

**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

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 р. Пр. № \_\_\_\_\_

**Методичні вказівки  
для самостійної роботи студентів  
під час підготовки практичного заняття**

Навчальна дисципліна	Елективний курс «Побічна дія ліків»
Тема заняття №4	<b>Побічна дія нестероїдних та стероїдних протизапальних лікарських засобів. Методи попередження побічної дії лікарських засобів цієї фармакологічної групи</b>
Курс	3-й
Факультет	Медичний

**Полтава 2018**

### 1. Актуальність теми:

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є однією з найбільш поширених фармакологічних груп, які широко застосовуються в терапії різноманітних по походженню та локалізації запальних захворювань. Рациональне використання протизапальних засобів потребує глибоких знань щодо фармакокінетики, фармакодинаміки засобів, показань та протипоказань до їх застосування, можливих побічних ефектів препаратів (з метою їх запобігання), а також методів контролю ефективності та безпеки застосування.

Стероїдні протизапальні засоби (СПЗЗ) знаходять достатньо широке застосування в терапії невідкладних станів, лікуванні колагенозів, ревматизму, ревматоїдного артрити для замісної терапії при хворобі Адісона, алергічних та пухлинних захворюваннях. Всі глюкокортикоїди (ГКС) мають сильну протизапальну, протиалергічну та імунодепресивну дію. Тому для раціонального їх використання лікар повинен мати глибокі знання з фармакокінетики, фармакодинаміки препаратів, знати показання та протипоказання до їх застосування, ускладнення, що виникають у ході лікування, а також методи їх профілактики.

### 2. Конкретні цілі:

1. Опанувати знання з фармакологічних властивостей НПЗЗ.
2. Опанувати побічні ефекти НПЗЗ.
3. Опанувати вміння індивідуального вибору нестероїдних протизапальних засобів.
4. Вміти проводити, за необхідністю, корекцію фармакотерапії ускладнень лікування.
5. Оволодіти навичками вибору ефективної та безпечної фармакотерапії.
6. Оволодіти навичками корекції фармакотерапії при виникненні побічної дії ліків.
7. Опанувати навички ефективної та безпечної фармакотерапії стероїдними протизапальними засобами.
8. Опанувати вміння індивідуального вибору стероїдних протизапальних засобів.
9. Вміти проводити за необхідністю корекцію фармакотерапії стероїдними протизапальними засобами.

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

Дисципліна	Отримані навички
Біохімія	Знати біохімію запального процесу. Знати особливості білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів. Використовувати теоретичні знання.
Патофізіологія	Знати патогенез запального процесу. Використовувати теоретичні знання. Використовувати теоретичні знання з порушень функцій ендокринних залоз. Знати патогенезу запального та алергічного процесів.
Фармакологія	Знати класифікацію, фармакокінетику, фармакодинаміку, побічні ефекти нестероїдних протизапальних засобів. Визначити показання та протипоказання до застосування нестероїдних протизапальних засобів. Знати класифікацію, фармакокінетику, фармакодинаміку, побічні ефекти стероїдних протизапальних засобів.
Пропедевтика внутрішніх хвороб	Знати патогенез, симптоматологію запального процесу. Проводити аналіз клінічного, лабораторного інструментальних методів дослідження. Визначати симптоматологію, клінічні прояви запального та алергічного процесів.

Фізіологія	Знати функціональні особливості дії ендокринних залоз.
------------	--

#### 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
<b>Нестероїдні протизапальні засоби</b>	це група лікувальних препаратів, які використовуються для лікування запальних процесів середньої тяжкості.
<b>Неспецифічність протизапальної дії</b>	гальмівний вплив на будь-який запальний процес, незалежно від його етіологічних та нозологічних особливостей.
<b>Селективність дії протизапального засобу</b>	вибіркова дія НПЗЗ на молекулярний механізм, які запобігають побічній дії препаратів.
<b>Глюкокортикоїди</b>	природні та синтетичні ЛЗ, які мають вплив на обмін речовин, діяльність ССС та протікання запального та алергічного процесу
<b>Пермесивна дія</b>	здатність ГКС, підвищувати чутливість рецепторів до дії катехоламінів та інших ендогенних речовин
<b>Синдром відміни</b>	зміни у діяльність макроорганізму, які виникають при неправильній відміні ГКС

#### 4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Назвати НПЗЗ, які належать до похідних саліцилової кислоти.
2. Назвати похідні пірозолону.
3. Назвати похідні індолоцтової кислоти.
4. Назвати препарати групи НПЗЗ, які мають виражену ульцерогенну дію.
5. Викласти механізм дії НПЗЗ.
6. Назвати селективні інгібітори ЦОГ-2.
7. Назвати побічні ефекти нестероїдних протизапальних засобів.
8. Викласти протипоказання до застосування НПЗЗ.
9. Назвати препарати НПЗЗ, які використовують місцево.
10. Викласти принципи раціонального використання НПЗЗ.
11. Викласти методи контролю та безпеки застосування НПЗЗ.
12. Назвати глюкокортикоїди природного та синтетичного походження.
13. Назвати глюкокортикоїди короткої, середньої, тривалої дії.
14. Назвати глюкокортикоїди з вираженою мінерало-кортикоїдною активністю.
15. Пояснити фармакодинаміку ГКС.
16. Сформулювати еквівалентність доз глюкокортикоїдів за протизапальним ефектом.
17. Назвати побічні ефекти ГКС.
18. Назвати ГКС для лікування анафілактичного шоку.
19. Навести методи ефективності контролю та безпеки застосування ГКС.
- 20.

#### 4.3. Практичні завдання які виконуються на занятті:

1. Скласти план фармакотерапії ревматизму.
2. Скласти план фармакотерапії запального процесу в дитячому віці.
3. Скласти план фармакотерапії остеомієліту з призначенням НПЗЗ.
4. Оволодіти навичками вибору ефективної та безпечної фармакотерапії НПЗЗ, в тому числі в дитячому віці.
5. Оволодіти навичками корекції фармакотерапії при виникненні побічної дії НПЗЗ.
6. Засвоїти принципи застосування ГКС в лікуванні запальних та алергічних процесів.
7. Засвоїти принципи застосування ГКС в лікуванні невідкладних станів.
8. Засвоїти побічні ефекти ГКС та навички їх корекції.
9. Оволодіти навичками вибору ефективної та безпечної фармакотерапії стероїдними

протизапальними засобами.

### **Зміст теми**

Нестероїдні протизапальні засоби – це група лікувальних препаратів, які мають ряд загальних ознак:

- неспецифічність протизапальної дії (гальмівний вплив на будь-який запальний процес, незалежно від його етіологічних та нозологічних особливостей);
- поєднання протизапальних, анальгезуючих та жарознижувальних властивостей;
- відносно добра переносність, що пов'язане, вірогідно, із швидким виведенням із організму;
- гальмівний вплив на агрегацію тромбоцитів;
- відносно високе зв'язування з альбуміном сироватки.

### **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 постзапального 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=метамизол натрію=метамизол натрію. 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 НПЗЗ 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 гліоконеогенезу. 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, улцерогенною дією, імундепресією 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 антиоксидантний вплив. Глюкокортикоїди також застосовують для замісної терапії при відповідній ендокринній патології.

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 (флюоцинолону ацетат, флюометазону півалат). Ці препарати знижують опірність шкіри та слизових оболонок, що може спричинити суперінфекцію. Тому їх доцільно поєднувати з антибіотиками.

#### **Методи контролю та оцінки ефективності**

При застосуванні ГКС необхідно систематично стежити за картиною крові, масою тіла, артеріальним тиском, вмістом цукру у крові, станом психіки. Ефективність проваджуваного лікування оцінюють за динамікою клінічного перебігу захворювання та лабораторних показників (в залежності від характеру хвороби).

#### **Взаємодія з іншими ЛЗ**

При комбінованому застосуванні з протигістамінними засобами, барбітуратами, бутадіоном, дифенілом, рифампіцином знижується активність гормональних препаратів. Кортизон пригнічує активність ністатину при комбінації з серцевими глікозидами, стимуляторами ЦНС спостерігається взаємне посилення основних властивостей ЛЗ. Взаємодія з антибіотиками підвищує опірність організму до інфекції.

Широкий спектр фізіологічних і фармакологічних ефектів ГКС робить ці препарати майже універсальними ЛП. Кора надниркових залоз продукує близько 40 стероїдних гормонів - ГКС, МКС і з'єднання з естрогенними і андрогенними властивостями. Більшість з них має життєвонеобхідне значення.

*Класифікація ГКС за походженням:*

- 1) природні (гідрокортизон, кортизон);
- 2) синтетичні (преднізолон, тріамцинолон, дексаметазон).

Для препаратів ГКС характерні такі фармакологічні ефекти: протизапальний, протишоковий, імуносупресивний, метаболічний, дезінтоксикаційний, десенсибілізуючий, пермесивний. Механізм протизапальної дії ГКС розпочинається з проникнення їх через клітинну мембрану, яка пов'язана з цитоплазматичним комплексом, який транспортується в ядро і взаємодіє з глюкокортикоїдними ефекторними елементами, стимулюючи або інгібуючи їх експресію. Протизапальна дія ГКС пов'язана із запобіганням активації фосфоліпази  $a_2$  в мембранах клітин ендотелію судин, обмеженням звільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідів і гальмуванням синтезу ПГ ( $e_2$ ,  $f_2$ ). відзначається зниження експресії ЦОГ, інгібування гіалуронідази і синтезу біологічно активних речовин, зменшення утворення вільних радикалів, виходу рідини, еміграції макрофагів і лейкоцитів, запобігання утворенню набряку і гранулоцитарного валу. ГКС запобігають звільненню лізосомальних ферментів, внаслідок чого пригнічується перша фаза запалення - альтерація. Гальмування стадії ексудації пов'язане з активним попередженням ГКС формування набряку. Відбувається утилка міграції і рухливості лейкоцитів, фагоцитозу, утворення антитіл зниженням в крові Т-хелперів, В-лімфоцитів. Уповільнення репаративної фази запалення пов'язане зі зниженням розмноження фібробластів, синтезу преколагену і його дозрівання, ін.

Механізм десенсибілізуючої дії ГКС, пов'язаний з гальмуванням вивільнення гістаміну в запальних тканинах і десенсибілізацією H1-гістамінових рецепторів до медіатора алергії. Механізм імуносупресивної і антиалергічної дії ГКС пов'язаний з утилкою активності Т- і В-лімфоцитів, зменшенням продукції інтерлейкіну і інших цитокінів, зниженням рівня циркулюючих лімфоцитів, макрофагів і антитіл.

Протишочкова дія ГКС полягає в рості концентрації катехоламінів в тканинах, зменшенні вивільнення біогенних амінів, посиленні скорочень серця, підвищення об'єму циркулюючої крові. Важливим компонентом антистресової дії препаратів є антиоксидантний ефект ГКС. Препарати впливають практично на усі види обміну : сприяють синтезу і відкладенню глікогену в печінці і м'язах, підвищують рівень глюкози в крові за рахунок активації глюконеогенезу. Утилізація амінокислот для останнього призводить до гальмування біосинтезу білку і посилення його катаболізму, який сприяє зниженню регенеративних процесів, утилку лімфоїдної тканини і процесу створення імунних тел. За рахунок посилення процесу ліполізу ГКС збільшують рівень вільних жирних кислот. ГКС володіють мінералокортикоїдною активністю, яка викликає затримку натрію і води і виведення кальцію і калію. Пермесивна дія ГКС пов'язана з підвищенням чутливості тканинних рецепторів до дії катехоламінів.

Показаннями до застосування ГКС є тяжкі запальні процеси, ревматизм, колагенові та алергічні захворювання, злоякісні пухлини. . Висока біологічна ефективність ГКС дозволяє широко використати їх в стоматологічній практиці місцево, спираючись на протизапальну, антиалергічну дію цих препаратів. ГКС для місцевого застосування мають потужний фармакологічний спектр дії : протизапальний, епідермостатичний, антиалергічний, місцевоанальгетичний. Останній пов'язаний зі зменшенням набряку, свербіж, печії. Залежно від сили місцевої протизапальної дії ГКС відрізняються за рівнем активності. Місцево застосовуються мазі, гелі, лініменти, лосьйони, аерозолі, розчини.

Протизапальна активність місцевих ГКС залежить від діючої речовини, а також від її процентної концентрації. Нижче представлені різні за активністю місцеві препарати ГКС.

Найбільш низька активність:

- 0,25-2,5% гідрокортизону;
- 0,25% метилпреднізолону ацетат (медрол);
- 0,04% дексаметазону (гексадрол);
- 0,5% преднізолону(метідерм);

- 0,2% бетаметазону (целестон).

Низька активність:

- 0,01% флюоцинолону ацетонід (флюонід, синалар);
- 0,025% тріамцинолону ацетонід (аристокорт, кеналог);
- 0,03% флуметазону півалат (локортен).

Середня активність:

- 0,1% тріамцинолону ацетонід;
- 0,025% флюоцинолону ацетонід.

Висока активність:

- 0,05% бетаметазону дипропіонат (дипрозон);
- 0,5% тріамцинолону ацетонід;
- 0,2% флюоцинолону ацетонід (синалар).

Найбільш висока активність:

- 0,05% бетаметазону дипропіонат на оптимізованій основі (дипрозон);
- 0,05% клобетазолу пропіонат (дермовейт).

Найбільш потужну протизапальну дію мають фторовані ГКС. Але при їх застосуванні часто виникають місцеві побічні ефекти: атрофія шкіри, стрії, телеангіектазії, гірсутизм, гіпо- і гіперпигментація, акне. Окрім цього усі ГКС місцевого застосування можуть провокувати вірусну, бактерійну або грибову інфекцію. Тому їх доцільно поєднувати з антибіотиками або протигрибковими засобами. Широко включають в стероїдні мазі аміноглікозидні антибіотики («Синалар N», «Локакортен N») і Клотримазол «Тридерм», «Триакутан»).

Препарати наносять на слизову оболонку у вигляді аплікацій або вводять в зубояснаві кишені, де утримують за допомогою лікувальної пов'язки або парафіну. Слід пам'ятати, що ГКС гальмують процеси регенерації і їх не доцільно застосовувати на етапах загоєння. При місцевому використанні вони практично не всмоктуються і не надають побічних ефектів на цілісний організм. Тривале застосування ГКС в надмірній кількості може супроводжуватися побічними ефектами, зокрема, сприяти пригніченню місцевого імунітету і затримці остеосинтезу.

Свідченням для використання ГКС в загальній клініці являється: шоківі стани (у т.ч. анафілактичний шок), ревматизм з вираженим ексудативним компонентом, набряк мозку, респіраторний дистрес-синдром новонародженого, бронхіальна астма, гострі і хронічні алергічні захворювання, гіпоглікемічні стани, дифузні хвороби сполучної тканини, шкірні захворювання, хвороба Аддісона, реакції відторгнення при гомотрансплатації органів і тканин.

Виділяють наступні види глюкокортикоїдної терапії: замісна, супресорна, фармакодинамічна. Остання за активністю може бути інтенсивною з використанням ГКС в/в у великих дозах, яку через 1-2 дні її відміняють одномоментно, лімітуючою - використовують дози ГКС більше за фізіологічних, яку поступово відміняють, довготривалою - використовують дози, які перевищують фізіологічні, темпи відміни ГКС - дуже повільні. Дозування ГКС проводять відповідно до тяжкості захворювання, маси тіла, АТ, ін. При необхідності заміни одного препарату на інший враховують еквівалентність їх доз в умовних одиницях (міліграм) : кортизон - 25, гідрокортизон - 20, метилпреднізолон - 4, преднізолон - 5, тріамцинолон - 4, дексаметазон - 0,75, бетаметазон - 0,75. Для попередження синдрому відміни зниження доз препаратів слід проводити поступово. За умови використання в стоматології відносно невеликих доз (15-30 міліграм на добу) і курсів (до 1 міс.) відміну проводити за схемою: 2,5-5 міліграми 1 раз на тиждень. При лікуванні необхідно застосовувати повноцінне білкове харчування з обмеженням солі. При необхідності застосовувати ГКС тривало використовують препарати «прикриття» (заспокійливі, антигіпертензивні, сечогінні, покращуючі обмін речовин).

Побічна дія ГКС поширюється на різні системи і органи. На ЦНС: зміна настрою, збудження, депресія, психози. На ендокринну систему: пригнічення функції ГГНС. На ШКТ: пептична виразка, шлунково-кишкові кровотечі, панкреатит, жирова дистрофія печінки. На кров: порушення зсідання крові, тромбоемболії, геморагії. На кістці: остеопороз, руйнування хребців, спонтанні переломи. На ССС: артеріальна гіпертензія, набряки, аритмії. На імунну систему: загострення латентних інфекцій, уповільнення процесів загоєння в тканинах після операцій. На обмін речовин : негативний азотний баланс, гіперглікемія, гіперліпідемія. Можуть проявлятися локальні ефекти: еритема, судинні телеангіоектазії, пустули, папули, вугрові, алергія. Препарати можуть викликати дефекти фізичного розвитку плоду, тому їх не бажано призначати вагітним в перший триместр. Ускладненням лікування є синдром відміни, який виявляється головним болем, підвищеним стомлюваністю, безсонням, анорексією, нудотою, блює, ейфорією, лихоманкою, артралгіями, міалгіями, ортостатичними реакціями, зменшенням маси тіла, рецидивом захворювання. ГКС протипоказані за наявності пептичної виразки



шлунку і дванадцятипалої кишки, цукрового діабету, туберкульозу, гострих вірусних інфекцій, системного мікозу, паразитарних захворювань, схильності до загострення хронічних інфекцій, остеопорозу, гіпертонічної хвороби, хронічної недостатності кровообігу, ниркової недостатності, вагітності, психічних порушень.

**Для клінічної практики мають значення наступні препарати.**

*Гідрокортизон.* Здійснює протизапальний, протиалергічний і імунодепресивний вплив. Здатний пригнічувати ГГНС (за принципом зворотного зв'язку), що зумовлює недостатність кіркової речовини надниркових залоз, особливо у разі різкої відміни препарату.

*Преднізолон* - дегідрований аналог гідрокортизону. За протизапальною активністю перевищує гідрокортизон в 3-4 рази, меншою мірою впливає на водно-електролітний обмін, дає менше побічних ефектів. Метилпреднізолон діє аналогічно преднізолону. Дає триваліший ефект. Не здійснює психотропного впливу, меншою мірою діє на процеси обміну.

*Триамцинолон* також активніший від гідрокортизону (у 5 разів). При цьому він практично не впливає на показники водно-електролітного обміну. Дексаметазон - один з найактивніших ГКС (у 30 разів активніше за гідрокортизон) із слабо вираженою дією на водно-електролітний обмін, але швидко викликає депресію ГГНС при тривалому застосуванні.

## **Матеріали для самоконтролю**

### **А. Тести для самоконтролю:**

#### **1. Назвати препарат із групи похідних піразолону:**

- а) анальгін;
- б) парацетамол;
- в) німесулід;
- г) бутадіон.

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

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

#### **3. Назвати препарати, які мають слабку протизапальну дію:**

- а) парацетамол;
- б) індометацин;
- в) диклофенак натрію;
- г) мефенамова кислота.

#### **4. Назвати препарати, які мають значну ульцерогенну дію:**

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

#### **5. Назвати препарати, які мають гематоксичну дію:**

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

#### **6. Назвати фармакодинамічні ефекти НПЗЗ, та ступінь їх вираженості:**

#### **7. Назвати середньодобову дозу ацетилсаліцилової кислоти, як протизапального засобу:**

- а) 325 мг;
- б) 2-3 г;
- в) 4-6 г.

#### **8. Назвати середньодобову дозу ацетилсаліцилової кислоти, як антиагрегаційного засобу:**

- а) 325 мг;
- б) 2-3 г;
- в) 4-6 г.

#### **9. Які НПЗЗ протипоказані при лікуванні запальних процесів в дитячому віці:**

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

**10. Які НПЗЗ мають інтерферонстимулюючу дію:**

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

**11. Хворий 44 роки, скаржиться 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.

**12. Назвати глюкокортикоїд середньої дії:**

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

**13. Назвати препарат вибору при лікуванні пухирчатки:**

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

**14. Назвати основні фармакодинамічні ефекти глюкокортикоїдів:**

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

**15. Перелічити фармакологічні ефекти стероїдних протизапальних засобів.**

**16. 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.

**17. Які лікарські засоби доповнюють патогенетичне лікування бронхіальної астми:**

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

**18. Які лікарські засоби використовують в лікуванні анафілактичного шоку:**

- а) новокаїн;
- б) дексаметазон;
- в) адреналін;
- г) налоксон;
- д) промедол.

**19. Визначити показання до застосування стероїдних протизапальних засобів:**

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

**20. У хворого 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.

## **В. Задачі для самоконтролю:**

### **Задача 1**

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

### **Задача 2**

У хворобливого на стоматологічному прийомі, після операції видалення зуба, виникла луночкова кровотеча. З анамнезу виявлено, що у хворого знижена здатність крові згущуватися. 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?

### **Задача 3**

Хвора С., 54 років на протязі 5 років страждає на деформуючий остеоартроз нижніх кінцівок з вираженими синовітами. В анамнезі відмічають алергію (бутадіон, гепарин, пеніцилін, метиндол). В стаціонарі хворій призначено реопірин по 50 мл в/м 1 раз на добу № 5, гідрокортизона гемісукцинат по 100 мл в порожнину колінних суглобів, тавегіл по 0,001 г 2 рази на добу. Через 3 дні у хворої з'явилися еритематозні висипання на шкірі. Яка причина погіршення стану?

### **Задача 4**

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?

### **Задача 5.**

Хворому, що страждає артритом, тривалий час проводили гормональну терапію. Запальні явища й болі в суглобах зменшились. Однак через кілька місяців з моменту початку лікування хворий звернув увагу на одутлість обличчя, збільшення ваги й часті болі в шлунку. Аналіз крові показав зниження кількості лімфоцитів і еозинофілів. Який препарат одержував хворий? Яка причина виниклих ускладнень? Які міри допомоги при цьому?

### **Задача 6.**

Хворому із симптомами дерматиту - запалення, припухлість шкіри, свербіж призначили гормональний препарат у формі мазі. Запалення шкірних покривів і свербіж значно зменшились. Але на уражених ділянках з'являлися гнійники. Лікар призначив мазь, що містила, крім гормонального препарату, антибіотик. Вживання такої мазі виявилось найбільш діючим у цьому випадку. Який препарат був призначений спочатку? Чим пояснити недостатній ефект при дерматиті, обтяженим запаленням інфекційної природи?

## **Література:**

### **Основна:**

1. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. Учебник для студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских высших уч. заведений. – СПб.: Фолиант, 1998. – 496 с.
2. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. / Видання 2-е. – Вінниця: Нова Книга, 2016. – 784 с.
3. Бобирьов В.М., Петрова Т.А., Островська Г.Ю. Внутрішні хвороби (Фармакотерапія больового синдрому). – Полтава: Верстка, 2003. – 240 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. пер. и доп. В 2-х томах. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 120 с.
5. Фармакологія. Підручник для студентів стоматологічних факультетів / Чекман І.С., Бобирьов В.М., Горчакова Н.О. та ін. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 480 с.
6. Побочное действие лекарств. Справочник / Под ред. Дроговоз С.М. – Харьков: СИМ, 2010. – 480 с.

#### **Додаткова:**

1. Балткайс Я.Я., В.А. Фатеев Взаимодействие лекарственных веществ – М.: Медицина, 1991. – 302 с.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей: 2-изд. испр. и доп. – М.: Универсум паблшинг, 2000. – 539 с.
3. Вікторів О.П., Деяк С.І., Бази́ка О.Є., Кашуба О.В., Матвеева О.В. Ефективне та безпечне медичне застосування анальгетиків-антипіретиків (погляд на проблему) // Український медичний часопис. – 2011. - №6(86). – С. 90-93.
4. Латогуз И.К., Малая Л.Т., Цыганенко А.Я. Клиническая фармакология: в 2-х томах. - Харьков "Основа", 1995. - 500 с.
5. Бертам Г., Катцунг В. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х томах. – М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2008. – Т.1. – 612 с.
6. Вікторів О.П., Дзяк С.І., Бази́ка О.Є. та др. Ефективне та безпечне медичне застосування анальгетиків-антипіретиків: погляд на проблему // Український медичний часопис. – 2011. – №6(86). – С. 90-93.
7. Козачок Н.Н., Селюк М.Н. Лидер века XXI в лечении болевого синдрома // Український медичний часопис. – 2010. – №3(77). – С. 55-58.
8. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств: формулярная система / Под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. – М.: Эхо, 2009. – 896 с.
9. Щокіна К.Г. Порівняння антиальтернативної дії сучасних і перспективних препаратів із протизапальною дією // Клінічна фармація. – 2005. – Т.9, №4. – С. 48-51.

#### **Інформаційні ресурси**

1. Український Кардіологічний Журнал. – Режим доступу: <http://ukrcardio.org/>
2. Український Медичний Каталог (Ukrainian Medical Directory). – Режим доступу: <http://ukrmed.org.ua/>
3. Сайт ОАО Видавництва «Медицина». – Режим доступу: <http://www.medlit.ru/>
4. Вісник доказової медицини: - Режим доступу: <http://www.evidence-update.ru>
5. Ресурс по взаємодії лікарських засобів: - Режим доступу: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

**Методичну розробку склала**

**доц. Петрова Т.А.**