

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад
«Українська медична стоматологічна академія»

«Затверджено»

на засіданні кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією

Завідувач кафедри

Професор _____ Т.О. Дев'яткіна

« _____ » _____ 2017 р. Пр. № _____

Методичні вказівки
для самостійної роботи студентів
під час підготовки практичного заняття

Навчальна дисципліна	Клінічна фармакологія
Модуль №1	Клінічна фармакологія
Змістовий модуль №2	Клінічна фармакологія лікарських засобів, що впливають на бронхіальну прохідність. Протизапальні лікарські засоби, антибактеріальні лікарські засоби. Місцеві анестетики.
Тема заняття №2	Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на бронхіальну прохідність. Протизапальні лікарські засоби. Клініко-фармакологічна характеристика місцевих анестетиків. Клініко-фармакологічна характеристика ненаркотичних та наркотичних анальгетиків.
Курс	5-й
Факультет	Стоматологічний, підготовки іноземних студентів

1. Актуальність теми:

До числа захворювань, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом, належать хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальна астма (БА), які потребують частого, а іноді постійного використання бронхолітичних засобів.

Лікарські засоби місцевої анестезії застосовуються в стоматології достатньо широко. У терапевтичній стоматологічній практиці їх використовують для анестезії слизових оболонок порожнини рота. В ортопедичній стоматології місцеві анестетики застосовують перед зняттям відбитків. Інфільтраційну та провідникову види анестезії використовують в хірургічній стоматології для знеболювання під час операцій, знеболювання післяопераційному періоді. Місцеві анестетики застосовують також для усунення больового синдрому при панкреатиті, гострому плевриті, травмах і захворюваннях периферичної нервової системи, виразковій хворобі.

Нестероїдні протизапальні засоби найбільш широко використовується в терапії ряду патологічних станів в умовах стоматологічної клініки – при лікуванні невралгій, артритів, невритів, захворювань слизової оболонки порожнини рота, інфекційно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки та інші. Для раціонального використання протизапальних засобів лікар-стоматолог повинен мати глибокі знання щодо фармакокінетики, фармакодинаміки протизапальних засобів, знати показання та протипоказання до їх застосування, можливі побічні ефекти препаратів з метою їх запобігання, а також методи контролю ефективності та безпеки застосування.

2. Конкретні цілі:

1. Класифікувати препарати, які впливають на органи дихання.
2. Оволодіти навичками ефективної та безпечної фармакотерапії бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень.
3. Оволодіти умінням індивідуального вибору лікарських препаратів у хворих з ХОЗЛ та БА
4. Класифікувати препарати з протизапальною дією (НПЗЗ та СПЗЗ).
5. Пояснювати механізм дії препаратів кожної групи.
6. Пояснювати механізми дії місцевих анестетиків, ненаркотичних та наркотичних анальгетиків.
7. Опанувати навичками ефективної та безпечної фармакотерапії місцевими анестетиками.
8. Опанувати вміннями індивідуального вибору анестетиків, анальгетиків.
9. Інтерпретувати показання до застосування цих лікарських засобів відповідно знань фармакодинаміки.
10. Оцінювати співвідношення користь/ризик при застосуванні наркотичних анальгетиків.
11. Проаналізувати поняття про абстинентний синдром, методи лікування. Наркоманія, як соціально-біологічна проблема.

3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (междисциплінарна інтеграція)

Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
Біохімія	Пояснювати біохімію запального процесу бронхіальної астми, ХОЗЛ.
Патофізіологія	Пояснювати патогенез запального синдрому бронхіальної астми, ХОЗЛ.
Фармакологія	Пояснювати фармакокінетику, фармакодинаміку, побічні ефекти ЛЗ, що впливають на бронхіальну прохідність, ненаркотичних та наркотичних анальгетиків, місцевих анестетиків.

Терапевтична стоматологія Дитяча стоматологія Хірургічна стоматологія Пропедевтика внутрішніх хвороб	Знати симптоматологію та клінічну картину бронхіальної астми, ХОЗЛ, заральних процесів основних стоматологічних захворювань
---	---

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
Бронхолітичні засоби	Препарати, що м'яко і через вегетативну нервову систему розширюють бронхи.
Відхаркувальні засоби	Препарати, що рефлекторно і резорбтивно стимулюють виділення харкотіння
Протикашльові засоби	Препарати, що рефлекторно і центрально пригнічують кашльовий центр у гіпоталамусі
Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)	Засоби, що блокують в осередку запалення фермент циклооксигеназу (ЦОГ), що бере участь у перетворенні арахідонової кислоти на екозаноїди (простагландини та тромбосан).
Стероїдні протизапальні засоби (СПЗЗ)	Препарати, що інгібують фосфоліпазу А2
Місцеві анестетики	Засоби, які зворотньо, тимчасово, місцево, виключають больову чутливість рецепторів або нервових волокон, при безпосередньому контакті з ними
Антиноцицептивна система	Це комплекс структур мозку, який забезпечує гальмування впливу на передачу больових стимулів з первинних аферентних волокон на вставні нейрони
Наркотичні анальгетики	Засоби, що подібні ендogenousним пептидам (енкефалін, ендорфін) за дією на опіюїдні рецептори, що викликає резорбтивно вибіркове пригнічення больової чутливості

4.2. Теоретичні питання до заняття

1. Класифікація бронхолітиків (адреноміметики, М-холіноблокатори, ксантини, топічні протизапальні засоби, комбіновані препарати. Загальна характеристика препаратів.
2. Протикашльові лікарські засоби та відхаркувальні лікарські засоби. Фармакокінетика та фармакодинаміка.
3. Загальна характеристика стабілізаторів опасистих клітин.
4. Класифікація НПЗЗ. Механізм дії. Фармакологічна характеристика препаратів. Застосування в стоматології.
5. Класифікація СПЗЗ. Механізм дії. Фармакологічна характеристика препаратів. Застосування в стоматології.
6. Лікарські засоби для місцевої анестезії. Класифікація за хімічною будовою та за використанням до різних видів анестезії.
7. Вимоги до місцевих анестетиків.
8. Клініко-фармакологічна характеристика складних ефірів, замісних амідів.
9. Показання до застосування місцевих анестетиків, мета комбінації з адреноміметиками.
10. Побічна дія місцевих анестетиків. Заходи її запобігання та лікування.
11. Поняття про біль, системи ноци- та антиноцицепції, нервових та гуморальних її регуляторів.
12. Клініко-фармакологічна характеристика ненаркотичних анальгетиків.

13. Класифікація наркотичних анальгетиків.
14. Механізм знеболюючої дії наркотичних анальгетиків.
15. Порівняльна характеристика наркотичних анальгетиків.
16. Показання та протипоказання до призначення.
17. Гостре отруєння наркотичними анальгетиками. Невідкладна допомога.
18. Наркоманія як соціально-біологічна проблема.

4.3. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті

4.3.1. Заповнити таблицю

Препарат	Визначити фармакологічну належність
Ереспал	
Кортизон	
Ацетилсаліцилова кислота	
Сальбутамол	
Бромгексин	
Дексаметазон	
Кодеїн	
Ацетилцистеїн	
Ібупрофен	
Ацетомінофен	
Преднізолон	
Іpratропія бромід	

4.3.3. Вирішити тестові завдання

1. До чоловіка 22-х років була викликана бригада «швидкої допомоги» з приводу бронхіальної астми. Який шлях введення сальбутамолу найбільш доцільний у даному випадку?
 - а) * інгаляційний
 - б) підшкірний
 - в) внутрішньовенний
 - г) сублінгвальний
 - д) внутрішньом'язовий
2. Чоловіку 70 років, який страждає хронічним бронхітом. Призначили протикашльовий засіб кодеїн-фосфат. Який механізм його дії?
 - а) * центральний
 - б) конкурентний
 - в) периферичний
 - г) ферментний
 - д) місцевий
3. Для попередження нападу бронхіальної астми хворому призначено кромолін-натрію. Який механізм його дії?
 - а) * стабілізація мембран базофілів
 - б) блокада гістамінових рецепторів
 - в) інактивація гістаміну
 - г) зниження концентрації імуноглобулінів
 - д) зв'язування вільного гістаміну.
4. Нестероїдні протизапальні засоби призначають при болях в черепно-лицьовій ділянці, за винятком:
 - а) * головний біль
 - б) опіки
 - в) артрит скронево-щелепного суглобу
 - г) неврит
 - д) зубний біль при пульпіті.

Зміст теми

КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

1. Бронходилататори.
 - 1.1. Адреностимулятори.
 - А. Селективні β_2 -агоністи
 - а) β_2 -агоністи короткої дії: Сальбутамол (Вентолін, Саламол, Брютамол), Фенотерол (Беротек)
 - б) β_2 -агоністи пролонгованої дії: Сальметерол (Серевент), Формотерол.
 - Б. Неселективні β -агоністи: орципреналін (Алупент, Астмопен), ізопропилнорадреналін (ізадрин, новодрин, еуспіран)
 - 1.2. М-холінолітики.
 - а) М-холіноблокатори короткої дії: іпратропію бромід (Атровент)
 - б) М-холіноблокатори пролонгованої дії: тіотропіум (Спіріва)
 - в) комбіновані препарати (селективні β_2 -агоністи короткої дії + М-холіноблокатори короткої дії): Беродуал, Комбівент
 - 1.3. Ксантини.
 - а) Еуфілін, Теофілін
 - б) Доксофілін, Амінофілін
 - в) комбіновані препарати
2. Стероїдні протизапальні ЛЗ: Глюкокортикостероїди
 - 2.1. Інгаляційні глюкокортикостероїди: беклометазона діпропіонат, флунізолід, флутиказон пропіонат, триамцінолона ацетонід, мометазона фураат.
 - 2.2. Системні глюкокортикостероїди: преднізолон, дексаметазон, кортизон, гідрокортизон,
 - 2.3. Комбіновані препарати (Інгаляційні глюкокортикостероїди + пролонговані β_2 -агоністи): Серетид, Сімбікорт
3. Мембраностабілізатори.
 - 3.1. Мембраностабілізатори тучних клітин
 - а) Кетотифен (Задитен, Позитан)
 - б) Кромони: кромоглікат натрію (Інтал), недокроміл натрію (тайлед), кромогліцієва кислота.
 - В) комбіновані препарати (селективні β_2 -агоністи короткої дії + кротони) Дітек, Інтал-плюс.
4. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів: зафірлукаст, монтелукаст.
5. Нестероїдні протизапальні засоби: Фенспирид (Ереспал)
6. Стимулятори дихання.
 - 6.1. Дихальні аналептики: кофеїн, етимізол, камфора, сульфокамфокаїн, бемеград, кордіамін, етимізол, карбоген.
7. Муколітичні засоби.
 - 7.1. Муколітики прямої дії
 - а) Не ферментні: ацетил цистеїн, карбоцистеїн, месна, гвайфенезин
 - б) Ферментні: Сerratіопептидаза (Серта, Серокс), трипсин, хімотрипсин
 - 7.2. Муколітики непрямої дії
 - а) Секретолітики
 - б) Мукорегулятори фенспирид (ереспал).
 - в) Стимулятори сурфактанту: бромгексин, амброксол (лазолван).
 - 7.3. Легеневі сурфактанти альвеофакт, екзосурф).
 - 7.4. Експекторанти.
 - а) Експекторанти рефлексорної дії: трава термопсису, коріння алтеї лікарської, корінь солодки, трава фіалки триколірної.

б) Мукокінетики: ацетилцистеїн (АЦЦ, мукобене, флуимуцил), карбоцистеїн (бронкатар, мукодин, мукопронт)

в) Мукогідранти: мукалтин, натрія йодид, каляя йодид, аммонія хлорид, натрія гідрокарбонат.

г) Стимулятори бронхіальних залоз.

7.5. Комбіновані препарати

8. Протикашльові препарати.

8.1. Наркотичні протикашльові засоби: кодеїну фосфат, морфіну фосфат.

8.2. Ненаркотичні протикашльові засоби: глауцин, окселадин, терпінгідрат, ефірні олії плодів анісу, трави чебрецю, коріння девясилу.

8.3. Комбіновані протикашльові засоби: пертусин.

Бронходилятатори застосовуються в лікуванні бронхообструктивних захворювань як для симптоматичного лікування (зняття або зменшення гострих симптомів) так і з метою досягнення та підтримки тривалої бронходилатації в базисній терапії в якості контролюючих медикаментів. Вибір між інгаляційними бронхолітиками залежить від клінічної форми обструктивного захворювання, ступеня тяжкості перебігу захворювання, індивідуальної відповіді на них щодо зменшення симптомів, супутньої патології, виникнення побічних ефектів.

Якщо немає протипоказань в якості симптоматичної терапії перевагу мають селективні β_2 -агоністи короткої дії, вони мають швидкий початок бронхолітичного ефекту (через 5-7 хвилин), який є дозозалежним і триває упродовж 4-6 годин. Застосування неселективного β -адреностимулятора орципреналіну, по можливості, краще уникати, зважаючи на наявність виражених побічних проявів. Адреналін використовують виключно для невідкладної терапії алергічної реакції негайного типу. Інгаляційні М-холінолітики короткої дії викликає дещо меншу бронходилятацію, характеризується дозозалежним ефектом з більш повільним початком і дещо більшою тривалістю дії, ніж β_2 -агоністи короткої дії.

Комбінація бронхолітичних засобів короткої дії з різними механізмами дії (β_2 -агоністів і холінолітиків) дає можливість збільшити ступінь бронходилятації, отримати більш виражене і більш тривале покращення об'єму форсованого видиху та зменшення гіпервентиляції легень, ніж при застосуванні кожного з бронхолітиків окремо. При цьому зменшується ймовірність розвитку побічних ефектів, тахіфілаксії при довготривалому лікуванні β_2 -агоністами.

Бронхолітики пролонгованої дії застосовуються в базисній терапії ХОЗЛ та БА, при БА – лише в комплексі із ІКС, при ХОЗЛ – можливо в монотерапії. β_2 -агоністи пролонгованої дії спричиняють більш сильний та стійкий бронхолітичний ефект, мають деяку протизапальну дію, їх тривалість дії 10-12 годин.

М-холінолітики пролонгованої дії діють протягом 24 годин і більше, спричиняють стабільний, значно сильніший ефект ніж іпратропіум, мають протизапальну дію, характеризуються високою безпечністю та хорошою переносимістю хворими.

Теофілін, доксофілін, амінофілін є бронходилятаторами другого вибору. Вони мають менш виражену бронхолітичну дію, потенційно токсичні, характеризуються варіабельним метаболізмом при певних станах, супутніх захворюваннях і одночасному призначенні разом з іншими ЛЗ. З метою підвищення ефективності лікування вони можуть додаватись по попередньо призначених бронхолітиків першого вибору (β_2 -агоністів і/або холінолітиків) при тяжкому перебігу ХОЗЛ та БА, або призначатись у якості альтернативи при неможливості проведення інгаляційної бронхолітичної терапії.

Пролонгований теофілін в низьких дозах, додається до низьких доз ІКС (при середній тяжкості персистуючої БА), або до високих доз ІКС (при тяжкій персистуючій БА) може покращати контроль над захворюванням.

Лікування бронхіальної астми

Ступінь важкості перебігу БА	Профілактичні засоби довготривалого призначення	Засоби екстреної допомоги
1 ступінь	Не потрібні	При необхідності (до 1 разу

Інтерметуюча		в неділю) Інгаляційні β2-агоністи короткої дії
2 ступінь Легка персистуюча	Кожен день ІКС 200-500мкг; кротони чи теофілін пролонгованої дії.	При необхідності (але не частіше 3-4 рази на добу) Інгаляційні β2-агоністи короткої дії
3 ступінь Середньо тяжкість перебігу персистуюча	Кожен день ІКС 500-800мкг, пролонговані β2-агоністи	При необхідності (але не частіше 3-4 рази на добу) Інгаляційні β2-агоністи короткої дії
4 ступінь Тяжка персистуюча	Кожен день ІКС 800-2000мкг, пролонговані β2-агоністи, кортикостероїди таблетовані або у формі сиропу	При необхідності (але не частіше 6 разів на добу) Інгаляційні β2-агоністи короткої дії

Побічні ефекти, які розвиваються під проведення системної глюкокортикоїдної терапії (кортизону, гідрокортизону, преднізолону, триамцинолону, дексаметазону). Побічні ефекти. Пригнічення функції наднирників. Якщо глюкокортикоїди вводити протягом більше одного місяця, то пригнічення функції слабо знижується при лікуванні АКТГ. В результаті лікування глюкокортикоїдами виникають такі побічні ефекти. При лікуванні більше 2-х місяців може розвинути синдром Іщенко-Кушинга. Відбувається перерозподіл жирової тканини з кінцівок на тіло та обличчя. Збільшується рост волос на кінцівках та тілі. Може виникати висип на шкірі. Підвищується апетит, може розвинути безсоння. Постійне перетворення білків та амінокислот призводить до підвищення потреби в інсуліні. У подальшому підвищується маса тіла. Отже, характерним є накопичення жирової тканини, зменшення м'язової маси, потоншення шкіри, гіперглікемія та, як наслідок, діабет. Хворі діабетом часто резистентні до лікування інсуліном, але в них рідко виникає кето ацидоз. Нерідко розвивається остеопороз. Хворим, яким здійснюється лікування глюкокортикоїдами, слід додержуватися дієти з високим вмістом білків та надлишком калію, а також їм необхідно призначати анаболічні стероїди. Одним з ускладнень є пептична виразка шлунку та дванадцятипалої кишки. Різні бактеріальні або грибкові інфекції можуть не діагностуватися при лікуванні глюкокортикоїдами. Іноді розвиваються психотичні стани, особливо у хворих, яким призначались великі дози кортикостероїдів. Тривале введення даних препаратів призводить до розвитку задньої посткапсулярної катаракти. Може розвинути глаукома. Підвищується внутрішньочерепний тиск. Виявляється затримка росту у дітей. У випадку, якщо призначається високі дози гідрокортизону та кортизону може виникнути також мінералокортикоїдний ефект – спостерігається затримка натрію і води, а також втрата калію. У хворих з нормальною функцією нирок і серцево-судинної системи це призводить до розвитку гіпокаліємії, гіпохлоремічного алкалозу та підвищення артеріального тиску. При гіпопротеїнемії, захворюваннях нирок або печінки виникають набряки.

Побічна дія препаратів, що використовуються для місцевої глюкокортикоїдної терапії беклометазону дипропіонату (бекломету, бекотиду), будесоніду (горакорту), флунісоліду (інгакорту), флютиказону пропіонату (фліксотіду). Побічна дія інгаляційної глюкокортикоїдної терапії:

а) розвиток фарингіту, дистонія внаслідок атрофії м'язів гортані, кандидомікоз слизової порожнини роту;

б) системні побічні ефекти. Розвиток системних побічних ефектів обумовлений частковим усмоктуванням глюкокортикоїдів, які інгалюються, слизовою оболонкою бронхопульмональної системи та шлунково-кишкового тракту (частина препарату проковтується хворим) та надходить у системний кровообіг. Частіше за все побічні ефекти розвиваються після застосування інгаляційного глюкокортикоїду I покоління – беклометазону дипропіонату

(бекотиду) у великих добових дозах – до 2000 мкг. Системні побічні ефекти при застосуванні інгаляційних глюкокортикоїдів II покоління (інгакорту, гора корту, флунісоліду зустрічаються дуже рідко в порівнянні з беклометазоном дипропіонатом.

1. Препарати для системної глюкокортикоїдної терапії (кортизон, гідрокортизон, преднізолон, триамцинолон, дексаметазон).
2. Препарати для місцевої глюкокортикоїдної терапії беклометазон дипропіонат (бекломет, бекотид) та будесонід (горакорт), флунісоліду (інгакорт), флютиказону пропіонат (фліксотид).

Включення в комплекс терапії хворих бронхіальною астмою інгаляційних глюкокортикоїдів значно зменшує число приступів бронхіальної астми та потребу в симптоміметиках. З цією метою застосовують **будесонід (горакорт), флунісолід (інгакорт) та флютиказону пропіонат (фліксотид)**. При легких та середньотяжких формах бронхіальної астми один з цих препаратів використовують у вигляді інгаляцій в дозах 400-800 мкг на добу. При більш тяжкому перебігу бронхіальної астми застосовують більш високі дози інгаляційних глюкокортикоїдів – 1500-2000 мкг на добу.

Фармакологічний ефект цих препаратів пов'язаний з дією на біологічні мембрани та зі зменшенням проникності капілярів. Інгаляційні кортикостероїди приймають участь у метаболізмі арахідонової кислоти та синтезі лейкотриєнів та простагландинів, інгібує вироблення та секрецію цитокінів, попереджують пряму міграцію та активацію, клітинне запалення. Дані препарати пригнічують проліферацію фібробластів та зменшують синтез колагену та імунних комплексів, зменшують чутливість ефекторних тканин до алергічних реакцій, сприяють бронхіальному целюгенезу та запальному ураженню епітелію бронхів, знижують неспецифічну бронхіальну гіперреактивність.

При інгаляційному шляху введення глюкокортикостероїдів швидко розвивається висока концентрація лікарського засобу безпосередньо в трахеобронхіальному дереві, що дозволяє запобігти розвитку системних побічних ефектів. Слід урахувати, що при інгаляційному застосуванні глюкокортикоїдів можуть виникати такі місцеві ускладнення, як кандидоз, та дисфонія. Ріст дріжджоподібних грибків роду *Candida* у порожнині роту та у глотці є результатом пригнічуючої дії інгаляційних кортикостероїдів на захисні функції нейтрофілів, макрофагів та Т-лімфоцитів на поверхні слизової оболонки порожнини роту та глотки.

У останній час найшло застосування вдихання сухої пудри глюкокортикостероїдів у вигляді ротодискової форми з ротохалером. Дані препарати являють собою лікарську форму нової генерації. Інгалятори, в яких лікарська речовина присутня у вигляді пудри, не містять фреону, більш екологічно безпечні, більш легкі у застосуванні, оскільки нема необхідності координувати роботу інгалятора та дихання. Інгаляційне застосування сухої пудри глюкокортикоїдів дозволяє поєднувати потужну місцеву та мінімальну системну дії. Це дозволяє застосовувати такі препарати тривалий час та призводить до зменшення протизапальних процесів та спричинених ними обструкції дихальних шляхів.

Використовуються ротохалер-фліксотид, (у одній комірці міститься 1 доза, яка дорівнює 50, 125 та 500 мг препарату), ротохалер-бекламетазон (200 доз). або іншої форми – турбохалер-бекламетазон (200 доз). Будосонид (бенакорт) вдихається за допомогою циклохалеру 300 доз). Використовуючи циклохалер, можна інгалювати і препарат сальбен (сальбутамол). Перевагою аерозольних форм з сухою пудрою є відсутність подразнення слизової оболонки бронхів, оскільки в дискових системах не використовується газ фреон. Крім того, при використанні таких систем усувається проблема синхронізації вдиху та натискування на балончик. Конструкція циклохалеру достатньо проста та зручна для використання. У приборі розміщена капсула з бенакортом або сальбеном), загальна кількість доз у капсулі – 200. Одна доза бенакорту містить 200 мкг активної субстанції будесоніду та 9,8 мг бензоату натрію. Одна доза сальбену містить 200 мкг активної субстанції сальбутамолу та 9,8 мг бензоату натрію.

Лікування астматичного статусу

Астматичний статус – синдром гострої прогресуючої дихальної недостатності, яка розвивається при бронхіальній астмі внаслідок обструкції дихальних шляхів та

супроводжується резистентністю хворого до терапії бронхолітичними засобами.

Розрізняють дві клінічної форми астматичного статусу: анафілактичну та алергійно-метаболічну. Перша виявляється порівняно рідко. Вона характеризується прогресуючою (навіть до повної тотальної) бронхіальною обструкцією переважно в результаті бронхоспазму та гострою дихальною недостатністю. Анафілактичну форму астматичного статусу розцінюють як анафілактичний шок. Дана форма астматичного статусу виникає внаслідок сенсibiliзації до нестероїдних протизапальних засобів, зокрема аспірину, антибіотиків, сульфаніламідних препаратів, протеолітичних ферментів, а також до сироваток та вакцин.

Набагато частіше спостерігається метаболічна форма астматичного статусу. Ця форма розвивається поступово упродовж кількох днів і навіть тижнів і виникає внаслідок прогресуючої гіперреактивності бронхів. Характерним є поступове збільшення набряку слизової оболонки бронхів та збільшення густого (в'язкого) мокротиння. Причиною виникнення метаболічної форми астматичного статусу є бактеріальне та вірусне запалення, тривале та безконтрольне застосування β -адреностимуляторів, антигістамінних засобів та седативних засобів.

I стадія.

Для астматичного статусу є характерним формування стійкого бронхообструктивного синдрому. Розвиток обструкції бронхів обумовлений накопиченням та затримкою мокротиння на фоні дифузійного набряку слизової оболонки та експіраторного колапсу дрібних бронхів. Крім того, обструкція бронхів може виникнути при різкому зменшенні або відміні глюкокортикоїдів.

I стадія астматичного статусу є стадією компенсації. При I стадії формується резистентність до адреноміметиків.

При I стадії астматичного статусу застосовуються такі заходи:

1. Застосування глюкокортикоїдів є обов'язковим при лікуванні астматичного статусу.

Глюкокортикоїдні препарати призначаються внутрішньовенно струминно або крапельно кожні 3-4 години у великих дозах. Так, разова доза преднізолону може досягати 10 мкг/кг маси тіла хворого. Якщо ефект від препарату відсутній преднізолон уводиться в/в крапельно по 90 мг кожні 4 години або по 90-120 мг. Гідрокортизону гемісукцинат або гідрокортизону фосфат призначається у разовій дозі 200-250 мг в/в крапельно разом з 200-250 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Велику ефективність має комбіноване застосування гідрокортизону 200-250 мг в/в крапельно та преднізолону 60 мг всередину. Крім того, можна призначити в/в крапельне введення гідрокортизону сукцинату натрію (солі-кортефу) – в/в крапельно в дозі 200-300 мг разом з 200-250 мл фізіологічного розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози.

Більшу ефективність, ніж преднізолон, має в/в крапельне введення 125 мг метилпреднізолону разом зі 150-200 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Дія метилпреднізолону розпочинається швидше, він швидше і глибше проникає у стінку бронхів. Введення препарату повторюють в дозі 62,5-125 мг кожні 3-4 години. Застосовують в/в введення метилпреднізолону на протязі 2-4 діб.

Гідрокортизон уводиться в/в крапельно по 200-250 мг 4-5 разів на день. Швидкість введення препарату за годину складає 4 мг/кг за 1 годину. У разі відсутності позитивного результату після введення гідрокортизону відсутній, то доза препарату збільшується до 2000-4000 мг на добу. Однак тривалість введення гідрокортизону не повинна перевищувати 2-3 діб. Поява ефективного кашлю та збільшення показника ОФВ1 вважається позитивним результатом терапії препаратом.

Більшу ефективність має поєднана терапія – парентеральне введення преднізолону та призначення препарату всередину. Після виведення хворого з астматичного статусу дозу преднізолону щоденно зменшують на 30-40 мг на добу.

У багатьох хворих, які раніше приймали преднізолон всередину, приймання даного препарату орально по 20-40 мг кожні 6 години має більший ефект, ніж в/в введення гідрокортизону або метилпреднізолону.

2. Здійснюється інгаляції аерозольних β -агоністів сальбутамолу по 100-200 мкг (1-2

вдихам), тербуталіну по 250 мкг (1 вдиху), формотеролу (беротеку) по 200 мкг (1 вдиху), гексопреналіну сульфату (іпрадолу) по 200 мкг (1 вдиху).

Більшу ефективність, ніж застосовування аерозольних β -адреностимуляторів має небулювання β -агоністів. Сальбутамол (вентолін) уводиться інгаляційно у небулайзері протягом 10-15 хвилин по 5 мг у 2,5 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Потім здійснюється введення сальбутамолу в той самій дозі кожну годину декількох годин. Замість сальбутамолу можна здійснювати небулювання тербуталіну в дозі 10 мг або протеренолу в дозі 15 мг (0,3 мл 5% розчину). У разі покращання стану хворого до β -агоніста додається 0,5 мг іпратропіуму броміду (атровенту). Це призводить до подовження бронхолітичної дії. Більше 3-х доз такої суміші небулювати не можна до отримання позитивного клінічного результату: зменшення задишки та покращання показників функції зовнішнього дихання: життєвої ємкості легень (ЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) та індексу Тіфно (співвідношення ОФВ1 до ЖЄЛ).

Найбільш виражений бронхолітичний ефект виявляється після застосування β -агоністів в/в крапельно, зокрема сальбутамолу по 100-300 мг разом з 100 мл фізіологічного розчину натрію хлориду упродовж 20 хвилин. Замість сальбутамолу можна використати тербуталін. У порівнянні з сальбутамолом тербуталін має перевагу. Після застосування даного препарату рідше виникають такі побічні ефекти, як тахікардія, порушення серцевого ритму, підвищення АТ. Тербуталін уводиться в/в струминно зі швидкістю 5 мг/хв. Швидкість введення може бути збільшена або зменшена в залежності від частоти серцевих скорочень. Слід урахувати, що вік більше 40 років та наявність серцева-судинних захворювань, зокрема гіпертонічної хвороби та ІХС є протипоказанням для призначення β -агоністів. В/в введення β -агоністів частіше за все використовують при недостатній ефективності терапії аерозолями β -агоністів та глюкокортикостероїдами.

3. Еуфілін застосовується в/в у початковій дозі 5-6 мг/кг. Введення даного препарату здійснюється в/в крапельно зі швидкістю 0,9 мг/кг на годину (тобто приблизно 2,5 мл 2,4% на годину) до покращання стану, а потім застосовується така сама доза упродовж 6-8 годин. Максимальна добова доза препарату складає 1,5-2 г еуфіліну на добу (62-83 мл 2,4% розчину).

4. Застосовується підшкірне введення адреналіну гідрохлориду по 0,3 мл через кожні 20 хвилин (3 рази за годину). Слід відзначити, що адреналіну гідрохлорид не слід призначати хворим бронхіальною астмою та гіпертонічною хворобою. Адреналін не має переваг перед β -агоністами то тих пір поки хворий може самостійно дихати. Але у деяких випадках, коли β -агоністи неефективні, адреналін може спричинити достатній бронходилатуючий ефект.

Слід пам'ятати, адреналін має швидкий, але короточасний бронхолітичний ефект. При тривалому застосуванні адреналіну можливий розвиток зворотного ефекту – розвиток бронхоспазму.

Адреналіну гідрохлорид входить до складу суміші Булатова, яка має виражений бронхолітичний ефект. До її складу входять: 1 мл 0,1% розчину адреналіну, 1 мл цитіпону, 1 мл 0,1% розчину атропіну, 10 мл 40% розчину глюкози. Суміш Булатова уводять в/в повільно.

У разі розвитку прогресуючого астматичного статусу та при неефективності терапії глюкокортикоїдами в/в, інгаляційними β -стимуляторами та еуфіліном в/в застосовують в/в введення ізадрина (ізопротеренолу). Терапія ізадрином в/в повинна здійснюватися тільки у осіб молодого віку та при відсутності серцево-судинних захворювань. Таку терапію треба проводити лише тоді, коли лікування глюкокортикоїдами, холінолітичними засобами, еуфіліном є неефективним. Спочатку швидкість введення ізадрина складає 0,1 мкг/кг у хвилину. У подальшому разі відсутності достатньо вираженого бронходилатуючого ефекту дозу препарату збільшують на 0,1 мкг/кг кожні 15 хвилин.

Більш безпечним є застосування селективних β_2 -стимуляторів. Так, призначають частково селективний β_2 -стимулятор орципреналіну сульфат (астмопент) в/в крапельно по 0,5 мл 0,05% розчину разом з 250-300 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Можна уводити препарат також в/м по 0,5 мл 0,05% розчину 2 рази на день.

Користуються також β_2 -стимуляторами, які мають високу селективність – 0,05% розчин

тербуталіну (бриканілу) по 0,5 мл в/м 2-3 рази на день або в 1% розчин іпрадолу по 2 мл в/в крапельно разом з 300-400 мл 5% розчину глюкози.

Найбільш ефективним в/в введення селективного β_2 -стимулятора тронквінолу гідрохлориду (іноліну) в/м або в/в в разовій дозі 25, 50 або 100 мг. При в/в введенні препарат уводиться разом з 20 мл 5% розчину глюкози або краще в/в крапельно в такій самій разовій дозі разом з 100-150 мл 5% розчину глюкози;

5. Здійснюється інфузійна терапія з метою гідратації та покращання мікроциркуляції. Така терапія компенсує дефіцит об'єму циркулюючої рідини та позаклітинної рідини та сприяє покращанню розрідження мокротиння. Для в/в інфузійної терапії застосовуються 5% розчин глюкози, розчин Рінгера, ізотонічний розчин натрію хлориду. У разі вираженої гіповолемії, низького артеріального тиску доцільно введення реополіглюкіну. Загальний об'єм інфузійної терапії складає біля 3-3,5 літрів в першу добу. в наступні дні доза складає 1,6 л/м² поверхні тіла, тобто це складає біля 2,5-2,8 л на добу. На кожен 500 мл розчинів для інфузій додають 2 500 ОД гепарину;

6. Для покращання виділення мокротиння застосовується муколітики: в/в введення лазолвану (амброксолу) по 30-45 мг (2-3 ампули) 3 рази на день або небулювання 2 мл 20% розчину ацетилцистеїну. Одночасно призначають амброксол всередину по 30 мг 3-4 рази на добу. Однак необхідно враховувати, що застосування цих засобів недостатньо ефективно при терапії астматичного статусу. Крім того, з метою покращання виділення мокротиння призначається 10% розчин натрію йодиду в дозі від 10 до 30 мл протягом доби. Можна одночасно приймати 3% розчин натрію йодиду всередину по 1 столовій ложці 5-6 разів на день;

7. Для блокади дії медіаторів алергії, зменшення інтенсивності запалення в слизовій оболонці бронхів застосовують інгібітор протеолітичних ферментів апротинін (гордокс, контрикал, трасилол). Лікування цим препаратом сприяє також зменшенню запалення в слизовій оболонці бронхів. Добова доза даного препарату складає 1000 ОД на 1 кг маси тіла. Апротинін упродовж доби уводиться 4 рази в разовій дозі 250 ОД на 1 кг маси тіла. Введення препарату здійснюється в/в крапельно разом з 250-300 мл 5% розчину глюкози.

8. При поєднанні бронхіальної астми з артеріальною гіпертензією призначається нейрорептик дроперидол в/в струминно 0,25% розчин по 1 мл разом з 10-20 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Даний препарат зменшує бронхоспазм, токсичні явища після застосування адреноміметиків. Крім того, дроперидол знижує артеріальний тиск та збудження, яке нерідко спостерігається при астматичному статусі. Меншу ефективність має в/м введення дроперидолу по 1-2 мл 0,25% розчину. Упродовж доби в/в або в/м введення препарату можна повторювати 3 рази в таких самих дозах;

9. При астматичному статусі існує загроза розвитку тромбоемболічних ускладнень. Це пов'язано з дегідратацією та згущенням крові у хворих бронхіальною астмою під час розвитку астматичного статусу. Це обумовлює застосування гепарину, який має протизапальну та десенсибілізуючу дію, а також зменшує набряк слизової оболонки бронхів. Гепарин призначається підшкірно у ділянці живота по 5 000 ОД в/м 4 рази на добу;

10. З метою боротьби з гіпоксемією призначається інгаляція киснево-повітряна суміш з вмістом кисню 35-40%. Інгаляція зволоженого кисню через носові катетори здійснюється зі швидкістю 2-6 л за одну хвилину;

11. Здійснюється корекція метаболічного ацидозу. Хоча при I-й стадії астматичного статусу рідко спостерігається виражений метаболічний ацидоз, якщо рН крові менше 7,2 доцільно вводити 200-250 мл 4% розчину натрію гідрокарбонату. Після введення 4% розчину натрію гідрокарбонату визначається рН крові та дефіцит буферних основ. Введення натрію гідрокарбонату при необхідності повторюють. Дозу розрахунку потрібної кількості натрію гідрокарбонату керуються таким чином:

необхідна кількість бікарбонату, мекв = дефіцит основ \times 0,3 маси тіла, кг

При цьому розрахунку слід враховувати, що 1 г натрію бікарбонату дорівнює 11,9 ммоль (мекв);

12. Якщо після застосування перелічених вище засобів не купірується астматичний

статус, то можливе застосування фторотанового наркозу. Застосування такого наркозу зумовлене тим, що фторотан має бронхолітичну дію. У багатьох хворих після закінчення фторотанового наркозу бронхоспазм не виникає. Однак у частини хворих після припинення дії фторотану знову розвивається астматичний статус. Слід враховувати, що застосування фторотанового наркозу може призвести до розвитку порушень ритму серця, навіть до розвитку фібриляції шлуночків. Тому такий наркоз небажано використовувати у хворих бронхіальною астмою та серцево-судинними захворюваннями (ІХС, міокардитами, міокардіопатіями та іншими) та у пацієнтів похилого та старечого віку.

II стадія астматичного статусу – це стадія декомпенсації або стадія "німої легені". Для II стадії є характерним розвиток прогресуючих вентиляційних розладів. Стан хворого тяжкий. Виявляється високий ступінь дихальної недостатності. Для клінічної картини II стадії астматичного статусу також є характерними блідо-сірі шкіряні покриви, часте і поверхневе дихання, вислуховування дистанційних хрипів, що свистять, при аускультції над легеневиими полями хрипи не чути "німа легеня". Виявляється частий – 120-140 у 1 хвилину пульс, у артеріальній крові спостерігається гіпоксемія PaO_2 дорівнює 50-60 мм. рт. ст. та гіперкапнія $PaCO_2$ дорівнює 50-70 мм. рт. ст. Свідомість хворого збережена.

Принципи лікування такі самі як при купіруванні II стадії астматичного статусу. Однак дози глюкокортикоїдів збільшуються в 1,5-3 рази. Зменшується також інтервал між введеннями глюкокортикоїдів до 1,5 години. Так, преднізолон вводиться в разовій дозі 90-120 мг через кожні 1,5 години. У разі відсутності ефекту разову дозу преднізолону збільшують до 150 мг. Одночасно з інтервалом 4-6 годин застосовують в/в крапельне введення гідрокортизону сукцинату натрію (солю-кортефу) – в/в крапельно в дозі 300-400 мг або гідрокортизону гемісукцинат – в/в крапельно в дозі 200-300 мг разом з 200-250 мл фізіологічного розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози. Замість гідрокортизону гемісукцинату можна використати в/в крапельне введення гідрокортизону фосфату в такій самій дозі.

Замість преднізолону можна використати метилпреднізолону натрію сукцинат – в/в струминно по 125-250 мг разом з 10-20 мл фізіологічного розчину натрію хлориду з інтервалом 1,5 години.

Застосовується також в/в введення 2,4% розчину еуфіліну по 10-20 мл разом з 10-20 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Доза препарату визначається з розрахунку 5-6 мг/кг.

Здійснюються інгаляції зволоженого 25-60% кисню через маску або носовий катетер.

У разі погіршення клінічного стану хворого та неефективності здійснюваної терапії необхідне проведення ендотрахеальної інтубації та переведення хворого на штучну вентиляцію легень (ШВЛ). Показаннями для проведення ШВЛ є також:

- прогресуюча серцево-легенева недостатність;
- зменшення та відсутність дихальних звуків на вдосі внаслідок того, що зменшується дихальний об'єм, що супроводжується зменшенням та або зникненням експіраторних хрипів ;
- виражена напруга допоміжних м'язів та утягування міжреберних проміжків, виражена втома та небезпечність виснаження хворого;
- наростаюче збільшення рівня CO_2 у артеріальній крові;
- погіршення психічного статусу хворого з розвитком занепокоєння, подразливості, сплутаної свідомості, і нарешті, коматозного стану.

Спочатку для вхідного наркозу використовують предіон (віадріл), який вводиться в/в з розрахунку 10-12 мг/кг у вигляді 5% розчину. Перед ендотрахеальною інтубацією здійснюють в/в введення міорелаксанту лістенону. Базисний наркоз здійснюється за допомогою закису азоту. Використовують закис азоту у суміші з киснем у співвідношенні 1:2. Для базисного наркозу можна використати також фторотан.

Під час штучної вентиляції легень здійснюють санацію бронхіального дерева. Для цього здійснюють лікувальну бронхоскопію з посегментарним лаважем бронхів. Проводиться промивання бронхіального дерева підігрітим до 30-35°C 1,4% розчину натрію гідрокарбонату з наступним відсмоктуванням бронхіального вмісту.

Упродовж здійснення ШВЛ продовжується терапія лікарськими засобами, які

використовуються купірування I стадії астматичного статусу. Так, з інтервалом 1,5 години здійснюється в/в введення глюкокортикоїдних засобів, еуфіліну, β -агоністів, холінолітичних засобів, відхаркувальних препаратів

Клінічно купірування II стадії астматичного статусу визначається по усуненню картини "німої легені". У подальшому після купірування II стадії астматичного статусу продовжують терапію бронходилатуючими засобами, зокрема глюкокортикоїдами, β -стимуляторами, холінолітичними засобами, еуфіліном. Однак разові дози даних препаратів значно зменшуються.

III стадія характеризується у край тяжким станом. Виявляється дифузний ціаноз, пігливість, аритмічність дихання, при аускультції виявляється відсутність сухих хрипів, нитковидний пульс, низький артеріальний тиск – це стадія декомпенсації або стадія "німої легені". У артеріальній крові pO_2 нижче 50 мм. рт. ст., а pCO_2 вище 70 мм. рт. ст.

Лікування здійснюється тільки в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії. Якщо покращання стану хворого не настає через 1,5 години не купірується картина "німої легені" необхідно здійснити ендотрахеальну інтубацію та перевести хворого на штучну вентиляцію легень. Протягом проведення штучної вентиляції легень кожні 4 години визначається рН крові, напруга кисню та вуглекислоти в крові.

Здійснюється бронхоскопічна санація бронхіального дерева. Обов'язковим є посегментарний лаваж бронхів.

З інтервалом 1 година в/в вводяться глюкокортикоїди. Дози даних препаратів збільшуються. Так, преднізолон застосовується в разовій дозі 120-150 мг. Гідрокортизон гемісукцинат або гідрокортизон фосфат вводяться в/в крапельно в разовій дозі 250-400 мг разом з 200-250 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Разова доза метилпреднізолону натрію сукцинату може бути збільшена до 250-312,5 мг.

Застосовується в/в введення 2,4% розчину еуфіліну в разовій дозі з розрахунку 5-6 мг/кг.

Призначаються β -агоністи в/в крапельно, зокрема сальбутамолу по 100-300 мг разом з 100 мл фізіологічного розчину натрію хлориду упродовж 20 хвилин або тербуталін в/в крапельно зі швидкістю 5 мг/хв. Замість сальбутамолу можна використати тербуталін. У порівнянні з сальбутамолом тербуталін має перевагу. Після застосування даного препарату рідше виникають такі побічні ефекти, як тахікардія, порушення серцевого ритму, підвищення АТ. Тербуталін вводиться в/в струминно зі швидкістю 5 мг/хв. Швидкість введення може бути збільшена або зменшена в залежності від частоти серцевих скорочень. Слід урахувати, що вік більше 40 років та наявність серцева-судинних захворювань, зокрема гіпертонічної хвороби та ІХС є протипоказанням для призначення β -агоністів.

Більшу ефективність, ніж тербуталін має тронквінолу гідрохлориду (іноліну), який застосовується в/в крапельно в разовій дозі 50 або 100 мг разом з 100-150 мл 5% розчину глюкози.

В/в введення β -агоністів частіше за все використовують при недостатній ефективності терапії аерозолями β -агоністів та глюкокортикостероїдами.

Здійснюються інгаляції зволоженого 25-60% кисню через маску або носовий катетер.

Обов'язковим є корекція метаболічного ацидозу. З цією метою застосовується в/в крапельне введення 4% розчину натрію гідрокарбонату по 200-400 мл. Необхідно здійснювати контроль рН крові та визначення дефіциту буферних основ. Введення натрію гідрокарбонату при необхідності повторюють. Дозу розрахунку потрібної кількості натрію гідрокарбонату керуються таким чином:

необхідна кількість бікарбонату, мекв = дефіцит основ \times 0,3 маси тіла, кг

При цьому розрахунку слід урахувати, що 1 г натрію бікарбонату дорівнює 11,9 ммоль (мекв).

Крім того, в/в вводиться 2,4% розчин еуфіліну у разовій дозі 5-6 мг/кг, застосовується лазолван (амброксол) в/м, п/к або в/в по 30-45 мг (2-3 ампули) 3 рази на день. І ампула препарату по 2 мл містить 15 мг. Призначаються також інгаляції ацетицистеїну (мукомісту, мукозольвіну, флюїмуцилу) по 5 мл 20% розчину або небулювання даного лікарського засобу по

2 мл 3 рази на день.

Класифікація НПЗЗ за хімічною структурою

1. Карбонові кислоти

1.1. *Похідні саліцилової кислоти:* ацетилсаліцилова кислота, дифлунізал, саліцилат натрію.

1.2. *Неацетильовані саліцилати:* магнію саліцилат, холінсаліцилат, салсалат.

1.3. *Похідні оцтової кислоти:* індометацин (метиндол), суліндак, толметин, диклофенак (ортофен), кеторолак (кеторол), фенклофенак.

1.4. *Похідні пропіонової кислоти:* ібупрофен (бруфен), напроксен (напросин), кетопрофен, кетонал, сургам.

1.5. *Похідні антранілової кислоти:* мефенамова кислота, флуфенамова кислота, ніфлумова кислота.

2. Енолінові кислоти

2.1. *Піразолони:* фенілбутазон, оксифенілбутазон, азапропазон.

2.2. *Оксиками:* піроксикам, ізоксикам, мелоксикам, теноксикам, судоксикам.

3. Похідні сульфонанлідів: німесулід (месулід, найз). 3.1. *Похідні інших хімічних сполук:* набуметон, целекоксиб, рофекоксиб.

Незважаючи на відмінні в хімічній структурі, всі групи протизапальних препаратів об'єднують загальні механізми протизапальної дії. Найважливіші з них такі:

1. Гальмування синтезу або інактивація простагландинів, а також медіаторів запалення - гістаміну, серотоніну, брадикініну, продуктів імунних реакцій, лізосомних та активованих сироваткових ферментних систем, особливо протеолітичних.

2. Зменшення проникності капілярів, яке обмежує ексудативні прояви запального процесу.

3. Стабілізація лізосомних мембран, яка перешкоджає виходу в клітину та за її межі лізосомних гідролаз, здатних чинити пошкоджуючу дію на будь-які тканинні компоненти.

4. Гальмування вироблення макроергічних сполук (насамперед АТФ) в процесах оксидативного та гліколітичного фосфорилювання.

5. Модифікація субстрату запалення, тобто зміна конфігурації тканинних компонентів, перешкоджаючи вступу їх в реакцію з пошкоджуючими факторами.

6. Цитостатична дія, яка призводить до гальмування проліферативної фази запалення та до зменшення пост запального склеротичного процесу.

Фармакокінетика НПЗЗ

Спільною властивістю НПЗЗ є досить висока абсорбція і біодоступність при оральному способі застосування. препарати добре проникають через шкіру, у м'язи і фасції, капсули суглобів, синовіальну рідину. Усім препаратам, за виключенням ацетилсаліцилової кислоти і парацетамолу, властивий високий ступінь зв'язування з білками плазми крові (90-99%). Період напіввиведення коливається від 15 хв. до 7,2 годин. Крім того, є препарати, які тривалий час циркулюють в організмі, наприклад, напроксен і піроксикам, що дозволяє використовувати їх 1-2 рази на добу. НПЗЗ, як правило, метаболізуються в печінці і виводяться через нирки у вигляді метаболітів, а бутадіон, напроксен, індометацин, диклофенак натрію – також через ШКТ.

Побічні ефекти ненаркотичних анальгетиків

У зв'язку з можливістю виникнення серйозних побічних ефектів (агранулоцитоз, апластична анемія, пригнічувальна дія на функцію тромбоцитів) у багатьох країнах різко обмежене застосування похідних піразолону, а також фенацетину. Найчастіше побічні реакції виникають із боку ШКТ (гастропатії, дуоденопатії, езофагопатії). Відомі декілька факторів, що збільшують ризик розвитку шлункових виразок, а саме: вік понад 65 років, великі дози і /або одночасне вживання декількох НПЗЗ, яке поєднується з терапією глюкокортикостероїдами, жіноча стать, паління, вживання алкоголю, наявність *Helicobacter pylori*, тривалий період терапії. Найчастішими побічними ефектами препаратів цієї групи є:

1. Виразка шлунку, шлункові кровотечі (0,5-3% від виявлених побічних ефектів).

2. Нудота, відсутність апетиту, стоматит, блювання, гастралгія, діарея (10-30%).

3. Шкірні ускладнення (12-15% - кропивниця, фотосенсибілізація, свербіж). Тяжкі ураження шкіри (синдром Лайла) викликає ізоксикам, який заборонено до застосування.
 4. Токсична дія щодо нирок (інтерстиціальний нефрит, уповільнення клубочкової фільтрації, підсилення хронічної ниркової недостатності. Частіше викликають - бутадіон, анальгін, аспірин, кеторолак.
 5. Гепатотоксична дія (частіше - парацетамол, індометацин, диклофенак);
 6. Порушення нейросенсорної сфери (1-10% - запаморочення, головний біль, відчуття стомлення, розлад сну).
 7. Порушення психіки - галюцинації, сплутаність свідомості, депресія, сонливість (індометацин, аспірин).
 8. Зниження гостроти слуху (аспірин, дифлунізал).
 9. Гематологічні ускладнення - гіпохромна, гемолітична анемія, тромбоцитопенія (похідні піразолону).
 10. Нейтропенія, агранулоцитоз (викликає анальгін=метамізол натрія=метамізол содіум. Використання анальгину, а також бутадіону заборонено або обмежено в багатьох країнах).
 11. Помутніння рогівки, зміна полів зору (частіше - ібупрофен, індометацин).
 12. Тяжка енцефалопатія в поєднанні з ураженням печінки - синдром Рея (аспірин, особливо в дітей до 12 років на тлі вірусної інфекції!).
 13. Тератогенний вплив (всі препарати).
 14. Гальмування пологової діяльності.
 15. Астматична триада, риніт, кон'юнктивіт (аспірин, піразолони).
- Рідше зустрічаються гострий набряк легень (саліцилати в токсичних дозах), гіперчутливий пневмоніт (напроксен, ібупрофен, суліндак, фенілбутазон), гарячка (ібупрофен), кардит (фенілбутазон), панкреатит (суліндак), гострий проктит (мефенамова кислота), асептичний менінгіт (ібупрофен), васкуліт (фенілбутазон, індометацин, напроксен).

Протипоказаннями до застосування ненаркотичних анальгетиків можуть бути такі причини:

1. Підвищена чутливість до препарату.
2. Виразкова хвороба в активній фазі.
3. Бронхіальна астма.
4. Патологічна схильність до кровотеч.
5. Виражена цитопенія.
6. Хронічна недостатність кровообігу (тяжка форма).
7. Ниркова недостатність.
8. Порушення функції печінки.
9. Психічні порушення.
10. Лактація, вагітність.
11. Дитячий вік (аспірин - до 8 років, індометацин - до 14 років).

Дозування НПЗЗ

Препарати	Разова доза (у мг)	Інтервал між уживанням доз	Максимальна добова доза (у мг) (неретардна)
Ацетилсаліцилова кислота	500 - 1000	Через 4 години	6000
Парацетамол	500 - 1000	Через 4 години	6000
Метамізол	500 - 1000	Через 4 години	6000
Ібупрофен	200 - 400	Через 4-6 годин	2400
Флурбіпрофен	50 - 100	Через 6-8 годин	300
Диклофенак	50	Через 6-8 годин	150
Індометацин	25 - 50	Через 6-8 годин	200

У кірковій речовині надниркових залоз утворюються глюкокортикоїди, мінералокортикоїди та статеві гормони. Глюкокортикоїди впливають практично на всі види обміну: вони сприяють синтезу і відкладанню глікогену в печінці та м'язах, підвищують рівень глюкози в крові за рахунок глікогонеогенезу. За рахунок посилення процесу ліполізу глюкокортикоїди збільшують рівень вільних жирних кислот. Вони володіють мінералокортикоїдною активністю, що спричиняє затримку натрію та води і збільшення виведення кальцію і калію.

Класифікація глюкокортикоїдів за тривалістю дії

1. Короткої дії: кортизон, гідрокортизон;
2. Середньої дії: преднізолон, метилпреднізолон, преднізон, інші;
3. Тривалої дії: тріамцінолон, дексаметазон, бетаметазон.

Механізм дії глюкокортикоїдів пов'язують з їх взаємодією зі специфічними білковими рецепторами, що призводять до зміни синтезу білків, ферментів, нуклеїнових кислот. У реалізації протизапального ефекту велике значення має здатність глюкокортикоїдів інгібувати активність ферменту фосфоліпази А₂, що призводить до гальмування синтезу і звільнення простагландинів. Глюкокортикоїди стабілізують мембрани лізосом, пригнічують активність гіалуронідази і процеси лімфопоезу. Слід зазначити, що при запаленні інфекційного генезу препарати доцільно поєднувати з антимікробною терапією, зважаючи на їхню здатність пригнічувати імунну систему. Протишокова дія глюкокортикоїдів обумовлена участю їх у регуляції тону судин, підвищенні серцевого викиду. На їхньому тлі підвищується чутливість судин до катехоламінів, що призводить до підвищення артеріального тиску і зниження гіповолемії.

Побічні ефекти препаратів пов'язані з м'язовою слабкістю, гіперглікемією, гіперазотемією, підвищенням артеріального тиску, ожирінням (синдром Іценко Кушинга), психозами, остеопорозом, стероїдним діабетом, ульцерогенною дією, імунодепресією та іншими. При відміні лікування в зв'язку з виникаючою гіпофункцією надниркових залоз є небезпека виникнення синдрому відміни.

Використовують глюкокортикоїди при лікуванні тяжких патологічних процесів: запалення, алергії, дифузного ураження сполучної тканини. Вони є засобом невідкладної допомоги при травматичному, анафілактичному та інших видах шоку, справляють антитоксичний вплив. Глюкокортикоїди також застосовують для замісної терапії при відповідній ендокринній патології.

У стоматологічній практиці препарати використовують для невідкладної допомоги, лікуванні пульпіту, періодонтиту, захворювань слизової оболонки порожнини рота запального і алергічного характеру. Використовують при артриті та артозі скронево-нижньощелепного суглоба, остеомієліті, періоститі, пухирчатці, червоному плоскому лишаї. У разі призначення глюкокортикоїдів, дози підбирають індивідуально, поступово переходячи на підтримуючі. Відмінюють препарати також поступово, повільно знижуючи дози. Приймають препарати у першій частині дня (з урахуванням біоритмів організму).

Типовим представником природних глюкокортикоїдів є гідрокортизон та кортизон.

Преднізолон – дегідрований аналог гідрокортизону. За протизапальною активністю перевищує гідрокортизон у 3-4 рази, меншою мірою впливає на водно-електролітний обмін.

Дексаметазон – один з найактивніших глюкокортикоїдів зі слабо вираженою дією на водно-електролітний обмін.

Великого поширення набули лікарські форми глюкокортикоїдів для місцевого застосування. Проте з урахуванням можливих побічних ефектів у широку практику було запроваджено їхні фторовані похідні, які не здатні всмоктуватися (флуоцинолону ацетат, флуметазону півалат). Ці препарати знижують опірність шкіри та слизових оболонок, що може спричинити суперінфекцію. Тому їх доцільно поєднувати з антибіотиками.

Матеріали для самоконтролю

А. Завдання для самоконтролю

1. Хворому встановлено діагноз «Бронхіальна астма середнього ступеню важкості, персистуючий перебіг». Який препарат призначити для планового лікування?

- а) Інтал
- б) Беротек
- в) Бекотид
- г) Будесонід
- д) Сальбутамол

2. Набільшу селективність до адренорецепторів має:

- а) Фенотерол
- б) Сальбутамол
- в) Сальметерол
- г) Формотерол
- д) Ізадрин

3. До препаратів пролонгованої дії відносять:

- а) Астмопент
- б) Беротек
- в) Сальбутамол
- г) Серевент
- д) Вентолин

4. Найменша системна біодоступність притаманна:

- а) Інгакорт
- б) Беклофорт
- в) Бекотид
- г) Будесонід
- д) Фліксотид

5. До ІКС з високими дозами відносять:

- а) Будесонід
- б) Бекотид
- в) Інгакорт
- г) Беродуал
- д) Сальбутамол

6. Найбільшим спорідненням до глюкокортикоїдних рецепторів обладає:

- а) Фліксотид
- б) Будесонід
- в) Інгакорт
- г) Бекотид
- д) Беклофорт

7. При важкому перебігу бронхіальної астми застосування ІКС в добовій дозі не менш:

- а) 400 мкг
- б) 500 мкг
- в) 600 мкг
- г) 700 мкг
- д) 800 мкг

8. Мембраностабілізатори є препаратами вибору при:

- а) Синдромі гіперреактивності бронхів
- б) Інтермітуючої бронхіальній астмі
- в) Легкої персистуючої БА
- г) Персистуючої БА середнього ступеня важкості
- д) Ні одне захворювання

9. Який препарат при передозуванні може усилити бронхообструкцію:

- а) Еуфілін

- б) Астмопент
- в) Бекламетазон
- г) Усі
- д) Жоден

10. Астматичний статус діагностується коли приступ задухи триває:

- а) 8 час
- б) 12 час
- в) 18 час
- г) 24 час і більше
- д) 3 час

11. Назвати глюкокортикоїд середньої дії:

- а) кортизон;
- б) бетаметазон;
- в) преднізолон.

12. Назвати препарат вибору при лікуванні пухирчатки:

- а) преднізолон;
- б) гідрокортизон;
- в) бетаметазон.

13. Назвати основні фармакодинамічні ефекти глюкокортикоїдів:

- а) гіпотензивний;
- б) гіпертензивний;
- в) протизапальний.

14. Перелічити фармакологічні ефекти стероїдних протизапальних засобів.

15. Визначити послідовність дози преднізолону при лікуванні пухирчатки гострий приступ середнього ступеня тяжкості:

- а) 15-20 мг в перший прийом і протягом гострого періоду – 50 мг в подальшому;
- б) 50-60 мг в перший прийом і протягом гострого періоду 15-20 мг в подальшому;

16. Які лікарські засоби доповнюють патогенетичне лікування бронхіальної астми:

- а) нестероїдні протизапальні засоби;
- б) стероїди протизапальні засоби;
- в) бета-адреноміметики.

Які лікарські засоби використовують в лікуванні анафілактичного шоку:

- а) новокаїн;
- б) дексаметазон;
- в) адреналін.

17. Визначити показання до застосування стероїдних протизапальних засобів:

- а) виразкова хвороба шлунка;
- б) бронхіальна астма;
- в) кропив'янка;
- г) цукровий діабет;
- д) пухирчатка.

18. У хворого на прийомі у лікаря-стоматолога розвинувся тяжкий астматичний напад. Хворому – 65 років, А/Т – 130/80 мм. рт. ст., пульс 74 удари за хвилину. Який лікарський засіб із перелічених треба призначити:

- а) анальгін;
- б) папаверін;
- в) преднізолон;
- г) адреналін;
- д) клофелін.

19. Назвати препарат із групи похідних піразолону:

- а) анальгін;
- б) парацетамол;

в)німесулід.

20. Назвати препарат, який є селективним інгібітором ЦОГ-2:

- а) ацетилсаліцилова кислота;
- б) німесулід;
- в)диклофенак натрію.

21. Назвати препарат, який має слабку протизапальну дію:

- а) парацетамол;
- б) індометацин;
- в) диклофенак натрію.

22. Назвати препарати, які мають значну ульцерогенну дію:

- а) ацетилсаліцилова кислота;
- б) індометацин;
- в) німесулід.

23. Назвати препарати, які мають гематоксичну дію:

- а) анальгін;
- б) бутадіон;
- в) целекоксиб.

24. Назвати середньодобову дозу ацетилсаліцилової кислоти, як протизапального засобу:

- а) 325 мг;
- б) 2-3 г;
- в) 4-6 г.

25. Назвати середньодобову дозу ацетилсаліцилової кислоти, як антиагрегаційного засобу:

- а) 325 мг;
- б) 2-3 г;
- в) 4-6 г.

26. Які НПЗЗ протипоказані при лікуванні запальних процесів в дитячому віці:

- а) індометацин;
- б) ацетилсаліцилова кислота;
- в) німесулід.

27. Які НПЗЗ мають інтерферонстимулюючу дію:

- а) амівон;
- б) мефенамова кислота;
- в) ібупрофен.

28. Які НПЗЗ мають кератопластичну дію:

- а) розчин мефенаміну натрієвої солі;
- б) мазь саліцилової кислоти;
- в) мазь індометацину.

29. Хворий 44 роки, скаржитися на біль у скронево-нижньощелепному суглобі. Страждає ревматоїдним артритом переважно суглобова форма II ступеня активності. Які лікарські засоби показані хворому:

- а) диклофенак натрію 25 мг х 4 р. на добу;
- б) ібупрофен 0,2 г х 3 р. на добу;
- в) бензилпеніцилін натрієва сіль 500000 ОД х 6 р. на добу;
- г) преднізолон 15 мг на добу.

Б. Задачі для самоконтролю:

1. Жінка 37 років протягом 15 років хворіє бронхіальною астмою. В останній час напади ядухи виникають 4-5 разів на тиждень, нічні напади - 2-3 рази на місяць. Для купірування нападів використовує сальбутамол. Об'єктивно: стан відносно задовільний. ЧД - 20 дих/хв. ЧСС - 76/хв., АТ - 120/80 мм рт.ст. В легенях дихання везикулярне. Тони серця приглушені, ритм правильний. Який препарат необхідно призначити для профілактики приступів бронхіальної астми на першому етапі?

- а) Кромоглікат натрію
- б) Кортикостероїди ін'єкційні
- в) Регулярне приймання сальбутамолу
- г) Кортикостероїди інгаляційні
- д) Кортикостероїди таблетовані

2. Хворий 22 роки, вперше звернувся до лікаря з приводу приступів задухи, експіраторної задишки, слабкості. Був встановлен діагноз: бронхіальна астма легкого ступеню важкості, персистуючий перебіг. Який варіант лікування оптимальний в цій ситуації

- а) курсове в/в введення 30мг преднізолону
- б) почати з мінімально необхідних доз інгаляційних глюкокортикостероїдів, при відсутності ефекту збільшити дозу
- в) почати з максимально необхідних доз інгаляційних глюкокортикостероїдів, з наступним зниженням до оптимально низької
- г) призначити 30мг преднізолону в таблетованій формі
- д) призначити в/в введення преднізолону з наступним переводом на таблетовану форму зі зниженням дозування

3. Хворий 49 років скаржиться на ядуху, кашель. Харкотиння не виділяє. Неодноразово застосовував сальбутамол, інтал, але без ефекту. Об'єктивно: сидить, спираючись на стіл. Ціаноз обличчя, акроціаноз. Периферичних набряків немає. Дихання поверхневе, затруднене, місцями не вислуховується; розсіяні хрипи, значно подовжений видих. Тони серця приглушені, тахікардія. Ps - 112/хв., АТ -110/70 мм рт.ст. Печінка біля краю реберної дуги. Попередній діагноз?

- а) Аспірація стороннього тіла
- б) Серцева астма
- в) Хронічний обструктивний бронхіт загострення
- г) Астматичний статус
- д) Бронхіальна астма, помірної важкості

4. Хворий 19 років скаржиться на сухий кашель, задишку. Хворіє протягом року. Напади ядухи короточасні - 1-2 рази на місяць. Об'єктивно: дитина неспокійна, шкіра бліда, ціаноз носогубного трикутника, задишка експіраторного типу. ЧДР- 48/хв. Перкуторно: над легеньми звук з коробковим відтінком; аускультативно - дихання послаблене, сухі свистячі хрипи з обох боків. Об'єм форсованого видиху - 80% від належного. Який з препаратів найбільш доцільно призначити хворому?

- а) Супрастин
- б) Еуфілін
- в) Преднізолон
- г) Індометацин
- д) Сальбутамол

5. У хворого 35 років відзначаються нечасті (2 рази на місяць) напади задишки, які легко знімаються інгаляцією β_2 - симпатоміметиків короточасної дії. У період нападу в легенях вислуховуються сухі свистячі хрипи, у проміжках між нападами задишки ОФВ1 більше 80% від належної. Який найбільш імовірний діагноз?

- а) Персистуюча астма середньої важкості
- б) Важка персистуюча астма
- в) Інтермітуюча бронхіальна астма
- г) Даної інформації недостатня для визначення ступеня важкості бронхіальної астми
- д) Легка персистуюча астма

6. Хворий 56 років скаржиться на залишку з утрудненням видиху, виділенням харкотиння вранці протягом 22 років. Викурює 1 пачку цигарок на день з 18-річного віку. Під час проведення гроби на ФЗД зворотність обструкції становить 10%. Які препарати слід призначити на початку лікування?

- а) Інгаляційні глюкокортикостероїди
- б) Мембраностабілізатори (інтал, тайлед)
- в) Антибіотики
- г) Інгаляційні холінолітики (атровент)
- д) Інгаляційні симпатоміметики (беротек)

7. Хворий 47-ми років тривало спостерігається з приводу бронхіальної астми інфекційної етіології. Останнім часом напади почастишали, не купуються інгаляціями астмопенту та беротеку. З призначення якого препарату доцільно почати інтенсивне лікування?

- а) Глюкокортикоїди
- б) Серцеві глікозиди
- в) Оксигенотерапія
- г) Інфузійна терапія
- д) Бронходилататори

8. У хворого на стоматологічному прийомі, після операції видалення зуба, виникла луночкова кровотеча. З анамнезу виявлено, що у хворого знижена звертаюча здатність крові. Крім того, він довгий час приймав протизапальний засіб у зв'язку з артритом. Який препарат приймав хворий? Чи могла виникнути кровотеча бути наслідком проведеного ним медикаментозного лікування?

9. Після прийому ацетилсаліцилової кислоти у хворого розвинулась алергія. Якими препаратами необхідно замінити ацетилсаліцилову кислоту, в яких дозах? Дайте декілька варіантів відповідей.

10. Яким лікарським препаратам із вивчених Ви віддали перевагу при лікуванні пародонтитів? Поясніть механізм дії.

11. Хворий скаржиться на кровотечу із ясен при чищенні зубів, під час твердої їжі, біль в області шийки зубів від температурних та хімічних подразників (гарячого, холодного, солоного, кислого), неприємний запах із рота. Об'єктивно: слизова оболонка зубних сосочків, крайова і часткова альвеолярна частина ясни кровоточить, в області зубів є м'які та тверді зубні відкладення. Також в області зубів паріодонтальні кармани глибиною до 5 мм, рухливість зубів 1 та 2 ступ., витікання гною із ясен. Поставте діагноз, призначте лікування. Чи показано застосування протизапальних препаратів?

12. У хворого на стоматологічному прийомі видалили зуб. З'явилась луночкова кровотеча. Із анамнезу встановлено, що у хворого знижена згортаюча здатність крові. Крім того він довгий час вживав протизапальний засіб, так як у нього був хронічний артрит. Який препарат вживав хворий? Чи може бути кровотеча, як наслідок?

13. Який засіб можна використати для попередження ускладнень після плом-бування каналу кореня зуба в результаті лікування пародонтиту (у вигляді ін'єкції в перехідну складку в області проекції кореня зуба).

14. Після прийому ацетилсаліцилової кислоти у хворого розвинулась алергія. Якими препаратами необхідно замінити ацетилсаліцилову кислоту, в яких дозах? Дайте декілька варіантів відповідей.

15. Яким лікарським препаратом, із вивчених, Ви віддали перевагу при лікуванні пародонтитів? Поясніть механізм їх дії.

16. Хворому В., який страждає на артрит, тривалий час проводили гормональну терапію. Явища запалення і болі в суглобах зменшились. Однак через кілька місяців з моменту початку лікування хворий звернув увагу на збільшення ваги, відчуття тяжкості в епігастральній ділянці, періодичну біль в шлунку. Клінічний аналіз крові показав зниження кількості лімфоцитів і еозинофілів. Який препарат на вашу думку, отримував хворий? Яка причина виникнення ускладнень?

17. Хворий звернувся до лікаря з приводу прогресуючого карієсу зубів з анамнезу відомо, що він страждає поліартритом і тривалий час лікувався гормональними препаратами. Які гормональні препарати використовувались? Яка причина підвищення каріозності зубів? Які препарати слід хворому для профілактики описаного ускладнення?

МІСЦЕВІ АНЕСТЕТИКИ

Місцевими анестетиками називаються засоби, що викликають обмежену блокаду больової чутливості, перешкоджаючи виникненню і надходженню больових імпульсів в ЦНС.

Класифікація місцевих анестетиків за хімічною структурою

1. Складні ефіри: анестезин, дикаїн, кокаїн, бензофурикаїн, новокаїн.

2. Заміщені амідні: лідокаїн, мепівакаїн, піромекаїн, бупівакаїн, левобупівакаїн, прилокаїн, тримекаїн, артикаїн, ропівакаїн.

Місцеві анестетики використовують для інфільтраційної, провідникової, поверхневої анестезії та вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Для більшості препаратів зв'язок із білками плазми складає близько 50%. Розподіляються препарати в добре перфузованих органах: серці, нирках, мозку, печінці, потім у жировій і м'язовій тканинах. Період напіввиведення для амідних і місцевих анестетиків складає в середньому близько 2 годин, для ефірних анестетиків – кілька хвилин. Препарати проникають через плацентарний бар'єр. Виведення місцевих анестетиків здійснюється головним чином нирками у вигляді метаболітів (75-80%).

Механізм дії місцевих анестетиків пов'язаний з тим, що катіонна форма препаратів зв'язується з рецепторами, розташованими на внутрішньому боці поверхні мембрани клітин і викликає блокування каналів для іонів Na^+ . При підвищенні концентрації місцевих анестетиків на поверхні нервового волокна поріг порушення підвищується, проведення імпульсів і швидкість виникнення потенціалів дії знижується і зникає здатність генерувати потенціал дії. Якщо рух іонів Na^+ заблокований на окремому відрізку нерву, проведення імпульсу по нерву неможливе. Ці процеси відбуваються не тільки на мембранах нервових волокон, а й у невронах вегетативних гангліїв і в ЦНС, міокарді, водіях ритму серця.

Місцеві анестетики мають широкий спектр фармакологічної активності, що зумовлює різноманітність показань до їх застосування в клінічній практиці.

Фармакологічні ефекти місцевих анестетиків: місцево анестезуючий, протишоковий, седативний, спазмолітичний, здатність знижувати збудливість міокарду, холіноблокуючий, протизапальний та інші. Вибір місцевого анестетика і способу його застосування в конкретній ситуації зумовлюється насамперед передбачуваною болючістю оперативного втручання і необхідною тривалістю анестезії. У таблиці показана порівняльна характеристика анестезуючої активності і токсичності окремих препаратів.

Анестезуюча активність і токсичність місцевих анестетиків

Анестетик	Анестезуюча активність	Токсичність
Артикаїн	5	1,5
Бупівакаїн	8	5
Дикаїн	висока	10
Лідокаїн	2	1,5-2

Мепівакаїн	4	2
Новокаїн	1	1
Прилокаїн	4	1
Тримекаїн	3	1,5
Совкаїн	висока	25

Побічні ефекти місцевих анестетиків

Резорбтивна дія препаратів щодо ЦНС характеризується сонливістю, запамороченням, слабкістю, слуховими та зоровими порушеннями, загальмованістю або занепокоєнням. Іноді виникають парестезії і парези, судоми, подальше депресію ЦНС. При введенні у великих дозах препарати викликають нудоту, блювання, діарею, тремтіння, спастичне скорочення м'язів, смерть. Підвищують ризик судом ацидоз і гіперкапнія. Кокаїн викликає ейфорію, з чим пов'язана можливість розвитку наркоманії.

Протипоказання до застосування місцевих анестетиків

1. Підвищення чутливості до місцевих анестетик або адреналіну.
2. Захворювання ЦНС (менінгіт, пухлини, поліомієліт, черепно-мозкові травми, ін.).
3. Тяжкі захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, серцева недостатність, особливо з порушеннями ритму).
4. Тяжкі порушення ритму і провідності серця: синдром слабкості синусового вузла, брадикардія, АВ-блокада.
5. Кардіогенний шок.
6. Септицемія.
7. Гнійникові захворювання шкіри в місці ін'єкції.
8. Ниркова і печінкова недостатність.
9. Закритокутова глаукома
10. Тяжка міастенія.
11. Фторотановий, циклопропановий, хлороформний наркоз.
12. Перніціозна анемія зі спинномозковою симптоматикою.
13. Не можна використовувати анестетики з вазоконстрикторами для анестезії пальців рук, ніг, носа, статевих та інших органів із недостатнім кровопостачанням (небезпечність гангрени!).
14. Нераціонально застосовувати анестетики при лікуванні сульфамідами, новокаїном.

Взаємодія місцевих анестетиків з іншими лікарськими засобами

Препарат	Результат взаємодії
Місцеві анестетики та інгібітори мікросомального окиснення (циметидин, індометацин, аміназин, левоміцетин, прозерин)	Триваліша дія амідних місцевих анестетиків
Місцеві анестетики та індуктори мікросомального окиснення (фенобарбітал, зиксорин, дифенін, бутадіон)	Прискорення процесів біотрансформації амідних анестетиків
Місцеві анестетики і препарати калію Препарати кальцію	Посилення ефекту місцевих анестетиків. Послаблення дії місцевих анестетиків
Місцеві анестетики й аміноглікозиди, поліміксини	Можливе посилення гальмівного впливу на нервово-м'язову передачу
Бупівакаїн і а) антиаритмічні препарати б) β-блокатори в) інгібітори MAO	Синергізм. Обережно: небезпека аритмій! Наростання токсичності Посилення токсичних ефектів Наростання токсичності

г) празозин	
Лідокаїн і а) β-блокатори	Ослаблення інактивації лідокаїну (необхідне зниження дози). Посилення токсичності внаслідок зменшення печінкового кровообігу і гальмування активності мітосомальних ферментів
б) гексенал, тіопентал натрію, снодійні	Небезпека пригнічення дихання
в) інгібітори МАО	Посилення місцевоанестезуючої дії
г) седативні, снодійні засоби	Посилення гальмівної дії щодо ЦНС
д) новокаїнамід	Порушення ЦНС, можливі галюцинації
е) міорелаксанти периферичної дії	Потенціювання ефекту дитиліну. Можлива тривала зупинка серця. Посилення дії при в/в застосування
Новокаїн і а) адреноміметики	Мезатон запобігає розвитку колаптоїдного стану. Застосування адреналіну небезпечно (виникнення фібриляції шлуночка)
б) сульфаніламід	Зниження антибактеріального ефекту (обидва препарати - конкурентні антагоністи ПАБК)

Больовий синдром, що розвивається при запаленні, має, як і інші види болю, складний і неоднозначний механізм, що залежить від генезу запалення, попереднього лікування, особливостей організму, особливостей ЛЗ, які використовують для його лікування. Найбільш поширеною групою ЛЗ, які призначають для купірування болю є ненаркотичні анальгетики.

КЛАСИФІКАЦІЯ НЕНАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ ЗА ХІМІЧНОЮ СТРУКТУРОЮ

1. Карбонові кислоти

1.1. Похідні саліцилової кислоти: ацетилсаліцилова кислота, дифлунізал, саліцилат натрію.

1.2. Неацетильовані саліцилати: магнію саліцилат, холінсаліцилат, салсалат.

1.3. Похідні оцтової кислоти: індометацин (метиндол), суліндак, толметин, диклофенак (ортофен), кеторолак (кеторол), фенклофенак.

1.4. Похідні пропіонової кислоти: ібупрофен (бруфен), напроксен (напросин), кетопрофен, сургам.

1.5. Похідні антранілової кислоти: мефенамова кислота, флуфенамова кислота, ніфлумова кислота.

2. Енолінові кислоти

2.1. Піразолони: фенілбутазон, оксифенілбутазон, азапропазон.

2.2. Оксиками: піроксикам, ізоксикам, мелоксикам, теноксикам, судоксикам.

3. Похідні сульфонанлідів: німесулід (месулід, найз).

Похідні інших хімічних сполук: набуметон, целекоксиб, рофекоксиб.

Спільною фармакокінетичною властивістю ненаркотичних анальгетиків є досить висока абсорбція і біодоступність при оральному способі застосування. Препарати добре проникають через шкіру, у м'язи і фасції, капсули суглобів, синовіальну рідину. Препаратам властивий високий ступінь зв'язування з білками плазми крові. Період напіввиведення коливається від 30 хвилин до 40 годин. Як правило, ненаркотичні анальгетики метаболізуються в печінці (до 80%) і виводяться через нирки у вигляді метаболітів.

При гострих болях фармакокінетичні вимоги до препаратів такі: швидке і надійне застосування організмом, швидкий початок дії, швидке виведення без небажаних ефектів. Названим вимогам відповідають такі анальгетики: препарати пропіонової кислоти: ібупрофен,

кетопрофен, флурбіпрофен; препарати антранілової кислоти: мефенамова кислота; препарати оцтової кислоти: толметин; препарати параамінофенолу: парацетамол.

Механізм дії ненаркотичних анальгетиків пов'язують з тим, що вони пригнічують активність ЦОГ, під впливом якої в тканинах організму з ненасичених жирних кислот утворюються простагландини, які беруть участь у процесах запалення, гарячки і виникнення болю. Пригнічують синтез простагландинів, ненаркотичні анальгетики знижують чутливість нервових закінчень до брадикініну, зменшують набряк тканин у вогнищі запалення, послаблюючи тим самим механічне стискання ноцицепторів у ньому. Центральна протибольова дія препаратів пов'язана з проникненням ЛЗ через ГЕБ і блокадою синтезу простагландинів у центрах гіпоталамусу. Крім цього знижується передача больових імпульсів на рівнях дорзальних корінців гангліїв спинного мозку.

Згідно з експериментальними даними анальгетична активність досліджуваних препаратів зменшується в такому порядку: диклофенак > індометацин > анальгін > амідопірин > піроксикам > напроксен > ібупрофен > бугадіон > ацетилсаліцилова кислота.

Співвідношення анальгезуючої активності НПЗЗ у практиці знеболювання показало:

- ◆ 10 мг кеторолаку трометаміну перевищують або збігаються за силою дії з 650 мг аспірину, 600 мг парацетамолу, 400 мг ібупрофену, 100 мг фенілбутазону, 50 мг диклофенаку і 10 мг морфіну (за в/м введення).

- ◆ Кетопрофен = кетонал перевищує в деяких випадках дію анальгіну, диклофенаку (інших НПЗЗ) та комбінованого анальгетика баралгіну і відповідає силі дії морфіну.

- ◆ Парацетамол порівняно з ацетилсаліциловою кислотою: 1000 мг ефективніші, ніж 650 мг ацетилсаліцилової кислоти; тривалість дії – 4 години.

- ◆ 500 мг дифлунізалу активніші 650 мг ацетилсаліцилової кислоти або парацетамолу, приблизно дорівнюють комбінації парацетамол / кодеїн; діє повільно, але тривало.

- ◆ Диклофенак порівняно з ацетилсаліциловою кислотою має більш тривалу дію (200 мг приблизно дорівнюють 650 мг ацетилсаліцилової кислоти).

- ◆ Не поступаються властивостями ацетилсаліциловій кислоті неацетильовані саліцилати (магнію саліцилат, трилісат, ін.).

- ◆ 50 мг етодолаку активніші 650 мг ацетилсаліцилової кислоти – 100 мг перевищує анальгетичну активність комбінації парацетамол / кодеїн.

- ◆ 25 мг кетопрофену дорівнюють 400 мг ібупрофену, більше 650 мг ацетилсаліцилової кислоти; 50 мг – більше комбінації парацетамол / кодеїн.

- ◆ Мефенамова кислота порівняно з ацетилсаліциловою кислотою більш ефективніша при дисменореї, курс лікування - не більше 7 днів.

- ◆ У хворих на остеоартроз 200 мг целекоксибу приблизно дорівнюють 1000 мг напроксену. У хворих на ревматоїдний артрит 400 мг целекоксибу ефективніші диклофенаку SR (150 мг).

- ◆ Найчастіше клінічні дані свідчать про те, що при усуненні болю запального генезу: індометацин = ібупрофен = наркотичні анальгетики.

Показанням до застосування ненаркотичних анальгетиків є больові синдроми помірної інтенсивності: головний, зубний біль, невралгії, радикуліт, міалгії, артрити, травми та інші.

Кетопрофен, кеторолак, трометамін є ефективними засобами лікування болю у післяопераційному періоді, що дозволяє застосовувати їх в хірургічній, травматологічній, онкологічній практиці. Місцеве застосування препаратів показане при травматичних ушкодженнях м'яких тканин, розтягненні м'язів і сухожиль, невралгіях, опіках I-II ступеня, артритах, артозах. Побічні ефекти. Найчастішими побічними ефектами препаратів цієї групи є:

1. Шлункові кровотечі (0,5 – 3 % від виявлених побічних ефектів).
2. Нудота, відсутність апетиту, стоматит, блювання, гастралгія, діарея (10 – 30%).
3. Шкірні ускладнення (12 – 15 % - кропивниця, фотосенсибілізація, свербіж). Тяжкі ураження шкіри викликає ізоксикам.
4. Токсична дія щодо нирок (інтерстиціальний нефрит, уповільнення клубочкової фільтрації, підсилення хронічної ниркової недостатності. Частіше викликають - бугадіон,

анальгін, аспірин, кеторолак;

5. Гепатотоксична дія (частіше – парацетамол, індометацин, диклофенак);

6. Порушення нейросенсорної сфери (1 – 10 % - запаморочення, головний біль, відчуття стомлення, розлад сну).

7. Порушення психіки – галюцинації, сплутаність свідомості, депресія, сонливість (індометацин, аспірин).

8. Зниження гостроти слуху (аспірин, дифлунізал).

9. Гематологічні ускладнення – гіпохромна, гемолітична анемія, тромбоцитопенія (похідні піразолону).

10. Нейтропенія, агранулоцитоз (викликає анальгін=метамізол натрію=метамізол содіум. Використання анальгину, а також бутадіону заборонено або обмежено в багатьох країнах).

11. Помутніння рогівки, зміна полів зору (частіше - ібупрофен, індометацин).

12. Тяжка енцефалопатія в поєднанні з ураженням печінки - синдром Рея (аспірин, особливо в дітей до 3-12 років внаслідок вірусної інфекції!).

13. Тератогенний вплив.

14. Гальмування пологової діяльності.

15. Астматична триада, риніт, кон'юнктивіт (аспірин, піразолони).

Рідше зустрічаються гострий набряк легень (саліцилати токсичними дозами), гіперчутливий пневмоніт (напроксен, ібупрофен, суліндак, фенілбутазон), гарячка (ібупрофен), кардит (фенілбутазон), панкреатит (суліндак), гострий проктит (мефенамова кислота), асептичний менінгіт (ібупрофен), васкуліт (фенілбутазон, індометацин, напроксен).

Наркотичні анальгетики – всі речовини природного і синтетичного походження, які взаємодіють з опіюїдними рецепторами і подібні до морфіну за фармакологічними властивостями. За вибірковістю та характером дії препаратів на опіатні рецептори наркотичні анальгетичні засоби діють таким чином:

1) агоністи (морфін, промедол, фентаніл, дипідолор);

2) агоністи-антагоністи (пентазоцин, налорфін);

3) антагоністи (налоксон, налтрексон).

Класифікація наркотичних анальгетиків за тривалістю дії:

1. Тривалої дії: лофентаніл (до 10 год.), MST-continum = морфін (12 год.), морфі лонг (до 24 год.), дюрязегік = фентанілу у трансдермальній лікарській формі (до 72 год.).

2. Середньої тривалості дії: морфін, промедол (3-4 год.).

3. Короткої дії: фентаніл (20-30 хв.).

4. Ультракороткої дії: альфентаніл (15-20 хв.).

Місцем дії наркотичних анальгетиків, як і ендогенних опіатних нейромедіаторів, є структури ноцицептивної та антиноцицептивної систем. Морфін і його аналоги, збуджуючи опіатні рецептори, активізують антиноцицептивну систему і гальмують проходження імпульсів на різних рівнях ЦНС.

Первинно передача больових сигналів змінюється на рівні спинного мозку (сегментарних структур) за рахунок безпосереднього пригнічення нейронів задніх рогів і посилення низхідного впливу антиноцицептивної системи мозку, що зумовлює зниження формування больового потоку, зменшення психоемоційних моторних та вегетативних проявів болю. Наркотичні анальгетики діють і на рівні супrasegmentарних структур: ретикулярна формація, центральна сіра речовина середнього мозку (ці структури характеризуються високою щільністю опіатних рецепторів). НА пригнічують потік больових імпульсів у ділянці таламуса, ретикулярної формації, гальмуючи їхнє проведення в кору мозку. Сприйняття інших сенсорних модальностей (звук, світло) вони не усувають навіть у великих дозах. Суттєво змінюється емоційне ставлення до больових відчуттів. Це багато в чому пояснює ейфорію (добре, приємне самопочуття, суб'єктивне відчуття фізичного та психічного спокою, душевного комфорту). Все це разом призводить до пригнічення емоційно-негативних проявів болю, зменшуються тривога, очікування болю, підвищується переносимість болю.

Морфін – це типовий представник НА групи агоністів опіатних рецепторів, який у більшості досліджень і в літературі приймають за “золотий стандарт”.

Центральні ефекти морфіну

- Анальгезія – більш виражена, ніж у ненаркотичних анальгетиків.
- Пригнічення дихання (пов’язане з гальмуванням стовбурних механізмів його регуляції).
- Пригнічення кашльового рефлексу (пов’язане з гальмуванням експіраторного центру).
- Седативний ефект – пригнічення свідомості, порушення здатності до розумової діяльності.
- Снодійний ефект – поверхневий сон (виникає частіше в молодих).
- Ейфорія, зникнення чи притуплення неприємних емоцій.
- Нудота, блювання (внаслідок активації тригерної зони на дні IV шлуночка).
- Ригідність м’язів тулуба – підвищення тону (реалізується на спінальному рівні).
- Підвищення спінальних рефлексів (внаслідок усунення спадного гальмування простого двохнейронного рефлексу).
- Міоз (підвищення тону ядра окорухового нерва).

Периферичні ефекти

- Обмеження перистальтики, обстипаційний ефект.
- Брадикардія й артеріальна гіпотензія (пов’язана з підвищенням тону ядра блукаючого нерва).
- Підвищення тону гладкої мускулатури сечоводів, сечового міхура і сфінктера уретри, зменшення сечовиділення.
- Підвищення тону гладкої мускулатури біліарного тракту, сфінктера Одді.
- Підвищення тону м’язів бронхів, гладкої мускулатури матки.
- Гіпотермія, зниження основного обміну.

Анальгезуюча активність опіоїдних анальгетиків

Суфентаніл > фентаніл > бупренорфін (норфін) > алфентаніл > оксиморфон > буторфанол (морадол) > леворфанол > гідроморфон > метадон > **морфін** > омнопон > налбуфін > піритрамід (дипідолор) > промедол > естоцин > пентазоцин > кодеїн > тилідин > трамадол > пропоксифен.

Здатність викликати "пристрасть"

а) висока: морфін, гідроморфон, оксиморфон, метадон, фентаніл, суфентаніл, алфентаніл, леворфанол;

б) середня: кодеїн, гідрокодин, етилморфін, промедол;

в) низька: пентазоцин

Побічні ефекти НА

При короткочасному застосуванні НА можуть виникати апатія, утруднення концентрації уваги, зміна настрою, обмеження психічної активності, сонливість, нудота та блювання. Препарати уповільнюють перистальтику. Мають спазмогенну дію. Впливають на бронхи – викликають згущення секрету бронхіальних залоз. Морфін знижує діурез, спазмуючи сфінктери сечового міхура. Крім того, за рахунок підвищеного виділення антидіуретичного гормону гальмується сечотворення. Характерним для морфіну є пригнічення центру дихання. У малих дозах він зменшує частоту й поглиблює дихальні рухи, а у великих зменшує не лише частоту, а й глибину дихальних рухів. При цьому знижується вентиляція легень і розвиваються ознаки гіпоксії.

Проникаючи через плаценту, наркотичні анальгетики можуть зумовити пригнічення дихання плода, препарати стимулюючи ядра блукаючого нерва, спричиняють брадикардію та знижують артеріальний тиск, що має істотне клінічне значення при гіповолемії, наркозі та інших. Морфін зумовлює звуження зіниць (збудження центрів око рухових нервів. Для хронічного отруєння морфіном, характерні “цяткові зіниці”. Великим недоліком наркотичних анальгетиків

є розвиток пристрасті внаслідок їх здатності зумовлювати ейфорію. Пристрасть підтримується абстинентним синдромом, який розвивається через 6-12 год. після введення препарату, має тяжкий перебіг і може закінчитися летально. У хворого з'являються неспокій, тривога, страх, агресивність, пітливість, кашель, нежить та слюзотеча, прискорене серцебиття, спастичний біль у животі, нудота, блювання, пронос, біль у суглобах, болісні суглоби м'язів і м'язів живота, біль у спині, підвищення температури тіла.

Наркотичні анальгетики у стоматологічній практиці застосовуються у пред- і післяопераційні періоди, при травмах та операціях щелепно-лицьової ділянки. Препарати використовують при будь-яких травмах (побутових, операційних, пораненнях), захворюваннях, що супроводжуються вираженим больовим синдромом (злоякісні новоутворення, інфаркт міокарда та ін.).

Морфін не можна використовувати при переломах верхньої щелепи, які часто супроводжуються щелепно-мозковою травмою, поза як він, розширюючи судини мозку, підвищує внутрішньочерепний тиск.

Матеріали для самоконтролю:

А. Завдання для самоконтролю

1. Визначити МА групи складні ефіри, який застосовується тільки для поверхневої анестезії:

- а) анестезін;
- б) лідокаїн;
- в) артикаїн;
- г) новокаїн;
- д) тримекаїн

2. Визначити МА групи заміщено амідів, який використовується для інфільтраційної і провідникової анестезії:

- а) артикаїн;
- б) анестезін;
- в) лідокаїн;
- г) совкаїн;
- д) новокаїн.

3. Визначити МА, які використовуються тільки для поверхневої анестезії:

- а) анестезін;
- б) дикаїн;
- в) лідокаїн;
- г) новокаїн;
- д) тримекаїн.

4. Визначити малотоксичні МА:

- а) бупівакаїн;
- б) новокаїн;
- в) совкаїн;
- г) дикаїн;
- д) прилокаїн.

5. Визначити МА, який має найменшу тривалість дії:

- а) новокаїн;
- б) етідокаїн;
- в) ропівакаїн;
- г) артикаїн;
- д) мепівакаїн.

6. Для механізму дії МА характерно:

- а) блокують потік для іонів Na мембрани аксону;
- б) блокують потік для іонів Ca мембрани аксону;

- в) відкривають потік для іонів Na мембрани аксону;
- г) відкривають потік для іонів Ca мембрани аксону;
- д) блокують потік для іонів Cl мембрани аксону.

7. Для яких МА характерний механізм шляхом гідролізу за допомогою псевдохолінестерази:

- а) новокаїн;
- б) артикаїн;
- в) мепівокаїн;
- г) лідокаїн;
- д) всі перелічені.

8. Визначити МА, який має мало виражену судинно-розширюючу дію і може використовуватися без вазоконстриктора:

- а) артикаїн;
- б) бупівакаїн;
- в) мепівакаїн;
- г) лідокаїн;
- д) всі перелічені.

9. Період напіввиведення артикаїну складає:

- а) 6-9хвилин;
- б) 90-120 хвилин;
- в) 22-35 хвилин;
- г) 200-230 хвилин;
- д) жоден з перелічених.

10. Вазоконстриктор з МА використовують з метою:

- а) продовження анестезії;
- б) зменшення кровоточивості;
- в) зменшення токсичності МА;
- г) зменшення всмоктування МА у ділянці ін'єкції;
- д) все перелічене.

11. Визначити вазоконстриктори, які використовують у розчинах з МА:

- а) адреналін;
- б) норадреналін;
- в) вазопресин;
- г) феліпресин;
- д) все перелічене.

12. Визначити протипоказання для застосування вазоконстриктора у розчині з МА:

- а) серцево-судинні хвороби;
- б) дитячий вік до 3 років;
- в) застосовування хворим препаратів групи антидепресантів;
- г) застосовування хворим препаратів групи β -адреноблокаторів;
- д) все перелічене.

Б. Задачі для самоконтролю:

1. Визначити препарати, повний антагоніст опіатних рецепторів, який використовують для надання невідкладної допомоги при передозуванні наркотичних анальгетиків:

- а) промедол;
- б) унігіол;
- в) мета дон;
- г) налтрексон;
- д) налоксон.

2. Для патогенетичного лікування невралгій, в т.ч. і альвеолярних нервів

використовують ненаркотичні анальгетики. Вказати їх механізм дії.

3. Визначити наркотичний анальгетик, що має найбільш виражений протикашльовий ефект:

- а) лібексин;
- б) кодеїн;
- в) трамадол;
- г) бромгексин;
- д) фентоламін.

4. Хворий 60 років з діагнозом ревматоїдний поліартрит із значним больовим синдромом призначено мелоксикам. Визначити його фармакодинамічні ефекти.

5. У хворого з сечокам'яною хворобою виникли нестерпні спастичні болі. Для попередження больового шоку йому ввели разом з атропіном наркотичний анальгетик, що не має спазмогенного ефекту. Визначити цей препарат:

- а) промедол;
- б) фентаніл;
- в) етилморфіну гідрохлорид;
- г) морфіну гідрохлорид;
- д) димедрол.

6. Хворому на артрит скронево-щелепного суглобу призначено целекоксиб. Який механізм його анальгетичної дії.

7. У реанімаційне відділення поступив хворий з ознаками гострого отруєння морфіном. Який засіб необхідно використати у даному випадку для промивання шлунку:

- а) натрію гідрокарбонат;
- б) борну кислоту;
- в) фурацилін;
- г) калію перманганат;
- д) розчин натрію гідрохлориду;

8. Назвати ненаркотичні анальгетики. Які можна застосовувати для лікування больового синдрому загального генезу у дитини 3-х років.

9. У хворого діагностовано гострий інфаркт міокарду, який супроводжується гострими болями за грудиною. Неефективність попередньо введених препаратів дала підставу лікарю провести нейролептанальгезію. Який анальгетик використовується для цього виду знеболення:

- а) фентаніл;
- б) кодеїн;
- в) анальгін;
- г) кеторолак;
- д) дроперідон.
- е)

10. Вказати представників та характерні побічні ефекти наркотичних анальгетиків групи піразолону.

11. Який з наркотичних анальгетиків застосовується як антидіарейний засіб.

- а) морфін;
- б) лоперамід;
- в) кодеїн;
- г) ніфуроксазид;
- д) трамадол.

12. Хворому із хронічним періодонтитом у комплекс фармакотерапії включено препарат кеторолак трометамін. Який його механізм дії. Вкажіть форму випуска.

13. Основними ознаками гострого отруєння наркотичними анальгетиками являються:

- а) міоз;

- б) мідріаз;
- в) пригнічення дихання;
- г) підвищення АТ;
- д) все перелічене.

14. Хворому з невралгією трійчастого нерва був введений парентерально ненаркотичний анальгетик (похідні піразолону), який має короточасну дію: випускається в таблетках і ампулах. Вкажіть цей препарат, його форму випуску.

15. У хворого В., 62 років діагностовано рак з можливим метастазуванням. Визначити препарат для зменшення больового синдрому у даного пацієнта:

- а) фентаніл;
- б) кодеїн;
- в) лоперамід;
- г) морфін;
- д) налоксон.

16. Хворий на протязі декількох тижнів отримувал один з ненаркотичних анальгетиків. Больовий синдром значно зменшився, але виникли диспепсичні явища, біль у шлунку. Який побічний ефект виник. Вказати міри його профілактики.

17. Визначити центральні ефекти наркотичних анальгетиків, які являються побічними:

- а) нудота, блювання;
- б) анальгезія;
- в) пригнічення дихання;
- г) гіпотензії;
- д) все перелічене.

18. При артриті суглобу призначили препарат, що належить до групи ненаркотичних анальгетиків і НПЗЗ, переважно впливає на ЦОГ-2. Визначити препарат.

19. Визначити периферичні ефекти наркотичних анальгетиків:

- а) ейфорія;
- б) брадікардія;
- в) артеріальна гіпотензії;
- г) обстипаційний ефект;
- д) міоз.

20. Пацієнту з артритом скронево-щелепного суглобу у комплексній фармакотерапії було призначено «ремесид-гель». Який механізм дії цього препарату.

21. Визначити протипоказання до призначення наркотичних анальгетиків:

- а) бронхіальна астма;
- б) травма голови;
- в) нейролептаналгезія;
- г) діарея;
- д) жодного з перелічених.

22. Вказати препарати із груп ненаркотичні анальгетики та наркотичні анальгетики. Які входять до складу «Солпадеїн», «Продейн», «Кафетин».

23. Визначити наркотичні анальгетики з високим ризиком формування «залежності»

- а) морфін;
- б) трамадол;
- в) морфілона;
- г) кодеїн;
- д) кеторолак.

24. Дитині 6 років після лікування пульпіту зуба лікар з метою усунення больового синдрому призначив німесулід. Чи вірна тактика лікаря? Обґрунтуйте.

Література.

О с н о в н а :

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 1206 с.: ил.
2. Клінічна фармакологія: підручник / кол. авторів; за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. -К.: Медицина, 2008, с. 226-257.
3. Клінічна фармакологія: підручник / кол. авторів; за ред. О.М.Біловола, О.Ф. Возіанова, І.К. Латогуза та ін. - К.: Здоров'я, 2005 - Т.1 – С. 264-320.
4. Клиническая фармакология: учебник под ред. И.А.Зупанца, С.В. Наметова, А.П. Викторова. - Х.: изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. - Т.1 - С. 194-230.
5. Залюбовська О.І., Коваль С.М., Литвинова О.М. Клінічна фармакологія: Підручник. - Х.: Видавничий Дім «Інжек», 2003 - С. 250-264.
6. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - С.-ПБ.: Фолиант, 1998. – 496 с.
7. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. – Москва, 1993. – 393 с.
8. Латогуз І.К., Мала Л.Т., Циганенко А.Я. Клінічна фармакологія (у двох томах). – Харків: "Основа", 2000. – 539 с.
9. Кукес В.Г. Клиническая фармакология.– М.: Медицина, 1999. – 440 с.
10. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. (в 2 томах).– М.: Медицина, 1991.
11. Фармакологія. Підручник для студентів стоматологічних факультетів / Чекман І.С., Бобирьов В.М., Горчакова Н.О. та ін. – Вінниця, «Нова книга», 2009.– 480с.
12. Буталов В.П., Макарова Т.П., Черезова И.Н. Клиническая фармакология. Учебное пособие.– Казань: «Булгар-пресс», 2003. – 168 с.

Д о д а т к о в а :

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страгунского Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. – Москва. – 2002.
2. Фармакотерапия неотложных состояний: Пер. с англ. Сусли Г.М., Мазур Г., Кунньон Р.Е. и др. – М.; СПб.: “Издательство БИНОМ” – “Невский Диалект”, 1999. – 633 с.
3. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ.– М.: Медицина, 1991. – 302 с.
4. Окроков А.Н. Лечение болезней внутренних органов.– М.: Мед. Литература, 1999. - Т.1. – С. 286-322.
5. Данилевський М.Ф., Мохорт М.А., Мохорт В.Б. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту. – Київ, 1991. – 259 с.
6. Мухіна Є.А., Гикавий В.І. Довідник з фармакотерапії основних стоматологічних захворювань.– Кишинев, 1990. – 32 с.
7. Мастеров Ю.І., Скрипнікова Т.П., Семенець В.Г. Захворювання зубів і порожнини рота.– Полтава: ПБМУ, УМСА, 2001.–352.
8. Максименко П.Т. Побічна дія медикаментозних засобів у стоматологічній практиці.– Навчальний посібник.– Полтава, 2004.–184с.
9. Рациональная терапия в стоматологии: Рук. для практикующих врачей / Барер Г.М., Зорян Е.В., Агапов В.С., Афанасьев В.В. и др. – Москва: «Литература», 2006. – 568с.
10. Лекарственные препараты, применяемые в стоматологии / Под редакцией В.В.Яснецова, Г.Н.Ефремовой. – Москва: «ГЭОТАР-МЕД», 2004. – 334 с.
11. Побочное действие лекарств. Справочник / Под редакцией Дроговоз С.М. – Харьков: «СИМ», 2010. – 480 с.
12. Л.В.Харьков, Л.Н.Яковенко. Справочник хирурга-стоматолога.– Москва: «Книга плюс», 2008. – 372 с.

Інформаційні ресурси

1. <http://cardio.medi.ru/66.htm/>

2. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/>
3. <http://intl-ajrccm.atsjournals.org/>
4. <http://thorax.bmjournals.com/>
5. <http://ukrcardio.org/>
6. <http://ukrmed.org.ua/>
7. <http://www.aafa.org/>
8. <http://www.cardiolog.org/>
9. <http://www.cardiosila.ru/>
10. <http://www.chestjournal.org/>
11. <http://www.consilium-medicum.com/>
12. <http://www.dr.falkpharma.ru/>
13. <http://www.escardio.org/>
14. <http://www.ifp.kiev.ua/>
15. <http://www.likar.info/pro/kardiologiya-revmatologiya-kardiohirurgiya/kardiologia/>
16. <http://www.medlit.ru/>
17. <http://www.medscape.com/>
18. <http://www.nhlbi.nih.gov/>
19. <http://www.phassociation.org/>
20. <http://www.pulmonology.ru/>
21. <http://www.thoracic.org/>
<http://www.zheludok.ru/>.

Методичні вказівки склали

доц. Островська Г.Ю.