

**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 №8      | <b>Побічна дія протівірусних та протигрибкових засобів. Методи попередження побічної дії</b> |
| Курс                 | 3-й  |
| Факультет            | Медичний   |

**Полтава 2018**

### 1. Актуальність теми:

В практиці лікаря різних спеціальностей можуть мати місце грибкові захворювання, розвитку яких сприяють деякі загальні захворювання. Та прийом глюкокортикоїдів, цитостатиків, антибактеріальних засобів. Кандидоз може розвинути на фоні імунідепресії організму. Несвоєчасне та недостатнє лікування кандидозу може привести до хронічного генералізованого або вісцерального кандидозу. Тому лікар повинен мати чітку уяву про фармакологічні засоби, які використовуються для лікування грибкових захворювань, їх побічні ефекти, методи контролю безпеки застосування протигрибкових препаратів та вміти оформити повідомлення про побічну дію.

У медичній практиці часто можуть мати місце вірусні захворювання (звичайний герпес, вітряна віспа, грип, ангіна, оперізуючий лишай та ін.). Об'єм та характер лікарських заходів при вірусних захворюваннях залежать від стадії захворювання та його проявів. Важливим моментом ефективного лікування цієї патології є застосування імуномодуючих засобів. Специфічна терапія при вірусній патології представлена протівірусними препаратами місцевої та загальної дії та імуномодуючими засобами. Засвоєння принципів ефективного та безпечного застосування препаратів для лікування вірусної інфекції є важливою складовою ланкою в загальній освіті лікаря.

### 2. Конкретні цілі:

1. Опанувати знання з фармакологічних властивостей протигрибкових засобів.
2. Опанувати знання з побічних ефектів протигрибкових засобів.
3. Вміти назвати фактори, які сприяють розвитку грибкових захворювань.
4. Вміти теоретично обґрунтувати корекцію можливих побічних ефектів протигрибкових препаратів.
5. Опанувати знання з фармакологічних властивостей протівірусних засобів.
6. Опанувати знання з побічних ефектів протівірусних засобів.
7. Засвоїти методи ефективності та безпечності застосування протигрибкових та протівірусних засобів.

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

| Дисципліна                     | Отримані навички   |
|--------------------------------|--|
| Мікробіологія                  | Знати збудників, що викликають грибкові захворювання.  |
| Анатомія                       | Знати будову та функції слизових оболонок, шкіри, ШКТ, дихальних шляхів.   |
| Фармакологія                   | Визначати класифікацію, фармакокінетику, фармакодинаміку, побічні ефекти протівірусних, імуномодуючих засобів. Визначити показання, побічну дію та протипоказання до застосування протівірусних, імуномодуючих препаратів. |
| Патофізіологія                 | Знати етіологію і патогенез вірусних захворювань.  |
| Пропедевтика внутрішніх хвороб | Знати симптоматологію вірусного процесу. Проводити аналіз клінічних, лабораторних, інструментальних методів діагностики.   |
| Інфекційні хвороби             | Визначати клінічну картину грипу, ГРВІ, інших вірусних 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   |
|----------------------------|--|
| Протигрибкові засоби       | ЛЗ, які застосовують для лікування інфекції, викликані грибами.  |
| Противірусні засоби        | ЛЗ, які застосовують для лікування інфекції, викликані вірусами. |
| Протигерпетичні препарати  | ЛП, які використовують у лікуванні герпетичної інфекції.         |
| Антиретровірусні препарати | ЛП, які використовують для лікування СПІДу.                      |

#### 4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Назвати протигрибкові засоби похідні імідазолу та викласти механізм їх дії.
2. Назвати полієнові антибіотики з протигрибковою дією та викласти механізм їх дії.
3. Назвати похідні тріазолу та викласти механізм їх дії.
4. Перелічити основні побічні ефекти протигрибкових препаратів.
5. Назвати протигерпетичні препарати та викласти механізм їх дії.
6. Назвати протигрипозні препарати та викласти механізм їх дії.
7. Викласти побічні ефекти протигерпетичних препаратів.
8. Викласти побічні ефекти противірусних препаратів.

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

1. Оволодіти навичками вибору ефективної та безпечної терапії протигрибковими засобами.
2. Оволодіти навичками корекції побічних ефектів при застосуванні протигрибкових засобів.
3. Провести корекцію фармакотерапії при виникненні побічних ефектів противірусних препаратів.
4. Провести корекцію фармакотерапії при виникненні побічних ефектів імуномодуляторів.

#### Зміст теми

##### *Протигрибкові засоби*

Протигрибкові засоби пригнічують ріст та розмноження патогенних грибів, що дозволяє використовувати їх для профілактики та лікування мікозу. Вибір лікарських препаратів залежить від локалізації процесу - поверхневий чи глибокий мікоз - і виду збудника - дріжджові, плісневі гриби, дерматомицети, актиноміцети, тощо.

*Основні групи протигрибкових засобів:*

*Полієнові антибіотики:*

ністатин, леворин, амфотеріцин В, пімафуцин.

*Похідні імідазолу:*

кетоконазол, міконазол, клотримазол, ізоконазол.

*Похідні тріазолу:*

флюконазол, інтраконазол.

*Препарати різної хімічної структури:*

флуцїтозин, грїзеофульвін, тербінафін, декамін та інші.

Кандидамікоз частіше виникає на слизових оболонках (порожнина рота, органи травлення, піхва), на шкірі, інколи вражує внутрішні органи.

Основними препаратами для лікування кандидомікозу є антибіотики (*ністатин, леворин*) і синтетичні препарати (*декамін*). Протигрибкові антибіотики (ністатин, леворин, амфотерицин В, мікогептин, тощо) мають полієнову структуру, для якої характерною є наявність чотирьох і більше поєднаних подвійних зв'язків у молекулі. Механізм їхнього протигрибкового впливу пов'язують із пошкодженням цитоплазматичної мембрани, внаслідок чого клітина втрачає іони й низькомолекулярні водорозчинні речовини. Препарати можуть виявляти фунгістатичний та фунгіцидний ефект. Оптимальна дія ністатину проявляється у кислому середовищі (при рН 4,5–6,5). Натрієва сіль леворину руйнується у кислому й лужному середовищах. Ністатин і леворин ефективні переважно при поверхневому мікозі слизових оболонок і шкіри, їх можна використовувати місцево у вигляді розчину чи мазі, а також у таблетках всередину. З органів травлення ці препарати всмоктуються погано, тому при генералізованому кандидомікозі вони не ефективні. У таких випадках призначають амфотерицин В.

Кандидомікоз нерідко виникає як ускладнення при застосуванні хіміотерапевтичних препаратів, особливо антибіотиків широкого спектру дії. Тому для його профілактики антибактеріальну терапію поєднують із призначенням ністатину, леворину або інших засобів, які пригнічують ріст грибів роду *Candida*.

Ністатин і леворин – малотоксичні антибіотики; інколи вони можуть спричинити нудоту, блювання, пронос, кашель і підвищення температури тіла.

Синтетичний препарат *декамін* є бісчетвертинною амонієвою сполукою. Володіючи властивостями катіонного детергенту, він збільшує проникність цитоплазматичної мембрани, обумовлюючи цим самим протигрибковий та антибактеріальний ефекти. Препарат використовують при грибкових і бактеріальних інфекціях слизової оболонки порожнини рота, глотки, а також шкіри. Декамін випускається у вигляді карамелі, яку треба тримати під язиком або за щогою до повного розсмоктування, а також у вигляді мазі. Він добре переноситься хворими, зручний для застосовування в дитячій практиці.

Похідне імідазолу *клотримазол* має широкий спектр протигрибкової дії, що дозволяє використовувати його при кандидомікозі, дерматомікозі та ін. Окрім того, препарат дає антибактеріальний і протитрихомонадний ефект. У зв'язку з високою токсичністю клотримазол використовують лише місцево (у вигляді мазі, розчину чи інтравагінальних таблеток).

Місцево при грибковому стоматиті й хейліті призначають розчини борної кислоти, натрію тетраборату в гліцерині, препарати йоду.

У разі недостатньої ефективності названих препаратів при кандидомікозі, а також для лікування глибокого і системного мікозу можна використовувати *амфотерицин В* і *мікогептин*. Це полієнові антибіотики, які порушують проникність цитоплазматичної мембрани грибів. Амфотерицин не всмоктується з органів травлення. Його призначають місцево або ін'єкційно. Ефективний при лікуванні генералізованого кандидомікозу, бластомікозу, гістоплазмозу, актиномікозу, тощо. Препарат токсичний і може викликати нудоту, блювання, діарею, порушення функції нирок, електролітного складу крові, озноб, підвищення температури тіла, судоми, ускладнення з боку серцево-судинної системи. Мікогептин всмоктується з кишечника, його можна призначати всередину і зовні. Він менш токсичний, ніж амфотерицин В. Із ускладнень відзначаються порушення функції нирок, кишечника, алергічні реакції.

У останні роки в клінічній практиці застосовують антибіотик *гризеофульвін*. У разі прийому всередину він добре всмоктується з органів травлення і швидко відкладається у глибоких шарах шкіри, матриксі нігтів, прикореневій частині волосся, захищаючи новоутворені тканини від ураження грибами. Лікування дерматомікозу тривале, бо у верхні шари епідермісу гризеофульвін проникає через 4–8 тиж. від початку лікування. Його протигрибкову дію пов'язують із впливом на обмін нуклеїнових кислот. Препарат впливає на багато видів дерматофітів (трихофітони, мікроспори, епідермофіти тощо), але не на гриби роду *Candida*. Гризеофульвін може спричинити у деяких пацієнтів ускладнення з боку нервової системи

(головний біль, запаморочення, безсоння, дезорієнтація), органів травлення (втрата апетиту, нудота, діарея), крові (лейкопенія) і алергічні реакції.

При грибкових ураженнях шкіри місцево можна використовувати присипки, мазі й розчини синтетичних протигрибкових препаратів (саліциламід, нітрофунгін, мікозолон), препаратів ундециленової кислоти (цинкундан, дустундан, мікосептин, тощо). У комплексну терапію мікозу включають антисептики (розчини йоду і саліцилової та борної кислот).

### ***Противірусні засоби***

Противірусна терапія на сьогодні являється актуальною і, на жаль, не досить успішною. Вимоги до фармакокінетичних властивостей противірусних препаратів значно вищі, ніж до будь-яких інших хіміотерапевтичних засобів. Ці препарати мусять добре всмоктуватися у кров, створювати високий, тривалий рівень вмісту в плазмі, легко проникати до міжклітинної рідини. Їх ефективність цілком визначається здатністю долати цитоплазматичні мембрани, накопичуватися, а також розподілятися в середині клітини, оскільки віруси існують усередині клітин та приймають участь у їх метаболізмі. Віруси можуть підпадати під вплив навіть до того, ніж потрапити до клітини, або ж під час переходу з клітини до клітини, звідси і клінічна симптоматика вже після того, як завершується фаза максимального розмноження вірусу. Тому у перспективі боротьба з вірусними інфекціями буде полягати в їх профілактиці, або в лікуванні контактних з хворим осіб в інкубаційному періоді захворювання.

Основні групи противірусних засобів:

#### ***1. Протигрипозні препарати:***

ремантадин, амантадин, оксолін, теброфен, рібавірин.

#### ***2. Протигерпетичні препарати:***

ідоксурідин, флореналь, бонафтон, ріудоксол, госипол.

#### ***3. Препарати широкого спектру дії:***

інтерферон, відарабін, ацикловір, мефенамова кислота, амівон та інші.

#### ***4. Противірусні препарати для лікування СНІДу:***

азидотимідин, фосфазид, сурамін, ізопринозин, інтерлейкін-2, фосфоформат.

Для профілактики та лікування вірусних інфекцій в клініці часто використовують інтерферони (біогенні речовини, що продукуються в клітинах людини у відповідь на укорінення вірусів) і реферон (відповідає людському  $\alpha_2$ -інтерферону).

### ***Протигрипозні препарати***

#### ***Побічні ефекти:***

1. Ремантадин, дейтифорин і адапромін потенціюють ефекти ендогенного дофаміну, переважно в ЦНС, тому можуть викликати нудоту, блювоту, атаксію, дратівливість, неспокій, галюцинації, психоз.

2. За рахунок впливу на периферичні дофамінові рецептори (на пресинаптичних закінченнях) ці ж препарати можуть знизити артеріальний тиск, затримати виділення сечі.

3. Алергічні реакції — шкірні висипи.

4. При приміщенні оксолінової мазі в ніс іноді виникає чхання, відчуття паління, підвищується виділення слизу. При закладанні мазі за повіку - слезотечу.

### ***Протигерпетичні та протицитомегаловірусні препарати***

#### ***Побічні ефекти.***

Відарабіна: диспепсичні розлади; атаксія, тремор, міоклонус, галюцинації, панцитопенія, Мегалобластоз; набряк мозку.

Ацикловір і валацикловір: енцефалопатичні реакції (тремор, летаргія, головний біль, галюцинації, судоми); артеріальна гіпотонія; диспепсичні явища (при призначенні всередину); порушення функції печінки, імунітету, кровотворення; при внутрішньовенному введенні - флебіт,

утворення кристалів в ниркових каналцях.

*Ганцикловіру:* гематотоксичність (нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія); енцефалопатичні реакції; імунодепресія; пошкодження репродуктивної функції у чоловіків і жінок; мутагенний, тератогенний і канцерогенний ефекти.

*Фосфоноформату* - кістковий-мозкові депресії; імунодепресія; порушення функції печінки і нирок; тератогенний, мутагенний і канцерогенний ефекти.

Всі названі препарати є цитостатиками, тому при лікуванні вірусних захворювань їх слід поєднувати з імуностимуляторами, а також з імуноглобулінами (наприклад, з цитотектом і ін.) і з препаратами, стимулюючими кровотворення (наприклад, з молграмостимом, філгра-стимом і ін.). При використанні протигерпетичних і протицитомега-ловірусних засобів кожні 2 дні необхідно робити аналіз крові. Виражені нейтропенія (менше 500/мкл) і тромбоцитопенія (менше 25 000/мкл) є свідченням для термінової відміни цих препаратів.

#### ***Лікарські засоби, що впливають на ВІЧ***

##### **Побічні ефекти.**

У кожного 4-го хворого, одержуючого азидотимідин, виникає анемія (частіше мікроцитарного характеру), нейтропенія, гепатомегалія. Хворі скаржаться на головну біль, нудоту, сонливість, міальгії, судоми.

##### ***Інтерферони***

##### **Побічні ефекти.**

При місцевому застосуванні не виявлені. При парентеральному ж введенні можуть виникнути: лихоманка, головний біль, міалгія, *анафілаксія*, зниження артеріального тиску, аритмія, тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, парези, паралічі, порушення кровотворення і функції ЦНС у вигляді млявості, стомлюваності, погіршення апетиту, блювоти. Великі дози викликають колагенози і некротичні зміни в печінці.

##### ***Інтерфероногени***

##### **Побічні ефекти неовіру:**

- субфебрильна температура, ломкість у великих суглобах (у особливих випадках за 1 годину до ін'єкції препарату хворому можна дати ацетилсаліцилову кислоту);
- болючість в місці ін'єкції (препарат можна розводити новокаїном або лідокаїном, але тільки безпосередньо перед введенням).

#### **Матеріали для самоконтролю**

##### **А. Тести для самоконтролю:**

##### **1. Назвати протигрибковий препарат похідний імідазолу:**

- а) ністатин;
- б) гризеофульвін;
- в) ацикловір;
- г) клотримазол.

##### **2. Назвати протигрибковий препарат похідний тріазолу:**

- а) флюконазол;
- б) пімафуцин;
- в) декамін.

##### **3. Назвати малотоксичний препарат, який використовують для лікування системних мікозів:**

- а) мікосептин;
- б) гризеофульвін;
- в) флюконазол.

##### **4. Назвати малотоксичні препарати, які є препаратами вибору в дитячому віці для лікування системних мікозів.**

**5. Перелічити основні побічні ефекти протигрибкових препаратів, які використовують місцево.**

**6. Назвати протигерпетичний препарат:**

- а) ацикловір;
- б) індометацин;
- в) ністатин.

**7. Назвати протигрипозний препарат:**

- а) оксолін;
- б) флюконазол;
- в) азідотимідин.

**8. Назвати препарати, які використовують для лікування СНІДу:**

- а) теброфен;
- б) азидотимідин;
- в) інтерлейкін-2.

**9. Назвати побічну дію ацикловіру:**

- а) енцефалопатичні реакції;
- б) порушення функції печінки;
- в) порушення коровотворення;
- г) гіпертонія.

**10. Назвати протигрипозні препарати, які застосовуються з метою профілактики.**

**11. Визначити лікарські препарати, які застосовуються для лікування герпетичного кератиту:**

- а) мефенамова кислота;
- б) амізон;
- в) ацикловір;
- г) інтерферон;
- д) тетрациклін.

**В. Задачі для самоконтролю.**

1. Хворий звернувся до лікаря зі скаргами на біль в порожнині рота, особливо при вживанні їжі, наявність наліту. Об'єктивно: на гіперемійованій слизовій щік є дрібні білі висипання. На язиці нальот нагадує звернуте молоко. Наліт знімається тампоном, виявляючи гіперемійовану слизову. Із аналізу відомо, що хворий приймає тетрациклін протягом 10 днів. Визначте діагноз. Яка причина даного захворювання?

2. При призначенні амфотеріцину В у хворого виникли скарги на біль у попереку, м'язах, суглобах, підвищення температури тіла до 38,9°. Які побічні ефекти ще можливі при застосуванні цього препарату? Яка подальша тактика лікаря?

3. Хворому для лікування системного кандидозу був призначений ністатин по 500000 ОД через 6 годин на добу per os. Чи раціональне таке призначення і чому? Які побічні ефекти може спричинити ністатин при призначенні у великих дозах для лікування глибоких мікозів? Які б препарати рекомендували Ви?

4. У хворого М. два дні тому з'явилися: підвищення температури (37-41С<sup>0</sup>) і загальна слабкість, потім – біль в порожнині рота, яка збільшується при вживанні їжі та розмові. Об'єктивно: слизова порожнини рота гіперемійована, набрякла, є маленькі везикулярні афти, покриті сіро-білим нальотом, розміщені на щоках, твердому піднебінні, губах. Язик обкладений, слиновиділення підвищене. Поставте діагноз. Призначте лікування.

5. У хворого Н. після нервового потрясіння та охолодження з'явилися висипи в порожнині рота у вигляді малих (1-2 мм) везикул на гіперемійованому фоні на твердому піднебінні, червоній каймі губ, на межі зі шкірою та шкірою навколо губ. Раніше у хворого теж спостерігались аналогічні явища. Об'єктивно: на слизовій оболонці порожнини рота є пухирці та болючі ерозії, окремі, вкриті біло-жовтим фібринозним нальотом, болючі при пальпації. Призначте лікування.

6. Хворий А., 50 років, звернувся до терапевта зі скаргами на слабкість, головний біль, підвищення температури до 39 °C, пекучий біль та сип в області щокі та тулуба. Терапевт встановив діагноз: оперізуючий герпес і призначив відповідне лікування. Призначте лікування.

### **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 болювого 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 паблишинг, 2000. – 539 с.
3. Вікторов 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. Вікторов 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. Щокі́на 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.**