коливання АД);
- місцево анестезуюча дія.

Деякі ліки мають антисеротонінову (піперидини) і антидопамінову (фенотіазіни) активність. Фенотіазінові препарати можуть блокувати 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 хінідиноподібна дія;
- побічні ефекти не дозволяють досягати високих концентрацій в крові, достатніх для повної блокади H_1 -гістамінових рецепторів;
- необхідність зміни антагоністів H_1 -гістамінових рецепторів різних груп кожні 2-3 тижня внаслідок розвитку тахіфілаксії.

Антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів мають переваги у наступних випадках:

- гострі алергічні реакції (кропивниця, набряк Квінке) при необхідності парентерального введення ліків;
- дерматози (атопічний дерматит, екзема, хронічна рецидивуюча кропивниця) при необхідності додаткового седативного ефекту;
- передмедикація перед діагностичними і хірургічними втручаннями для попередження вивільнення гістаміну неалергічного генезу;
- холінергічна кропивниця.

Антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів II покоління мають високу конгруентність до H_1 -рецепторів, тому в терапевтичних дозах не впливають на інші медіатори (ацетилхолін, катехоламіни, дофамін) внаслідок чого не виявляють побічні дії, характерні для препаратів I покоління.

Антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів II покоління мають наступні переваги:

- висока специфічність до H_1 -рецепторів;

- швидкий початок дії;
- велика тривалість терапевтичного ефекту;
- відсутність блокади інших типів рецепторів;
- відсутність проникнення через гематоенцефалічний бар'єр в терапевтичних дозах;
- відсутність залежності швидкості всмоктування від їжі (крім астемізолу).

2.2. Стабілізатори мембран тучних клітин

Стабілізатори мембран тучних клітин широко застосовуються при лікуванні хворих на бронхіальну астму, алергічний риніт. До групи стабілізаторів мембран тучних клітин відносять кетотифен і похідні кромона – кромогіцієва кислота та недокроміл.

Механізми дії стабілізаторів мембран тучних клітин обумовлені гальмуванням вивільнення з тучних клітин та інших клітин запалення медіаторів алергії – гістаміна та інших біологічно активних речовин. Кетотифен і кромони опосередковано гальмують вхід у клітину необхідних для де грануляції іонів кальцію завдяки блоку провідності мембранах каналів для іонів хлору, а також пригнічують фосфодіестеразу і процес окислювального фосфорилування.

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

Антагоністи лейкотриєнових рецепторів

Антагоністи лейкотриєнових рецепторів (зафірлукаст, монтелукаст) блокують цистеїнілові рецептори І типу, зилеутон пригнічує активність 5-липооксигенази. Ці ліки попереджують або пригнічують дію лейкотриєнів, а саме спазм гладеньких м'язів бронхів, гіперсекрецію слизи, гальмування мукоцільярного транспорту, хемотаксис еозинофілів, гіперреактивність бронхів. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів мають протизапальну дію, пригнічують клітинні та позаклітинні компоненти запалення в бронхах. Терапевтичний ефект монтелукаста досягається після першої дози і підтримується на протязі 24 годин. Терапевтичний ефект зафірлукаста починається на протязі перших днів прийому препарату 2 рази на добу.

II. Самостійна робота

Завдання 1. Ознайомтесь з таблицею 1, призначте кромони для:

- 1) попередження бронхоспазму при бронхіальній астмі;
- 2) алергічного кон'юнктивіту.

Завдання 2. Ознайомтесь з таблицею 2, призначте блокатори гістамінових рецепторів для:

- 1) лікування алергічного риніту;
- 2) лікування уртикарного висипу;
- 3) лікування сверблячки;
- 4) седації;
- 5) анестезії;
- 6) боротьби з нудотою та блювотою, що пов'язані з анестезією та хірургічним втручанням.

Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування кромонів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Кромолін (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 кожен 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, уртикарний 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, седативна дія, 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, седация до і після операції	Загальмованість, дезорієнтація, запаморочення, слабкість, погіршення зору, сухість в роті	Алергія, нудота, блювота: 12.5—25 мг перорально, 25 мг внутрим'язово, внутрішньовенно; оперативним втручанням: 50 мг внутрим'язово або перорально
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 кожную 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, саливація	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 брон-	Головний біль, запаморочення, диспеп-	Дорослі та діти більше 15 років:

	хіальної астми у дорослих і дітей старше 2 років	сія, гастроентерит, кашель, абдомінальний біль, слабкість	10 мг перорально перед сном; діти 2-14 років: 1 5-мг кожен день перед сном
Зафірлукаст (Accolate)	Профілактика і лікування бронхіальної астми у дорослих і дітей старше 12 років	Головний біль, запаморочення, нудота, діарея, абдомінальний біль, блювота, астения, міалгія, лихоманка, підйом АЛТ	20 мг два рази на добу перорально

Завдання 4. Пояснить взаємодії:

- 1) зафірлукаста з ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, теофіліном, еритроміцином;
- 2) монтелукаста з ацетилсаліциловою кислотою і НПЗЗ.

Завдання 5. Ознайомтесь з таблицею 4, призначте інгібітори лейкотриєнів для:

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

Таблиця 4. Застосування, побічні ефекти та дозування інгібіторів лейкотриєнів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Зілеутон (Zyflo)	Профілактика і лікування бронхіальної астми у дорослих і дітей старше 12 років	Диспепсія, нудота, головний біль, біль, абдомінальний біль, астения, міалгія, підйом АЛТ	600 мг 4 рази/добу перорально

Завдання 6. Пояснить взаємодії зілеутону з пропранололом, теофіліном, варфарином.

III. Навчальні задачі

Задача 1. Чоловіку 33 років під місцевою анестезією (1мл 2% розчину лідокаїну) проведена екстракція зуба. Через 7 хв після знеболення хворий почав скаржитись на нестачу повітря, запаморочення, відчуття стиснення в грудній клітці. Шкіра та слизові бліді, частота дихання – 32 за хвилину, АТ – 60/20 мм рт.ст., пульс – 112 за хвилину Чим зумовлено погіршення стану

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

Задача 2. Хвора 28 років скаржиться на поширену висипку на шкірі, яка супроводжується нестерпним свербіжем. Висипка з'явилася на другий день після щеплення протигрипозною вакциною. Об'єктивно: Загальний стан задовільний. На шкірі обличчя, тулуба, верхніх та нижніх кінцівок – поширена уртикарна висипка, місцями зливного характеру. Пухирі рожево-червоного кольору, підвищуються над рівнем шкіри, центральна частина окремих елементів – білувато-матового відтінку. Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 3. У хворої після введення протиправцевої сироватки через декілька хвилин з'явилась різка кволість, запаморочення, серцебиття, задишка. Пізніше втратив свідомість Об'єктивно: виражені блідість шкіри та слизових, пітливість, пульс 110 за хвилину, АТ 60/40 мм рт.ст. Яка причина погіршення стану хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 4. Медична сестра скаржиться на появу висипки на відкритих ділянках рук, свербіж, гіперемію, сухість шкіри, що виникає через день після контакту з вітамінами групи В. Який вірогідний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 5. Хвора скаржиться на висипку на шкірі, яка з'явилась 2 дні назад після вживання цитрусових. Висипка зникає, але потім з'являється знову. Супроводжується свербіжем, підвищенням температури тіла до 37,6°C. На тулубі та верхніх кінцівках спостерігається рожева уртикарна висипка, яка місцями зливається. Яке захворювання можна запідозрити у хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 6. Пацієнт, 38 років, хворіє на бронхіальну астму близько 5 років. Напади ядухи легкі, знімаються таблеткою еуфіліну або двома вдихами дозованого симпатоміметика. Щоночі між 4-ю і 5-ю годиною виникає утруднення дихання, яке знімається дозованим симпатоміметиком. Який бронхолітик доцільно рекомендувати?

ндувати хворому перед сном для запобігання нічних симптомів з врахуванням побічних дій?

Задача 7. У чоловіка, 27 років, що хворіє на поліноз, 2 роки тому з'явилися напади експіраторної задишки. Приймає тайлед 4 рази на добу. Під час нападів задишки, що виникають 3-4 рази на тиждень, додатково вживає сальбутамол. Який оптимальний варіант подальшого лікування хворого? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 8. Жінка, 45 років, хворіє на бронхіальну астму 20 років. В даний період напади виникають 2 – 3 рази на тиждень, вживає інтал, вентолін за потребою. Яка тактика поведінки хворої найбільш доцільна, якщо виник нічний напад? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 9. Чоловік, 32 років, скаржиться на напад ядухи, який триває 48 годин, кашель з утрудненим відродженням харкотиння. Хворіє на бронхіальну астму протягом 5 років, приймав глюкокортикостероїди, користувався інгаляторами. Положення тіла напівсидячи, дифузний ціаноз. пульс – 110 за хвилину, АТ – 110/70 мм рт.ст. Тони серця ослаблені, акцент II тону над легеневою артерією. Над легенями коробковий звук, вислуховуються сухі свистячі хрипи. У крові: еозінофіли – 18 %. Який оптимальний варіант подальшого лікування хворого? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 10. Хвору, 60 років, доставлено з діагнозом: укус оси, анафілактичний шок. Який оптимальний варіант подальшого лікування хворого? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

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 ?

- А. Дексометазон
- В. Дімедрол
- С. Еуфілін
- Д. Строфантин
- Е. 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, РS 115 за 1 хв., ниткоподібний, АТ 80/30 мм рт.ст. Який з препаратів необхідно ввести в першу чергу ?

- А. Атропін
- В. Допамін
- С. Мезатон
- Д. Преднізолон
- Е. 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?

- А. Гідрокарбонат натрію в/в
- В. Гідрокортизон в/в
- С. Дімедрол в/м
- Д. Допамін в/в
- Е. Еуфілін в/в

Тест 4. При проведенні скарифікаційного тесту із сумішшю пилоквих 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'явилися 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 гіпотіреοїдної недостатності. Була призначена замісна терапія. Препарати приймала нерегулярно, в результаті чого трапилась гіпотіреοїдна 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

- В. Глюкокортикоїди
- С. Інсулін
- Д. Розчин 40% глюкози
- Е. 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°C, 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?

- А. Антибіотики парентерально, фізрозчин в/в
- В. Гідрокортизон в/в, фізрозчин в/в
- С. Ревізія черевної порожнини, антибіотики парентерально
- Д. Седативні, антибіотики парентерально
- Е. Седативні, глюкокортикостероїди в/в

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

- А. 2500 - 5000
- В. 5000 - 10000
- С. 10000 - 20000
- Д. 20000 - 40000

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

- А. 2500 - 5000
- В. 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 гемо-рагічного 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 B12
- B. Великі дози вітаміну B6
- 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

Тема 7

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИ-ГІПЕРТЕНЗИВНИХ 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 ангіотензину 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.

II. Теоретичний матеріал

2.1. Загальні принципи лікування артеріальної гіпертензії.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – стан, при якому систолічний артеріальний тиск (АТ) складає 140 мм рт.ст. і вище і/або діастолічний АТ 90 мм рт.ст. і вище за тієї умови, що цього значення набуто 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 (бетаксоллол, метопролол, пропранолол)
- антагоністи кальцію (амлодипін, дилтіазем);
- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприл, еналаприл, лізиноприл);
- антагоністи рецепторів ангіотензина II (ірбесартан, лоза-

ртан, and valsartan);

- діуретики (фуросемід, гідрохлортіазид).

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

- препарати центральної дії;
- симпатолітики;
- α -адреноблокатори;
- гангліоблокатори (бензогексоній);
- вазоділататори (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 юкстагломерулярному 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 тону судин;
- зменшення вироблення адреналіну.

Ці та інші ефекти приводять до пониження рівня АТ.

Блокуючи ангіотензинові рецептори перешкоджають взаємодії ангіотензину II з ними, що приводить до зниження його ефектів:

- зменшення вироблення альдостерону;
- зменшення тону судин;
- зменшення вироблення адреналіну.

Це приводить до пониження рівня АТ.

2.4. Застосування антигіпертензивних препаратів

Антигіпертензивні ліки застосовуються при лікуванні артеріальної гіпертензії, легеневої гіпертензії, портальної гіпертензії та інших станах. При недостатній ефективності монотерапії призначається комбінована терапія, що включає два і більше антигіпертензивних засоба. Деякі антигіпертензивні ліки застосовуються тільки при гіпертонічних кризах при неефективності інших ліків (бензогексоній).

2.5. Побічні ефекти антигіпертензивних препаратів

До найбільш частих побічних ефектів антигіпертензивних ліків відноситься ортостатична гіпотензія, особливо на ранніх етапах лікування. Ця реакція зменшується при поступовій зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне. Може виникати рефлекторна тахікардія (ніфедипін), брадікардія (метапролол), уповільнення провідності в АВ-вузлі (β-адреноблокатори, верапаміл), кашель (інгібітори АПФ), гіпокаліємія (гідрохлортіазид), еректильна дисфункція (неселективні β-адреноблокатори, тіазидні діуретики), бронхоспазм (неселективні β-адреноблокатори) та інші.

2.6. Протипоказання ефекти антигіпертензивних препаратів

Антигіпертензивні ліки протипоказані при відомій гіперчутливості до них. Інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II протипоказані в другому та третьому триместрах вагітності, так як можуть негативно впливати на плід та стати причиною його смерті. Тіазидні діуретики 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 призначенні. Багато ліків можуть зменшувати ефективність антигіпертензивних препаратів (антидепресанти, інгібітори MAO, блокатори H₁-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 ангіотензину 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) гіпертензії;
- 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, сонливість, слабкість, 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; Дисфункція лівого шлуночка: 6.25—150 мг/добу перорально 3 рази/добу; діабетична нефропатія: 25 мг перорально 3 рази/добу
Еналаприл	Гіпертензія, асимптоматична дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність	Головний біль, запаморочення, Слабкість, нудота, діарея, зниження гематокриту і гемоглобінн, кашель	АГ: 5—40 мг/добу перорально в одній або двох дозах; 0.625—1.25 мг через кожні 6 годин внутрішньовенно; 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, по-	7.5—30 мг перорально в одній або двох дозах

		червоніння обличчя, запаморочення	
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-зберігаючі діуретики, препарати калію	Гіперкаліємія

Завдання 7. Ознайомтесь з таблицею 6 і призначте лікування пацієнту з гіпертонічним кризом:

Таблиця 6. Ліки, що застосовуються при гіпертонічному кризі.

Ліки	Шлях вве-	Початкова доза	Час дії
------	-----------	----------------	---------

	дення		По- ча- ток	Пік	Три- ва- лість
Нітрогліцерин (Perlinganit)	Внутрішньо- венна інфузія	5 мкг/хв	1–5 хв	2–6 хв	3–10 хв
Есмолол	Внутрішньо- венна 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	Внутрішньо- венно	1.25 мг через кож- ні 6 годин	10– 15 хв	3–4 год	6–24 год
Лабеталол	Внутрішньо- венно	20–80 мг кожні 10 хвилин до 300 мг	5 хв	20– 30 хв	3–6 год

Завдання 8. Ознайомтесь з таблицею 7 і проаналізуйте показання і протипоказання антигіпертензивних ліків:

Таблиця 7. Показання і протипоказання антигіпертензивних ліків.

Ліки	Показання		Протипоказання	
	Абсолютні	Відносні	Абсолютні	Відносні
Діуретики	ХСН у пацієнтів похилого віку, систолічна гіпертензія	Цукровий діабет	Подагра	Сексуально активні чоловіки, дисліпідемія
β-Блокатори	Стенокардія, після інфаркту міокарда, тахіаритмія	ХСН, вагітність, цукровий діабет	Бронхіальна астма, ХОЗЛ, АВ-блокада II-III ст.	Спортсмени і фізично активні пацієнти, обструктивні захворювання судин нижніх кінцівок, дисліпідемія
Інгібітори АПФ	ХСН, дисфункція лівого шлуночка, після інфаркту мі-		Вагітність, гіперкаліємія, білаторальний стеноз ниркових артерій	

	окарда, діабетична нефропатія			
Антагоністи кальцію	ХСН у пацієнтів похилого віку, систолічна гіпертензія	Обструктивні захворювання судин нижніх кінцівок	АV-блокада (для верапамілу)	Застійна серцева недостатність
Антагоністи рецепторів ангіотензину 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 кардіоваскулярні 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

Дослідження	Кількість пацієнтів і їх характеристика / тривалість дослідження / дизайн дослідження	Висновки
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 досягненні 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 артеріальною гіпертензією, діуретики, як препарати першої лінії, зменшували захворюваність і смертність краще, ніж β -адреноблокатори
НОРЕ, 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, інсульту у пацієнтів високого ризику
LIFE, 2002	9193, вік 55–80 років, з гіпертонічною хворобою і гіпертрофією лівого шлуночка / 4 роки / лозартан або атенолол	Лозартан краще знижував кардіоваскулярну захворюваність і смертність ніж атенолол при схожому зниженні АТ
ALLHAT, 2002	42419 пацієнти високого ризику з артеріальною гіпертензією, вік ≥ 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
----------------------------	--------------	------

Фармакологічні групи ліків	Механізм дії	Ліки
Діуретики Бета-адреноблокатори Антагоністи кальцію Інгібітори АПФ Антагоністи рецепторів ангіотензину 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 при-	Лихоманка, висип, гематологічні зміни, парестезія, кристалурія, гематурія, ацидоз, уртикарний 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

	йому ліків, епі- лепсія		мг/добу перорально
--	----------------------------	--	--------------------

Завдання 13. Ознайомтесь з таблицею 12 і проаналізуйте взаємодії інгібіторів карбоангідази.

Таблиця 5. Взаємодії інгібіторів карбоангідази.

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,	ХСН: 10–20 мг/добу перорально, внутрішньовенно; ниркова недостатність: 20 мг/добу перораль-

		сонливість	но, внутрішньо- венно; цироз, гіпе- ртензія: 5–10 мг/добу перораль- но, внутрішньо- венно
--	--	------------	--

Завдання 15. Ознайомтесь з таблицею 14 і проаналізуйте взаємодії петльових діуретиків.

Таблиця 14. Взаємодії осмотичних діуретиків.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Петльові діуретики	Етиловий спирт, нітрати, інші антигіпертензивні ліки	Додаткові гіпотензивні ефекти
	Антикоагулянти або тромболітики	Підвищення ефекту антикоагулянтів і тромболітиків
	Аритмія, що індукована серцевими глікозидами	Підвищення ризику глікозидної інтоксикації
	Аміноглікозиди	Підвищення ризику ототоксичності
	НПЗЗ	Може знизитися ефект петльових діуретиків
Фуросемід	Пропранолол	Може підвищитися концентрація пропранололу в плазмі
	Препарати літію	Підвищення ризику розвитку токсичності препаратів літію
	Фенітоїн	Зниження діуретичного ефекту фуросеміду

Завдання 16. Ознайомтесь з таблицею 15 і проаналізуйте призначення осмотичних діуретиків:

- зниження внутрішньоочного тиску;
- зниження внутрішньокраніального тиску.

Таблиця 15. Застосування, побічні ефекти та дозування осмотичних діуретиків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Манітол	Гостра ниркова недостатність, зниження внутрішньо-	Набряк, , затримка сечі, головний біль, дисбаланс рідини та	50–200 г/добу внутрішньовенно; зниження внутрі-

	очного тиску, набряк мозоку	електролітів, діарея, погіршення зору, нудота, блювота,	шньоочного 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, гіне-	До 400 мг/добу перорально

		комастія	
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)	АГ, ХСН	Як гідрохлортіазид	Гіпертензія: 2.5–

retard)			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 гіперчутливості до алопуринолу
	Анестетики	Може посилитися ефект анестетиків
	Антикоагулянти	Може ослабитися ефект антикоагулянтів
	Антидіабетичні ліки	Гіперглікемія
	Петльові діуретики	Сінергічний ефект, що супроводжується значним діурезом і 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. – $4,1 \cdot 10^{12}/л$, Нb-120 г/л, КП-0,94, Лей. - 5,1 г/л, Тр. – 50 Г/л, ШОЕ – 9 мм/год. Призначення яких препаратів повинно бути першочерговим при цьому стані? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 2. В приймальне відділення лікарні бригада ШМД доставила жінку 44 років. Об'єктивно: стан важкий, шкірні покриви бліді, Т-38,4°C, некротична ангіна, розлита болючість живота, пульс – 104 за хвилину АТ - 90/60 мм рт.ст. Аналіз крові – анемія, різке зниження гранулоцитів. Відомо, що тривалий час жінка хворіє на ревматоїдний артрит. Який з препаратів необхідно призначати в першу чергу? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 3. Хворий 65 років скаржиться на слабкість, втомлюваність, біль у кістках; температура тіла $37,4^{\circ}\text{C}$; при пальпації відмічається збільшення периферичних лімфатичних вузлів, печінки та селезінки. В периферичній крові: еритроцити – $3,25 \cdot 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобін – 90 г/л, сегментоядерні гранулоцити – 3%, лімфоцити – 97%. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 4. Хвора Г., 32 років, скаржиться на підвищення температури тіла до $38,5^{\circ}\text{C}$, загальну слабкість, біль в кістках, збільшення селезінки. При обстеженні виявлені зміни в аналізі крові: кількість лейкоцитів – $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобін – 105 г/л, еритроцити – $3,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, тромбоцити – $520 \cdot 10^9/\text{л}$, бласти – 2%, промієлоцити – 5%, мієлоцити – 4%, метамієлоцити – 15%, сегментоядерні нейтрофіли – 32%, лімфоцити – 12%. При ультразвуковому дослідженні розміри селезінки – $25,0 \times 8,0$ см. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 5. Чоловік 64 років з гіпертонічною хворобою в анамнезі, після емоційного перенапруження відчув сильний біль голови, виникло блювання, втратив свідомість. Був госпіталізований. При огляді: шкірні покриви гіперемовані, загальний гіпергідроз, АТ 180/120 мм рт.ст., дихання типу Чейн-Стокса, опущений правий кут рота, права рука звисає "нагайкою", права стопа ротована назовні. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 6. Жінка, 54 роки, в анамнезі – інфаркт міокарда. Раптово виник різкий напад задухи, який супроводжувався кашлем з виділенням пінистого харкотиння, болем за грудиною. ЧСС 110 за хвилину АТ 190/110 мм рт.ст. Тони серця ослаблені над легеньми – kloкочуче дихання, вислуховується велика кількість вологих різнокаліберних хрипів. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 7. Жінка, 61 року, протягом 2 років приймала адельфан для лікування гіпертонічної хвороби. В останні півроку АТ залишався підвищеним, з'явилися задишка і серцебиття під час ходьби. Рік тому був виявлений цукровий діабет, хвора приймає ма-

нініл. 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 іррадіацією 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 даного 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?

- А. Адреналін
- В. Гепарин
- С. Дофамін
- Д. Полійонні розчини
- Е. Преднізолон

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

- А. Введення 4% розчину бікарбонату натрію
- В. Введення розчину Рінгера
- С. Гепарин
- Д. Гіпотензивні препарати
- Е. Салуретики

Тест 3. Після введення в/в 10 мл 2,4% розчину еуфіліну хвора раптово відчула слабкість, 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?

- А. Дибазол
- В. Діазолін
- С. Мезатон
- Д. Строфантин
- Е. Церукал

Тест 4. Хворий 47 років скаржиться на стискаючий біль в ділянці серця, загальну слабкість, 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, V₁-V₄. Який препарат слід використати для корекції АТ?

- А. Адреналін
- В. Допамін
- С. Кофеїн
- Д. Мезатон
- Е. 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?

- А. Дофамін
- В. Мезатон
- С. Адреналін
- Д. Аспірин
- Е. Нітрогліцерин

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	А	Д	С	В	А

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Хворий 31 року скаржиться на різку загальну слабкість, 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. - $2,1 \cdot 10^{12}/л$, Лей. - $7,2 \cdot 10^9/л$, ШОЕ - 24 мм/год, глюкоза – 7,9 ммоль/л. Креатинін крові – 556 мкмоль/л. Який з наведених гіпотензивних препаратів слід призначити хворому?

- А. Амлодипін
- В. Клофелін
- С. Магнію сульфат
- Д. Пропранолол
- Е. Резерпін

Тест 2. Хвора 35 років, яка страждає на симптоматичну гіпертензію, 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.

- А. Антиагреганти
- В. Антигіпертензивні
- С. Антигіпоксанти
- Д. Антикоагулянти
- Е. 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.

- А. Дексаметазон
- В. Маннітол
- С. 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, I тон над верхівкою ослаблений, акцент II тону над аортою. АТ – 180/150 мм рт.ст. На ЕКГ: синусова брадикардія, депресія сегменту ST, негативний T 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, V₂-V₆. Яка невідкладна допомога?

A. Атропін п/шкірно

B. Верапаміл в/в

C. Корглікон в/в

D. Кордарон per os

E. Нітрогліцерин 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 квалість. Під час нападу АТ підвищується до 280/180 мм рт.ст. Напади тривають до 30 хв. Останнім часом почастишали. За даними УЗД визначається об'ємне утворення правого наднирника. 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 ціанотична, дихання шумне, кривава піна з дихальних шляхів. Викликана бригада ШМД. АТ=210/120 мм рт.ст. Ps - 124 за 1 хв. T - 36,4 °C. Для невідкладної допомоги хворому в/в необхідно ввести розчин:

A. Адреналіну

B. Гангліоблокатору

C. Глюкокортикоїду

D. Манітолу

E. Поліглюкіну

Тест 12. Назвіть механізм антигіпертензивної дії еналапрілу:

A. Антагонізм з ангіотензиновими рецепторами

B. Блокування іонів кальцію в міофібрилах та розслаблення м'язів судин

С. Інгібування ангіотензинперетворюючого ферменту

Д. Блокування бета-адренорецепторів

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

А. По 500 мг 3 рази на добу

В. По 500 мг 2 рази на добу

С. По 250 мг 2 рази на добу

Д. По 250 мг 1 раз на добу

Е. По 75 мг 1 раз на день

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

А. Відмінити через тиждень

В. Відмінити через 1 місяць

С. Відмінити через 6 місяців

Д. Відмінити через 1 рік

Е. 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:

А. Триампур

В. Ніфедіпин

С. Метопролол

Д. Дігосин

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:

А. Окспренолол

В. Верапаміл

С. Талінолол

Д. Нітросорбід

Е. Ніфедіпін

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

А. Еналаприл

В. Каптоприл

С. Доксазозин

Д. Верошпірон

Е. Верапаміл

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

А. Одноразове введення

В. Лікування короткими курсами

С. Довготривале лікування

Д. Призначення перед сном

Е. Застосовуються всі методи

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

А. Нітрогліцерин

В. Нитропрусид натрію

С. Ніфедипін

Д. Дроперидол

Е. Метопролол

Тест 20. β - Адреноблокатори не визивають:

А. Зниження ЧСС

В. Посилення скорочувальної функції міокарду

С. Зменшення периферичного кровообігу

Д. Звуження бронхів

Е. Зниження кровообігу в печінці

Тест 21. Дигідропіридинова група антагоністів кальцію:

А. Пригнічує активність симпатичної нервової системи

- В. Підвищує активність симпатичної нервової системи
- С. Викликає розширення коронарних та інших артерій
- Д. Пригнічує синусовий вузол
- Е. Знижує скоротність міокарда

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

- А. Підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності
- В. Зниження рівня холестерину
- С. Підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності
- Д. Підвищення рівня тригліцеридів
- Е. Підвищення рівня фосфоліпідів

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

- А. Поліпшення мозкового кровообігу
- В. Погіршення мозкового кровообігу
- С. Погіршення кровообігу в нижніх кінцівках на тлі облітеруючого атеросклерозу
- Д. Поліпшення кровообігу в нижніх кінцівках на тлі облітеруючого атеросклерозу
- Е. Посилення портального кровообігу

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

- А. Інгібітори АПФ, антагоністи кальцію
- В. Альфа адреноміметики
- С. Інгібітори моноамінооксидази
- Д. Гідралазини і препарати центральної дії
- Е. Діуретини і бета-адреноблокатори

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

- А. Клофелін

- В. Празозин
- С. Амлодіпін
- Д. Лабеталол
- Е. Віскен

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

- А. Бета адреноблокатори
- В. Антагоністи кальцію
- С. Інгібітори ангіотензинперетворюючих ферментів
- Д. Альфа адреноблокатори
- Е. Тіазидні діуретики

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

- А. Призначення 1 раз на добу
- В. Призначення в дозі на 1/3 - 1/2 менше загальноприйнятої
- С. Призначення в дозі на 1/3 - 1/2 більше загальноприйнятої
- Д. Призначення монотерапії
- Е. Курсове лікування

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

- А. Повільне зниження АТ до рівня 140/90 мм рт.ст.
- В. Повільне зниження АТ по можливості до нормального рівня
- С. Швидке зниження АТ до рівня 160/90 мм рт.ст.
- Д. Швидке зниження АТ до нормального рівня з наступним призначенням підтримуючої дози
- Е. 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

Тема 8

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

I. Теоретичні питання

1. Антикоагулянти: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
2. Тромболітики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Антитромбоцитарні ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

II. Теоретичний матеріал

3.1. Антикоагулянти

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

Антикоагулянти прямої дії нейтралізують плазмові фактори згортання крові безпосередньо або в комплексі з ендогенними кофакторами. Деякі з них впливають тільки на один фактор згортання, інші діють на декілька. Ліки, які нейтралізують тромбін, називають інгібіторами тромбіну, або анти тромбінами. Антикоагулянти, що діють на більш ранні етапи згортання крові, зміншують утворення молекул тромбіну. На теперішній час в медичній практиці широко застосовують гепарин і в меншому ступені селективні інгібітори тромбіну прямої дії. Вони вводяться Парентерально і вибору при необхідності швидкого початку дії є препаратами.

Гепарин – це глікозаміноглікан, що секретується в секреторних гранулах мастоцитів. Після вивільнення з секреторних гранул гепарин швидко руйнується макрофагами. Антитромбін III завдяки

активації гепарином пригнічує активність тромбіну, V, VII, IX факторів і фактора Хагемана. Активує процеси фібринолізу. Пригнічує активність гіалуронідази, фосфатази, трипсина.

Крім не фракціонованого (стандартного) гепарину є фракціоновані (низькомолекулярні) гепарини, які отримують в результаті деполімерізації не фракціонованого гепарину.

Гепарин може бути причиною алергічних реакцій, кровотечі з рани, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, статевих органів.

Призначення гепарину протипоказане при підвищеній чутливості до препарату, геморагічному діатезі, дефіциті факторів згортання крові, тромбоцитопенії, виразковій хворобі, виразковому коліті, злоякісних пухлинах, геморагічному інсульті, бактеріальному ендокардиті, проведенні спиномозгової пункції.

Гепарин необхідно обережно призначати при підозрі на злоякісне новоутворення, пацієнтам зі схильністю до кровотеч.

Антикоагулянти непрямої дії порушують синтез факторів згортання крові в печінці за рахунок блокади біотрансформації вітаміна К.

3.2. Антиагреганти

Антитромбоцитарні властивості мають багато ліків. Але внаслідок недостатності потужного антиагрегантної дії далеко не всі з них можна застосовувати для профілактики і лікування серцево-судинних захворювань.

До антиагрегантів з доказанною кіничною 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, уртикарний висип, дерматит, блювота, анорексія, абдомінальні спазми, приапізм	2-10 мг/добу перорально, внутрішньовенно; доза корегується під контролем протромбінового часу (РТ) і міжнародного нормалізаційного індексу (INR)
Нефракціонований гепарин			
Гепарин	Тромбоемболія,	Геморагічний ін-	Під шкіру: 10,000–

	синдромом дісемінованого внутрішньосудинного згортання, профілактика тромбозу глибоких вен	сульт, озноб, лихоманка, уртикарний висип, місцеве подразнення, еритема, помірний біль, гематома або висип у місці ін'єкції, синці	20,000 МО у 2-3 дозах. Внутрішньовенно 5000–10,000 МО через 4–6 годин; Внутрішньовенна 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
Урокиназа	тромбоемболія легеневої артерії, лізис тромбу в коронарній артерії, промивання внутрішньовенного катетера	Кровотеча	Тромбоемболія легеневої артерії: 4400 МО/кг внутрішньовенно на протязі 10 хвилин, після - 4400 МО/кг/годину на протязі 12 годин; Лізис тромбу: 6000 МО/хвилину внутрішньовенно на протязі 2 ч

Завдання 4. Ознайомтесь з таблицею 4 і поясните взаємодії тромболітиків.

Таблиця 4. Взаємодії тромболітиків.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Тромболітики	Ацетилсаліцилова кислота, дипіридамомл, антикоагулянти	Підвищення ризику кровотечі

III. Навчальні задачі

Задача 1. У хворого з імунною тромбоцитопенією після перенесеного ГРВІ розвинулась клініко-гематологічна картина рецидиву тромбоцитопенічного стану з наявністю синячкового синдрому та кровотечі з ясен. Ан. крові: Ер. – $4,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нь – 120 г/л, КП – 0,94, Л – 5,1 г/л, Тр – 50 г/л, ШОЕ – 9 мм/год. Призначення яких препаратів повинно бути першочерговим при цьому стані? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 2. В приймальне відділення лікарні машиною ШД було доставлено жінку 44 років. Об'єктивно: стан важкий, шкірні покриви бліді, Т-38,40С, некротична ангіна, розлита болючість живота, пульс – 104 уд. за хвилину АТ- 90/60 мм рт.ст. Аналіз крові – анемія, різке зниження гранулоцитів. Відомо, що тривалий час жінка хворіє на ревматоїдний артрит. Який з препаратів необхідно призначати в першу чергу? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 3. Хворий 65 років скаржиться на слабкість, втомлюваність, біль у кістках; загальний стан середньої тяжкості, температура тіла 37,4 °С; при пальпації відмічається збільшення периферичних лімфатичних вузлів, печінки та селезінки. В периферичній крові – кількість лейкоцитів – $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобін – 90 г/л, еритроцити – $3,25 \cdot 10^{12}/\text{л}$, сегментоядерні гранулоцити – 3%, лімфоцити – 97%. Встановіть діагноз. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 4. Хвора Г., 32 років, скаржиться на підвищення температури тіла до 38,5 °С, загальну слабкість, біль в кістках, збільшення селезінки. При обстеженні виявлені зміни в аналізі крові: кількість лейкоцитів – $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобін – 105 г/л, еритроцити – $3,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, тромбоцити – $520,0 \cdot 10^9/\text{л}$, бласти – 2%, промієлоцити – 5%, мієлоцити – 4%, мета мієлоцити – 15%, сегментоядерні нейтрофіли – 32%, лімфоцити – 12%. При ультразвуковому дослідженні розміри селезінки - 25,0x8,0 см. Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 5. Чоловік 64 років з гіпертонічною хворобою в анамнезі, після емоційного перенапруження відчув сильний біль голови, виникло блювання, втратив свідомість. Був госпіталізований. При огляді: шкірні покриви гіперемовані, загальний гіпергідроз, АТ 180/120 мм рт.ст., дихання типу Чейн-Стокса, опущений правий кут рота, права рука звисає "нагайкою", права стопа ротована назовні. Ваш ймовірний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 6. У хлопчика 10 років, який мешкає в Закарпатті, на 4-й день гарячки з'явилась нерясна геморагічно-петехіальна висипка, місцями у вигляді червоних та фіолетових смужок з переважною локалізацією на 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 – $100 \cdot 10^9$ /л, гематокрит – 0,55, добова кількість сечі 70 мл, протеїнурія, еритроцитурія. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз геморагічна гарячка з нирковим синдромом. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 8. Підліток, 13 років, який хворіє на гемофілію А, після бійки в школі потрапив до лікарні. Діагностовано правобічний гемартроз колінного суглоба, позаочеревинну гематому. Що слід призначити хворому в першу чергу? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 9. У хворого, 65 років, якому 9 років тому було відведено субтотальну резекцію шлунка з приводу виразкової хвороби, виявлено залізодефіцитну анемію: Ер – $3,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нь – 58 г/л, КП – 0,6. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 10. Жінка, 23 років, скаржиться на підвищення температури тіла до $37,4\text{ }^\circ\text{C}$, появу геморагічної висипки на нижніх кінцівках, біль у попереку, появу червоної сечі. Захворіла 3 дні тому після переохолодження. Об'єктивно: шкіра бліда, на поверхні гомілок і стегон спостерігається дрібна геморагічна симетрична висипка. ЧСС – 90 за хвилину, АТ – 115/90 мм рт.ст. Симптом Пастернацького слабо позитивний з обох боків. У крові: Лей – $9,6 \cdot 10^9/\text{л}$, Тр – $115 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 31 мм/год. Аналіз сечі: білок – 0,33 г/л, Ер змінені – 30 – 40 у полі зору, Лей – 5 – 8 у полі зору. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 11. Хворому К., 59 років., з інфарктом міокарда в анамнезі, лікар призначив аспірин. Які Ваші рекомендації щодо застосування даного лікарського засобу (доза, шлях введення, кратність застосування, можливі побічні ефекти)?

Задача 12. Хворий Ж., 56 років, госпіталізований 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 $-37,3\text{ }^\circ\text{C}$,

шкіра жовто-лимонного кольору, пульс –98 за хвилину, АТ-80/55 мм рт.ст., збільшена селезінка. Аналіз крові: Ер. - $2,6 \cdot 10^{12}$ /л, Нь-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?

- А. Еритроцитарна маса
- В. Інтерферон
- С. Преднізолон в/в
- Д. Трансфузія консервованої крові
- Е. Ферум-лек в/в

Тест 2. До імуномодулюючих препаратів екзогенного походження відносять:

- А. Граноцит
- В. Ендоксан
- С. Лейкомакс
- Д. Тімалін

Тест 3. До імунодепресантних препаратів відносяться:

- А. Ендоксан
- В. Сандимун
- С. Тімалін
- Д. Тімоген

Тест 4. До природних антикоагулянтів відносяться:

- А. Антитромбопластін
- В. Гепарин
- С. Синкумар
- Д. Фенілін

Тест 5. Кров'яні активатори профібринолізу:

- А. Стафіллокіназа
- В. Стрептокіназа
- С. Урокіназа
- Д. Фібринолізозкіназа

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	С	D	В	В	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 I-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 кровотечі

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	С	А	А	А	Д	Д	В	В	С	С

Тема 9

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

I. Теоретичні питання

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

II. Теоретичний матеріал

2.1. Бронходилататори

Бронходилататорами називають ліки, які застосовуються для послаблення бронхоспазму, що асоціюється з респіраторними порушеннями (бронхіальна астма, ХОЗЛ). Вони включають 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 бронходилататори протипоказані для пацієнтів з гіперчутливістю до цих ліків, хворих з аритмією і тахікардією, вогнищевими пошкодженнями мозку, церебральним атеросклерозом, закрито-вугольною глаукомою. Сальметерол не показаний при бронхоспазмі. Симпатоміметики використовуються обережно при гіпертензії, серцевій недостатності, глаукомі, гіпертиреозі, цукровому діабеті, гіпертрофії простати, судомах в анамнезі, при вагітності. Необхідно пам'ятати, що може виникнути адитивний ефект при використанні двох симпатоміметиків. Підвищується ризик виникнення гіпертензивного кризу при призначенні симпатоміметиків разом з інгібіторами моноаміноксидази. 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, гіпертиреозом. Ці ліки обережно використовуються у пацієнтів віком більше 60 років, з захворюваннями серця, гіпоксемією, гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю, захворюваннями печінки.

При призначенні ксантинів разом з симпатоміметиками можуть виникати додаткові кардіоваскулярні ефекти. Деяка їжа містить ксантини (кава, шоколад) і може підвищувати ризик негативного впливу на серцево-судинну і центральну нервову системи. Тютюнопаління, нікотинові гумки, барбітурати, фенітоїн, петльові діуретики, ізоніазид, рифампіцин можуть знижувати ефективність ксантинів. Підвищується ризик розвитку токсичності ксантинів після призначення ксантинів під час вакцинації, прийому пероральних контрацептивів, глюкокортикоїдів, 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: кортикостероїди, інгібітори лейкотриєнів, антагоністи лейкотриєнових рецепторів та кромони.

2.2.1. Кортикостероїди

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

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

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

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

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

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

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

2.2.2. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів і інгібітори лейкотриєнів

Антагоністи лейкотриєнових рецепторів включають монтелукаст і зафірлукаст.

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

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

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

II. Самостійна робота

Завдання 1. Ознайомтесь з таблицею 1, призначте 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	Аерозоль 2—3 інгаляції 4-6 разів/добу; не більше 12 інгаля-

		обличчя, аритмії	цій/добу
Селективні β_2-агоністи			
Сальбутамол (Ventolin)	Бронхоспазм, попередження bronхоспазму при фізичному навантаженні	Серцебиття, тахі- кардія, гіпертензія, тремор, запаморо- чення, нервовість, нудота, блювота	2—4 мг 3 рази/добу перорально; 2 дози перед фізичним на- вантаженням; через небулайзер: 4-32 мг 2 рази/добу перора- льно
Фенотерол (Berotec)	Бронхоспазм, попередження bronхоспазму, при фізичному навантаженні	Серцебиття, тахі- кардія, запаморо- чення, нервовість	Аерозоль: 2 інгаляції 3 рази/добу
Тербуталін	Бронхіальна астма, бронхо- спазм	Серцебиття, тре- мор, запаморочен- ня, нервовість, со- нливість, головний біль, нудота	2.5—5 мг через кож- ні 6 годин перораль- но 3 рази/добу вран- ці; 0.25 мг під шкіру
Формотерол (Foradil)	Бронхоспазм, попередження bronхоспазму після фізичного навантаження	Серцебиття, тахі- кардія, запаморо- чення, нервовість	Капсули по мкг 2 ра- зи/добу; або за 15 хвилин перед фізич- ним навантаженням
Салметерол (Serevent)	Попередження гострих нападів bronхіальної астми, попере- дження, що є наслідком фі- зичного наван- таження	Серцебиття, тахі- кардія, тремор, нер- вовість, Головний біль, нудота, кашель, діарея	Аерозоль або поро- шок: 1-2 інгаляції 2 рази/добу

Завдання 2. Пояснить взаємодії β_2 -адреноміметики з:

- 5) інгібіторами MAO;
- 6) теофіліном.

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

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

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

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

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

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

Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування ксантинів.

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

Завдання 5. Пояснить взаємодії ксантинів з:

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

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

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

Таблиця 4. Застосування, побічні ефекти та дозування кортикостероїдів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Беклометазон (Vecloforte, Beconase)	Інгаляційний шлях: бронхіальна астма, ХОЗЛ Інтраназальний шлях: алергічний риніт, профілактика розвитку назальних поліпів	Подразнення глотки, гортані, грибкові інфекції, супресія гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи	Інгаляційно: 2-20 інгаляцій (84–840 мкг) 3 рази/добу, 4 рази/добу. Інтраназально: 1 доза (42–84 мкг) в кожную 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-	2 інгаляції два рази на добу; максимальна доза 4 інгаляції два рази на добу Інтраназально: 2-4

		гіпофізарно-адреналової системи	دوزи 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
Триамцинолон (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:

- 3) бронхіальну астму;
- 4) ХОЗЛ.

Таблиця 5. Застосування, побічні ефекти та дозування муколітиків.

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

III. Навчальні задачі

- Завдання 5.** 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 легеньми - 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 6.** У хворого 35 р., 14 днів тому з'явилася лихоманка із трясовицею, підвищення температури до 39 °С, кашель з харкотинням неприємного запаху. ЧД – 28 за хвилину, На рентгенограмі - порожнина до 3 см в діаметрі з горизонтальним рівнем. В крові: Лей. – $16,0 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ 45 мм/год. Ваш попередній діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.
- Завдання 7.** 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 8.** Хворий, 49 років, скаржиться на напади стенокардії, що виникають під час ходьби до 500 м. Багато років хворіє на ХОЗЛ. У легеньх 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: Нв – 160 г/л, л. – $6,4 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ – 7 мм/год. На ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночка. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.
- Завдання 9.** Хворий, 57 років, з респіраторним дистресом доставлений в пульмонологічне відділення. Лікар йому призначив еуфілін внутрішньовенно. Які критерії ефективності та безпеки фармакотерапії необхідно враховувати при лікуванні цього пацієнта?

Завдання 10. 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 11. 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 нирками 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 бекламетазон. 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 теофіліну. Що з наступного є найбільш вірогідною причиною смерті:

A. Апноє 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 3. 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 4. 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. Бекламетазон
- B. Зафір-лукаст
- C. Іпратропію бромід
- D. Кромоглікат натрія
- E. Сальбутамол

Тест 5. 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

- В. Індукує гіперчутливість мускарінових рецепторів в гладеньких м'язах бронхів
- С. Індукує гіперчутливість Н1 рецепторів в гладеньких м'язах бронхів
- Д. Індукують формування антитіл до саліцелатів в тучних клітинах бронхів
- Е. Попереджують або зменшують зв'язування адреналіну з В2-адренорецепторами

Тест 6. 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:

- А. Блокада ендогенних бронхо-констрикторних медіаторів
- В. Уповільнення виділення адреналіну з наднирників
- С. Пригнічення фосфодіестерази, в наслідок чого зменшується руйнування цАМФ
- Д. Попередження реакції антиген-антитіло в тучних клітинах
- Е. Супресія запалення

Тест 7. Хворий, 26 років, на бронхіальну астму отримує бронхолукаст. Що є основним механізмом його дії:

- А. Виведення адреналіну з наднирників
- В. Підвищення чутливості адренергічних рецепторів до катехоламінів
- С. Пригнічення фосфодіестерази, в наслідок чого зменшується руйнування цАМФ
- Д. Попередження реакції антиген-антитіло в тучних клітинах
- Е. Пригнічення запалення

Тест 8. 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 лейкотрієнів
- D. Для швидкого пригнічення запалення в бронхах
- E. Для підвищення секреції в бронхах, що приводить до покращення виділення харкотиння

Тест 9. 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 погіршенні 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 10. У хворого, який перебував у пульмонологічному відділенні з приводу лікування бронхіальної астми розвився тривалий приступ експіраторної задухи. Після багаторазових інгаляцій астмопенту з'явилося часте поверхнєве 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 11. У чоловіка 35 років впродовж 12 років при контакті з квітковим пилюком 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 легень". Введення яких медикаментозних препаратів доцільно в даній ситуації?

- A. Глюкокортикостероїди
- B. Антибіотики
- C. Бета-адреноблокатори
- D. Бета-адреноміметики
- E. Антигістамінні

Тест 12. 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 а. pulmonalis. Який препарат необхідно призначити у першу чергу?

- A. Дексометазон
- B. Інтал
- C. Атровент
- D. Серевент
- E. 4% р-н гідрокарбонату натрію

Тест 13. Хворий В., 72 років, хворіє на ХОЗЛ. Об'єктивно: ядуха, ЧД-30/хв., ортопноє, акроціаноз, дихання клопочуще, чути на відстані, під час кашлю виділяється пінисте харкотиння рожевого кольору у великій кількості, Р - 90/хв., слабого 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 14. 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/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 15. 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 : РаО₂ – 54 мм.рт.ст., РаСО₂ – 51 мм рт.ст., рН-7,2. Невідкладна допомога?

A. Гангліоблокатори

B. Глюкокортикоїди

C. Нітрати

D. Серцеві глікозиди

E. Сечогінні

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
Відповідь	A	A	A	D	B

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

I. 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.

II. 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 поліпептидів, 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), урдеоксихолева 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-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА)-редуктаза, внаслідок чого в печінці гальмується синтез холестерину і пригнічується його всмоктування в кишківнику. 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 літогенний 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 гіпоклікемічних ліків, підвищують абсорбцію циклоспорину.

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

II. 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 урдеоксихолевої 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
Урдеоксихолева 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 фармако- терапії	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)
	Антипротозойні ліки	Метронідозал (Flagyl)
Замісна терапії при мальабсорбції	Ферменти	Панкреатин (Creon)
Зниження або попередження продукції кислоти у шлунку	Антагоністи H ₂ гістамінових рецепторів	Фамотидин, ранітидин
	Інгібітори протонової помпи	Омепразол
Поповнення вітамінів	Жиророзчинні вітаміни	Вітаміни А, D, Е, К

III. Навчальні задачі

Задача 1. У хворої після пернесеного грипу з'явилися 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 кишечника 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'явилися 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 блювати. 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, гепатоспленомегалія 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 надчеребній 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. – $2,0 \cdot 10^{12}$ /л; Нб – 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. –

$3,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Лей. – $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$, 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, рН 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 скаржить 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

Т е с т и в и х і д н о г о р і в н я

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. Сірчанокіслова 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. Оксипутират 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

Тема 11

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

I. Теоретичні питання

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

II. Теоретичний матеріал

2.1. Взаємодія ліків

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

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

Види взаємодій лікарських речовин

1. Фармакологічна взаємодія

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

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

2.2. Побічні дії ліків

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

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

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

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

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

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

Класифікація небажаних побічних реакцій ліків

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

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

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

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

Відношення величини мінімальної концентрації, що перено-

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

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

II. Самостійна робота

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

Таблиця 1. Найбільш поширені індуктори та їх субстрати.

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

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

Таблиця 2. Найбільш поширені інгібітори та їх субстрати.

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

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

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

Таблиця 3. Ліки з високим ризиком розвитку фармакокінетичних взаємодій.

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

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

Завдання 4. Ознайомтесь з таблицею 4, поясніть механізми взаємодії ліків. Проаналізуйте можливі зміни фармакологічних ефектів внаслідок цих взаємодій.

Таблиця 4. Ліки з високим ризиком розвитку взаємодій.

Взаємодіючі ліки	Ознаки та механізми взаємодії
β-Адреноблокатори + тіамін	Порушення дії на судини
Атропіну сульфат + інгібітори MAO	Тахікардія
Анальгін + саліцилати	Суміші, що відволожуються
Адреналін + серцеві глікозиди	Послаблення дії при СН, аритмії
α-Адреноблокатори (фентоламін) +	Прямий антагонізм

адреноміметики (норадреналін)	
Вікасол + саліцилати (в дозі до 3 мг/кг)	Антагоністи за дією
Вікасол + сульфаніламід	Зменшення зсілості крові
Вітамін В ₆ + вітамін В ₁₂	Руйнування вітаміну В ₆ , накопичення кобальту
Вітамін С + вітамін В 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 В ₆ + кокарбоксілаза	Продукти гідролізу кокарбоксілази підсилюють алергічні реакції, викликані піридоксином

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

Таблиця 5. Несумісність ліків.

Взаємодіючі ліки	Симптоми несумісності
Аміноглікозиди + тетрациклін	Зниження хіміотерапевтичного ефекту, можливий розвиток жирової інфільтрації печінки та дисбактеріозу
Пероральні антибактеріальні засоби + бактеріальні пробіотики	Зниження дії пробіотиків
Кислота аскорбінова + ціанокобаламін (в одному шприці)	Руйнування та порушення обміну вітамінів
Аспірин + дикумарин	Різде зниження осілості крові, небезпека кровотечі
Тетрациклін + дикумарин	Різде зниження осілості крові, небезпека кровотечі
Піридоксину гідрохлорид + тіаміну бромід	Посилення алергічних реакцій; не можна вводити в одному шприці через руйнування вітамінів, рекомендується вводити в різні години доби

Взаємодіючі ліки	Симптоми несумісності
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: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • абсорбції • 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°C. Шкірні покриви різко гіперемовані, на тулубі і кінцівках – множинні міхури великих розмірів, ерозивні ділянки з обривками епідермісу. Симптом Нікольського різко позитивний. Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 2. Хвора А., 27 років, поступила в ургентному порядку в лікарню зі скаргами на нудоту, блювоту, утруднене дихання, свербіж шкіри. Захворіла раптово, 1 годину тому після ін'єкції пеніциліну. Об'єктивно: загальний стан важкий, на шкірі уртикарний висип. Дихання стридорозне, тони серця ослаблені, систолічний шум на верхівці, АТ – 40/0 мм рт.ст. пульс – 130 за хвилину, нитковидний, живіт болючий. На ЕКГ: зміщення інтервалу ST, негативний T в грудних відведеннях. Чим можна пояснити утруднене дихання при даному стані? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 3. У жінки, 35 років, через 30 хв. після внутрішньом'язової ін'єкції ампіциліну з'явилися різка загальна слабкість, свербіж обличчя та рук, нудота, кашель, задишка, біль у грудній клітці. Об'єктивно: ціаноз, набряк повік, обличчя, шиї, шкіра волога з червоною висипкою. пульс - 120 за хвилину, АТ

– 70/20 мм рт.ст., тони серця глухі, дихання часте, поверхнєве з великою кількістю різнокаліберних вологих хрипів. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 4. Чоловіку, 40 років, з гіпертонічною хворобою був призначений лікарський засіб, який за 3 дні поліпшив стан хворого та нормалізував рівень АТ. Через деякий час пацієнт звернувся до лікаря зі скаргами на непродуктивний кашель, який не змінювався після вживання протикашльових засобів і спричинив порушення сну хворого. В анамнезі обструктивних захворювань легень немає. Який препарат найбільш імовірно приймав хворий?

Завдання 5. Мати дитини 3 років помітила в неї напади частого серцебиття, задишку, які виникають раптово і тривають близько 3 год. Об'єктивно: шкіра бліда, періоральний ціаноз, пульсація шийних вен. Над легеньми – везикулярне дихання. Межі серця в нормі, тони приглушені, пульс – 180 за хвилину, АТ – 80/55 мм рт.ст. На ЕКГ: зареєстровано пароксизмальну тахікардію з аберованими комплексами QRS. Уведення якого препарату протипоказано для лікування нападу в даного хворого?

Завдання 6. У 10-річного хлопчика на фоні вживання ампіциліну гостро розвинулася медикаментозна алергія у вигляді генералізованої кропивниці, масивного набряку Квінке. Стан дитини тяжкий. З яких препаратів слід розпочати інтенсивну терапію?

Завдання 7. Хворий Н., 23 років скаржиться на підвищення температури тіла до 39,5 °С, наростаючу головну біль з нудотою та блюванням. Захворювання розвилось гостро на протязі 2 днів. Об'єктивно: виявляються оболонкові симптоми (ригідність шийних м'язів, симптом Керніга), підвищені сухожилкові рефлексії, черевні знижені. Цереброспінальна рідина каламутна, гнійна, витікає під підвищеним тиском, виявляється нейтрофільний плеоцитоз, підвищений вміст білка, знижений рівень цукру та хлоридів. Спостерігається гіперлейкоцитоз крові та збільшення ШОЕ. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 8. У новонародженого на 5 день розвинувся септичний стан, що супроводжувався підвищенням температури до 40°C, з

явищами вираженої інтоксикації: блідість, блювання, задишка, занепокоєння, судоми. Виник дисемінований висип (пухирці з геморагічним вмістом) на шкірі, слизових оболонках ротової порожнини, глотки, кон'юнктиви. Мати дитини страждає на генітальний герпес. В легенях жорстке дихання та дрібнопухирцеві хрипи. Відмічається збільшення печінки. Який найбільш вірогідний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 9. Дитина 7 місяців захворіла гостро взимку з підвищення температури до 39 °С, неспокою, блювання, рідких випорожнень. При огляді: незначні катаральні явища з боку верхніх дихальних шляхів, живіт урчить, випорожнення водяністі, кожної години, шкіра суха, тургор тканин знижений. Бактеріологічне дослідження калу негативне. Який метод лікування є першочерговим? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 10. Хвора 43 р., звернулася за допомогою на 10-й день від початку захворювання зі скаргами на гарячку, головний біль, кволість, сухий кашель. Загальний стан середньої тяжкості, температура тіла - 38,8 °С, квола. Шкіра бліда, на передній стінці живота поодинокі розеольозні висипання. Язик сухий, з відбитками зубів, обкладений білим нальотом. В легенях жорстке дихання, ослаблене справа в нижній долі, ЧД 30 за хвилину: Тони серця ослаблені, ритмічні, ЧСС 68 за хвилину, АТ 100/60 мм рт.ст. Живіт здутий, гепато-лієнальний синдром. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз трихінельоз. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 11. Хворому, що страждає тромбофлебітом, із приводу якого він проходив курс лікування неодикумарином, був призначений доксицикліна гідрохлорид. Через тиждень у нього виник геморагічний синдром (петехії, кровоточивість ясен, гематурія). Визначте причину цього ускладнення.

Завдання 12. Хворий із залишковими явищами інсульту, що приймав щодня прозерин, відчув раптово біль у правому підребер'ї, нудоту. Був введений атропін, але поліпшення не настало. З анамнезу відомо, що протягом 3 років хворий страждає хроніч-

ним холециститом. Чому не було ефекту від введення атропіну? Визначте вид взаємодії ліків.

Завдання 13. У хворого в ході операції з приводу апендициту, що проводилася під місцевою анестезією, раптово втрапилася свідомість, виникли клоніко-тонічні судоми, потім настала релаксація м'язів, зупинка дихання, колапс. Встановіть причину ускладнення і сплануйте заходи допомоги.

Завдання 14. Хворий приймає адельфан-езидрекс, целанід, гіпотіазид, які призначені терапевтом. Які можливі ускладнення при спільному застосуванні цих препаратів? Запропонуйте рекомендації для попередження цих ускладнень.

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Т е с т и в и х і д н о г о р і в н я

Тест 1. У хворі 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?

- А. Ввести допамін та розчин лактосолю в/в
- В. Ввести еуфілін та гідрокарбонат натрію
- С. Припинити переливання плазми, ввести 0,3мл 0,1% розчину адреналіну підшкірно
- Д. Припинити переливання плазми, ввести лазикс та реополіглюкін в/в
- Е. 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 ортостатичного колапсу. Хворому протипоказане введення:

- А. Адреналіну
- В. Атропіну

- C. Кордіаміну
- D. Кофеїну
- E. Сульфокамфокаїну

Тест 3. В ранньому післяопераційному періоді у хворого наступила зупинка дихання, обумовлена відновленням дії недеполяризуючих міорелаксантами. 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, акроціаноз. Щільний набряк обличчя, тіла, гомілок, температура тіла – 33°C. Сухожилльні рефлекси в'ялі. пульс - 50/хв., малий, ритмічний. АТ-90/60 мм рт.ст. Тони серця різко послаблені. Дихання рідке, глибоке. Лабораторно: гіпохромна анемія, гіперхолестеринемія, 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	С	А	D	Е	С

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 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 покриви 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. Внутрішньовенне 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, тонуc очних яблук знижений, дихання типу Куcсмауля. 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 пла- зми(%)	Кліренс (мл/хв ⁻¹ .kg)	Об'єм розподі- лу (л/кг)	Період напівви- ведення (годи- ни)
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
Цефуросим	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 пла- зми(%)	Кліренс (мл/хв ⁻¹ · kg)	Об'єм розподі- лу (л/кг)	Період напівви- ведення (годи- ни)
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 ·кг)	Об'єм розподілу (л/кг)	Період напіввиведення (години)
Ганцикловір	3	73	1-2	4.6	1.1	4.3
Гемфіброзил	98	<1	97	1.7	0.14	1.1
Галоперидол	60	1	92	11.8	18	18
Гідрохлоргіазид	71	>95	58	4.98	0.83	2.5
Ібупрофен	>80	<1	>99	0.75	0.15	2
Імпінем	-	69	<20	2.9	0.23	0.9
Іміпрамін	39	<2	90.1	15	18	12
Індометацин	98	15	90	1.4	0.29	2.4
Інтерферон α	-	-	-	2.8	0.40	0.67
Інтерферон β	-	-	-	13	2.9	4.3
Ізоніазид	80-100	29	0	3.7	0.67	1.1
Ізосорбїду динітрат	22	<1	28	45	3.9	1.0
Ізосорбїду-5-мононітрат	100	-	-	5.8	0.82	1.9
Ісрадипін	19	0	97	10	4.0	8
Інтраконазол	55	<1	99.8	2.3	14	21
Канаміцин	-	90	0	1.4	0.26	2.1
Кетамін	20	4	12	15	1.8	2.3
Кетоконазол	-	<1	99.0	8.4	2.4	3.3
Лабеталол	18	<5	50	25	9.4	4.9
Леводопа	41	<1	-	23	1.7	1.4
Левоноргестрел	94	52	37	1.5	1.7	15
Лідокаїн	35	2	70	9.2	1.1	1.8
Лінкоміцин	20-30	14	85	2.1	1.3	5.1
Лізиноприл	25-30	88-100	0	4.2	2.4	12
Препарати літію	100	95	0	0.35	0.66	22
Ломефлосацин	97	65	10	3.3	2.3	8.0
Лоратадин	-	-	97	142	120	8
Лоразепам	93	<1	91	1.1	1.3	14
Ловастатин	<5	-	95	4-18	-	1.1-1.7
Меркаптопурин	12	22	19	11	0.56	0.90
Метадон	92	24	89	1.4	3.8	35
Метіцилін	-	88	39	6.1	0.43	0.85
Метотрексат	70	81	46	2.1	0.55	7.2
Метилдопа	42	40	1-16	3.7	0.46	1.8
Метилпреднізолон	82	4.9	78	6.2	1.2	2.3
Метоклопрамід	76	20	40	6.2	3.4	5.0
Метопролол	38	10	11	15	4.2	3.2

Ліки	Біодоступність (per os) (%)	Екскреція через нирки (%)	Зв'язування з протеїнами плазми (%)	Кліренс (мл/хв ⁻¹ ·кг)	Об'єм розподілу (л/кг)	Період напіввиведення (години)
Метронідозал	99	10	11	1.3	0.74	8.5
Мідазолам	44	56	95	6.6	1.1	1.9
Мілрінон	>80	85	70	6.1	0.32	0.80
Мізопростол	>80	<1	<90	240	14	0.5
Морфін	24	4	35	24	3.3	1.9
Надолол	34	73	20	2.9	1.9	16
Налоксон	2	-	-	22	2.1	1.1
Неостигмін	-	67	-	8.4	0.7	1.3
Нікардипін	18	<1	98-99.5	10.4	1.1	1.3
Нікотин	30	16.7	4.9	18.5	2.6	2.0
Ніфедипін	50	0	96	7.0	0.78	1.8
Німодипін	10	<1	98	19	1.7	1.1
Нітразепам	78	<1	87	0.86	1.9	26
Нітрендипін	11	<1	98	21	3.8	4
Нітрогліцерин	<1	<1	230	3.3	2.3	2.3
Норфлуксацин	30-40	26-32	15-20	7.2	3.2	5.0
Нортриптилін	51	2	92	7.2	18	31
Офлуксацин	100	64	25	3.5	1.8	5.7
Омепразол	53	-	95	7.5	0.34	0.7
Оксацилін	33	46	92.2	6.1	0.33	0.4-0.7
Оксазепам	97	<1	98.8	1.05	0.60	8.0
Пентазоцин	47	15	65	17	7.1	4.6
Пентоксифілін	33	0	0	60	4.2	0.9
Фенобарбітал	100	24	5.1	0.062	0.54	99
Фенілбутазон	80-100	1	96.1	0.023	0.097	56
Фенітоїн	90	2	89	-	0.64	6-24
Піндолол	75	54	51	8.3	2.3	3.6
Піроксикам	80-100	<5	98.5	0.036	0.15	48
Правастатин	18	47	43	3.5	0.46	1.8
Празозин	68	<1	95	3.0	0.60	2.9
Преднізолон	82	26	90-95	8.7	1.5	2.2
Преднізон	80	3	75	3.6	0.97	3.6
Пробенецид	100	1.2	-	-	0.17	-
Прокаїнамід	83	67	16	-	1.9	3.0
Пропафенон	5-50	<1	85-95	17	3.6	5.5
Пропранолол	26	<0.5	87	16	4.3	3.9
Квінаприл	-	28	97	2.0	0.4	2.2

Ліки	Біодоступність (per os) (%)	Екскреція через нирки (%)	Зв'язування з протеїнами пла- зми(%)	Кліренс (мл/хв ⁻¹ ·кг)	Об'єм розподі- лу (л/кг)	Період напівви- ведення (годи- ни)
Раміприл	44	39	56	1.1	-	14
Ранітидин	52	69	15	10.4	1.3	2.1
Рибавірин	45	35	0	5.0	9.3	28
Рифампіцин	-	7	89	3.5	0.97	3.5
Римантадин	-	9	40	10	25	30
Саліцилова к-та	100	2-30	-	0.88	0.17	-
Скополамін	27	6	-	16	1.4	2.9
Сертралін	-	<1	99	38	76	23
Симвастатин	<1	-	94	7.6	-	1.9
Соталол	90-100	>75	0	2.6	2.0	12
Спіронолактон	25	<1	>90	100	14	1.6
Стрептокіназа	-	0	-	1.7	0.08	0.61
Стрептоміцин	-	50-60	48	1.2	0.25	2.6
Сульфаметоксазол	100	14	62	0.32	0.21	10.1
Суліндак	-	-	94	1.5	2	15
Тамоксифен	-	<1	>98	1.4	50-60	4-11
Тербуталін	14	56	20	3.4	1.8	14
Терфенадин	-	25	97	8.8	-	12
Тетрациклін	77	58	65	1.67	1.5	10.6
Теофілін	96	18	56	0.65	0.50	9.0
Тіопентал	-	<1	85	3.9	2.3	9.0
Тимолол	50	15	60	7.3	2.1	4.1
Тобраміцин	9	90	<10	-	0.33	2.2
Толбутамід	93	0	96	0.24	0.10	5.9
Тріамцінолон	23	1.0	40	7.7	1.3	2.0
Триамтерен	54	52	61	63	13.4	4.2
Вальпроєва к-та	100	1.8	93	0.11	0.22	14
Ванкоміцин	-	79	30	1.4	0.39	5.6
Верапаміл	22	<3	90	15	5.0	4.0
Варфарин	93	<2	99	0.045	0.14	37
Зидовудин	63	18	<25	26	1.4	1.1

Схема написання „Протоколу ефективності та безпеки застосування лікарських засобів”.

(Титульний лист)

Запорізький державний медичний університет
Кафедра клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії

Протокол ефективності та безпеки застосування лікарських засобів
(за даними курації)

ПІБ хворого _____

Вік _____

Дата надходження _____

Час лікування у лікарні до початку курації _____

Діагноз:

Основний: _____

Ускладнення основного захворювання _____

Супутній: _____

Куратор: ст. _____ **курса**
_____ **ф-та**

Викладач: _____

Оцінка стану хворого у динаміці у процесі лікування.

Історія життя.

Анамнез життя _____

Перенесені захворювання _____

Операції, травми _____

Поранення _____

Профшкідливості _____

Серцево-судинна система

Скарги хворого

Скарги	При надходженні	Під час курації
Болі у районі серця: вдень (частота)		
вночі		
наявність постійних болів		
кількість таблеток нітрогліцерину на добу для купірування		
Характер болі: колючого характеру		
тиснучого характеру		
Особливості виникнення: при навантаженні		
інші причини(вказати)		
Скарги на порушення ритму серцебиття (частота нападів)		
«випадання» ударів		
приступи миготливої аритмії (тахи-, нормо-, бради-приступ, постійна форма)		
постійна форма миготливої аритмії (тахи-, нормо-, бради-)		
Брадикардія (частота нападів)		
Слабкість		
Задишка: при навантаженні		
у спокої		
Напади задухи		
Набряки		
Коливання АТ		

Анамнез хвороби

Початок появи симптомів, динаміка розвитку захворювання _____

Наявність ускладнень: ГІМ _____ ГПМК _____

Особливості динаміки останнім часом _____

Дані обстеження

АТ		
ЧСС		
Ритм серця: вірний		

екстрасистолія, частота в 1 хв.		
миготлива аритмія (тахи-, нормо-, бради-)		
Шуми серця		
Набряки: немає		
локалізація		
Колір слизистих оболонок: рожевий		
ціаноз		

Дані додаткових спостережень
ЕКГ (у динаміці)

Згортання крові

Холестерин _____ Бета-ліпопротеїди _____
ЕХО-КГ

5. Консультації

Окуліст

Дихальна система

1. Скарги хворого

Скарги	При надходженні	Під час курації
Кашель: частота нападів		
наявність мокроти		
Характер мокроти: слизиста		
гнійна		
Час виникнення: вранці		
вдень		
вночі		
Хрипи: немає		
сухі		
Болі у грудній клітині при диханні		
Слабкість		
Задишка		
Напади задухи при бронхо-обструктивному синдромі: частота вдень		
частота вночі		
кількість інгаляцій бронхолітику на добу		

Анамнез _____

Перенесені захворювання _____

Операції, травми _____

Поранення _____

Профшкідливості _____

Дані обстеження

Частота дихання		
Хрипи:	немає	
	сухі	
	вологі	
	одиночні	
	багатократні	
	крепітація	
Послаблення дихання (локалізація)		
Дані перкусії:	легеневий звук	
	притуплення звуку	

Дані додаткових спостережень

Рентгеноскопія (рентгено- чи флюорографія) _____

Спірографія _____

Шлунково-кишковий тракт

1. Скарги хворого

Скарги	При надходженні	Під час курації
Болі:		
	немає	
	у епігастрії	
	у правому підребер'ї	
	у лівому підребер'ї	
	у припупковій області	
	по усьому животу	
	інша	
Час та особливості виникнення: до їжі		
	після їжі	
	не пов'язана з прийомом їжі	
	вдень	
	вночі	
Характер болі:	гостра	
	тупа	
	ріжуча	
	колюча	
Нудота		

Блювота (кратність/на добу)		
Гіркота у роті		
Характер стулу: запори		
поноси		
Здуття живота		

Анамнез

Початок появи симптомів, динаміка розвитку захворювання _____

Наявність ускладнень: _____

Особливості динаміки останнім часом _____

Дані обстеження

Хворобливість при пальпації: немає		
у епігастрії		
у пілоро-доуденальній зоні		
у правому підребер'ї		
у лівому підребер'ї		
у припупковій області		
у лобковій області зліва, справа		
по усьому животу		
Позитивний симптом		

Дані додаткових спостережень

Загальний аналіз крові: Ер _____ Гемоглобін _____ Лейкоцити _____ ШОЕ _____

Печінковий комплекс _____

УЗД печінки, жовчного міхура, підшлункової залози _____

Кістково-м'язова система

Скарги хворого

Скарги	При надходженні	Під час курації
Біль у суглобах: постійно		
при навантаженні		
Локалізація болю: усі великі суглоби		
дрібні суглоби		
окремі (які?) суглоби		
хребет (відділи)		
Вираженість болю за 5(10) – бальній шкалі		
скутість суглобів вранці (тривалість)		

Припухлість суглобів (яких)		
-----------------------------	--	--

Анамнез

Початок появи симптомів, динаміка розвитку захворювання _____

Наявність ускладнень: _____

Особливості динаміки останнім часом _____

Дані обстеження

Деформація суглобів (яких)		
Припухлість (яких)		

Дані додаткових спостережень

Рентгенограма _____

Консультація ортопеда-травматолога _____

Сечовивідна система

Скарги хворого

Скарги	При надходженні	Під час курації
Нетримання сечі		
Утруднення сечовиділення		
Почастішання сечовиділення: немає		
вдень		
вночі (кількість підйомів)		
Болі у районі нирок		

Анамнез

Початок появи симптомів, динаміка розвитку захворювання _____

Наявність ускладнень: _____

Особливості динаміки останнім часом _____

Дані обстеження

С-м Пастернацького : негативний		
позитивний зліва, справа		

Дані додаткових спостережень

Загальний аналіз сечі: _____

Печінковий комплекс _____

УЗД нирок, сечового міхура, передміхурова залоза _____

Консультація уролога _____

Стан мозкового кровообігу та ЦНС

Скарги хворого

Скарги	При надходженні	Під час курації
Запаморочення		
Головна біль: локалізація		
Час виникнення		
Сонливість		
Безсоння		
Явище паркінсонізма		
Хиткість ходи		

Анамнез

Початок появи симптомів, динаміка розвитку захворювання _____

Наявність ускладнень: _____

Особливості динаміки останнім часом _____

Дані додаткових спостережень

РЕГ _____

УЗД судин мозку _____

Висновок невропатолога _____

Стан периферійного кровообігу

Скарги хворого

Скарги	При надходженні	Під час курації
Тяжкість у ногах		
Болі у литкових м'язів : при ходьбі		
У спокої		

Відстань, яку пройшли до появи болю у м'язах		
Болі у стопах		
Похолодання, мерзлякуватість ніг		
Судоми у литкових м'язах		

Анамнез

Початок появи симптомів, динаміка розвитку захворювання _____

Наявність ускладнень: _____

Особливості динаміки останнім часом _____

Дані обстеження

Наявність варикозного ураження судин		
Колір шкіри на стопах		
Наявність трофічних розладів		

Дані додаткових спостережень

РВГ судин нижніх кінцівок _____

Консультація хірурга _____

Діагноз

Основний: _____

Ускладнення основного захворювання _____

Супутній: _____

ПЛАН ЛІКУВАННЯ

Характеристика лікарських препаратів, призначених хворому

А) Обґрунтування призначення.

Препарат, лікарська форма, доза і кратність прийому	Ціль призначення
А) Вплив на основне захворювання	
Б) Вплив на супутні захворювання	

Б) Оцінка безпеки ліків, що приймаються

Препарат	Основні побічні ефекти	Критерії безпеки (методи контролю)	Наявність у хворого
1	1. 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 нерациональна (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. Залюбовська О.І., Коваль С.М., Литвинова О.М. Клінічна фармакологія., Підручник. - Х.: Видавничий дім «ІНЖЕК» 2003. - 688 с.
2. Клінічна фармакологія: Підручник / О.М. Біловол, О.Ф. Возіанов, І.К. Латогуз, В.Ф.Москаленко, А.Я. Циганенко; За ред. О.М. Біволола, І.К.Латогуза і А.Я. Циганенка: У 2 т. – К.: Здоров'я, 2005.
3. Клінічна фармакологія = Clinical pharmacology: навч. посібник для студ. вищ. мед. закл.: англ. мовою/ [Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін.]. – 2-ге вид. Вінниця: Нова Книга, 2015. – 192 с.
4. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в ревматології: навчальний посібник для студ. вищ. мед. закл./ М.П. Красько, О.В. Крайдашенко, О.О. Кремзер, В.В. Красько. 2-ге вид., доопрац. та доп. – Запоріжжя, 2016. – 317 с.
5. Крайдашенко О.В., Кремзер О.О., Михайлик О.А. Клінічна фармакологія і фармакотерапія в гастроентерології: навчальний посібник для студ. вищ. навч. закл. МОЗ України – Запоріжжя, ЗДМУ, 2016 – 148 с.
6. Клиническая фармакология: учеб. / Под ред.. В.Г. Кукеса. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР – МЕД, 2006. - 944 с.: ил.
7. Клиническая фармакология: учеб./ И.Б. Михайлов. - 4-е изд., перераб. и доп.-М.: АСТ СПб.: Сова, 2005. – 518 с.
8. Клиническая фармакология: / С.В.Налетов, И.А.Зупанец, Т.Д.Бахтеева и др. Харьков: Уzd-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. - 448с.
9. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. - М.: Медпрактика, 1996. -784 с.
- 10.Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике. Мастер-класс: учебник/ В.И. Петров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 880 с.: ил.
- 11.Протипікційні лікарські засоби: навчальний посібник/[О.В. Крайдашенко, Є.П. Ткач, Р.В. Стець та ін.; за заг. ред. проф.. О.В. Крайдашенка] – Вінниця: Нова книга, 2015 – 424 с.
- 12.Фармакотерапія: підручник для студентів фарм. ф-ту / Крайдашенко О.В., Купновицька І.Г., Кліщ І.М., Лизогуб В.Г.– Вид. 2. – Вінниця: Нова книга, 2013. – 644 с.
- 13.Фармакотерапія: учебник для студ. фарм. ф-тов: перевод с укр. яз. /под. ред. О.В. Крайдашенко, И.Г. Купновицкой, И.Н. Клища, В.Г. Лизогуба. – Винница: Нова Книга, 2013. – 536 с.
- 14.A university course in pharmacokinetics: Textbook / В.В.Samura, В.А.Samura, V.F.Chernykh et al. – Kharkiv: NUPh, 2005. – 188 p.
- 15.Boroujerdi M. Pharmacokinetics: principles and applications. – New York: Mckraw-Hill, 2002. – 420 p.
- 16.Drug evaluations annual /J. Ambre, D. R. Bennet, J. W. Cranston et all.- New York: Mckraw-Hill, 1994.- 2364 p.

17. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: Mckraw-Hill, 2006. – 2021 p.
18. K. Me. Evoy. AHES Drug information. American society of hospital pharmacist - 1993.-2424 p.
19. Merck professional handbooks. The Merck Manual- 16th ed.- New York: Hospital Medicine, 1994.- 2200 p.