

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Буковинський державний медичний університет
Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та
професійних хвороб

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ У ЗАДАЧАХ ТА ВІДПОВІДЯХ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Чернівці - 2024

УДК : 615.03(075.8)

К 49

АВТОРИ: О.С. Хухліна, В.О. Шупер, І.В. Трефаненко, А.А. Антонів, М.П. Антофійчук, О.С. Воевідка, І.Б. Горбатюк, І.В. Дудка, Т.В. Дудка, Л.В. Каньовська, О.В. Каушанська, О.Є. Мандрик, Н.Д. Павлюкович, Т.В. Рева, Є.П. Ткач, Г.І. Шумко, О.В. Павлюкович, Т.М. Антофійчук, З.Я. Коцюбійчук, С.В. Шупер, І.В. Рачинська, С.В. Кашул

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ РЕДАКТОР: професор О.С. Хухліна, доцент В. О. Шупер

РЕЦЕНЗЕНТИ:

1. *Півторак Катерина Володимирівна* - д. мед. н, професор кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І Пірогова МОЗ України

2. *Князькова Ірина Іванівна* – д. мед. н, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України

3. *Заморський Ігор Іванович* – д. мед. н, професор, завідувач кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Клінічна фармакологія у задачах та відповідях. Навчальний посібник для студентів старших курсів закладів вищої медичної освіти та лікарів-інтернів. За ред. Хухліної О.С., Шупер В.О. Чернівці: Буковинський державний медичний університет, 2024, 178 с.

Навчальний посібник створено для підготовки студентів медичних факультетів до практичних занять та підсумкових, модульних занять з клінічної фармакології та внутрішньої медицини згідно з рекомендованою програмою і містить теоретичну та практично-орієнтовану інформацію по кожній з тем, які вивчаються, у вигляді оптимізованих клінічних випадків з обґрунтованим діагнозом та списком призначених препаратів. Після кожної задачі наведена еталонна відповідь, що ґрунтується на знаннях з клінічної фармакології та науково-доказових сучасних рекомендаціях щодо ведення хворих з окремими терапевтичними патологіями. Базуючись на принципах викладання та вивчення клінічної фармакології й доказової медицини, в посібнику містяться основні фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості груп лікарських засобів, які знайшли своє використання у лікуванні певного переліку захворювань, клініко-фармакологічні підходи до вибору та оцінки ефективності та безпеки дії препаратів для лікування хворих з урахування їхньої коморбідності або взаємодії лікарських препаратів.

Наведена інформація про клініко-фармакологічні аспекти застосування лікарських засобів у вигляді клінічних випадків із еталонними відповідями буде корисною для навчання студентів медичних вузів, інтернів, аспірантів та лікарів різних спеціальностей.

Рекомендовано до друку:

ISBN

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 2024

ЗМІСТ

1	Розділ 1. Кардіологія	(Є.П. Ткач, І.В. Трефаненко, В.О. Шупер, О.В. Каушанська, Н.Д. Павлюкович, І.Б. Горбатюк, С.В. Шупер)	3
2	Розділ 2. Ревматологія	(А.А. Антонів, Н.Д. Павлюкович, І.В. Рачинська)	51
3	Розділ 3. Пульмонологія	(Г.І. Шумко, Т.В. Дудка, Т.В. Рева)	69
4	Розділ 4. Гастроентерологія	(О.С. Хухліна, І.В. Дудка, Л.В. Каньовська, О.Є. Мандрик, З.Я. Коцюбійчук, О.С. Воєвідка)	98
5	Розділ 5. Нефрологія	(І.В. Трефаненко, С.В. Кашул)	140
6	Розділ 6. Гематологія	(М.П. Антофійчук, Т.М. Антофійчук)	151
7	Розділ 7. Токсикологія	(О.В. Павлюкович)	178

Розділ 1. КАРДІОЛОГІЯ

Задача 1.

Хворий Л., 52 роки викликав швидку медичну допомогу з приводу інтенсивного пекучого болю за грудиною, що супроводжується задишкою та страхом смерті, продовжується більше 30 хв, іррадіює в ліву половину грудної клітки, ліву руку. Прийом 3 таблеток нітрогліцерину біль не купірував.

З анамнезу відомо, що упродовж 5 років страждає на стенокардію напруги, останні три місяці частота нападів значно зросла. Швидкою медичною допомогою після фізикального обстеження (ЧСС - 106 хв., ритм, тони серця ослаблені, АТ – 100/70 мм.рт.ст., над легенями аускультативно везикулярне дихання, вологі хрипи не вислуховуються, при пульсоксиметрії сатурація кисню – 96%) та реєстрації ЕКГ (ритм синусовий, правильний, частота 110/хв., у I, aVL, V1-V6 сегмент ST на 6-8 мм над ізолінією, у III та aVF депресія сегменту ST та негативні Т) хворого було доставлено до закладу охорони здоров'я з можливістю проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) з попереднім діагнозом гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST, здійснено знеболення морфіном.

Хворому проведено лабораторні дослідження, у тч визначення тропоніну I (350 нг/л), ЕКГ в динаміці, ЕХОКГ (із зонами гіпокінезу верхівки та бокової стінки лівого шлуночка, ФВ-49%) та здійснено коронароангіографію (стенозуючий атеросклероз коронарних артерій, критичний стеноз до 98% проксимальної частини ПМШГ ЛКА) з подальшою реперфузійною терапією методом ЧКВ в межах 120 хв від звернення за медичною допомогою. Проведено стентування інфаркт-залежної артерії, встановлено стент на ПМШГ ЛКА (1 DES 3,5x18 мм). Під час ЧКВ вводився болюсно еноксапарин 0,5 мг\кг маси тіла. Стан хворого стабільний, АТ – 118/70 мм рт ст, ЧСС 88 за хв, ритм. Прогресування ознак гострої серцевої недостатності не зафіксовано, позитивна динаміка ЕКГ (значне зниження елевації ST до 1-2 мм над ізолінією у I, avL, V1-V6, інверсія зубців Т у всіх грудних відведеннях). Хворого переведено до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Виставлений основний діагноз: ІХС. Гострий інфаркт міокарда передньо-перетинково-верхівково-бокової стінки ЛШ (STEMI). Ургентна КВГ (стенозуючий атеросклероз коронарних артерій, критичний стеноз 98% проксимального відділу ПМШГ ЛКА). Стентування ПМШГ ЛКА (1 DES 3,5x18 мм). ГСН за Killip I ст. СН I ст (стадія B), варіант з помірно зниженою ФВЛШ, ФК IV, кардіоваскулярний ризик 4 (дуже високий)

Призначене лікування:

Тикагрелор

Ацетилсаліцилова кислота

Аторвастатин
Бісопролол
Раміприл
Фуросемід

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Тикагрелор

Антиагрегант (інгібітор агрегації тромбоцитів) з групи циклопентилтріазолопіримідинів.

Фармакодинаміка.

Препарат є селективним і оборотно-зв'язуючим блокатором рецепторів тромбоцитів P2Y₁₂, запобігає АДФ-опосередкованим P2Y₁₂-залежним процесам активації та агрегації тромбоцитів та пригнічує розвиток тромбозів. Оскільки тромбоцити беруть участь в ініціації та/або розвитку тромботичних ускладнень атеросклерозу, пригнічення функції тромбоцитів зменшує ризик серцево-судинних подій, таких як смерть, інфаркт міокарда або інсульт. Він має помірну тривалість дії, оскільки його вводять двічі на день, і широкий терапевтичний індекс, оскільки високі разові дози добре переносяться.

Фармакокінетика.

Біодоступність тикагрелору при пероральному прийомі становить 36%. Одноразова пероральна доза тикагрелору через 1,5 год досягає максимальної концентрації в системному кровотоці. Стаціонарний об'єм розподілу тикагрелору становить 88 л. Тикагрелор і його активний метаболіт зв'язуються з білками плазми крові на 99%. Тикагрелор активно метаболізується в печінці. Повна структура всіх метаболітів тикагрелору чітко не визначена. Але тикагрелор є потужним інгібітором системи цитохром P450. Елімінація препарату відбувається переважно печінкою - з жовчу потрапляє до кишечника та виводиться з калом, та невелика кількість із сечею. Період напіввиведення тикагрелору з плазми становить приблизно 8 годин, тоді як період напіввиведення активного метаболіту з плазми становить приблизно 12 годин, що і зумовлює кратність прийому препарату - двічі на добу.

Показання: Одночасне застосування з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів із гострим коронарним синдромом (нестабільною стенокардією, інфарктом міокарда без підвищення сегмента ST або інфарктом міокарда з

підвищенням сегмента ST); у тому числі у пацієнтів, яким проводили медикаментозне лікування, черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) чи аорто-коронарне шунтування (АКШ).

Показання в цьому випадку: Одночасне застосування з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів із гострим коронарним синдромом (інфарктом міокарда з підвищенням сегмента ST) та проведенні ЧКВ.

Побічні ефекти, які потребують контролю: задишка, поява геморагічної висипки, шлунково-кишкова та носова кровотеча.

Взаємодія. Тикагрелор часто застосовується разом з АСК, ІПП, статинами, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторами рецепторів ангіотензину протягом тривалого часу, а також з гепарином, низькомолекулярними гепаринами і інгібіторами GpIIb/IIIa-рецепторів тромбоцитів, які вводяться внутрішньовенно, протягом нетривалого періоду. Ознак клінічно значущих небажаних взаємодій з цими лікарськими засобами не спостерігається. Проте взаємодія з АСК, гепарином та НМГ підвищує ризик кровотеч. Значимі взаємодії спостерігаються при прийомі разом з інгібіторами цитохрому P450.

Форма випуску – таблетки для ентерального прийому в дозі 60 та 90 мг.

Висновок: препарат призначений правильно.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК)

Нестероїдний протизапальний засіб з групи похідних саліцилової кислоти, який використовується для лікування болю, лихоманки, запалення, мігрені та зниження ризику серцево-судинних подій, як інгібітор агрегації тромбоцитів або антиагрегант.

Фармакодинаміка.

АСК є широко вживаним препаратом для лікування болю та лихоманки, спричинених різними причинами. АСК має як протизапальну, так і жарознижувальну дію у середніх та високих дозах шляхом неселективної блокади ферментів метаболізму арахідонової кислоти - ЦОГ1 та ЦОГ2. Препарат також пригнічує агрегацію тромбоцитів і використовується для профілактики утворення тромбів при різних захворюваннях. Механізм антиагрегантного ефекту полягає у незворотній інгібіції ЦОГ1 тромбоцитів шляхом ацетилювання її активного центру, що призводить до пригнічення синтезу ендогенного простагландину – тромбоксану A₂. Цей ефект незворотній і зберігається упродовж всього періоду життя тромбоцита. У великих дозах пригнічує синтез простагландину ендотеліоцитів стінки судин, який володіє протиагрегантною дією. Також відбувається пригнічення реакції вивільнення тромбоцитів, що стимулюється АДФ та норадреналіном. Проте на адгезію тромбоцитів АСК не впливає.

Фармакокінетика.

При пероральному прийомі АСК швидко всмоктується як у шлунку, так і в проксимальному відділі тонкої кишки. Загалом абсорбція АСК є повною після перорального прийому, але абсорбція може змінюватись залежно від шляху, лікарської форми та інших факторів - швидкість розчинення таблетки, шлунковий вміст, час спорожнення шлунка та рівень рН шлунка. Зв'язування з білками плазми крові (альбумінами) 50-90 %. А також АСК має здатність зв'язуватися та ацетилювати багато інших білків, гормонів, ДНК, тромбоцитів і гемоглобіну.

АСК гідролізується в плазмі до саліцилової кислоти. Саліцилат в основному метаболізується в печінці, хоча інші тканини також можуть брати участь у цьому процесі. Основними метаболітами АСК є саліцилова кислота, саліцилутова кислота, ефір або фенолглюкуронід і складний ефір або ацилглюкуронід. Невелика частина перетворюється на гентизинову кислоту та інші гідроксибензойні кислоти.

Період напіввиведення АСК із кровообігу становить 13–19 хвилин. Після повного всмоктування концентрація в крові швидко падає. Період напіввиведення саліцилату становить від 3,5 до 4,5 години.

Виведення саліцилатів відбувається переважно через нирки, шляхом процесів клубочкової фільтрації та канальцевої секреції, у формі вільної саліцилової кислоти, фенольних та ацилглюкуронідів і значною мірою залежить від рН сечі. Кисла сеча зазвичай сприяє реабсорбції саліцилату в ниркових канальцях, тоді як лужна сеча збільшує виведення. Для пацієнтів із порушенням функції нирок може знадобитися коригування дози.

Показання: основний засіб для антитромботичної вторинної профілактики ІХС, ІМ, ГКС, у тч після процедур стентування, АКШ, профілактики інсульту, артеріальних тромбозів після операцій на судинах, як частина стандартної терапії гострого інфаркту міокарда, як обов'язковий компонент подвійної антитромбоцитарної та потрійної антикоагулянтної терапії.

Показання в даному випадку: стандартна терапія гострого інфаркту міокарда, обов'язковий компонент подвійної антитромбоцитарної терапії (в даному випадку з інгібітором P2Y12 рецепторів тромбоцитів тикагрелором), антитромботична вторинна профілактика ІХС, ІМ, ГКС, у тч після процедури стентування (профілактика реоклюзії, тромбозу стента, повторного ІМ).

Побічні ефекти, які потребують контролю: виразкувальна дія, нефротоксична дія, ризик кровотечі, особливо на тлі прийому інших антитромботичних засобів, гіперурикемія при тривалому застосуванні у пацієнтів, які зазвичай мають знижений рівень виведення сечової кислоти (це може призвести до розвитку подагри). Профілактика негативних гастроінтестинальних побічних ефектів, у тч ШКК кровотеч, проводиться

шляхом регулярного прийому інгібіторів протонної помпи (ІПП) (омепразолу, пантопризолу тощо) на період прийому АСК.

Взаємодії, які значущі, в цьому кейсі - взаємодія з тикагрелором, НМГ, що підвищує ризик кровотеч, проте посилює антиагрегантний та антитромботичний ефект.

Форма випуску АСК як антиагреганта – таблетки для ентерального прийому 50, 75, 80, 100, 250, 325 мг.

Висновок: Препарат призначений правильно, проте доцільно додати до фармакотерапії препарат з групи ІПП.

Аторвастатин

Гіполіпідемічний препарат, що входить до класу статинів - інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази.

Фармакодинаміка.

Пригнічуючи ендogenous вироблення холестерину в печінці, статини знижують аномальний рівень холестерину та ліпідів і, зрештою, знижують ризик серцево-судинних захворювань. Це відбувається за рахунок конкурентного пригнічення активності ферменту гідроксиметилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази, який каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонову кислоту. Це перетворення є важливою метаболічною реакцією, яка бере участь у синтезі кількох сполук метаболізму та транспортування ліпідів, включаючи холестерин, ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Аторвастатин знижує концентрацію холестерину в печінці, що стимулює регуляцію печінкових рецепторів ЛПШЩ та збільшує поглинання печінкою ЛПНЩ. Аторвастатин також знижує рівень холестерину ЛПДНЩ, тригліцеридів і ліпопротеїнів середньої щільності у сироватці крові, а також кількість частинок, що містять аполіпопротеїн В (apo В), але збільшує рівень ЛПВЩ.

Аторвастатин має вазопротекторну дію незалежно від його ліпідознижувальних властивостей, також відому як плейотропна дія статинів. Ці ефекти включають покращення функції ендотелію, підвищену стабільність атеросклеротичних бляшок, зниження окисного стресу та запалення та пригнічення тромбогенної відповіді. Статини алостерично зв'язуються з антигеном-1, пов'язаним з функцією інтегрину β_2 , який відіграє важливу роль у транспортуванні лейкоцитів та активації Т-клітин.

Призначення статинів вважається стандартною практикою для пацієнтів після будь-якої серцево-судинної події, а також для людей із помірним або високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Показано, що статини знижують смертність від усіх причин, включаючи летальні та нефатальні серцево-судинні захворювання, а також необхідність хірургічної реваскуляризації або ангіопластики після серцевого нападу.

Фармакокінетика.

Аторвастатин швидко абсорбується після перорального застосування, через 1-2 години спостерігається максимальна концентрація плазми крові,

біодоступність препарату 14 %. Зв'язування з білками плазми крові - 98%. Метаболізується в печінці та кишечнику переважно за допомогою цитохрому P450 3A4. Аторвастатин та його метаболіти переважно виводяться з жовчю без кишково-печінкової рециркуляції. Виведення аторвастатину нирками є дуже мінімальним і становить менше 1%. Період напіввиведення аторвастатину становить 14 годин, тоді як період напіввиведення його метаболітів може досягати 30 годин.

Показання: лікування кількох типів дисліпідемій, первинна профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів із серцевими факторами ризику, вторинна профілактика при інфаркті міокарда, фатальному та нефатальному інсульті, процедурах ревазуляризації, стенокардії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Стани, показані для прийому статинів, включають цукровий діабет, клінічний атеросклероз (включаючи інфаркт міокарда, гострі коронарні синдроми, стабільну стенокардію, підтверджену ішемічну хворобу серця, інсульт, транзиторну ішемічну атаку (ТІА), хворобу периферичних артерій і переміжну кульгавість)

Показання в цьому клінічному випадку: ІХС, ІМ, процедура ревазуляризації, вторинна профілактика, зниження ризику смерті.

Побічні ефекти, які потребують контролю: міопатія, рабдоміоліз, гепатотоксичність, гіперглікемія, цукровий діабет.

Взаємодія. Важлива взаємодія на рівні прийому інших препаратів, що активно метаболізуються системою цитохромів P450, необхідно також уникати прийому грейпфрутових продуктів, які можуть підвищити ризик міопатії та рабдоміолізу.

Форма випуску – таблетки для ентерального прийому 10,20,40,80 мг.

Висновок: Препарат із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази призначений правильно.

Показана інтенсивна терапія статинами такому хворому (аторвастатин 40-80 мг), початок терапії якомога раніше, бажано до процедури ревазуляризації (для покращання властивостей ендотелію, стабілізації атеросклеротичної бляшки при ІМ та ін).

Бісопролол

Кардіоселективний бета-1-адреноблокатор.

Фармакодинаміка.

Бісопролол володіє антигіпертензивною, антиішемічною, антиаритмічною дією, покращує прогноз життя пацієнтів з перенесеним ІМ, наявністю СН зі зниженою ФВЛШ, є препаратом, що зменшує стенокардитичний біль та профілактує його виникнення. Реалізація цих ефектів здійснюється через запобігання кардіотоксичним ефектам катехоламінів шляхом блокади β 1-адренергічних рецепторів, що розміщуються в міокарді, провідній системі серця, нирках (блокада

вивільнення реніну). Механізм антиішемічної дії - зменшення потреби міокарда в кисні через зменшення частоти серцевого ритму, скоротливості міокарда та систолічного артеріального тиску. Крім того, подовження діастолі, викликане зменшенням частоти серцевого ритму, може забезпечити збільшення перфузії міокарда, поліпшити енергетику міокарда шляхом пригнічення індукованого катехоламінами виходу вільних жирних кислот із жирової тканини. Інші механізми: запобігання апоптозу кардіоміоцитів, пригнічення агрегації тромбоцитів, зменшення механічного навантаження на атеросклеротичну бляшку, запобігання розриву бляшки та ін. При гострому ІМ β -блокатори обмежують розмір інфаркту, дозволяють запобігти життєво небезпечним аритміям, зменшують біль і смертність, у тому числі зумовлену випадками раптової серцевої смерті, знижують ризик формування аневризми лівого шлуночка та покращують внутрішньосерцеву гемодинаміку. Пероральні β -блокатори рекомендовані для тривалого застосування (протягом невизначеного терміну, проте зараз це визначення є дискусійним) у всіх пацієнтів після гострого ІМ, в яких немає протипоказань, з метою запобігання реінфаркту, покращання виживання, первинної профілактики раптової серцевої смерті та запобігання чи лікування пізніх шлуночкових аритмій, покращуючи показники варіабельності ритму та ектопічної активності серця.

Найважливішими характеристиками бісопрололу є його кардіоселективність та тривалість дії. Він відноситься до препаратів з високим індексом селективності β_2/β_1 (1:75). Селективність дії забезпечує зниження ризику розвитку побічних ефектів і розширює можливості їх застосування при деяких супутніх захворюваннях і станах, таких як бронхообструктивні захворювання, зокрема ХОЗЛ, порушення периферичного кровообігу та ін. Проте зі збільшенням дози кардіоселективність зменшується і можуть проявлятися ефекти неселективної блокади β -адренергічних рецепторів.

Фармакокінетика.

Бісопролол добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, а біодоступність бісопрололу становить близько 90% через мінімальний ефект першого проходження. На всмоктування не впливає прийом їжі. Пікові концентрації бісопрололу в плазмі крові досягаються протягом 2-4 годин, а рівноважні концентрації досягаються протягом 5 днів після прийому. Зв'язування з білками крові достатньо низьке на рівні 30%. Період напіввиведення бісопрололу з плазми крові становить 10-12 годин. Порушення функції нирок збільшує період напіввиведення до 18,5 год. Бісопролол відноситься до амфільних сполук, які добре розчиняються у ліпідах і у воді.

Бісопролол відноситься до β -блокаторів із збалансованим кліренсом. Має низький пресистемний метаболізм (метаболізм першого проходження), має здатність до проникнення в центральну нервову систему

й однаково виділяється через печінковий і нирковий шляхи. Близько 50% пероральної дози виводиться з сечею в незміненому вигляді, решта дози виводиться у вигляді неактивних метаболітів бісопрололу.

Показання: артеріальна гіпертензія, ІХС, СН зі зниженою ФВЛШ, ІМ, аритмії.

Показання в цьому випадку: гострий ІМ, вторинна профілактика ІМ, профілактика життєво небезпечних аритмій та раптової серцевої смерті.

Побічні дії, що потребують контролю: виражена брадикардія, блокади серця, зниження рівня АТ, погіршення скоротливої функції міокарда (у хворих з ГІМ при прогресуванні ГСН до набряку легенів чи кардіогенного шоку бісопролол протипоказаний), бронхообструкція (при бронхіальній астмі препарат протипоказаний), при тривалому прийомі – негативний вплив на вуглеводний, ліпідний обмін, сексуальна дисфункція у чоловіків.

Взаємодія – може спостерігатися фармакодинамічна взаємодія між препаратами цієї схеми, як позитивна (сумарне покращання прогнозу захворювання та життя), так і не зовсім бажана (на тлі ІАПФ, діуретиків можливе зниження рівня АТ, що потребує ретельного контролю за дозами призначених препаратів)

Форма випуску – таблетки для ентерального прийому 1,25, 2,5, 5 та 10 мг.

Висновок: Препарат призначений правильно.

Протипоказання до його призначення у цього пацієнта відсутні.
Ретельний контроль за дозою препарату на тлі прийому інших засобів через можливий ризик зниження рівня АТ.

Раміприл

Інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).

Фармакодинаміка.

Раміприл є потужним конкурентним інгібітором АПФ, ферменту, відповідального за перетворення ангіотензину I (АТІ) в ангіотензин II (АТІІ). АТІІ регулює артеріальний тиск і є ключовим компонентом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Препарат володіє антиішемічною, антиатерогенною та ендотеліймодулюючою дією. При ІМ впливає на процес ремоделювання серця та судин, впливає на вогнище некрозу в міокарді. Має ендотелійпротекторні властивості, що зумовлює також і нефропротекцію у хворих на нефропатію. Раміприл можна використовувати для лікування гіпертонії, застійної серцевої недостатності, нефропатії, а також для зниження рівня смертності, інфаркту міокарда та інсульту в осіб з високим ризиком серцево-судинних подій.

Фармакокінетика.

Раміприл є проліками, що належать до класу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Метаболізується до

раміприлату в печінці та, меншою мірою, у нирках. Абсорбція препарату 50-60%. Абсолютна біодоступність 28-44 %. Зв'язування раміприлу з білками становить приблизно 73%. На метаболізм у печінці припадає 75% загального метаболізму раміприлу. 25% метаболізму в печінці утворює активний метаболіт раміприлат за допомогою ферментів печінкової естерази. 100% ниркового метаболізму перетворює раміприл на раміприлат. Після перорального прийому приблизно 60 % дози виводиться із сечею у вигляді незміненого раміприлу (<2 %) та його метаболітів. Близько 40% дози виявляється у фекаліях, що становить як неабсорбований препарат, так і ліки та метаболіти, які виводяться з жовчю. У пацієнтів із порушенням функції нирок екскреція раміприлу із сечею може бути знижена. Період напіввиведення становить 9-18 год.

Показання: артеріальна гіпертензія, ІХС, ІМ, СН. Може використовуватися для зниження смертності від серцево-судинних захворювань після ІМ протягом кількох днів після ІМ. Для зниження рівня смертності, ІМ та інсульту в осіб з високим ризиком серцево-судинних подій. Нефропротекція при діабетичній чи недіабетичній нефропатії.

Показання в даному випадку: обмеження зони ІМ, зниження смертності після ІМ в гемодинамічно стабільних осіб, у яких розвиваються клінічні ознаки СН, вторинна профілактика ІМ у осіб з високим кардіоваскулярним ризиком.

Побічні дії, що потребують контролю: сухий кашель через особливість фармакодинаміки препарату (необхідно замінити на блокатор рецепторів ангіотензину II), гіперкаліємія, гіпотензія, особливо на тлі прийому інших гіпотензивних препаратів, що потребує ретельного контролю за дозою препарату.

Взаємодія - може спостерігатися фармакодинамічна взаємодія між препаратами в цій схемі, як позитивна (обмеження зони інфаркту, покращання внутрісерцевої гемодинаміки, сумарне покращання прогнозу захворювання та життя), так і не зовсім бажана (на тлі бісопрололу, діуретиків можливе зниження рівня АТ, що потребує ретельного контролю за дозами призначених препаратів)

Форма випуску – таблетки для ентерального прийому 5,10 мг

Висновок: Препарат призначений правильно.

Протипоказання до його призначення у цього пацієнта відсутні, є застереження щодо ретельного контролю за дозою препарату на тлі прийому інших засобів через можливий ризик зниження рівня АТ (прийом найменшої дози, яка не вплине на його рівень).

Фуросемід

Петльовий діуретик, похідне антранілової кислоти.

Фармакодинаміка.

Фуросемід є сильним салуретиком, який посилює виведення Na^+ і води нирками шляхом пригнічення їх зворотного всмоктування з проксимальних і дистальних каналців, а також петлі Генле. Він працює безпосередньо, діє на клітини нефрону і опосередковано змінює вміст ниркового фільтрату. Фуросемід сприяє діурезу шляхом блокування каналцевої реабсорбції натрію і хлоридів у проксимальних і дистальних каналцях, а також у товстій висхідній петлі Генле. Цей діуретичний ефект досягається шляхом конкурентного інгібування натрій-калій-хлоридних котранспортерів (NKCC2), що експресуються вздовж цих каналців у нефроні, запобігаючи транспорту іонів натрію з просвітної сторони в базолатеральну сторону для реабсорбції. Це пригнічення призводить до збільшення виведення води разом з іонами натрію, хлориду, магнію, кальцію, водню та калію. Як і інші петльові діуретики, фуросемід зменшує виведення сечової кислоти.

Фуросемід має пряму судинорозширювальну дію, що обумовлює його терапевтичну ефективність при лікуванні гострого набряку легень. Вазодилатація призводить до зниження чутливості до вазоконстрикторів, таких як ангіотензин II і норадреналін, і зниження виробництва ендогенних натрійуретичних гормонів із судинозвужувальними властивостями. Це також призводить до збільшення вироблення простагландинів із судинорозширювальними властивостями. Фуросемід також може відкривати калієві канали в резистентних артеріях. Основний механізм дії фуросеміду не залежить від його інгібуючої дії на карбоангідразу та альдостерон.

Основні ефекти препарату – діуретичний, протинабряковий, гіпотензивний.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому фуросемід всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Він демонструє змінну біодоступність із пероральних лікарських форм, коливається від 10 до 90%. Зв'язування з білками плазми крові на 91-99%. Метаболізм фуросеміду відбувається переважно в нирках, а в печінці меншою мірою. Нирки відповідають за приблизно 85% загального кліренсу фуросеміду, де близько 40% включає біотрансформацію. Період напіввиведення – для таблетованих форм 4 год, для внутрішньовенного введення 2 год.

Після перорального прийому початок діуретичного ефекту відбувається приблизно через 1-1,5 год, а максимальний ефект досягається протягом перших 2 год. Тривалість ефекту після перорального прийому становить приблизно 4-6 год, але може тривати до 8 год. Після внутрішньовенного введення ефект настає протягом 5 хв, а максимальний ефект досягається протягом 30 хв. Тривалість дії після внутрішньовенного введення становить приблизно 2 год. Після внутрішньом'язового введення початок дії дещо сповільнюється.

Показання: набряковий синдром при ХСН, ХХН, нефротичному синдромі, захворюваннях печінки, наданні невідкладної допомоги при гострій серцевій недостатності та набряку легенів, купіруванні гіпертонічних кризів, гострому пошкодженні нирок тощо.

Показання в даному випадку: в даному випадку **препарат не показаний**, так як не дивлячись на велику ділянку ушкодженого міокарда та зменшення скоротливої здатності міокарда (дані ЕХОКГ - гіпокінез ділянок міокарда ЛШ) не відбулося прогресування гострої серцевої недостатності до розвитку набряку легенів, при якому власне і показане уведення петльових діуретиків з чи без симпатоміметиків, які використовуються при наданні невідкладної допомоги таким хворим. Ймовірно, що вірна траєкторія пацієнта з ГІМ (STEMI) у визначений протоколом час (до 120 хв) до лабораторії ЧКВ, зі швидкою реперфузією міокарда відіграла вирішальну роль у стабілізації стану пацієнта.

Побічні дії, що потребують контролю: гіпотензія, гіповолемія, електролітні зміни, тахікардія, тромбоемболічні ускладнення.

Взаємодія - може спостерігатися потенціювання гіпотензивного ефекту на тлі прийому інших препаратів з гіпотензивним ефектом, що потребує ретельного контролю за дозами призначених препаратів. Проте на тлі прийому ІАПФ, БРА, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів втрати калію внаслідок прийому петльових діуретиків зменшуються.

Форма випуску – амп. 20 мг по 2 мл, таблетки для ентерального прийому – 40 мг.

Висновок: Препарат хворому призначений неправильно.

У разі прогресування гострої серцевої недостатності та розвитку набряку легенів можливе призначення препарату.

Задача 2.

Хвора К., 52 років скаржиться на постійно підвищений артеріальний тиск, головний біль, поганий сон, відчуття тривоги, втомлюваність, задуху при надмірних фізичних навантаженнях. З анамнезу - підйоми тиску були і раніше, останнім часом АТ постійно високий. Об'єктивно: ЧД 14 за хв., везикулярне дихання, ЧСС 100 за хв., АТ 170/100 мм рт. ст., печінка не збільшена, набряків немає.

В клінічному аналізі крові без патології.

В сечі – мікроальбумінурія. Загальний холестерин - 6,5 мкмоль/л, креатинін – 90 мкмоль/л, сечова кислота – 500 мкмоль/л, ПТІ 90%.

На ЕКГ: ритм синусовий правильний. ЧСС 100 за 1 хв. Синусова тахікардія. Гіпертрофія лівого шлуночка.

Виставлений основний діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст., 2 ст. ГЛШ. СН I ст., ФК 1, ризик високий.

Призначене лікування:

Раміприл
Верапаміл
Бісопролол
Аторвастатин.

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу)

Відповідь

Раміприл

Раміприл - інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту I (АПФ, кіназа II).

Механізм дії. Зменшення утворення ангіотензину II і пригнічення розщеплення брадикініну приводить до розширення судин. Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричиняє зменшення секреції альдостерону.

Фармакодинаміка.

Прийом раміприлу спричиняє значне зниження периферичного артеріального опору, при цьому значних змін ниркового плазматому або ШКФ не відбувається. Призначення раміприлу при АГ приводить до зниження АТ, що не супроводжується компенсаторним підвищенням ЧСС. Антигіпертензивний ефект настає через 1–2 години, максимальний ефект -

3–6 годин, зберігається протягом 24 годин. Раптове припинення прийому раміприлу не спричиняє швидкого та надмірного підвищення АТ (феномену рикошету).

Фармакокінетика.

Швидко всмоктується зі ШКТ. Максимальні концентрації у плазмі крові протягом 1 години, ступінь всмоктування - 56 %. Біодоступність становить 45 %. Зв'язування раміприлу з білками плазми крові - 73 %. Виведення метаболітів відбувається переважно шляхом ниркової екскреції. Період напіввиведення становить 13–17 годин для доз 5–10 мг і більше — для нижчих доз (1,25–2,5 мг).

Показання в цьому клінічному випадку: артеріальна гіпертензія, профілактика СН.

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіпотензія, ангіоневротичний набряк, порушення електролітного балансу та ниркова недостатність, сухий кашель.

Висновок: Препарат із групи ІАПФ призначений правильно, є обов'язковим та першочерговим при лікуванні АГ. Добре комбінується з БКК, β-адреноблокаторами та статинами.

Верапаміл

Верапаміл – це селективний антагоніст кальцію з переважною дією на серце. Похідні фенілалкіламіну

Фармакодинаміка.

Блокує трансмембранний потік іонів кальцію у кардіоміоцити та клітини гладких м'язів судин. Він безпосередньо зменшує потребу міокарда у кисні та непрямим чином впливає на зменшення постнавантаження. Антигіпертензивна ефективність верапамілу зумовлена зменшенням опору периферичних судин без збільшення ЧСС. Має антиангінальну, антиаритмічну дію.

Фармакокінетика.

Швидко всмоктується у тонкому кишечнику. Ступінь всмоктування - більше 90 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1 – 2 години після прийому дози. Період напіввиведення становить 3 – 7 годин при одноразовому прийомі та 4,5 – 12 годин – при курсовому прийомі. Зв'язування з білками плазми крові - 90 %. Виводяться в основному нирками, 3 – 4 % виводяться у незміненому вигляді.

Показання в цьому клінічному випадку: артеріальна гіпертензія, синусова тахікардія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: артеріальна гіпотензія, брадикардія, виникнення атріовентрикулярної блокади високого ступеня та зупинки синусового вузла, гіперглікемія.

Висновок: Препарат призначений неправильно.

Одночасний прийом з β_1 -адреноблокатором обумовлює посилення кардіотоксичної дії: зниження АТ, підвищення ступеня атріовентрикулярної блокади, значне зниження ЧСС, поява або прогресування СН.

Доцільно його замінити на БКК похідний дигідропіридинового ряду (амлодипін, лерканідипін) для попередження фатальних ускладнень.

Бісопролол

Бісопролол належить до групи високоселективних блокаторів β_1 -адренорецепторів.

Фармакодинаміка.

Препарат чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і серцевого викиду, а також зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем. Препарат має дуже низьку спорідненість із β_2 -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, ендокринної системи.

Фармакокінетика.

Добре абсорбується зі ШКТ. Біодоступність 90 % і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2-3 години. Зв'язування з білками плазми крові - 30 %. Виводиться з організму двома шляхами: 50 % біотрансформується у печінці з утворенням неактивних метаболітів та виводиться нирками, 50 % виводиться нирками у незміненому вигляді. Період напіввиведення - 10-12 годин.

Показання в цьому клінічному випадку: артеріальна гіпертензія, синусова тахікардія, пременопауза, тривожний стан.

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіпотензія, брадикардія, синдром відміни.

Висновок: Препарат із групи кардіоселективних β_1 -адреноблокаторів призначений правильно.

Комбінації бісопрололу з БКК групи верапамілу має негативний вплив на скорочувальну функцію міокарда та атріовентрикулярну провідність. **Комбіноване призначення кардіоселективних β_1 -адреноблокаторів з блокаторами Са каналів допускається лише з дигідроперидиновими похідними.**

Аторвастатин

Аторвастатин – антиатеросклеротичний засіб. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Фармакодинаміка.

Аторвастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі крові шляхом інгібування у печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів

ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; аторвастатин також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок.

Фармакокінетика.

Аторвастатин швидко абсорбується після перорального застосування, максимальна концентрація його у плазмі крові (C_{max}) досягається протягом 1–2 годин, біодоступність становить приблизно 14 %. Метаболізується печінкою із використанням цитохромом Р450, виводиться головним чином з жовчю.

Показання в цьому клінічному випадку: ГХ, первинна профілактика ІХС.

Побічні ефекти, які потребують контролю: міалгія, діарея, гепатотоксичність, цукровий діабет.

Висновок: Препарат із групи статинів призначений правильно, враховуючи етіопатогенетичний вплив атеросклерозу на розвиток і прогресування ГХ.

Задача 3.

Хвора М., 58 років, скарги на частий головний біль пульсуючого характеру у скроневих ділянках, «миготіння мушок» перед очима, запаморочення, шум у вухах, зниження працездатності, швидку втомлюваність.

Хворіє на цукровий діабет 2 типу впродовж останніх 4 років. ІМТ 34 кг/м². Ліки приймає нерегулярно, рекомендацій щодо модифікації способу життя не дотримується.

Об'єктивно: шкіра та видимі слизові блідо-рожеві, чисті. Пульс 68 за хв., ритмічний, задовільних властивостей. АТ 165/95 мм рт. ст. Тони серця ритмічні, ослаблені. Дихання в легенях везикулярне, ЧД 16/хв. Печінка біля краю реберної дуги. Набряків немає.

Глюкоза капілярної крові натще – 7,6 ммоль/л, HbA1c – 6,8%, холестерин – 8,4 ммоль/л, ЛПНЩ – 4,2 ммоль/л, протеїнурія, ШКФ – 68 мл/хв/1,73 м².

Виставлений основний діагноз: Цукровий діабет, 2 тип, компенсований. Діабетична нефропатія, II ст. Вторинна артеріальна гіпертензія, II ступінь. Аліментарно-конституційне ожиріння I ст.

Призначене лікування:

Метформін
Розувастатин
Еналаприл
Гіпотіазид
Амлодипін

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодії), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу)

Відповідь

Метформін – 500-1000 мг 1 раз на день ввечері тривало.

Метформін – пероральний гіпоглікемізуючий препарат групи бігуанідів.

Фармакодинаміка.

Метформін знижує підвищений рівень глюкози в крові у хворих на цукровий діабет як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну. Прийом метформіну призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу;

покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що призводить до поліпшення периферичного захоплення та утилізації глюкози; затримує всмоктування глюкози у кишечнику. Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, збільшує транспортну здатність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози.

Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін позитивно впливає на метаболізм ліпідів. Додатковий метаболічний ефект метформіну визначає його позитивну дію на систему кровообігу, гальмування розвитку діабетичної ангіопатії та попередження виникнення таких ускладнень, як артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця. У пацієнтів з ожирінням препарат дає можливість зменшення маси тіла, особливо на початку лікування.

Фармакокінетика.

Всмоктування метформіну відбувається у дванадцятипалій та тонкій кишках. Біодоступність становить 50-60%. Препарат не зв'язується з білками плазми крові, швидко розподіляється між різними органами; накопичується головним чином у стінці травного тракту (шлунок, дванадцяти пала та тонка кишки), печінці, слинних залозах. Препарат у незмінному вигляді виводиться через нирки (близько 90% протягом 12 годин).

Показання в цьому клінічному випадку: цукровий діабет 2 типу (зокрема у хворих зі збільшеною масою тіла та порушенням ліпідного обміну).

Побічні ефекти, які потребують контролю: зниження апетиту, металевий присмак у роті, нудота, блювання, біль у животі, пронос, ацидоз.

Висновок: препарат призначено правильно.

Розувастатин – 10-40 мг 1 раз на день ввечері тривало під контролем ліпідограми.

Розувастатин – гіполіпідемічний засіб, інгібітор ГМГ-КоА-редуктази.

Фармакодинаміка.

Розувастатин є селективним та конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка – орган-мішень для зменшення рівня холестерину.

Розувастатин збільшує кількість рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, а також пригнічує печінковий синтез ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), таким чином зменшуючи загальну кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ. Розувастатин знижує підвищений рівень ХС-ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівень ХС-

ЛПВЩ. Розувастатин ефективний у лікуванні дорослих із гіперхолестеринемією – із гіпертригліцеридемією або без неї – незалежно від раси, статі або віку, а також у лікуванні пацієнтів особливих груп, таких як хворі на цукровий діабет або пацієнти з сімейною гіперхолестеринемією.

Фармакокінетика.

Розувастатин значним чином захоплюється печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Близько 90% розувастатину зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном. Приблизно 90% дози виводиться у незміненому вигляді з калом, решта виводиться з сечею (приблизно 5% – у незміненому вигляді).

Показання в цьому клінічному випадку: гіперхолестеринемія, дисліпідемія (зокрема у хворої на цукровий діабет 2 типу).

Побічні ефекти, які потребують контролю: підвищення рівнів печінкових трансаміназ (АлАТ, АсАТ), міалгія, рідко – міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз (необхідний контроль рівня КФК у плазмі крові), розлад статевої функції; окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні.

Висновок: препарат призначено правильно.

Еналаприл – 5-20 мг 1-2 рази на день тривало під контролем АТ.

Еналаприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Фармакодинаміка.

В організмі еналаприл гідролізується з утворенням активного метаболіту – еналаприлату. Останній інгібує ангіотензинперетворюючий фермент, порушуючи каталітичну трансформацію ангіотензину I в ангіотензин II, потужний ендогенний вазопресорний агент. Блокада ангіотензинперетворюючого ферменту супроводжується вираженим антигіпертензивним ефектом, пов'язаним з периферичною вазодилатацією, зниженням концентрації у крові ангіотензину II і альдостерону, пригніченням пресорних (симпатоадреналової) і активації депресорних систем організму (калікреїн-кінінової і простагландинової), підвищенням секреції судинного ендотеліального чиннику. Еналаприл спричиняє поступове зниження систолічного і діастолічного АТ без змін ЧСС, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка, поліпшує коронарний кровоток, підвищує стійкість міокарда до гіпоксії і знижує частоту шлуночкових аритмій, небезпечних для життя пацієнта. Еналаприл збільшує нирковий кровотік, покращує функцію нирок і запобігає прогресуванню діабетичної нефропатії. Систематичне застосування еналаприлу зменшує смертність при серцевій недостатності. Еналаприл не впливає негативно на вуглеводневий і ліпідний обміни, не викликає порушень статевої функції.

Фармакокінетика.

Після внутрішнього прийому в ШКТ абсорбується майже 60% еналаприлу. Максимальна концентрація еналаприлату в крові досягається через 3-4 год після прийому внутрішньо. Через 4 дні лікування тривалість періоду напіввиведення еналаприлу та еналаприлату стабілізується і становить у середньому 11 год.

Показання в цьому клінічному випадку: вторинна артеріальна гіпертензія ниркового генезу, діабетична нефропатія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіпотензія, гіперкаліємія, нудота, діарея, ортостатичні реакції, м'язові спазми, сухий кашель, ангіоневротичний набряк, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, зміни смакових відчуттів, зміна тембру голосу; рідко – підвищення рівня сечовини, креатиніну і трансаміназ у сироватці крові, протеїнурія, холестатична жовтяниця.

Висновок: препарат призначено правильно.

Гіпотіазид – 80-120 мг 1 раз на добу тривало.

Гіпотіазид – тіазидний діуретик.

Фармакодинаміка.

Первинним механізмом дії тіазидних діуретиків є підвищення діурезу шляхом блокування реабсорбції іонів натрію та хлору на початку ниркових каналців. Цим вони підвищують екскрецію натрію та хлориду і, отже, води. Екскреція калію та магнію, також зростає. У максимальних терапевтичних дозах діуретичний/натрійуретичний ефект усіх тіазидів приблизно однаковий. Вони також зменшують активність карбоангідрази шляхом посилення виведення бікарбонат іону, але ця дія звичайно слабо проявляється і не впливає на рН сечі. Гідрохлоротіазид має також гіпотензивні властивості.

Фармакокінетика.

Гідрохлоротіазид досить швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Збільшення виведення натрію та сечі спостерігається вже через 2 години та досягає свого максимуму приблизно через 4 години. Ця дія зберігається протягом 6-12 годин. Зв'язування з білками плазми становить 40%. Первинний шлях виведення через нирки (фільтрація та секреція) у незмінній формі. Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний бар'єр і екскретується в грудне молоко.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування вторинної артеріальної гіпертензії в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами (еналаприлом та амлодипіном).

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіпокаліємія, гіперурікемія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіперглікемія, глюкозурія, аритмії, ортостатична гіпотензія, кропив'янка, пурпура, некротичний васкуліт.

Висновок: Препарат призначений неправильно.

Лікування гіпотіазидом може порушувати переносимість глюкози. Під час тривалого курсу лікування при маніфестному та латентному цукровому діабеті необхідний систематичний контроль метаболізму вуглеводів; може з'явитися необхідність у зміні дози гіпоглікемічних препаратів. Беручи до уваги можливий негативний вплив гіпотіазиду на метаболізм глюкози, цей препарат **доцільно виключити.**

Амлодипін – 5-10 мг 1 раз на добу тривало під контролем АТ.

Амлодипін – селективний антагоніст кальцію, похідний дигідропіридину, з переважним впливом на судини.

Фармакодинаміка.

Амлодипін блокує надходження іонів кальцію до міокарда та до клітин гладких м'язів із розвитком вазодилатації та зниженням периферичного опору, а отже гіпотензивної дії. Через повільний початок дії амлодипіну гостра артеріальна гіпотензія зазвичай не спостерігається. Через покращення кровопостачання міокарду відтворює антиангінальну дію при ішемічній хворобі серця. Амлодипін не асоціюється з будь-якими побічними метаболічними діями або змінами рівня ліпідів у плазмі крові, тому його можна застосовувати пацієнтам з астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування терапевтичних доз амлодипін поступово абсорбується у плазму крові. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 6-12 годин. Амлодипін екстенсивно біотрансформується до неактивних метаболітів. 10% амлодипіну виділяється у незміненому вигляді зі сечею. Зміна концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелює зі ступенем порушення функції нирок. Пацієнтам із порушеннями функції нирок можна застосовувати звичайні дози амлодипіну.

Показання в цьому клінічному випадку: для лікування вторинної артеріальної гіпертензії в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами.

Побічні ефекти, які потребують контролю: посилене серцебиття, припливи, гіпотензія, сонливість, запаморочення, головний біль, нудота, набряки гомілок.

Висновок: препарат призначено правильно.

Призначення комбінованої гіпотензивної терапії (в даному випадку – еналаприл та амлодипін) відповідає сучасним рекомендаціям з лікування артеріальної гіпертензії, патогенетично обґрунтоване, високоефективне. Потребує контролю АТ та ЧСС, особливо на початку лікування.

Задача 4.

Хворий А., 65 років скаржиться на давлячий за груди́нний біль, який виникає при помірному фізичному навантаженні (підйом більше, ніж на 1 поверх), іррадіює в ліву щелепу, триває 5-7 хвилин та припиняється у спокої. З анамнезу відомо, що хворий курить, страждає на ХОЗЛ GOLD2, кл. гр. В, та виразкову хворобу ДПК. Об'єктивно: ЧД 18/хв., жорстке дихання, поодинокі сухі хрипи. ЧСС 95/хв., АТ 140/90 мм рт. ст., печінка не збільшена, набряків немає.

В клінічному аналізі крові без патології.

Загальний холестерин - 6,2 мкмоль/л, креатинін – 80 мкмоль/л, ПТІ 90%.

ЕКГ – синусова тахікардія, систолічне перевантаження ЛШ.
Велоергометрія – ФК II.

Спірометрія – незворотня помірна обструкція.

Виставлений основний діагноз: ІХС, стабільна стенокардія напруження, ФК II, СН I ФК II, ризик 2.

Призначене лікування:

Нітрогліцерин під язик при нападах
за груди́нного болю

Атенолол

Ацетилсаліцилова кислота

Аторвастатин

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Нітрогліцерин.

Нітрогліцерин – периферичний вазодилататор.

Фармакодинаміка.

Препарат має переважний вплив на периферичні судини, завдяки утворенню оксиду азоту (NO), який є медіатором релаксації (антиангінальна дія), пригнічує як агрегацію, так і адгезію тромбоцитів (антиагрегантна дія), зменшує перед- та постнавантаження на серце, що проявляється полегшенням роботи серця та покращанням коронарного кровообігу. Послаблення периферичного венозного та артеріального опору та тиску

наповнення серця кров'ю сприяє зменшенню витрат енергії лівим шлуночком та потреби міокарда у кисні. Нітрогліцерин розслаблює гладенькі м'язи бронхів, жовчовивідних шляхів, травного тракту та сечовивідних шляхів.

Фармакокінетика.

Після сублінгвального застосування ефект настає вже через 0,5-2 хвилини. Через 2-4 хвилини після прийому досягається максимальна концентрація у плазмі крові – 2,3 мкг/л, до 8-ої хвилини - знижується на 50 % і вже через 20 хвилин нітрогліцерин майже не визначається в крові. Швидко метаболізується у печінці.

Показання в цьому клінічному випадку: ІХС, стабільна стенокардія напруження в період нападу ангінозного болю.

Побічні ефекти, які потребують контролю: звикання, артеріальна гіпотензія, тахікардія, головний біль.

Висновок: препарат призначений правильно.

Атенолол

Атенолол належить до групи кардіоселективних β_1 -адреноблокаторів з відносно низькою селективністю.

Фармакодинаміка.

Атенолол має антиангінальні, гіпотензивні та антиаритмічні ефекти. Механізм дії - зменшує автоматизм синусового вузла, частоту серцевих скорочень (ЧСС), сповільнює атріовентрикулярну провідність, знижує скоротність міокарда та його потребу в кисні (негативна іно-, дромо-, батмо-, та хронотропна дія).

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо всмоктується повільно у травному тракті. Максимальна концентрація препарату в сироватці крові спостерігається через 2–4 години. Зв'язування з білками плазми крові незначне (6–16 %). Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Нирками виводиться 85 %, секретується молочними залозами. Період напіввиведення після прийому внутрішньо становить 6–9 годин; у хворих із нирковою недостатністю цей період може бути тривалішим.

Показання в цьому клінічному випадку: ІХС, стабільна стенокардія напруження, АТ 140/90 мм рт. ст., тахікардія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіпотензія, брадикардія, бронхоспазм, серцева недостатність, гіпоглікемія, синдром відміни.

Висновок: Препарат із групи кардіоселективних β_1 -адреноблокаторів призначений правильно, але, враховуючи наявність у хворого ХОЗЛ в анамнезі, варто провести заміну атенололу на препарат з більшою селективністю (метопролол, небіволол).

Комбіноване призначення кардіоселективних β 1-адреноблокаторів з периферичними вазодилататорами (нітрогліцерин) потребує ретельного контролю АТ.

До комплексної терапії, згідно протоколу, варто додати препарат із групи інгібіторів АПФ (наприклад, періндоприл) у зв'язку з наявністю серцевої недостатності під контролем АТ, тому що вже призначені два препарати з гіпотензивним ефектом - β 1-адреноблокатор з периферичним вазодилататором (нітрогліцерин).

Ацетилсаліцилова кислота

Антитромботичні засоби. Антиагреганти.

Селективний інгібітор СОХ 1 (в низьких дозах 75 – 150 мг)

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Антитромботичний ефект ацетилсаліцилової кислоти обумовлений блокуванням синтезу тромбоксану А2 у тромбоцитах.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо кислота ацетилсаліцилова швидко і повністю всмоктується зі шлунково–кишкового тракту, зв'язується з білками плазми крові на 60–90 %. Біодоступність саліцилатів становить від 80 до 100%. Біотрансформація саліцилової кислоти відбувається переважно у печінці. Виведення майже повністю відбувається нирками у формі саліцилової кислоти

Показання в цьому клінічному випадку: ІХС, вторинна профілактика.

Побічні ефекти, які потребують контролю: ульцерогенна дія, нефротоксична дія, ризик кровотечі.

Висновок: Препарат із групи антиагрегантів призначений правильно, але доцільно замінити ацетилсаліцилову кислоту на інший антиагрегант (клопідогрель), враховуючи наявність у хворого виразкової хвороби ДПК в анамнезі.

Аторвастатин

Лікарський засіб, що знижує рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Фармакодинаміка.

Аторвастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі крові шляхом інгібування у печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; аторвастатин також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок.

Фармакокінетика.

Аторвастатин швидко абсорбується після перорального застосування, максимальна концентрація його у плазмі крові (С_{max}) досягається протягом

1–2 годин, біодоступність становить приблизно 14 %. Метаболізується печінкою із використанням цитохромом Р450, виводиться головним чином з жовчю.

Показання в цьому клінічному випадку: ІХС, артеріальна гіпертензія, вторинна профілактика.

Побічні ефекти, які потребують контролю: міалгія, діарея, гепатотоксичність, цукровий діабет.

Висновок: Препарат із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази призначений правильно, враховуючи етіопатогенетичний вплив атеросклерозу на розвиток і прогресування ІХС.

Задача 5.

Хворий Б., 75 років скаржиться на пекучий за грудинний біль, який виникає при помірному фізичному навантаженні (підйом більше, ніж на 1 поверх), іррадіює в ліву лопатку, триває до 10 хвилин та припиняється у спокої або після прийому нітрогліцерину, задишку та періодично - набряки нижніх кінцівок. З анамнезу відомо, що хворий страждає на подагру та регулярно використовують диклофенак перорально та у вигляді гелю на уражені суглоби. Об'єктивно: ЧД 18 за хв., везикулярне дихання, ЧСС 90 за хв., АТ 150/90 мм рт. ст., печінка збільшена на 1 см, набряки на стопах та гомілкях.

В клінічному аналізі крові без патології.

В сечі – мікроальбумінурія.

Загальний холестерин - 6,5 мкмоль/л, креатинін – 90 мкмоль/л, сечова кислота – 500 мкмоль/л, ПТІ 90%.

ЕКГ – синусова тахікардія, систолічне перевантаження ЛШ.

Велоергометрія – ФК II.

Виставлений основний діагноз: ІХС, стабільна стенокардія напруження, ФК II, Артеріальна гіпертензія 1 ст., III ст., ризик 3. СН II А, ФК II.

Призначене лікування:

Бісопролол

Еналаприл

Гідрохлортіазид

Ацетилсаліцилова кислота

Розувастатин

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Бісопролол

Бісопролол – високоселективний β_1 -адреноблокатор.

Фармакодинаміка

При застосуванні у терапевтичних дозах не має внутрішньої симпатоміметичної активності і клінічно виражених мембраностабілізуючих властивостей. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню

ЧСС і серцевого викиду, а також зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцевого діастолічного тиску і подовження діастолі. Препарат має дуже низьку спорідненість із β_2 -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із β_2 -рецепторами ендокринної системи.

Механізм дії - зменшує автоматизм синусового вузла, частоту серцевих скорочень (ЧСС), сповільнює атріовентрикулярну провідність, знижує скоротність міокарда та його потребу в кисні (негативна іно-, дромо-, батмо-, та хронотропна дія).

Максимальний ефект біспрололу настає через 3-4 години після прийому. Період напіввиведення з плазми крові становить 10-12 годин, що призводить до 24-годинної ефективності після одноразового прийому. Максимальний антигіпертензивний ефект досягається через 2 тижні прийому.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо препарат добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність становить близько 90 % після перорального застосування і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 2-3 години. Біспролол виводиться з організму двома шляхами: 50 % біотрансформується у печінці з утворенням неактивних метаболітів та виводиться нирками, 50 % виводиться нирками у незміненому вигляді. Період напіввиведення становить 10-12 годин.

Показання в цьому клінічному випадку: ІХС, стабільна стенокардія напруження, артеріальна гіпертензія, тахікардія, серцева недостатність.

Побічні ефекти, які потребують контролю: Гіпотензія, брадикардія, бронхоспазм, серцева недостатність, гіпоглікемія, синдром відміни.

Висновок: Препарат із групи кардіоселективних β_1 -адреноблокаторів призначений правильно.

Враховуючи наявність симптоматичної СН, рекомендовано титрування дози від найменшої до середньо-терапевтичної.

Еналаприл

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

Фармакодинаміка.

Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ спричиняє зниження рівня у плазмі крові ангіотензину II, що призводить до збільшення активності реніну плазми (через пригнічення негативного зворотного зв'язку між активністю ангіотензину II і вивільненням реніну) і зменшення секреції альдостерону та периферичної вазодилатації. Початок антигіпертензивної активності зазвичай спостерігається через 1 годину, а пікове зниження артеріального

тиску досягається через 4-6 годин після прийому препарату. Тривалість ефекту зберігається до 24 годин.

При серцевій недостатності застосування еналаприлу призводить до зниження периферичного опору та тиску крові, збільшення серцевого викиду, зниження тиску у кінцевих легневих капілярах, зниження кінцевого діастолічного та систолічного об'єму лівого шлуночка та покращена фракція викиду. Загалом це призводить до покращення переносимості фізичного навантаження та зменшення тяжкості серцевої недостатності.

Еналаприл володіє кардіо-, рено-, нейро- та вазопротекторною дією.

Механізм дії - пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Початок антигіпертензивної активності зазвичай спостерігається через 1 годину, а пікове зниження артеріального тиску досягається через 4-6 годин після прийому препарату. Тривалість ефекту зберігається до 24 годин.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому еналаприл швидко всмоктується незалежно від прийому їжі, максимальна концентрація досягається протягом 1 години. Після всмоктування еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату, потужного інгібітору АПФ. Стах еналаприлату у сироватці крові спостерігається приблизно через 4 години після прийому дози еналаприлу перорально. Період напіввиведення еналаприлату після багаторазового перорального застосування становить 11 годин. Еналаприлат виводиться головним чином нирками.

Показання в цьому клінічному випадку: артеріальна гіпертензія., серцева недостатність, обумовлена ІХС.

Побічні ефекти, які потребують контролю: Гіпотензія, тахікардія, бронхоспазм, ниркова недостатність, гіперкаліємія, ангіоневротичний набряк, сухий кашель.

Висновок: Препарат із групи інгібіторів АПФ призначений правильно відповідно до усіх сучасних рекомендацій.

Комбіноване призначення кардіоселективних β 1-адреноблокаторів (бісопролол) з інгібітором АПФ (еналаприл) потребує ретельного контролю АТ.

Гідрохлортіазид

Сечогінні препарати з помірно вираженою активністю, група тіазидів.

Фармакодинаміка.

Гідрохлортіазид є тіазидним діуретиком середньої сили дії. Знижує реабсорбцію іонів натрію на рівні кортикального сегменту петлі Генле, блокує карбоангідразу у проксимальному відділі звитих каналців, прискорює виведення із сечею іонів калію, гідрокарбонатів та фосфатів,

підвищує виведення іонів магнію, затримує виведення уратів, знижує виведення кальцію із сечею, зменшуючи утворення кальцієвих ниркових каменів.

Гідрохлортіазид чинить гіпотензивну дію, протинабрякову дію, знижує перед – та постнавантаження на серце при серцевій недостатності.

Фармакокінетика.

Після прийому гідрохлортіазид швидко, але не повністю (60-80 %) всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Діуретичний ефект розвивається через 1-2 години, досягає максимуму через 4 години та триває 10-12 годин. Зв'язування з білками плазми крові становить 40 %. Гідрохлортіазид не підлягає істотному метаболізму. Первинний шлях елімінації – ниркова екскреція у незміненому вигляді. Період напіввиведення у пацієнтів з нормальною функцією нирок становить близько 6 годин,

Показання в цьому клінічному випадку: артеріальна гіпертензія, серцева недостатність (набряковий синдром), обумовлена ІХС.

Побічні ефекти, які потребують контролю: Гіпотензія, аритмія, судоми, гіперурікемія, гіперглікемія, ниркова недостатність, гіпокаліємія, дисліпідемія, підвищена чутливість та гіповолемія в пацієнтів літнього віку.

Висновок: Препарат із групи тіазидних діуретиків призначений неправильно, треба відмінити у зв'язку з наявністю у хворого симптоматичної подагри.

В якості сечогінного варто призначити препарат еплеренон (калійзберігаючий діуретик, антагоніст альдостерону), який має менший вплив на обмін сечової кислота, але показаний для лікування серцевої недостатності. Комбінацію еплеренону та еналаприлу слід призначати під ретельним контролем рівня калію в крові, тому що обидва препарати можуть викликати гіперкаліємію.

Ацетилсаліцилова кислота

Антитромботичні засоби. Антиагреганти.

Селективний інгібітор ЦОГ 1 (в низьких дозах 75 – 150 мг)

Фармакодинаміка.

Антитромботичний ефект ацетилсаліцилової кислоти обумовлений блокуванням синтезу тромбоксану А2 у тромбоцитах.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо кислота ацетилсаліцилова швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, зв'язується з білками плазми крові на 60–90 %. Біодоступність саліцилатів становить від 80 до 100%. Біотрансформація саліцилової кислоти відбувається переважно у печінці. Виведення майже повністю відбувається нирками у формі саліцилової кислоти

Показання в цьому клінічному випадку: ІХС, вторинна профілактика.

Побічні ефекти, які потребують контролю: ульцерогенна дія, нефротоксична дія, ризик кровотечі.

Висновок: Препарат із групи антиагрегантів призначений правильно, але доцільно замінити ацетилсаліцилову кислоту на *інший антиагрегант (клопідогрель)*, враховуючи наявність у хворого подагри та регулярного прийому діклофенаку (обидва препарати із групи інгібіторів ЦОГ, можлива виражена ульцерогенна та нефротоксична дія).

Також доцільно призначити додатково препарат із групи інгібіторів протонної помпи (пантопразол) для захисту слизової оболонки шлунку та ДПК.

Розувастатин

Лікарський засіб, що знижує рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Фармакодинаміка.

Розувастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі крові шляхом інгібування у печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; розувастатин також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок.

Фармакокінетика.

Розувастатин швидко абсорбується після перорального застосування, максимальна концентрація його у плазмі крові (C_{max}) досягається протягом 5 годин, біодоступність становить приблизно 20 %. Метаболізується печінкою із використанням цитохромом P450, 90 % виводиться з калом, до 10% - з сечею.

Показання в цьому клінічному випадку: ІХС, артеріальна гіпертензія, вторинна профілактика.

Побічні ефекти, які потребують контролю: міалгія, діарея, гепатотоксичність, гіперглікемія.

Висновок: Препарат із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази призначений правильно, враховуючи етіопатогенетичний вплив атеросклерозу на розвиток і прогресування ІХС.

Задача 6.

Чоловік 43 років, поступив зі скаргами на біль за грудиною при фізичному навантаженні, тривалістю до 15 хвилин, неритмічне та прискорене серцебиття, втрати свідомості (при фізичному навантаженні). Дана симптоматика близько 2 тижнів, коли переніс гостре вірусне захворювання. Сімейний анамнез обтяжений зі сторони батька - раптова серцева смерть у віці 37 років.

Об'єктивно: стан задовільний. Аускультативно в легенях дихання везикулярне, ЧД 18/ хв. Тони серця ясні, ритм правильний. На верхівці вислуховується м'який систолічний шум, який посилюється у вертикальному положенні. ЧСС = Ps = 100/хв., ритмічний АТ 125/70 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний при пальпації, печінка і селезінка не пальпуються. На ЕКГ: синусова тахікардія з ЧСС 100 в хвилину. Відхилення ЕОС вліво. Знижений вольтаж зубців, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Непатологічний зубець Q у відведенні III, aVF. ЕхоКГ: аорта не змінена, порожнини серця не розширені, глобальна і локальна скорочувальні функції не порушені. ТМЖП - 1,9 см. ТЗСЛЖ - 1.4 см.

Виставлений основний діагноз: Гострий поствірусний міокардит, дифузна форма. Синусова тахікардія. СН0

Призначене лікування:

Німесулід
Бісопролол
Амоксиклав
Триметазидин (Предуктал MR)

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу)

Відповідь

Німесулід

Німесулід - неселективні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)

Фармакодинаміка.

Німесулід – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) групи метансульфонанлідів, який проявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікувальна дія німесулідуму зумовлена тим, що він взаємодіє з каскадом арахідонової кислоти. Німесулід селективно інгібує ЦОГ II і пригнічує синтез простагландинів у вогнищі запалення. Німесулід

інгібує звільнення ферменту мієлопероксидази, а також пригнічує утворення вільних радикалів кисню, не впливаючи на процеси фагоцитозу та хемотаксису, пригнічує утворення фактора некрозу пухлин та інших медіаторів запалення.

Фармакокінетика.

Після застосування всередину німесулід швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2–3 години. До 97,5 % німесуліду зв'язується з білками плазми крові. Препарат активно метаболізується у печінці з участю ізоферменту цитохрому P450. Період напіввиведення – від 3,2 до 6 годин. Німесулід виводиться з організму з сечею – близько 50 % від прийнятої дози. Близько 29 % від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді.

Показання в цьому клінічному випадку: міокардит (протизапальна дія).

Побічні ефекти, які потребують контролю: ульцерогенна дія (ерозивно-виразкове пошкодження ШКТ), нефротоксична дія, гепатотоксична дія, ризик розвитку кровотеч, алергічні реакції, бронхоспазм, тромбоцитопенія.

Висновок: препарат призначений правильно.

В даному випадку показаний з протизапальною та знеболювальною метою на нетривалий термін. Не застосовувати одночасно з іншими НПЗП та ГКС.

Бісопролол

Бісопролол – високоселективний β_1 -адреноблокатор.

Фармакодинаміка.

При застосуванні у терапевтичних дозах не має внутрішньої симпатоміметичної активності і клінічно виражених мембраностабілізуючих властивостей. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і серцевого викиду, а також зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцевого діастолічного тиску і подовження діастолі. Препарат має дуже низьку спорідненість із β_2 -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із β_2 -рецепторами ендокринної системи.

Механізм дії - зменшує автоматизм синусового вузла, частоту серцевих скорочень (ЧСС), сповільнює атріовентрикулярну провідність, знижує скоротність міокарда та його потребу в кисні (негативна іно-, дромо-, батмо-, та хронотропна дія).

Максимальний ефект бісопрололу настає через 3-4 години після прийому. Період напіввиведення з плазми крові становить 10-12 годин, що призводить до 24-годинної ефективності після одноразового прийому.

Максимальний антигіпертензивний ефект досягається через 2 тижні прийому.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо препарат добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність становить близько 90 % після перорального застосування і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 2-3 години. Бісопролол виводиться з організму двома шляхами: 50 % біотрансформується у печінці з утворенням неактивних метаболітів та виводиться нирками, 50 % виводиться нирками у незміненому вигляді. Період напіввиведення становить 10-12 годин.

Показання в цьому клінічному випадку: міокардит, пригнічення симпатикотонії, профілактика та лікування серцевої недостатності.

Побічні ефекти, які потребують контролю: Гіпотензія, брадикардія, бронхоспазм, серцева недостатність, гіпоглікемія, синдром відміни.

Висновок: Препарат із групи кардіоселективних β1-адреноблокаторів призначений правильно.

Амоксиклав

Амоксиклав - препарат складається з протимікробного засобу амоксициліну і клавуланової кислоти - речовини, що захищає антибіотик від розщеплення мікробними ферментами (інгібітор бета-лактамаз).

Фармакодинаміка.

Амоксицилін – напівсинтетичний антибіотик групи пеніцилінів, який діє бактерицидно, пригнічуючи синтез клітинної стінки мікроорганізму. Амоксицилін чутливий до β-лактамази та зазнає розпаду під її впливом, тому спектр активності амоксициліну не включає мікроорганізми, що синтезують цей фермент. Клавуланова кислота має β-лактаману структуру, подібну до пеніцилінів, та здатна інактивувати β-лактамазні ферменти, властиві мікроорганізмам, що резистентні до пеніцилінів і цефалоспоринів. Утворення стабільного комплексу пеніцилінового антибіотика і інгібітора лактамаз має антибактеріальну дію стосовно мікробів, що виробляють ферменти-лактамази з II по V тип.

Амоксиклав ефективний як проти грамнегативних, так і проти грампозитивних аеробів: стафілококів, стрептококів, ентеробактерій, клебсієл, кишкової та гемофільної палички.

Фармакокінетика.

Амоксицилін і клавуланова кислота повністю дисоціюють у водному розчині при фізіологічному рівні рН. Обидва компоненти швидко та добре абсорбуються при пероральному прийомі. Біодоступність амоксициліну та клавуланової кислоти становить приблизно 70% при пероральному прийомі. Профілі обох компонентів у плазмі ідентичні, а час досягнення максимальної концентрації у плазмі (T_{max}) для кожного компонента

становить приблизно одну годину. Амоксицилін частково виводиться із сечею у вигляді неактивної пеніцилоїної кислоти у кількостях, еквівалентних 10–25% початкової дози. Клавуланова кислота значною мірою метаболізується в організмі людини і виводиться із сечею і фекаліями та у вигляді двоокису вуглецю у видихуваному повітрі. основним шляхом виведення амоксициліну є нирки, тоді як клавуланова кислота виводиться як нирками, так і шляхом дії позаниркових механізмів.

Показання в цьому клінічному випадку: не показаний у зв'язку з небактеріальною природою міокардиту.

Побічні ефекти, які потребують контролю: суперінфекція, кандидоз шкіри та слизових оболонок, діарея, нудота, блювання, антибіотикоасоційований коліт.

Висновок: препарат призначений неправильно, потребує відміни у зв'язку із вірусним генезом захворювання.

Триметазидин (Предуктал MR)

Фармакотерапевтична група

Кардіологічні засоби. Триметазидин.

Фармакодинаміка.

Завдяки збереженню енергетичного метаболізму у клітинах, які потерпають від гіпоксії або ішемії, триметазидин запобігає зменшенню рівня внутрішньоклітинного АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів та трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин інгібує β-окиснення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетоацил-КоА тіолазу (3-КАТ), що підвищує окиснення глюкози. У клітинах в умовах ішемії процес отримання енергії шляхом окиснення глюкози потребує менше кисню порівняно з процесом отримання енергії шляхом β-окиснення жирних кислот. Посилення процесу окиснення глюкози оптимізує енергетичні процеси у клітинах та відповідно підтримує достатній метаболізм енергії в умовах ішемії.

Триметазидин діє як метаболічний агент, зберігаючи внутрішньоклітинні рівні високоенергійних фосфатів у міокарді. Антиішемічні ефекти досягаються без супутніх гемодинамічних ефектів.

Фармакокінетика.

Максимальна концентрація триметазидину в крові спостерігається в середньому через 5 годин після прийому внутрішньо. Упродовж доби концентрація у плазмі крові залишається стабільною: протягом 11 годин після прийому таблетки концентрація триметазидину у плазмі крові дорівнює або вища 75 % максимальної концентрації. Прийом їжі не впливає на фармакокінетичні характеристики триметазидину. Об'єм розподілу становить 4,8 л/кг; зв'язування з білками – 16 %. Триметазидин виводиться в основному із сечею, переважно у незміненій формі. Період напіввиведення

становить у середньому 7 годин у здорових молодих добровольців та 12 годин в осіб віком від 65 років.

Показання в цьому клінічному випадку: міокардит, метаболічна терапія в умовах ішемії, спричиненої запаленням міокарду.

Побічні ефекти, які потребують контролю: симптоми паркінсонізму, розлади сну, аритмія, гіпотензія, біль в животі, диспепсія, алергічні реакції.

Висновок: Препарат призначений правильно.

Задача 7.

Хвора, 32 років, звернулася до дільничного лікаря зі скаргами на загальну слабкість, стомлюваність, серцебиття й задишку під час підйому на один поверх і швидкої ходьби, які турбують протягом 2-3 тижнів. До даного захворювання вважала себе практично здоровою. Часто хворіла простудними захворюваннями, останнє перенесла місяць назад. *Об'єктивно:* Температура тіла — 38,2 °С, АТ 115/60 мм рт. ст., пульс 98/хв, ритмічний. Межі серця розширені вліво. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені, І тон над верхівкою серця й у точці Боткіна ослаблений. Над легеньми вислуховується везикулярне дихання, ЧД 20/хв.. Печінка біля краю правої реберної дуги, набряків немає.

ЗАК: нейтрофільний лейкоцитоз, ШОЕ 18 мм/г.

У біохімічному аналізі крові: КФК 328 од/л, ЛДГ 522 од/л, калій 4,7 ммоль/л, натрій 138 ммоль/л.

На ЕКГ: ЧСС 98/хв., шлуночкові екстрасистоли, помірно виражені дифузні зміни міокарда у вигляді зниження амплітуди зубця Т у всіх відведеннях на 25-30%.

При ЕхоКГ дослідженні: діаметр аорти на рівні синусів 2,6 см. ЛП 3,4 см., правий шлуночок 2,6 см. КДО ЛШ 158 мл, фракція викиду ЛШ - 51%. Товщина міжшлуночкової перетинки 1,1 см, задньої стінки ЛШ — 1 см. Клапанні структури не змінені. І тип діастолічної дисфункції ЛШ.

Виставлений основний діагноз: Гострий бактеріальний міокардит, дифузна форма. Екстрасистолічна аритмія по типу шлуночкової. СН І, ФК ІІ.

Призначене лікування:

Ібупрофен

Верапаміл

Амоксиклав

Триметазидин (Предуктал MR)

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Ібупрофен

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти.

Фармакодинаміка.

Ібупрофен – це нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), похідне пропіонової кислоти, неселективний інгібітор ЦОГ, пригнічує синтез простагландинів, звдяки чому проявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Крім того, ібупрофен зворотно пригнічує агрегацію тромбоцитів.

Фармакокінетика.

Ібупрофен швидко всмоктується після застосування та швидко розподіляється у всьому організмі. Виведення є швидким і повним та відбувається через нирки. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються через 45 хвилин після перорального застосування натще. При застосуванні з їжею пікові рівні спостерігаються через 1-2 години. Цей час може варіюватися для різних лікарських форм. Період напіввиведення становить приблизно 2 години.

Показання в цьому клінічному випадку: міокардит (протизапальна дія).

Побічні ефекти, які потребують контролю: ульцерогенна дія (ерозивно-виразкове пошкодження ШКТ), нефротоксична дія, гепатотоксична дія, ризик розвитку кровотеч, алергічні реакції, бронхоспазм, тромбоцитопенія.

Висновок: в даному випадку показаний з протизапальною та знеболювальною метою на нетривалий термін. **Не застосовувати одночасно з іншими НПЗП та ГКС.**

Верапаміл

Верапаміл – це селективний антагоніст кальцію з переважною дією на серце. Похідні фенілалкіламіну.

Фармакодинаміка.

Блокує трансмембранний потік іонів кальцію у кардіоміоцити та клітини гладких м'язів судин. Він безпосередньо зменшує потребу міокарда у кисні та непрямим чином впливає на зменшення постнавантаження. Антигіпертензивна ефективність верапамілу зумовлена зменшенням опору периферичних судин без збільшення ЧСС. Має антиангінальну, антиаритмічну дію.

Фармакокінетика.

Швидко всмоктується у тонкому кишечнику. Ступінь всмоктування - більше 90 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1 – 2 години після прийому дози. Період напіввиведення становить 3 – 7 годин при одноразовому прийомі та 4,5 – 12 годин – при курсовому прийомі. Зв'язування з білками плазми крові - 90 %. Виводяться в основному нирками, 3 – 4 % виводяться у незміненому вигляді.

Показання в цьому клінічному випадку: синусова тахікардія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: артеріальна гіпотензія, брадикардія, виникнення атріовентрикулярної блокади високого ступеня та зупинки синусового вузла, гіперглікемія.

Висновок: препарат призначений неправильно, слід відмінити.

Натомість варто призначити високоселективний β 1-адреноблокатор (бісопролол, метопролол) з метою пригнічення симпатикотонії, профілактики та лікування серцевої недостатності.

Амоксиклав

Амоксиклав - препарат складається з протимікробного засобу амоксициліну і клавуланової кислоти - речовини, що захищає антибіотик від розщеплення мікробними ферментами (інгібітор бета-лактамаз).

Фармакодинаміка.

Амоксицилін – напівсинтетичний антибіотик групи пеніцилінів, який діє бактерицидно, пригнічуючи синтез клітинної стінки мікроорганізму. Амоксицилін чутливий до β -лактамази та зазнає розпаду під її впливом, тому спектр активності амоксициліну не включає мікроорганізми, що синтезують цей фермент. Клавуланова кислота має β -лактамну структуру, подібну до пеніцилінів, та здатна інактивувати β -лактамазні ферменти, властиві мікроорганізмам, що резистентні до пеніцилінів і цефалоспоринів. Утворення стабільного комплексу пеніцилінового антибіотика і інгібітора лактамаз має антибактеріальну дію стосовно мікробів, що виробляють ферменти-лактамази з II по V тип.

Амоксиклав ефективний як проти грамнегативних, так і проти грампозитивних аеробів: стафілококів, стрептококів, ентеробактерій, клебсієл, кишкової та гемофільної палички.

Фармакокінетика.

Амоксицилін і клавуланова кислота повністю дисоціюють у водному розчині при фізіологічному рівні рН. Обидва компоненти швидко та добре абсорбуються при пероральному прийомі. Біодоступність амоксициліну та клавуланової кислоти становить приблизно 70% при пероральному прийомі. Профілі обох компонентів у плазмі ідентичні, а час досягнення максимальної концентрації у плазмі (T_{max}) для кожного компонента становить приблизно одну годину. Амоксицилін частково виводиться із сечею у вигляді неактивної пеніцилоїної кислоти у кількостях, еквівалентних 10–25% початкової дози. Клавуланова кислота значною мірою метаболізується в організмі людини і виводиться із сечею і фекаліями та у вигляді двоокису вуглецю у видихуваному повітрі. Основним шляхом виведення амоксициліну є нирки, тоді як клавуланова кислота виводиться як нирками, так і шляхом дії позаниркових механізмів.

Показання в цьому клінічному випадку: міокардит бактеріальної етіології.

Побічні ефекти, які потребують контролю: суперінфекція, кандидоз шкіри та слизових оболонок, діарея, нудота, блювання, антибіотикоасоційований коліт.

Висновок: препарат призначений правильно у зв'язку із бактеріальним генезом захворювання.

Триметазидин (Предуктал MR)

Кардіологічні засоби. Триметазидин.

Фармакодинаміка.

Завдяки збереженню енергетичного метаболізму у клітинах, які потерпають від гіпоксії або ішемії, триметазидин запобігає зменшенню рівня внутрішньоклітинного АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів та трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин інгібує β -окиснення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетואцил-КоА тіолазу (3-КАТ), що підвищує окиснення глюкози. У клітинах в умовах ішемії процес отримання енергії шляхом окиснення глюкози потребує менше кисню порівняно з процесом отримання енергії шляхом β -окиснення жирних кислот. Посилення процесу окиснення глюкози оптимізує енергетичні процеси у клітинах та відповідно підтримує достатній метаболізм енергії в умовах ішемії.

Триметазидин діє як метаболічний агент, зберігаючи внутрішньоклітинні рівні високоенергійних фосфатів у міокарді. Антиішемічні ефекти досягаються без супутніх гемодинамічних ефектів.

Фармакокінетика.

Максимальна концентрація триметазидину в крові спостерігається в середньому через 5 годин після прийому внутрішньо. Упродовж доби концентрація у плазмі крові залишається стабільною: протягом 11 годин після прийому таблетки концентрація триметазидину у плазмі крові дорівнює або вища 75 % максимальної концентрації. Прийом їжі не впливає на фармакокінетичні характеристики триметазидину. Об'єм розподілу становить 4,8 л/кг; зв'язування з білками – 16 %. Триметазидин виводиться в основному із сечею, переважно у незмінній формі. Період напіввиведення становить у середньому 7 годин у здорових молодих добровольців та 12 годин в осіб віком від 65 років.

Показання в цьому клінічному випадку: міокардит, метаболічна терапія в умовах ішемії, спричиненої запаленням міокарду.

Побічні ефекти, які потребують контролю: симптоми паркінсонізму, розлади сну, аритмія, гіпотензія, біль в животі, диспепсія, алергічні реакції.

Висновок: Препарат призначений правильно.

Задача 8.

Хвора М., 42 років, доставлена бригадою ЕМД зі скаргами на задишку змішаного характеру, біль у грудній клітці, прискорене серцебиття, головокружіння, відчуття нестачі повітря. З анамнезу відомо, що стан погіршився раптово вдома під час спроби підняти важкий предмет. Хворіє на ХХН, ІМТ - 35. Більше 10 років приймає оральні контрацептиви. Об'єктивно: загальний стан важкий, свідомість оглушена, АТ – 80/60 мм рт. ст., ЧСС – 110/хв., пульс ритмічний, слабкого наповнення, ЧДР – 35/хв., справа - ослаблене везикулярне дихання, нижній край печінки чутливий при пальпації, набухання шийних вен.

ЕКГ: ЕВС відхилена вправо, тахікардія, синдром S_IQ_{III}T_{III}.

Д-димер тест позитивний.

Виставлений основний діагноз: ТЕЛА, масивна форма, гостре декомпенсоване легеневе серце, ЛН II ступеня.

Призначене лікування:

Альтеплаза
Гепарин
Норадреналін
Морфін
Сальбутамол

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Альтеплаза

Альтеплаза відноситься до групи антитромботичних засобів.

Фармакодинаміка.

Препарат являється рекомбінантним людським активатором плазміногену тканинного типу, глікопротеїном, який перетворює плазміноген безпосередньо у плазмін. При внутрішньовенному введенні після зв'язування з фібрином альтеплаза активується, викликаючи перетворення плазміногену в плазмін, що призводить до розчинення фібринового згустка. Через відносну специфічність до фібрину альтеплаза в дозі 100 мг викликає незначне зниження рівня циркулюючого фібриногену приблизно до 60 % протягом 4 годин, який за 24 години зазвичай відновлюється на більше ніж 80 %.

Фармакокінетика.

Препарат швидко виводиться із кровоносного руслу і метаболізується головним чином печінкою (кліренс плазми 550–680 мл/хв). Відповідний період напіввиведення плазми $T_{1/2}$ альфа становить 4-5 хвилин. Це означає, що через 20 хвилин менше 10 % початкової кількості залишається у плазмі. Стосовно залишкової кількості у глибоких структурах був установлений 40-хвилинний період напіввиведення.

Показання в цьому клінічному випадку: ТЕЛА, гострий тромбоз, проведення тромболітичної терапії.

Побічні ефекти, які потребують контролю: потенційно небезпечні кровотечі, геморагічна трансформація інсульту, реакції підвищеної чутливості /анафілактоїдні реакції.

Висновок: препарат призначений правильно, оскільки при ТЕЛА з високим ризиком смерті, що викликає гемодинамічний колапс та гіпотензію, за відсутності абсолютних протипоказів першочерговим є проведення реперфузійної терапії (тромболізис).

Гепарин

Гепарин – це антитромботичний засіб з групи гепарину.

Фармакодинаміка.

Гепарин – антикоагулянт прямої дії. Гепарин зв'язується з антитромбіном III (кофактор гепарину) й інгібує процес згортання крові шляхом інактивації факторів V, VII, IX, X. Коли процес тромбоутворення вже почався, великі кількості гепарину можуть гальмувати подальшу коагуляцію шляхом інактивації тромбіну і гальмування перетворення фібриногену у фібрин. При парентеральному введенні гепарин уповільнює згортання крові, активує процес фібринолізу, пригнічує активність деяких ензимів (гіалуронідази, фосфатази, трипсину), уповільнюючи дію простацикліну на агрегацію тромбоцитів, спричинену дією аденозиндифосфату.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного вливання максимальний рівень в плазмі крові досягається через декілька хвилин, після повільної внутрішньовенної інфузії – не пізніше ніж через 2 – 3 хв, після підшкірного - через 40 – 60 хв. Білки плазми крові при концентрації гепарину 2 МО/мл крові зв'язують до 95% препарату, при більш високих концентраціях – менше. Гепарин частково метаболізується в печінці. Близько 20% виявляється в сечі у формі незміненого гепарину і урогепарину (має активність 50% активної речовини). Період біологічного напіврозпаду становить 1,32 – 1,72 год. Період напіввиведення з плазми крові становить 30 – 60 хв. При печінковій недостатності гепарин кумулює.

Показання в цьому клінічному випадку: ТЕЛА, лікування гострого тромбозу в складі тромболітичної терапії та профілактика рецидиву тромбозу.

Побічні ефекти, які потребують контролю: ризик кровотечі, гепарин-індукована тромбоцитопенія, місцеві або загальні алергічні реакції. Гепарин не призначений для в/м введення!

Висновок: препарат призначений правильно.

Норадреналін

Норадреналін належить до групи неглікозидних кардіотонічних засобів. Адренергічні та дофамінергічні засоби.

Фармакодинаміка.

Норадреналін чинить дуже сильну дію на альфа-рецептори та більш помірний вплив на бета-1 рецептори, спричиняє генералізоване звуження кровоносних судин, за винятком коронарних судин, які він розширює опосередковано шляхом збільшення споживання кисню. У результаті цього відбувається збільшення сили та частоти скорочення міокарда. Периферичний опір судин збільшується, а діастолічний і систолічний тиск зростає.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення препарату концентрація в плазмі крові через 2 - 3 хв. досягає максимального рівня. В організмі піддається окисному дезамінуванню та О-метилуванню. Виводиться препарат нирками у вигляді метаболітів.

Показання в цьому клінічному випадку: стабілізація гемодинаміки як прояву гострої серцевої недостатності (обструктивний шок) внаслідок масивної тромбоемболії легеневої артерії.

Побічні ефекти, які потребують контролю: некроз шкіри при в/м введенні, ризик екстравазації препарату, порушення дихання, тремор, тахікардія або брадикардія, гіпертензія.

Висновок: препарат призначений правильно, оскільки норадреналін, порівняно з іншими вазопресорними засобами, рідше викликає тахікардію, яка в даній ситуації може лише поглибити гіпотензію.

Морфін

Морфін належить до групи опіюїдних аналгетиків, природних алкалоїдів опію.

Фармакодинаміка.

Механізм дії зумовлений стимуляцією різних підвидів опіюїдних рецепторів центральної нервової системи: збудження дельта-рецепторів зумовлює аналгезію; мю-рецепторів - супраспінальну аналгезію, ейфорію, фізичну залежність, пригнічення дихання, збудження центрів блукаючого нерва; капа-рецепторів - спінальну аналгезію, седативний ефект, міоз.

Знижуючи збудливість больових центрів, чинить протишокову дію. На судинний тонус практично не впливає. Пригнічує дихальний центр, блювальний центр, знижує збудливість кашльового центру, збуджує центри блукаючого нерва, викликаючи появу брадикардії, стимулює нейрони окорухових нервів, звужує зіницю (міоз). Може стимулювати хеморецептори тригерних зон довгастого мозку і індукувати нудоту та блювання. Підвищує тонус гладенької мускулатури внутрішніх органів: сфінктерів Одді, сечового міхура, антральної частини шлунка, кишечника, жовчовиводних шляхів, бронхів. Аналгетичний ефект розвивається через 5-15 хв. після підшкірного і внутрішньом'язового введення, триває 4-5 годин.

Фармакокінетика.

При підшкірному і внутрішньом'язовому введенні швидко всмоктується в системний кровотік. Проникає крізь гістогематичні бар'єри, у тому числі гематоенцефалічний, плацентарний (може викликати пригнічення дихального центру плода), надходить в грудне молоко. Період напіввиведення становить 2-3 години. Виводиться у вигляді метаболітів переважно нирками – 90%, решта – із жовчю, невеликі кількості виділяються усіма залозами внутрішньої секреції. При порушенні функції печінки і нирок, а також у пацієнтів похилого віку можливе збільшення періоду напіввиведення.

Показання в цьому клінічному випадку: знеболення, зменшення фізичного і психологічного дистресу та поліпшення гемодинаміки.

Побічні ефекти, які потребують контролю: брадикардія, пригнічення дихання, спазм сфінктера Одді при дискінезіях жовчного міхура, порушення відтоку сечі при аденомі передміхурової залози.

Висновок: препарат призначений правильно.

Сальбутамол

Сальбутамол - селективний агоніст бета-2-адренорецепторів.

Фармакодинаміка.

У терапевтичних дозах діє на β_2 -адренорецептори гладких м'язів бронхів, забезпечуючи швидко (протягом 5 хв.) та короткотривалу (4–6 год.) бронходилатацію у хворих з оборотною обструкцією дихальних шляхів.

Фармакокінетика.

Після інгаляційного застосування від 10 до 20% введеної дози досягає нижніх дихальних шляхів. Решта залишається в інгаляційному пристрої чи в носоглотці, звідки проковтується. Частина дози, що досягла дихальних шляхів, абсорбується у тканини легень і потрапляє у кровообіг, але не метаболізується в легенях. Після потрапляння у системний кровообіг препарат метаболізується у печінці, виділяється головним чином нирками у незміненому стані та у формі фенолсульфатного метаболіту. Більша частина препарату виводиться з організму протягом 72 год. Зв'язування з білками плазми становить 10%.

Показання в цьому клінічному випадку: препарат не показаний, оскільки задишка в даній клінічній ситуації є результатом розвитку гострої гіпоксемічної дихальної недостатності на фоні оклюзії тромботичними масами однієї з гілок легеневої артерії та підвищення тиску в легневих судинах.

Побічні ефекти, які потребують контролю: тахікардія, гіпокаліємія, тремор, парадоксальний бронхоспазм.

Висновок: препарат призначений неправильно. Потребує відміни.

Задача 9.

У хворого 70 років, з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок, після фізичного навантаження з'явилась виражена задишка, біль у грудній клітці з правого боку, запаморочення, короткочасний стан непритомності. В анамнезі: Гіпертонічна хвороба III стадії, 2 ступеня, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом 2 місяці тому. Об'єктивно: свідомість ясна, шкіра блідо-ціанотична. ЧДР – 26/хв., сухі свистячі хрипи справа. Пульс – 85/хв. АТ 110/60 мм рт. ст.

На ЕКГ – відхилення електричної осі вправо, блокада правої ніжки пучка Гіса.

Виставлений основний діагноз: ТЕЛА, немасивна форма, гостре легеневе компенсоване серце, ЛН II ступеня.

Призначене лікування:

Альтеплаза
Еноксапарин
Преднізолон
Теофілін

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Альтеплаза

Альтеплаза - антитромботичний засіб.

Фармакодинаміка.

Препарат являється рекомбінантним людським активатором плазміногену тканинного типу, глікопротеїном, який перетворює плазміноген безпосередньо у плазмін. При внутрішньовенному введенні після зв'язування з фібрином альтеплаза активується, викликаючи перетворення плазміногену в плазмін, що призводить до розчинення фібринового згустка. Через відносну специфічність до фібрину альтеплаза в дозі 100 мг викликає незначне зниження рівня циркулюючого фібриногену приблизно до 60 % протягом 4 годин, який за 24 години зазвичай відновлюється на більше ніж 80 %.

Фармакокінетика.

Препарат швидко виводиться із кровоносного русла і метаболізується головним чином печінкою (кліренс плазми 550–680 мл/хв). Відповідний

період напіввиведення плазми $T_{1/2}$ альфа становить 4-5 хвилин. Це означає, що через 20 хвилин менше 10 % початкової кількості залишається у плазмі. Стосовно залишкової кількості у глибоких структурах був установлений 40-хвилинний період напіввиведення.

Показання в цьому клінічному випадку: ТЕЛА, гострий тромбоз, проведення реперфузійної терапії.

Побічні ефекти, які потребують контролю: потенційно небезпечні кровотечі, геморагічна трансформація інсульту, реакції підвищеної чутливості /анафілактоїдні реакції.

Висновок: препарат призначений неправильно.

Беручи до уваги дані анамнезу життя пацієнта, а саме – перенесене два місяці тому ГПМК за ішемічним типом, проведення тромболітичної терапії у таких хворих є абсолютно протипоказаним. Препарат доцільно вилучити з листка лікарських призначень.

Еноксапарин

Еноксапарин – це антитромботичний засіб з групи гепарину.

Фармакодинаміка.

Еноксапарин – це низькомолекулярний гепарин (НМГ) із середньою молекулярною масою приблизно 4500 дальтон. В очищеній системі *in vitro* еноксапарин натрію виявляє високу анти-Ха активність (приблизно 100 МО/мг) та низьку анти-ІІа (або антитромбінову) активність (приблизно 28 МО/мг), співвідношення яких становить 3,6. Ці антикоагулянтні активності опосередковуються антитромбіном ІІІ (АТІІІ), що обумовлює антитромботичні ефекти. Також було виявлено додаткові антитромботичні та протизапальні властивості еноксапарину: АТІІІ-залежне інгібування інших факторів зсідання крові, таких як фактор VІІа, індукування ендогенного вивільнення інгібітора шляху тканинного фактора (TFPI), а також зменшення вивільнення фактора фон Віллебранда (vWF) з судинного ендотелію у циркуляторне русло. При застосуванні з метою профілактики еноксапарин натрію суттєво не впливає на показник активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). При застосуванні з метою лікування АЧТЧ може подовжуватися у 1,5–2,2 рази порівняно з контрольним часом на фоні максимальної активності препарату.

Фармакокінетика.

Після підшкірного введення препарат швидко і повністю всмоктується (біодоступність становить майже 100%). Середня величина максимальної анти-Ха- активності в плазмі крові спостерігається між 3-ю і 5-ю годиною після підшкірного введення. Метаболізм еноксапарину відбувається у печінці шляхом десульфатації та/або деполімеризації до різновидів гепарину низької молекулярної маси із суттєво зменшеним біологічним потенціалом. Період напіввиведення анти-Ха-активності дорівнює приблизно 4 годинам при однократній ін'єкції та 7 годинам - при

повторному введенні. Нирковий кліренс активних метаболітів становить 10%, загальна ниркова екскреція – 40% дози препарату. Виведення еноксапарину триває довше в осіб похилого віку (період напіввиведення становить 6-7 год). У хворих з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) АUC суттєво зростає (на 65%) при повторному введенні 4 000 анти-Ха МО 1 раз на добу.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування гострого тромбозу в складі тромболітичної терапії та профілактика рецидиву тромбозу.

Побічні ефекти, які потребують контролю: ризик кровотечі, гепарин-індукована тромбоцитопенія, місцеві або загальні алергічні реакції.

Висновок: препарат із групи низькомолекулярних гепаринів призначений правильно, так як саме НМГ є препаратами вибору для лікування та профілактики рецидивів тромбозу у гемодинамічно стабільних пацієнтів з ТЕЛА.

Преднізолон

Преднізолон належить до групи кортикостероїдів для системного застосування, глюкокортикоїдів.

Фармакодинаміка.

Препарат чинить протизапальну, протиалергічну, імунодепресивну, протишокову та антитоксичну дію. У відносно великих дозах пригнічує активність фібробластів, синтез колагену, ретикулоендотелію і сполучної тканини (гальмування проліферативної фази запалення), затримує синтез і прискорює катаболізм білка у м'язовій тканині, але підвищує його синтез у печінці. Протиалергічні та імуносупресивні властивості лікарського засобу зумовлені гальмуванням розвитку лімфоїдної тканини з її інволюцією при тривалому застосуванні, зниженням кількості циркулюючих Т- і В-лімфоцитів, пригніченням дегрануляції тучних клітин, продукування антитіл. Протишокова дія зумовлена підвищенням реакції судин на ендо- та екзогенні судинозвужувальні речовини, з відновленням чутливості рецепторів судин до катехоламінів і підсиленням їх гіпертензивного ефекту, а також затримкою виведення з організму натрію і води. Підсилює у печінці депонування глікогену та синтез глюкози з продуктів білкового обміну. Пригнічує захоплення глюкози жировими клітинами, що призводить до активації ліполізу.

Фармакокінетика.

При внутрішньовенному введенні розподіляється протягом 0,5 год. Період напіввиведення з плазми становить близько 3,3 год. Період напіврозпаду – 18-36 год. У плазмі велика частина преднізолону зв'язується з транскортином (кортизолзв'язуючим глобуліном). Метаболізується, в основному, у печінці. 20% препарату виводиться в незміненому вигляді із сечею.

Показання в цьому клінічному випадку: гостра тромбоемболія легеневої артерії, протишокова терапія.

Побічні ефекти, які потребують контролю. При короткочасній терапії: брадикардія, аритмія, зупинка серця; набряки; посилення явищ серцевої недостатності, гіпокаліємія, алкалоз. При тривалому застосуванні: стероїдна міопатія, зниження м'язової маси, остеопороз, стероїдні виразки в шлунково-кишковому тракті, уповільнене загоєння ран, дисменорея, синдром Іценко-Кушинга, атрофія надниркових залоз, гіперліпопротеїнемія, гіперглікемія, стероїдний цукровий діабет, гірсутизм, гіперкоагуляція, тромбоемболія, імунодепресія, порушення настрою.

Висновок: препарат призначений правильно, оскільки в даній клінічній ситуації позитивним є реалізація протишокового ефекту преднізолону, а також відома роль у зниженні проникності біологічних мембран на фоні прийому ГКС та, як результат, профілактика набряку легень та мозку при ТЕЛА.

Теофілін

Теофілін відноситься до засобів для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, до групи ксантинів.

Фармакодинаміка.

Бронхолітичний, спазмолітичний, судинорозширювальний засіб. Механізм дії теофіліну зумовлений, переважно, блокуванням аденозинових рецепторів, пригніченням фосфодіестераз, підвищенням вмісту внутрішньоклітинного цАМФ, зниженням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію. Розслаблює гладку мускулатуру внутрішніх органів (бронхів, шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, матки), коронарних, церебральних і легневих судин, розширює коронарні артерії, зменшує периферичний судинний опір. Підвищує тонус дихальної мускулатури, знижує опір легневих судин і поліпшує оксигенацію крові, активує дихальний центр довгастого мозку, підвищує його чутливість до вуглекислого газу, поліпшує альвеолярну вентиляцію, що призводить до зниження тяжкості та частоти епізодів апное. Теофілін усуває ангіоспазм, підвищує колатеральний кровотік та насичення крові киснем, зменшує набряк мозку, знижує лікворний і, відповідно, внутрішньочерепний тиск. Поліпшує реологічні властивості крові, зменшує тромбоутворення, гальмує агрегацію тромбоцитів (пригнічуючи фактор активації тромбоцитів і простагландин F2альфа), підвищує витривалість еритроцитів до деформації, нормалізує мікроциркуляцію, посилює нирковий кровотік.

Фармакокінетика.

Терапевтичні ефекти розвиваються через 5 – 15 хвилин після внутрішньовенної ін'єкції.

Зв'язування теофіліну з білками плазми крові становить: у здорових дорослих – приблизно 60%, у хворих на цироз печінки – 35%. Проникає

крізь гістогематичні бар'єри, розподіляючись у тканини. Близько 90 % теофіліну метаболізується у печінці за участі декількох ізоферментів цитохрому Р450 до неактивних метаболітів. Екскретується, в основному, нирками у вигляді метаболітів. Період напіввиведення теофіліну залежить від віку та наявності супутніх захворювань і становить: у дорослих пацієнтів з бронхіальною астмою – 6 - 12 годин, у осіб, що палять – 4 - 5 годин, у осіб літнього віку, при серцевій недостатності, порушенні функції печінки, набряку легенів, ХОЗЛ – понад 24 години. Терапевтичні концентрації теофіліну в крові становлять: для досягнення бронхолітичного ефекту – 10 - 20 мкг/мл, для збуджуючого ефекту на дихальний центр – 5 - 10 мкг/мл. Токсичні концентрації – вище 20 мкг/мл.

Показання в цьому клінічному випадку: ТЕЛА, з метою зниження тиску в малому колі кровообігу.

Побічні ефекти, які потребують контролю: тахікардія, аритмії (екстрасистоли), колапс, збудження, тремор, судоми. Ефедрин, бета-адреностимулятори, кофеїн та фуросемід посилюють дію теофіліну. Теофілін пригнічує дію аденозину (АТФ).

Висновок: препарат призначений правильно, враховуючи його позитивний вплив на гемодинаміку в судинах малого кола кровообігу, зниження тиску в легеневій артерії та зменшення проявів задишки.

Розділ 2. РЕВМАТОЛОГІЯ

Задача 1.

Хворий Б., 49 років, власник невеличкої броварні, скаржиться на різкий гострий біль у першому пальці лівої ступні, який виник вранці вперше у житті. Напередодні святкував день народження друга дитинства.

Гіперстенічної тілобудови, ІМТ 31 кг/м². Полюбляє страви зі свинини, телятини, холодець, часто вживає червоне сухе вино та пиво. Схожі симптоми з боку суглобів відмічалися у батька. Не палить. Алергологічний анамнез – без особливостей.

Об'єктивно: температура тіла 37,2°C. Перший плюсне-фаланговий суглоб великого пальця лівої ноги збільшений в розмірах, болочий на дотик, шкіра над суглобом гіперемована, гаряча на дотик. Об'єм активних і пасивних рухів в ураженому суглобі різко знижений.

ЗАК: помірний нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення ШОЕ.

Біохімічний аналіз крові: СРБ 29 мг/дл, сечова кислота 420 мкмоль/л, РФ 6 МО/мл.

Виставлений основний діагноз: Первинна подагра, гострий подагричний артрит першого плюсне-фалангового суглобу великого пальця лівої ноги, ПФС II

Призначене лікування:

Напроксен
Колхіцин
Преднізолон
Фебуксостат

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодії), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу)

Відповідь

Напроксен – перорально 750–1000 мг/добу 3 дні, потім 50–750 мг/добу (розділити на 2 прийоми) 4–7 днів

Напроксен – нестероїдний протизапальний засіб, неселективний інгібітор ЦОГ, похідний пропіонової кислоти.

Фармакодинаміка.

Напроксен належить до групи нестероїдних протизапальних засобів. Має протизапальні, болезаспокійливі і жарознижувальні властивості,

пов'язані з пригніченням ЦОГ та блокадою синтезу простагландинів. Протизапальна дія напроксену також обумовлена гальмуванням перекисного окиснення ліпідів, стабілізацією лізосомальних мембран, гальмуванням процесів утворення макроергічних зв'язків у процесах окисного фосфорилування, гальмуванням агрегації нейтрофілів, пригніченням синтезу, взаємодією з рецепторами, інактивацією інших медіаторів запалення (брадикінін, лімфокінін, лейкотрієни, фактори комплементу й ін.).

Аналгезуюча дія виявляється через 15-30 хвилин після прийому препарату внутрішньо.

Фармакокінетика.

Препарат швидко і повністю всмоктується в травному тракті. Близько 99% напроксену зв'язується з білками плазми. Препарат виводиться з організму, в основному, нирками у незміненому вигляді, решта – у вигляді метаболітів. Період напіввиведення – близько 13 годин.

При застосуванні напроксену хворими з порушенням функції печінки, пацієнтами літнього віку спостерігається підвищення вмісту вільної фракції препарату в плазмі крові.

Показання в цьому клінічному випадку: гострий больовий синдром при нападі подагри.

Побічні ефекти, які потребують контролю: Препарат звичайно добре переноситься. Іноді можливі печія, нудота, біль в епігастральній ділянці, закреп, блювання, діарея, головний біль, дезорієнтація, порушення концентрації уваги, депресія, порушення зору, геморагії, шкірно-алергійні реакції. Не рекомендується хворим з нирковою, печінковою недостатністю та захворюваннях ШКТ.

Висновок: препарат призначено правильно.

Колхіцин

При гострому епізоді подагри протягом декількох годин – перорально 0,6 мг через кожну годину протягом 3 год. (максимальна доза – 3 таблетки), потім по 0,6 мг 2 рази на добу при кліренсі креатиніну (КК) >50 мл/хв; 0,6 мг – при КК 35-49 мл/хв; 0,6 мг через кожні 2–3 дні – при КК 10-34 мл/хв. Слід знизити вказані дози вдвічі для осіб віком ≥ 70 років.

Колхіцин - засіб, що впливає на обмін сечової кислоти.

Фармакодинаміка.

Діючою речовиною лікарського засобу колхіцин є алкалоїд, екстрагований із насіння пізньоцвіту осіннього, трав'янистої рослини, що належить до родини лілійних. Екстракт цієї рослини має діуретичні, анальгетичні та протизапальні властивості, тому його застосовують при ревматизмі, артриті та, особливо, як протиподагричний засіб.

Хоча механізм протиподагричної дії колхіцину повністю не з'ясований, вважають, що препарат зменшує запальну реакцію на відкладання кристалів мононатрію урату в тканинах завдяки здатності пригнічувати метаболізм, рухливість та хемотаксис поліморфноядерних клітин та/або інші функції лейкоцитів. Колхіцин також безпосередньо впливає на відкладання мононатрію урату шляхом зменшення утворення молочної кислоти поліморфноядерними лейкоцитами та опосередковано – шляхом пригнічення фагоцитозу. Окрім того, колхіцин пригнічує поділ клітин, перешкоджаючи утворенню веретена поділу на рівні метафази.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування колхіцин швидко всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 30 хвилин - 2 години. Колхіцин розподіляється у тканинах нирок, печінки, селезінки та кишечника та концентрується переважно в лейкоцитах. Колхіцин метаболізується в печінці та в інших тканинах, виводиться переважно з калом, 10-20% виводиться із сечею у незміненому вигляді. Виведення нирками може зростати у пацієнтів із захворюваннями печінки.

Показання в цьому клінічному випадку: гострий напад подагричного артрити.

Побічні ефекти, які потребують контролю: Колхіцин має вузький терапевтичний діапазон і надзвичайно токсичний при передозуванні. Пацієнти з порушенням функції нирок або печінки, шлунково-кишковими або серцевими захворюваннями та літні пацієнти мають особливий ризик токсичності.

Перша стадія гострого отруєння колхіцином розпочинається протягом 24 годин після прийому і включає шлунково-кишкові розлади, такі як зневоднення, біль у шлунку, геморагічний гастроентерит, гіповолемія, діарея, нудота та блювання, що супроводжується електролітним дисбалансом, лейкоцитозом і зниженням тиску у тяжких випадках.

Друга стадія з ускладненнями, що являють загрозу життю, у період від 24 до 72 годин після прийому може супроводжуватися мультиорганною недостатністю, гострою нирковою недостатністю, сплутаністю свідомості, комою, периферичною моторно-сенсорною нейропатією, панцитопенією, аритмією, дихальною та серцевою недостатністю, коагулопатією. Смерть може настати внаслідок дихальної та серцево-судинної недостатності.

Специфічного антидоту не існує. Лікування симптоматичне.

Висновок: препарат призначено правильно.

Преднізолон – 40-60 мг/добу, потім кожні 3 дні знижувати дозу на 10-15 мг/добу.

Преднізолон – синтетичний препарат з групи глюкокортикоїдних гормонів.

Фармакодинаміка.

Преднізолон чинить протизапальну, протиалергічну, десенсибілізуючу, протишокову та імунодепресивну дії. При застосуванні преднізолону ефекти реалізуються через стабілізацію клітинних мембран, гальмування накопичення макрофагів, зменшення міграції лейкоцитів, зниження проникності капілярів, що перешкоджає утворенню набряків. Преднізолон пригнічує фагоцитоз, впливає на метаболізм арахідонової кислоти, а також на синтез і вивільнення медіаторів запалення. Імуносупресивна дія зумовлена пригніченням активності Т- і В-лімфоцитів, зниженням вмісту комплементу в крові, пригніченням продукції і ефектів інтерлейкіну-2. Чинить катаболічну дію, підвищує рівень глюкози в крові. Проявляє деяку мінералокортикоїдну активність, збільшує реабсорбцію у ниркових каналцях Na^+ та води, підвищує виведення з організму K^+ та Ca^{2+} , особливо при підвищенні їх рівня у плазмі крові. Преднізолон пригнічує синтез і секрецію гіпофізом АКТГ і вторинно – глюкокортикостероїдів наднирковими залозами.

Фармакокінетика.

Швидко всмоктується в ШКТ, має високу біодоступність. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові – 1-1,5 год. Значна частина лікарського засобу (90%) зв'язується з кортизонзв'язуючим глобуліном – транскортином та альбуміном. Метаболізується у печінці, нирках, тонкому кишечнику, бронхах. Окислені форми преднізолону глюкуронізуються або сульфатуються. Період напіввиведення – 2-4 год. Виводиться нирками в основному у вигляді метаболітів, до 20% у незміненому вигляді.

Показання в цьому клінічному випадку: гострий подагричний артрит (протизапальна дія).

Побічні ефекти, які потребують контролю: диспепсія, нудота, біль в епігастрії, діарея, панкреатит, «стероїдна» виразка шлунка та ДПК, ерозивний езофагіт, кровотечі та перфорації ШКТ, підвищення активності трансаміназ та лужної фосфатази; підвищення потреби в інсуліні і пероральних цукрознижувальних лікарських засобах, гіперліпідемія, «стероїдний» цукровий діабет або маніфестація латентного цукрового діабету, пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, порушення менструального циклу, затримка статевого розвитку у дітей, синдром Іценка-Кушинга; порушення мінерального та електролітного балансу, гіпокальціємія, негативний азотистий баланс (підвищений розпад білків), підвищення маси тіла, затримка рідини і Na^+ (периферичні набряки), гіпокаліємічний синдром – аритмія, міалгія або спазм м'язів, слабкість та втомлюваність; акне, петехії, синці, гематоми, екхімози, стрії, потоншення шкіри, гіпер- або гіпопигментація, вугри, схильність до розвитку піодермії; остеопороз, дуже рідко – патологічні переломи кісток, асептичний некроз голівки плечової або стегнової кістки, розрив сухожиль м'язів, «стероїдна»

міопатія; опортуністичні інфекції, зниження стійкості організму до інфекцій; синдром відміни, набряки, афтозні виразки, недостатність надниркових залоз, що призводить до артеріальної гіпотензії; гіпоглікемія та летальні випадки у стресових ситуаціях, таких як хірургічне втручання, травма або інфекція, якщо доза преднізолону не збільшена.

Висновок: препарат призначено правильно.

Фебуксостат – 80-120 мг 1 раз на добу тривало.

Фебуксостат – урикозуричний препарат, непуриновий інгібітор ксантиноксидази.

Фармакодинаміка.

Сильний та селективний непуриновий інгібітор ксантиноксидази, похідне 2-арилтіазолу. Механізм дії фебуксостату – зниження концентрації сечової кислоти у плазмі крові за рахунок вибіркового інгібування ферменту ксантиноксидази.

Фармакокінетика.

Абсорбція фебуксостата швидка (1-1,5 год) та достатньо повна (84%). Біотрансформація препарату відбувається активно шляхом кон'гації із утворенням глюкуроніду за участю ізоферментів уридиндифосфатглюкуронілтрансферази. Елімінація фебуксостату із організму відбувається як печінкою, так й нирками.

Показання в цьому клінічному випадку: подагричний артрит.

Побічні ефекти, які потребують контролю: нудота, блювання, диспепсія, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, біль у животі, сухість у роті, панкреатит, виразковий стоматит, порушення функції печінки, жовчокам'яна хвороба.

Висновок: препарат призначений неправильно, застосування в даному випадку недоцільне.

Фебуксостат – гіпоурикемічний ЛЗ другого ряду, який призначають у разі неефективності алопуринолу або його непереносимості. Показами до призначення гіпоурикемічної терапії у хворих на подагру є рецидивуючі напади подагри (>2 разів на рік), наявність тофусів, подагрична артропатія, уратний літіаз; урикемія >480 мкмоль/л (8,0 мг/дл) або супутні захворювання (напр., порушення функції нирок, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність), а також безсимптомна гіперурикемія (>720 мкмоль/л [12 мг/дл]) або із загрозою розвитку синдрому лізису пухлини. Препаратом вибору для зниження рівня сечової кислоти в крові є алопуринол, який рекомендовано замінити на фебуксостат у випадку його недостатньої ефективності чи поганої переносимості.

Задача 2.

Хвора А. 55 років з надмірною масою тіла звернулась до лікаря зі скаргами на біль у правому колінному суглобі, який посилюється при ходінні, особливо східцями, та при довгому стоянні на ногах. Хворіє 2 роки. З анамнезу відомо, що 5 років хворіє на виразкову хворобу ДПК. Об'єктивно: колінні суглоби деформовані, набряклі, болючі під час руху.

На рентгенограмі правого колінного суглоба: суглобова щілина сильно звужена, множинні великі остеофіти, субхондральний остеосклероз.

Виставлено основний діагноз: Деформуючий остеоартроз правого колінного суглоба, клініко-рентгенологічна II ст., ПФС II.

Призначене лікування:

Целекоксиб
Омепразол
Преднізолон
Хондроїтин сульфат

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Целекоксиб

Целекоксиб – нестероїдний протизапальний засіб, селективний інгібітор ЦОГ-2..

Фармакодинаміка.

Препарат блокує фермент циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), що регулює перетворення арахідонової кислоти у простагландини. Враховуючи те, що простагландини підвищують чутливість аферентних нервів та посилюють дію брадикініну, стимулюючи біль, целекоксиб має аналгетичні та протизапальні властивості. Целекоксиб має низький ступінь спорідненості з ЦОГ-1, тому не впливає на вироблення простагландинів для підтримання основних фізіологічних ефектів у тканинах (шлунку, кишечнику), не впливає на функцію тромбоцитів.

Фармакокінетика.

При пероральному застосуванні добре абсорбується у шлунково-кишковому тракті. Пікові рівні целекоксибу у плазмі крові досягаються приблизно через 3 години після прийому. Ступінь зв'язування з білками плазми крові становить близько 97%. Виводиться головним чином з калом

після печінкового метаболізму. Період напіввиведення становить 8—12 годин (у середньому 11 годин).

Показання в цьому клінічному випадку: Деформуючий остеоартроз.

Побічні ефекти, які потребують контролю: нестабільність артеріального тиску, периферичні набряки, прогресування СН, аритмія.

Висновок: препарат із групи НПЗЗ, селективний інгібітор ЦОГ-2 призначений правильно із урахуванням наявної виразкової хвороби в анамнезі.

Омепразол

Омепразол – це інгібітор протонної помпи.

Фармакодинаміка.

Препарат пригнічує активність протонного насоса за рахунок інгібування H^+,K^+ -АТФ-ази парієтальних клітин. Зменшує рівень базальної та стимульованої секреції, загальний об'єм шлункової секреції і виділення пепсину. ІПП володіють антигелікобактерною активністю: пригнічує уреазу та синтез АТФ $H.pylori$ та перерозподіл цих бактерій з антральної частини до тіла шлунка з утворенням вегетативних форм, які стають більш чутливими до антибактеріальних препаратів.

Фармакокінетика.

ІПП всмоктуються у тонкому кишечнику, біодоступність становить не більше 50-55%. Зв'язування з білками плазми крові (альбумін та кислий альфа1-глікопротеїн) дуже високе — 95%. Після одноразового застосування 20 мг омепразолу пригнічення шлункової секреції настає протягом першої години, досягає максимуму через 2 години та продовжується приблизно 24 години. Препарат метаболізується у печінці. Екскретується в основному нирками у вигляді метаболітів (72–80%) та через кишечник (18–23%). Період напіввиведення становить 0,5–1 годину (при нормальній функції печінки) або 3 години (при хронічних захворюваннях печінки).

Показання в цьому клінічному випадку: виразкова хвороба в анамнезі.

Побічні ефекти, які потребують контролю: головний біль, абдомінальний біль, запор, діарея, здуття живота та нудота/блювання.

Висновок: препарат з групи ІПП призначений правильно в комбінації з НПЗЗ з урахуванням наявності в анамнезі виразкової хвороби ДПК.

Преднізолон

Преднізолон – синтетичний препарат з групи глюкокортикоїдних гормонів.

Фармакодинаміка.

Преднізолон – дегідрований аналог гідрокортизону. Преднізолон, проникаючи крізь мембрану клітин, зв'язується зі специфічними цитоплазматичними рецепторами. Далі цей комплекс проникає в ядро клітини і впливає на синтез ряду білків, включаючи ферменти. Впливає на

різні види обміну: підвищує рівень глюкози в крові, виявляє катаболічну дію, сприяє перерозподілу жирової тканини, може спричинювати остеопороз, затримку іонів натрію і водив організмі, підвищує артеріальний тиск. Впливає на запальний процес в сполучній тканині. Протизапальна дія зумовлена пригніченням вивільнення імунокомпетентними клітинами медіаторів запалення, а також зменшенням проникності капілярів, стабілізацією мембран опасистих клітин. Протиалергічна дія зумовлена зниженням виділення медіаторів алергії негайного типу.

Для ГК притаманні основні 5 ефектів: власна протизапальна дія, імунодепресивна дія, протиалергічна дія, пермісивна дія (збільшення кількості різноманітних рецепторів та зміни їх чутливості під впливом глюкокортикоїдів), спектр метаболічних та фізіологічних ефектів.

Фармакокінетика.

Швидко всмоктується в ШКТ. Має високу біодоступність. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові – 1-1,5 год. Значна частина лікарського засобу (90%) зв'язується з кортизонзв'язуючим глобуліном – транскортином та альбуміном. Метаболізується у печінці, нирках, тонкому кишечнику, бронхах. Окислені форми преднізолону глюкуронізуються або сульфатуються. $T_{1/2}$ – 2-4 год. Виводиться нирками в основному у вигляді метаболітів, до 20% у незміненому вигляді.

Показання в цьому клінічному випадку: Деформуючий остеоратроз.

Побічні ефекти, які потребують контролю: остеопороз, асептичний некроз голівки стегнової кістки, стероїдні виразки в шлунково-кишковому тракті, кровотеча з виразок, перфорація стінок кишечника, синдром Іценко-Кушинга, стероїдний цукровий діабет.

Висновок: препарат системно застосовувати не можна з урахуванням наявності у пацієнта виразкової хвороби ДПК.

Можливе топічне внутрішньосуглобове введення препарату у період загострення захворювання, якщо інші протизапальні та знеболюючі препарати не є достатньо ефективними, однак лише до суглобу з ексудатом.

Хондроїтин сульфат

Хондроїтин сульфат — хондропротектор.

Фармакодинаміка.

Хондроїтин сульфат — важливий компонент кісток і хрящової тканини суглобів, який сприяє підтриманню цілісності матриксу хряща завдяки:

- підвищенню анаболічної активності хондроцитів (стимуляції синтезу протеогліканів);
- інгібуванню несприятливого впливу інтерлейкіну-1 β на матрикс хряща;

- запобіганню надмірній деградації матриксу хряща (шляхом інгібування еластази у тканинах, а також шляхом зниження активності металопротеаз, таких як стромелізін і колагеназа, паралельно з підвищенням активності тканинного інгібітору металопротеаз, що блокує ці ферменти).

Хондроїтин сульфат також покращує гомеостаз синовіального середовища суглобів завдяки стимуляції синтезу гіалуронової кислоти, сприяючи таким чином підтриманню належної в'язкості синовіальної рідини. Завдяки ферментативним та антивільнорадикальним властивостям хондроїтин сульфат інгібує розвиток запальних реакцій.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування хондроїтин сульфат абсорбується у шлунково-кишковому тракті, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 4 години. Препарат накопичується переважно у синовіальній рідині. Виводиться переважно з фекаліями.

Показання в цьому клінічному випадку: Деформуючий остеоартроз.

Побічні ефекти, які потребують контролю: запаморочення, діарея, біль у животі, нудота, кропив'янка, свербіж, висипання, набряк обличчя.

Висновок: препарат призначений правильно.

Задача 3.

Хвора А. 56 років вагою 110 кг звернулася зі скаргами на ниючий біль в колінних, гомілкових та кульшових суглобах, який виникає під час рухів і в стані спокою, підсилюється під вечір, при зміні погоди і при фізичному навантаженні, кульгавість при ході. Т тіла - 36,8°C. Об'єктивно: колінні суглоби деформовані, при пальпації - біль по внутрішній поверхні в місці проекції суглобової щілини. Рухи супроводжуються хрускотом.

На рентгенограмі суглобів: виражені остеофіти по суглобовій поверхні.

На УЗД лівого колінного суглобу виявлено ексудат.

Виставлено основний діагноз: Деформуючий остеоартроз, поліостеоартроз, клініко-рентгенологічна стадія II, ПФС II.

Призначене лікування:

Напроксен
Преднізолон
Ібупрофен
Хондроїтину сульфат

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Напроксен

Напроксен – нестероїдний протизапальний засіб.

Фармакодинаміка.

Напроксен є неспецифічним інгібітором циклооксигенази, діє як на ЦОГ-1, так і на ЦОГ-2, і таким чином блокує синтез простагландинів. Має високу знеболювальну активність, помірну протизапальну та жарознижувальну дії. Напроксен гальмує активність ферменту протеогліканази, чим запобігає прогресуванню дегенеративних змін у хрящовій тканині.

Фармакокінетика.

Препарат швидко і повністю всмоктується в травному тракті. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1 годину після прийому. Близько 99 % напроксену зв'язується з білками плазми. Препарат виводиться з організму, в основному нирками, у незмінену вигляді, решта – у вигляді метаболітів. Період напіввиведення – близько 13 годин.

Показання в цьому клінічному випадку: Поліостеоартроз.

Побічні ефекти, які потребують контролю: утворення шлунково-кишкових виразок, шлунково-кишкових кровотеч та/або перфорацій шлунка, геморагічний синдром, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність

Висновок: препарат призначений правильно.

За умови тривалого прийому препарату слід додатково призначити ІІІ (омепразол, пантопразол, рабепразол) для профілактики ульцерогенного ефекту.

Преднізолон

Преднізолон – синтетичний препарат з групи глюкокортикоїдних гормонів.

Фармакодинаміка.

Преднізолон – дегідрований аналог гідрокортизону. Преднізолон, проникаючи крізь мембрану клітин, зв'язується зі специфічними цитоплазматичними рецепторами. Далі цей комплекс проникає в ядро клітини і впливає на синтез ряду білків, включаючи ферменти. Впливає на різні види обміну: підвищує рівень глюкози в крові, виявляє катаболічну дію, сприяє перерозподілу жирової тканини, може спричинювати остеопороз, спричинює затримку іонів натрію і водив організмі, підвищує артеріальний тиск. Впливає на запальний процес в сполучній тканині. Протизапальна дія зумовлена пригніченням і вивільненням імунокомпетентними клітинами медіаторів запалення, а також зменшенням проникності капілярів, стабілізацією мембран опасистих клітин. Протиалергічна дія зумовлена зниженням виділення медіаторів алергії негайного типу.

Для ГК притаманні основні 5 ефектів: власна протизапальна дія, імунодепресивна дія, протиалергічна дія, пермісивна дія (збільшення кількості різноманітних рецепторів та зміни їх чутливості під впливом глюкокортикоїдів), спектр метаболічних та фізіологічних ефектів.

Фармакокінетика.

Швидко всмоктується в ШКТ. Має високу біодоступність. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові – 1-1,5 год. Значна частина лікарського засобу (90%) зв'язується з кортизонзв'язуючим глобуліном – транскортином та альбуміном. Метаболізується у печінці, нирках, тонкому кишечнику, бронхах. Окислені форми преднізолону глюкуронізуються або сульфатуються. $T_{1/2}$ – 2-4 год. Виводиться нирками в основному у вигляді метаболітів, до 20% у незміненому вигляді.

Показання в цьому клінічному випадку: Поліостеоартроз.

Побічні ефекти, які потребують контролю: остеопороз, асептичний некроз голівки стегнової кістки, розвиток інфекцій, стероїдні виразки в шлунково-кишковому тракті, стероїдний діабет.

Висновок: препарат недоцільно призначати для системного застосування. **Враховуючи наявність у пацієнта ексудату у лівому колінному суглобі доцільне одноразове внутрішньосуглобове введення препарату.**

Ібупрофен

Ібупрофен – нестероїдний протизапальний засіб.

Фармакодинаміка.

Ібупрофен є похідним пропіонової кислоти, неспецифічним інгібітором циклооксигенази (діє на ЦОГ-1 та ЦОГ-2), знижує синтез простагландинів. Має виражені аналгетичні, жарознижувальні та протизапальні властивості. Крім того, препарат оборотно пригнічує агрегацію тромбоцитів. Конкурентно пригнічує вплив низьких доз аспірину на агрегацію тромбоцитів.

Фармакокінетика.

Ібупрофен швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті та зв'язується з білками плазми крові. Максимальна концентрація у сироватці крові визначається через 45 хвилин після прийому натще. У разі застосування цього лікарського засобу під час вживання їжі пікові рівні спостерігаються через 1–2 години після застосування. Препарат метаболізується у печінці, виводиться нирками у незміненому вигляді або у формі метаболітів.

Показання в цьому клінічному випадку: Поліостеоратроз.

Побічні ефекти, які потребують контролю: біль у животі, нудота, диспепсія, утворення виразкового дефекту, кровотеча в ШКТ, нефротоксичність, артеріальна гіпертензія.

Висновок: препарат призначений неправильно, застосовувати недоцільно з урахуванням призначення іншого препарату тієї ж групи.

Хондроїтин сульфат

Хондроїтин сульфат — хондропротектор.

Фармакодинаміка.

Хондроїтин сульфат — важливий компонент кісток і хрящової тканини суглобів, який сприяє підтриманню цілісності матриксу хряща завдяки:

- підвищенню анаболічної активності хондроцитів (стимуляції синтезу протеогліканів);
- інгібуванню несприятливого впливу інтерлейкіну-1 β на матрикс хряща;
- запобіганню надмірній деградації матриксу хряща (шляхом інгібування еластази у тканинах, а також шляхом зниження активності металопротеаз, таких як стромелізін і колагеназа, паралельно з

підвищенням активності тканинного інгібітору металопротеаз, що блокує ці ферменти).

Хондроїтин сульфат також покращує гомеостаз синовіального середовища суглобів завдяки стимуляції синтезу гіалуронової кислоти, сприяючи таким чином підтриманню належної в'язкості синовіальної рідини. Завдяки ферментативним та антивільнорадикальним властивостям хондроїтин сульфат інгібує розвиток запальних реакцій.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування хондроїтин сульфат абсорбується у шлунково-кишковому тракті, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 4 години. Препарат накопичується переважно у синовіальній рідині. Виводиться переважно з фекаліями.

Показання в цьому клінічному випадку: Деформуючий остеоартроз.

Побічні ефекти, які потребують контролю: запаморочення, діарея, біль у животі, нудота, кропив'янка, свербіж, висипання, набряк обличчя.

Висновок: препарат призначений правильно.

Задача 4.

Пацієнт, 42 років скаржиться на біль в колінних, променево-зап'ясткових суглобах та дрібних суглобах кистей, ранкова скутість більше 4 годин. Хворіє близько 2-3 роки, базисної терапії не отримував. Об'єктивно: потовщення та болючість міжфалангових суглобів, при згинанні в суглобах болючість та обмеження рухів.

В крові: лейкоцити - $9,6 \times 10^9$ /л, ШЗЕ – 46 мм/год.

РФ 20 МО/мл, АЦЦП – 158 Од/мл, СРП - 35 мг/дл, загальний білок – 85 г/л, глобуліни – 50 г/л, креатинін – 85 мкмоль/л. За шкалою DAS 4,5 бали, за шкалою ВАШ болю 4-5 болів.

На рентгенограмі кистей - звуження суглобової щілини, поодинокі узури та остеопороз.

Виставлений попередній діагноз: Ревматоїдний артрит, серопозитивний варіант, середньої активності, з переважним ураженням кистей і колінних суглобів, рентгенологічна стадія II.

Призначене лікування:

Мелоксикам
Метотрексат
Преднізолон
Інфліксимаб

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Мелоксикам

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Фармакодинаміка.

Мелоксикам - це нестероїдний протизапальний лікарський засіб (НПЗП) класу енолієвої кислоти, що має протизапальний, аналгетичний та антипіретичний ефекти. Загальний механізм дії реалізується через пригнічення біосинтезу простагландинів, які є медіаторами запалення, що пов'язано з переважно селективним інгібуванням ЦОГ-2 порівняно з ЦОГ-1. Мелоксикам не впливає на агрегацію тромбоцитів або на час кровотечі при застосуванні рекомендованих доз.

Фармакокінетика.

Мелоксикам добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту при пероральному застосуванні, абсолютна біодоступність препарату становить 90 %. Після разового застосування мелоксикаму максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 5–6 годин. При багаторазовому дозуванні стабільні концентрації досягаються на 3–5 добу. Мелоксикам дуже сильно зв'язується з білками плазми крові, головним чином з альбуміном (99 %). Мелоксикам проникає в синовіальну рідину, концентрація в якій у половину менша, ніж у плазмі крові. Період напіввиведення становить від 13 до 25 годин. Мелоксикам підлягає екстенсивній біотрансформації у печінці, виведення відбувається в основному у формі метаболітів у рівних частинах з сечею та калом.

Показання в цьому клінічному випадку: симптоматична терапія ревматичного болю, протизапальна терапія ревматоїдного артриту.

Побічні ефекти, які потребують контролю: алергічні реакції, утворення шлунково-кишкових виразок, шлунково-кишкових кровотеч та/або перфорацій шлунка, геморагічний синдром, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність

Висновок: препарат призначений правильно.

Одночасне застосування з кортикостероїдами потребує обережності через підвищений ризик кровотечі або появи виразок у шлунково-кишковому тракті.

Метотрексат

Метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти та належить до цитотоксичних засобів класу антиметаболітів.

Фармакодинаміка.

Метотрексат - похідне фолієвої кислоти, належить до цитотоксичних засобів класу антиметаболітів. Він діє під час S-фази клітинного циклу і конкурентно інгібує фермент дигідрофолатредуктазу, запобігаючи таким чином відновленню дигідрофолату до тетрагідрофолату, що є необхідним для синтезу ДНК та реплікації клітин. Активно проліферуючі тканини, такі як злоякісні утворення, кістковий мозок, фетальні клітини, слизова оболонка ротової порожнини і кишечника, клітини сечового міхура, зазвичай більш чутливі до метотрексату. Оскільки проліферація злоякісних тканин швидша за нормальну, метотрексат може порушувати їхній розвиток, не завдаючи необоротної шкоди здоровим тканинам.

Фармакокінетика.

При пероральному застосуванні метотрексат швидко абсорбується. Після приймання дози 2 - 2,5 мг максимальна концентрація метотрексату у сироватці крові досягається через 0,83 години і становить у середньому 170 нг/мл. Близько 50 % метотрексату зв'язується з білками плазми крові. Після розподілення метотрексат накопичується переважно у печінці, нирках та

селезінці у вигляді поліглутаматів, які можуть утримуватися протягом тижнів та місяців. Період напіввиведення в середньому становить 6-7 годин. Приблизно 10 % від прийнятої дози метаболізується у печінці. Метотрексат екскретується переважно у незміненому вигляді нирками (шляхом фільтрації у клубочках і активної секреції у проксимальних каналцях). Приблизно 5-20 % метотрексату і 1-5 % 7-гідроксиметотрексату виводиться з жовчю.

Побічні ефекти, які потребують контролю: запалення та виразки слизової оболонки порожнини рота та горла, мієлосупресія, ураження ШКТ, гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, збільшення активності печінкових ферментів, олігоспермія.

Висновок: препарат призначений правильно, метотрексат розглядається як препарат вибору (“золотий стандарт”) при РА.

НПЗП можуть зменшувати тубулярну секрецію метотрексату, тим самим підвищуючи його концентрацію у плазмі крові. У разі якщо потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники крові та функції нирок.

Преднізолон

Преднізолон – синтетичний препарат з групи глюкокортикоїдних гормонів.

Фармакодинаміка.

Преднізолон – дегідрований аналог гідрокортизону. Преднізолон, проникаючи крізь мембрану клітин, зв'язується зі специфічними цитоплазматичними рецепторами. Далі цей комплекс проникає в ядро клітини і впливає на синтез ряду білків, включаючи ферменти. Впливає на різні види обміну: підвищує рівень глюкози в крові, виявляє катаболічну дію, сприяє перерозподілу жирової тканини, може спричинювати остеопороз, спричинює затримку іонів натрію і водив організмі, підвищує артеріальний тиск. Впливає на запальний процес в сполучній тканині. Протизапальна дія зумовлена пригніченням і вивільненням імунокомпетентними клітинами медіаторів запалення, а також зменшенням проникності капілярів, стабілізацією мембран опасистих клітин. Протиалергічна дія зумовлена зниженням виділення медіаторів алергії негайного типу.

Для ГК притаманні основні 5 ефектів: власна протизапальна дія, імунодепресивна дія, протиалергічна дія, пермісивна дія (збільшення кількості різноманітних рецепторів та зміни їх чутливості під впливом глюкокортикоїдів), спектр метаболічних та фізіологічних ефектів.

Фармакокінетика.

Швидко всмоктується в ШКТ. Має високу біодоступність. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові – 1-1,5 год. Значна частина лікарського засобу (90%) зв'язується з кортизонзв'язуючим

глобуліном – транскортином та альбуміном. Метаболізується у печінці, нирках, тонкому кишечнику, бронхах. Окислені форми преднізолону глюкуронізуються або сульфатуються. T_{1/2} – 2-4 год. Виводиться нирками в основному у вигляді метаболітів, до 20% у незміненому вигляді.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування ревматоїдного артриту на період вираженого загострення.

Побічні ефекти, які потребують контролю: остеопороз, асептичний некроз голівки стегнової кістки, розвиток вторинних інфекцій, стероїдні виразки в шлунково-кишковому тракті, стероїдний діабет.

Висновок: препарат призначений правильно.

На період вираженого загострення до досягнення накопичувального ефекту метотрексату рекомендовано призначити системні глюкокортикоїди.

Одночасне застосування кортикостероїдами з НПЗП потребує обережності через підвищений ризик кровотечі або появи виразок у шлунково-кишковому тракті.

Інфліксимаб

Імуносупресанти. Інгібітори фактора некрозу пухлини-альфа (TNF α).

Фармакодинаміка.

Інфліксимаб є гібридним мишачо-людським (IgG1) моноклональним антитілом з високою афінністю як до розчинних, так і трансмембранних форм фактора некрозу пухлини α (TNF α), але не має здатності нейтралізувати лімфотоксин α (TNF β). У суглобах хворих на ревматоїдний артрит наявні підвищені концентрації TNF α , що співвідноситься з активністю захворювання. У пацієнтів з ревматоїдним артритом лікування інфліксимабом зменшує інфільтрацію клітин запалення у ділянки суглоба, уражені запаленням, а також експресію молекул, що опосередковують клітинну адгезію, хемоатракцію та деградацію тканин. Результатами лікування є зменшення активності запального процесу через зниження рівнів інтерлейкіну 6 (IL-6) та С-реактивного протеїна (CRP) у сироватці крові, а також підвищення рівня гемоглобіну.

Фармакокінетика.

Інфліксимаб швидко розподіляється в організмі після внутрішньовенного застосування, біодоступність препарату становить 92 % (вважається, що 8 % інфліксимабу втрачається у шприці). Інфліксимаб метаболізується у ретикулоендотеліальній системі. Шляхи виведення інфліксимабу з організму не визначені. Період напіввиведення препарату з організму становить у середньому 9,5 діб, і цей час не змінюється при печінковій та нирковій недостатності, а також у хворих різних вікових груп. Будучи білковим ЛЗ не піддається метаболізму в печінці цитохромом P450. Виводиться протягом 6 міс.

Показання в цьому клінічному випадку: базисне лікування ревматоїдного артриту.

Побічні ефекти, які потребують контролю: алергічні реакції та з боку шкірних покривів, вовчаковий синдром, лімфаденопатія, приєднання вторинної інфекції, реактивація латентних інфекцій, хейліт, порушення функції печінки, гастроєзофагеальний рефлюкс, тривожність, амнезія, депресія, психози, тромбофлебіт, васкуліт, периферична ішемія, артралгії, міалгії, цитопенія.

Висновок: препарат призначений неправильно в даному клінічному випадку. Є препаратом резерву при неефективності монотерапії метотрексатом.

Інфліксимаб у комбінації з метотрексатом показаний для послаблення симптомів та поліпшення функціонального статусу дорослим пацієнтам із РА в активній формі при неефективності лікування базовими протиревматичними препаратами (БПРП), що модифікують перебіг хвороби, включаючи метотрексат; із захворюванням у тяжкій, активній або прогресуючій формі, яким раніше не проводили лікування метотрексатом або іншими базовими протиревматичними препаратами (БПРП), що модифікують перебіг хвороби.

Розділ 3. ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Задача 1.

Хворий К., 55 років, скаржиться на щоденні напади ядухи, сухий нападоподібний кашель, а також задишку, періодично стискаючий біль за грудиною, який іррадіює в ліву щелепу, виникає при підйомі сходами на другий поверх та зникає після припинення фізичного навантаження або прийому нітрогліцерину. З анамнезу відомо, що пацієнт хворіє на ІХС, стабільну стенокардію напруження, щодня приймає розувастатин, клопідогрель та при потребі – нітрогліцерин. Об'єктивно: ЧСС 83 за хв., АТ 130/80 мм рт ст, тони серця звучні, ритмічні, ЧД 19 за хв., над легеньми везикулярне дихання з подовженим видихом, вислуховуються сухі свистячі хрипи, печінка не збільшена, набряків немає.

Спірографія: ОФВ₁ 76 %, ОФВ₁ / ФЖЕЛ 78 %, після проби з сальбутамолом ОФВ₁ зріс на 18 %.

Виставлено основний діагноз: Бронхіальна астма, змішана, персистуюча середнього ступеня тяжкості, ЛН І.

Супутній діагноз: ІХС, стабільна стенокардія напруження, ФК ІІ, СН І, ФК ІІ.

Призначене лікування:

Сальбутамол
Комбінація формотеролу з будесонідом
Атенолол

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Сальбутамол

Сальбутамол – селективний β_2 -адреноміметик короткої дії.

Форма випуску – аерозоль для інгаляцій, дозований.

Фармакодинаміка.

У терапевтичних дозах діє на β_2 -адренорецептори гладкої мускулатури бронхів, забезпечуючи швидку (впродовж 5 хвилин) та короткотривалу (4 - 6 годин) бронходилатацію у хворих з оборотною обструкцією дихальних шляхів.

Фармакокінетика.

Після інгаляційного застосування від 10 до 20 % введеної дози досягає нижніх дихальних шляхів. Решта залишається в інгаляційному пристрої або у носоглотці, звідки проковтується. Частина дози, що досягла дихальних шляхів, абсорбується у тканини легенів і потрапляє в кровообіг, але не метаболізується в легенях. Після потрапляння у системний кровообіг препарат метаболізується у печінці, виділяється головним чином нирками у незміненому стані та у вигляді фенолсульфатного метаболіту. Доза препарату, що з носоглотки потрапила до травної системи, всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, проходить перший етап метаболізму в печінці до фенолсульфатної сполуки, потім виділяється нирками. Більша частина препарату виводиться з організму впродовж 72 годин. Зв'язування з білками плазми становить 10 %.

Показання в цьому клінічному випадку: короткотривале розширення бронхів зі швидким початком дії при обструкції дихальних шляхів і, таким чином, купування нападів ядухи при бронхіальній астмі.

Побічні ефекти, які потребують контролю: тахікардія, тремор, гіперактивність та метаболічні порушення, включаючи гіпокаліємію.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Сальбутамол не можна застосовувати з неселективними блокаторами β -адренорецепторів (наприклад з пропранололом).

Висновок: для купування нападів ядухи препарат призначений правильно, але він відноситься до 2 варіанту, тобто альтернативних препаратів для полегшення симптомів.

Згідно сучасним міжнародним рекомендаціям оптимальними препаратами для полегшення симптомів першого вибору є комбінації низької дози інгаляційного глюкокортикостероїду з формотеролом. Тому необхідно замінити сальбутамол саме на даний комбінований препарат.

Комбінація формотеролу з будесонідом.

Форма випуску – порошок для інгаляцій, дозований.

Формотерол

Селективний β_2 -адреноміметик.

Фармакодинаміка.

При інгаляційному застосуванні призводить до швидкої та довготривалої релаксації гладкої мускулатури бронхів у пацієнтів з оборотною обструкцією дихальних шляхів. Бронхорозширювальний ефект є дозозалежним, лікарський засіб починає діяти швидко, впродовж 1 - 3 хвилин. Тривалість ефекту після застосування однієї дози становить не менше 12 годин.

Фармакокінетика.

Інгаляційний формотерол швидко всмоктується; плазмова концентрація досягає максимуму впродовж 10 хвилин після інгаляції. Середня легенева депозиція формотеролу після інгаляції через порошоківий інгалятор коливалася від 28 % до 49 % доставленої дози. Системна біодоступність становить близько 61 % доставленої дози. Зв'язування формотеролу білками плазми крові складає 61 - 64 % (в основному з альбуміном – 34 %). Формотерол переважно виводиться шляхом метаболізму, із використанням ізоферментів системи CYP450, тому можливість метаболічних лікарських взаємодій низька.

Процес виведення формотеролу з системи кровообігу багатозафазний. Переважна частина дози формотеролу зазнає печінкового метаболізму та в подальшому виводиться нирками. Після інгаляції 8 - 13 % доставленої дози формотеролу виводиться у незміненому вигляді з сечею. Формотерол має високий системний кліренс (приблизно 1,4 л/хв), його термінальний період напіввиведення становить у середньому 17 годин.

Показання в цьому клінічному випадку: Лікування бронхіальної астми у пацієнтів, які використовують інгаляційні кортикостероїди або які потребують лікування β_2 -агоністами тривалої дії.

Побічні ефекти, які потребують контролю: тремор, головний біль, серцебиття. В окремих випадках - гіперглікемія, гіпокаліємія, подовжений інтервал QTc, аритмія, нудота і блювання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Паралельне лікування похідними ксантинів або стероїдами може посилювати потенційний гіпокаліємічний побічний ефект β_2 -агоністів. β -адреноблокатори можуть послаблювати та антагонізувати дію формотеролу.

Будесонід

Інгаляційний глюкокортикостероїд.

Фармакодинаміка.

Будесонід при інгаляції чинить дозозалежну протизапальну дію у дихальних шляхах, призводячи до зменшення симптомів та зниження частоти загострень бронхіальної астми. Інгаляційний будесонід спричиняє менш виражені побічні реакції, ніж системні кортикостероїди. Протизапальний ефект, ймовірно, обумовлений інгібуванням вивільнення медіаторів запалення та пригніченням опосередкованої цитокінами імунної відповіді.

Фармакокінетика.

Інгаляційний будесонід швидко всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі досягається орієнтовно через 10 - 30 хвилин після початку розпилення та становить близько 4 нмоль/л після застосування дози 2 мг. Системна біодоступність будесоніду після застосування суспензії для інгаляції через струменевий небулайзер становить близько 15 %

номінальної дози і 40 – 70 % дози, введеної пацієнту. Незначна частина цієї кількості обумовлена всмоктуванням лікарського засобу, що був проковтнутий. Зв'язування з білками плазми крові – в середньому 85 - 90 %. Будесонід піддається значному ($\approx 90\%$) метаболізму першого проходження через печінку до метаболітів з низькою глюкокортикостероїдною активністю. Його метаболізм відбувається переважно за участю СYP3A, що належить до підродини цитохрому P450. Метаболіти будесоніду виводяться переважно нирками у незмінній або кон'югованій формі. Період напіввиведення після внутрішньовенного введення в середньому становить 2 - 3 години.

Показання в цьому клінічному випадку: патогенетичне лікування бронхіальної астми.

Побічні ефекти, які потребують контролю: кандидоз ротоглотки, кашель, захриплість, подразнення горла, тривожність, депресія.

Висновок: комбінований препарат призначений правильно з метою контролю бронхіальної астми (контролююча, протизапальна, базисна терапія).

Згідно сучасним міжнародним рекомендаціям оптимальними препаратами для контролю хвороби 1 варіанту є комбінації інгаляційного глюкокортикостероїду з формотеролом. Оскільки у пацієнта персистуюча середньої тяжкості бронхіальна астма, можна застосовувати середні дози інгаляційного глюкокортикостероїду з формотеролом.

Атенолол

Атенолол належить до групи кардіоселективних β_1 -адреноблокаторів з відносно низькою селективністю.

Фармакодинаміка.

Атенолол має антиангінальні, гіпотензивні та антиаритмічні ефекти. Не має внутрішньої симпатоміметичної і мембраностабілізуючої активності. Механізм дії – зменшує автоматизм синусового вузла, частоту серцевих скорочень, сповільнює атріовентрикулярну провідність, знижує скоротність міокарда та його потребу в кисні (негативна іно-, дромо-, батмо-, та хронотропна дія).

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо повільно всмоктується у травному тракті 50 - 60% атенололу.. Максимальна концентрація препарату в сироватці крові спостерігається через 2 - 4 години. Зв'язування з білками плазми крові незначне (6 - 16 %). Період напіввиведення після прийому внутрішньо становить 6 - 8 годин; у хворих із нирковою недостатністю цей період може бути тривалішим. Атенолол – гідрофільний засіб, погано проникає крізь гематоенцефалічний і плацентарний бар'єр та проникає у грудне молоко.

Він незначною мірою (менше 10 %) метаболізується у печінці. Більша частина атенололу (85 %) виводиться з сечею у незміненому стані.

Показання в цьому клінічному випадку: ІХС, стабільна стенокардія напруження, ІІ ФК.

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіпотензія, брадикардія, бронхоспазм, серцева недостатність, гіпоглікемія, синдром відміни.

Висновок: препарат призначений неправильно, потребує заміни.

Оскільки у пацієнта супутня ІХС, стабільна стенокардія напруження, ІІ ФК, то для тривалого контролю симптомів та попередження нападів правильно призначений препарат І ряду – β -адреноблокатор. Однак, враховуючи наявність у хворого бронхіальної астми, варто провести заміну атенололу на препарат з більшою селективністю (небіволол). У разі тяжкого перебігу бронхіальної астми β -адреноблокатори протипоказані. Тому, краще замінити β -адреноблокатор на іншу групу препаратів І ряду – *блокатори кальцієвих каналів*, в адекватних дозах з урахуванням побічної дії та наявних протипоказань.

Задача 2.

Хвора Д., 38 років, скаржиться на щоденні напади ядухи, які турбують часто і вночі, сухий нападоподібний кашель, задишку при звичайному фізичному навантаженні. З анамнезу відомо, що пацієнтка з дитинства хворіє на алергічний риніт, має алергію на цитрусові та рибу. Об'єктивно: ЧСС 88/хв., АТ 120/70 мм рт. ст., тони серця звучні, ритмічні, ЧД 22/хв., над легеньми везикулярне дихання з подовженим видихом, вислуховуються сухі свистячі хрипи, печінка не збільшена, набряків немає.

Біохімічний аналіз крові: значно підвищений рівень загального та специфічного Ig E.

Дослідження концентрації оксиду азоту у видихуваному повітрі (FENO): концентрація FENO значно підвищена.

Спірографія: ОФВ₁ 58 %, ОФВ₁/ФЖЕЛ 72 %, після проби з сальбутамолом ОФВ₁ зріс на 25 %.

Виставлено основний діагноз: Бронхіальна астма, атопічна, персистуючий тяжкий перебіг, ЛН II.

Призначене лікування:

Сальбутамол
Комбінація формотеролу з будесонідом
Еуфілін

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Сальбутамол

Сальбутамол – селективний β_2 -адреноміметик короткої дії.

Форма випуску – аерозоль для інгаляцій, дозований.

Фармакодинаміка.

У терапевтичних дозах діє на β_2 -адренорецептори гладкої мускулатури бронхів, забезпечуючи швидку (впродовж 5 хвилин) та короткотривалу (4 - 6 годин) бронходилатацію у хворих з оборотною обструкцією дихальних шляхів.

Фармакокінетика.

Після інгаляційного застосування від 10 до 20 % введеної дози досягає нижніх дихальних шляхів. Решта залишається в інгаляційному пристрої або у носоглотці, звідки проковтується. Частина дози, що досягла дихальних

шляхів, абсорбується у тканини легенів і потрапляє в кровообіг, але не метаболізується в легенях. Після потрапляння у системний кровообіг препарат метаболізується у печінці, виділяється головним чином нирками у незміненому стані та у вигляді фенолсульфатного метаболіту. Доза препарату, що з носоглотки потрапила до травної системи, всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, проходить перший етап метаболізму в печінці до фенолсульфатної сполуки, потім виділяється нирками. Більша частина препарату виводиться з організму впродовж 72 годин. Зв'язування з білками плазми становить 10 %.

Показання в цьому клінічному випадку: короткотривале розширення бронхів зі швидким початком дії при обструкції дихальних шляхів і, таким чином, купування нападів ядухи при бронхіальній астмі.

Побічні ефекти, які потребують контролю: тахікардія, тремор, гіперактивність та метаболічні порушення, включаючи гіпокаліємію.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Сальбутамол не можна застосовувати з неселективними блокаторами β -адренорецепторів (наприклад з пропранололом).

Висновок: для купування нападів ядухи препарат призначений правильно, однак він відноситься до 2 варіанту, тобто альтернативних препаратів для полегшення симптомів.

Згідно сучасним міжнародним рекомендаціям оптимальними препаратами для полегшення симптомів 1 варіанту є комбінації низької дози інгаляційного глюкокортикостероїду з формотеролом. Тому необхідно замінити сальбутамол саме на даний комбінований препарат.

Комбінація формотеролу з будесонідом

Форма випуску – порошок для інгаляцій, дозований.

Формотерол – селективний β_2 -адреноміметик.

Фармакодинаміка.

При інгаляційному застосуванні призводить до швидкої та довготривалої релаксації гладкої мускулатури бронхів у пацієнтів з оборотною обструкцією дихальних шляхів. Бронхорозширювальний ефект є дозозалежним, лікарський засіб починає діяти швидко, впродовж 1 - 3 хвилин. Тривалість ефекту після застосування однієї дози становить не менше 12 годин.

Фармакокінетика.

Інгаляційний формотерол швидко всмоктується; плазмова концентрація досягає максимуму впродовж 10 хвилин після інгаляції. Середня легенева депозиція формотеролу після інгаляції через порошковий інгалятор коливалася від 28 % до 49 % доставленої дози. Системна біодоступність становить близько 61 % доставленої дози. Зв'язування

формотеролу білками плазми крові складає 61 - 64 % (в основному з альбуміном – 34 %). Формотерол переважно виводиться шляхом метаболізму, причому основний шлях його біотрансформації – це глюкуронування, а іншим шляхом є О-деметилування з подальшим глюкуронуванням. Процес трансформації каталізує кілька ізоферментів системи CYP450, тому можливість метаболічних лікарських взаємодій низька.

Процес виведення формотеролу з системи кровообігу багатозафазний. Фактичний період напіввиведення залежить від розглянутого часового інтервалу. Переважна частина дози формотеролу зазнає печінкового метаболізму та в подальшому виводиться нирками. Після інгаляції 8 - 13 % доставленої дози формотеролу виводиться у незміненому вигляді з сечею. Формотерол має високий системний кліренс (приблизно 1,4 л/хв), його термінальний період напіввиведення становить у середньому 17 годин.

Показання в цьому клінічному випадку: Лікування бронхіальної астми у пацієнтів, які використовують інгаляційні кортикостероїди або які потребують лікування β_2 -агоністами тривалої дії.

Побічні ефекти, які потребують контролю: тремор, головний біль, прискорене серцебиття. В окремих випадках повідомлялося про такі симптоми, як тахікардія, гіперглікемія, гіпокаліємія, подовжений інтервал QTc, аритмія, нудота і блювання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Паралельне лікування похідними ксантинів або стероїдами може посилювати потенційний гіпокаліємічний побічний ефект β_2 -агоністів. β -адреноблокатори можуть послаблювати та антагонізувати дію формотеролу.

Будесонід – інгаляційний глюкокортикостероїд.

Фармакодинаміка. Будесонід при інгаляції чинить дозозалежну протизапальну дію у дихальних шляхах, призводячи до зменшення симптомів та зниження частоти загострень бронхіальної астми. Інгаляційний будесонід спричиняє менш виражені побічні реакції, ніж системні кортикостероїди. Точний механізм, що відповідає за протизапальний ефект глюкокортикостероїдів, невідомий. Ймовірно, відіграють важливу роль протизапальні ефекти, наприклад інгібування вивільнення медіаторів запалення та пригнічення опосередкованої цитокінами імунної відповіді.

Фармакокінетика. Інгаляційний будесонід швидко всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі досягається орієнтовно через 10 - 30 хвилин після початку розпилення та становить близько 4 нмоль/л після застосування дози 2 мг. Системна біодоступність будесоніду після застосування суспензії для інгаляції через струменевий небулайзер становить близько 15 % номінальної дози і 40 – 70 % дози, введеної пацієнту. Незначна частина цієї кількості обумовлена всмоктуванням

лікарського засобу, що був проковтнутий. Об'єм розподілу препарату становить близько 3 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові – в середньому 85 - 90 %. Будесонід піддається значному ($\approx 90\%$) метаболізму першого проходження через печінку до метаболітів з низькою глюкокортикостероїдною активністю. Глюкокортикостероїдна активність основних метаболітів, 6 β -гідроксибудесоніду та 16 α -гідроксипреднізолону, становить менше 1 % активності будесоніду. Його метаболізм відбувається переважно за участю CYP3A, що належить до підродини цитохрому P450.

Метаболіти будесоніду виводяться переважно нирками у незмінній або кон'югованій формі. У незмінній формі він у сечі практично не виявляється. У здорових дорослих зазвичай високий системний кліренс будесоніду (близько 1,2 л/хв), а кінцевий період напіввиведення після внутрішньовенного введення в середньому становить 2 - 3 години.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування бронхіальної астми.

Побічні ефекти, які потребують контролю: кандидоз ротоглотки, кашель, захриплість, подразнення горла, тривожність, депресія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Одночасне застосування з інгібіторами CYP3A, наприклад з ітраконазолом, кетоконазолом, інгібіторами протеази ВІЛ та препаратами, що містять кобіцистат, збільшує ризик розвитку системної дії кортикостероїдів.

Висновок: комбінований препарат призначений правильно з метою контролю хвороби (контролююча, протизапальна, базисна терапія).

Згідно сучасним міжнародним рекомендаціям оптимальними препаратами для контролю хвороби 1 варіанту є комбінації інгаляційного глюкокортикостероїду з формотеролом. Оскільки у пацієнта персистуюча тяжка бронхіальна астма можна застосовувати високі дози інгаляційного глюкокортикостероїду з формотеролом.

Еуфілін

Еуфілін – бронходилататор з групи ксантинів (метилксантини, інгібітори фосфодіестерази).

Форма випуску – таблетки.

Фармакодинаміка.

Доксофілін діє як бронходилататор, легеневий вазодилататор та міорелаксант бронхіальних м'язів. Він безпосередньо впливає на гладенькі м'язи бронхів та легеневі судини, що призводить до бронходилатації. Активність доксофіліну може бути опосередкована, принаймні частково, шляхом інгібування ферменту фосфодіестерази, що супроводжується підвищенням внутрішньоклітинного вмісту циклічного аденозинмонофосфату, яке спричиняє зменшення скоротливої активності гладкої мускулатури. Доксофілін при більш високих концентраціях може уповільнювати виведення гістаміну з клітин.

Фармакокінетика.

Біологічний період напіввиведення доксофіліну становить понад 6 годин, тому це забезпечує ефективні постійні плазмові рівні препарату при триразовому застосуванні на добу. Після прийому лікарської форми у вигляді таблеток максимальний рівень препарату у плазмі крові досягається через 60 хвилин. Абсолютна біодоступність становить орієнтовно 62,6 %; при рівні рН 7,4 кількість протеїнів плазми крові, що вступають у зв'язок з препаратом, становить орієнтовно 48 %. При пероральному прийомі менше 4 % препарату виводиться з сечею у незміненому вигляді.

Показання в цьому клінічному випадку: бронхіальна астма.

Побічні ефекти, які потребують контролю: може з'явитися тяжка серцева аритмія, артеріальна гіпотензія, тоніко-клонічні судоми, ажитація, посилення діурезу, тахіпное, нудота, блювання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Ксантини можуть посилити гіпокаліємію, викликану гіпоксією чи пов'язану з застосуванням агоністів β_2 -адренорецепторів та кортикостероїдів. Слід уникати одночасного застосування ксантинів та блокаторів β_2 -адренорецепторів (призводить до виникнення бронхоспазму).

Висновок: препарат призначений неправильно.

Потребує відміни, оскільки він має відносно слабку бронходилатуючу дію, має багато серйозних побічних ефектів. Окрім того, дана група препаратів, згідно міжнародних рекомендацій, не входить ні до 1 ні до 2 варіанту алгоритму лікування бронхіальної астми та не відноситься до оптимальних препаратів для контролю хвороби.

Оскільки у пацієнтки персистуюча тяжка бронхіальна астма, то у разі недостатнього контролю симптомів при використанні високих доз інгаляційного глюкокортикостероїду з формотеролом, можна розглянути можливість додаткового призначення ще однієї групи препаратів після оцінки фенотипу. Враховуючи наявність в анамнезі пацієнтки алергічного риніту та високий рівень загального та специфічного Ig E, рекомендовано замінити доксофілін на моноклональні антитіла проти Ig E (омалізумаб).

Задача 3.

Чоловік, 62 роки, звернувся до сімейного лікаря зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні, кашель із виділенням харкотиння сіро-зеленого кольору, хрипи під час дихання, пітливість, підвищення температури тіла до 37,8 °С. Захворів 4 дні тому після переохолодження. Палить упродовж 30 років. ТОХ = 12 балів, шкала задишки – 3 ступінь. За останній рік подібний стан виник уперше.

Об'єктивно: ЧД - 24/хв., ЧСС - 89/хв. Перкуторний звук із коробковим відтінком. Аускультативно над легенями – дифузно послаблене везикулярне дихання, розсіяні сухі хрипи, переважно на видиху, поодинокі вологі дрібноміхурцеві хрипи.

ЗАК: лейкоцитоз, ↑ паличкоядерні нейтрофіли, ↑ ШЗЕ.

На рентгенограмі ОГК – дифузний пневмосклероз, явища емфіземи; вогнищевих та інфільтративних тіней не виявлено.

Спірографія: ОФВ₁/ФЖЄЛ < 0,7; пост.ОФВ₁ 68% від належних величин (зріс на 5%).

Пульсоксиметрія SpO₂ 92 %.

Хворий тривало приймає базисну комбіновану терапію пролонгованими бронходилататорами.

Виставлено основний діагноз: ХОЗЛ, група В, GOLD II, фаза помірного інфекційного загострення, ЛН II.

Призначене лікування впродовж 7 днів:

Метилпреднізолон
Сальбутамол через небулайзер
Ацетилцистеїн
Глауцину гідробромід
Амоксицилін

Проведіть оцінку кожного із засобів (групова, підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Метилпреднізолон

Препарати кортикостероїдів для системного застосування.

Фармакодинаміка.

Глюкокортикостероїди пригнічують всі фази запалення. У їхній протизапальній дії відіграють роль багато факторів: пригнічення фосфоліпази А₂ і пов'язане із цим порушення утворення простагландинів і

лейкотрієнів, стабілізація мембран лізосом, зменшення проникності капілярів, гальмування міграції нейтрофілів і макрофагів у вогнище запалення, пригнічення проліферації фібробластів і синтезу колагену, пригнічення утворення цитокінів лімфоцитами й макрофагами.

Імуномодуюча та протиалергічна дія. Глюкокортикостероїди пригнічують проліферацію лімфоїдної тканини й клітинний імунітет, а також гальмують утворення й порушують кінетику Т-лімфоцитів, знижуючи їх цитотоксичну активність, перешкоджають взаємодії імуноглобулінів із гладкими клітинами, макрофагами, пригнічуючи вивільнення з них біологічно активних речовин. ГК попереджують прилипання нейтрофілів і моноцитів до поверхні ендотелію судин в вогнищі запалення, й саме цим зменшують їх проникнення в ушкоджену тканину. В результаті, знижується звільнення ферментів і монокінів з цих клітин, які ініціюють подальший розвиток патологічного процесу.

Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. Він має більш виражену протизапальну активність і меншу схильність до затримки натрію та води, ніж преднізолон.

Фармакокінетика.

Метилпреднізолон - це глюкокортикоїд середньої тривалості дії. Його біологічний період напіввиведення становить 12–36 годин. Зв'язування метилпреднізолону з білками плазми крові становить 77%. Абсолютна біодоступність метилпреднізолону у здорових людей після перорального застосування в цілому висока (82-89 %). Після прийому внутрішньо метилпреднізолон швидко всмоктується, і максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно протягом 1,5-2,3 години (залежно від дози). Метилпреднізолон метаболізується переважно у печінці.

Показання в цьому клінічному випадку: помірне загострення хронічного обструктивного захворювання легень.

Побічні ефекти, які потребують контролю: артеріальна гіпертензія, пептична виразка (з ризиком перфорації та кровотечі), остеопороз, зниження толерантності до вуглеводів.

Висновок. Препарат показаний до використання.

Системні глюкокортикостероїди при загостренні ХОЗЛ скорочують час відновлення і покращують ОФВ₁. Вони також поліпшують оксигенацію і знижують ризик раннього рецидиву. Серед усіх протизапальних засобів при ХОЗЛ найбільш ефективними є ГКС, які гальмують активацію прозапальних клітин у легенях, знижують рівень протизапальних медіаторів, чинять антиоксидантну дію.

Сальбутамол

Селективний агоніст β_2 -адренорецепторів короткої дії.

Механізм дії: основна дія β_2 -агоністів полягає в тому, що вони розслабляють гладеньку мускулатуру дихальних шляхів, стимулюючи β_2 -

адренергічні рецептори, що збільшує вміст циклічного АМФ і створює функціональний антагонізм бронхоконстрикції.

Фармакодинаміка.

У терапевтичних дозах діє на β_2 -адренорецептори бронхіальної мускулатури. Сальбутамол має виражену бронхолітичну дію, яка спостерігається як при інгаляційному, так і при інших шляхах застосування препарату. Під впливом сальбутамолу зменшується виділення медіаторів запалення із опасистих клітин (у тому числі виділення гістаміну та лейкотрієнів), зменшується проникність капілярів (що сприяє попередженню розвитку набряку слизової оболонки бронхів) та модуляція вироблення слизу бронхіальними залозами, що призводить до оптимізації мукоциліарного кліренсу. Сальбутамол при інгаляційному введенні діє переважно на β_2 -адренорецептори бронхів.

Фармакокінетика.

Після інгаляційного застосування від 10 до 20 % введеної дози досягає нижніх дихальних шляхів. Бронходилатаційний ефект препарату настає протягом 5-ти хвилин після інгаляції, тривалість дії становить 4–6 годин. Після потрапляння у системний кровообіг препарат метаболізується у печінці, виділяється головним чином нирками у незміненому стані. Більша частина препарату виводиться з організму протягом 72 годин. Зв'язування з білками плазми становить 10%.

Показання в цьому клінічному випадку: симптоматичне лікування хронічних обструктивних порушень прохідності дихальних шляхів.

Побічні ефекти, які потребують контролю: тахікардія, тремор, головний біль.

Особливості щодо застосування. Сальбутамол в небулах призначений тільки для інгаляційного застосування шляхом вдихання через рот за допомогою небулайзера. Небули зазвичай слід застосовувати у нерозведеному вигляді. Однак, якщо інгаляції потрібно проводити протягом тривалого часу (більше 10 хвилин), вміст небули може бути розведений стерильним фізрозчином. Інгаляцію аерозолу можна проводити за допомогою спеціальної маски на обличчя, T-подібного розгалужувача чи через ендотрахіальну трубку. Розчин не можна вводити шляхом ін'єкції або ковтати.

Висновок: препарат рекомендовано до застосування.

Систематичні огляди шляхів введення бронходилататорів короткої дії показали, що немає суттєвої різниці щодо впливу на ОФВ₁ при призначенні препаратів через дозований аерозольний інгалятор (спейсер) або через небулайзер. Небулайзери мають низку переваг, забезпечуючи передусім глибоке проникнення лікарських препаратів у бронхи при високій безпеці лікування.

Ацетилцистеїн

Муколітичний засіб.

Фармакодинаміка.

Ацетилцистеїн є похідним амінокислоти цистеїн. Ацетилцистеїн чинить секретолітичну та секретомоторну дію в ділянці бронхів шляхом розриву дисульфідних зв'язків мукополісахаридів та деполімеризуючої дії на ДНК (у гнійному слизу), знижує в'язкість слизу. Також, механізм дії ацетилцистеїну базується на здатності його хімічно активної сульфгідрильної групи зв'язувати і таким чином детоксикувати хімічні радикали.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування ацетилцистеїн швидко і майже повністю всмоктується і піддається метаболізму у печінці з утворенням цистеїну, фармакологічно активного метаболіту, а також діацетилцистеїну, цистину та інших змішаних дисульфідів. Через значний ефект першого проходження біодоступність ацетилцистеїну при пероральному застосуванні дуже низька (близько 10%). Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-3 години після прийому. Зв'язування з білками плазми крові – приблизно 50%. Період напіввиведення ацетилцистеїну становить приблизно 1 годину.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування загострення ХОЗЛ, що супроводжуються підвищеним утворенням харкотиння.

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіперчутливість, анафілактичні/анафілактоїдні реакції, нудота.

Висновок. Препарат призначений правильно.

Остання редакція міжнародного документу «Глобальна ініціатива з ХОЗЛ» (GOLD), окрім добре відомих препаратів, що їх було використано в обов'язковому порядку для медикаментозної терапії ХОЗЛ (бронхолітики, глюкокортикоїди та антибіотики), обґрунтовує призначення згаданих категорії пацієнтів муколітиків, зокрема ацетилцистеїну та карбоцистеїну, які достовірно знижують частоту загострень та покращують якість життя хворих на ХОЗЛ.

Глауцину гідробромід (Бронхолітин)

Протикашльовий ненаркотичний засіб центральної дії.

Фармакодинаміка.

Містить алкалоїд глауцин, одержаний із рослини *Glaucium flavum* (мачок жовтий), який пригнічує центр кашлю. На відміну від кодеїну, глауцин не впливає на дихальний центр і не спричиняє медикаментозної залежності. Він не впливає на моторику кишечника, проявляє слабку спазмолітичну активність, має симпатолітичну дію та може знизити артеріальний тиск. Володіє протизапальною дією.

Фармакокінетика.

При пероральному застосуванні препарат швидко резорбується зі шлунково-кишкового тракту. Час досягнення максимального рівня у плазмі

крові — приблизно 1,5 години після прийому. Метаболізується у печінці і виводиться переважно із сечею.

Показання в цьому клінічному випадку: симптоматичне лікування загострення ХОЗЛ.

Побічні ефекти, які потребують контролю: запаморочення, головний біль, сонливість, нудота і блювання, артеріальна гіпотензія, алергічні реакції.

Висновок: Препарат призначений неправильно.

Протикашльові лікарські засоби протипоказані при ХОЗЛ.

Амоксицилін

Бета-лактамний антибіотик. Пеніцилін широкого спектра дії.

Фармакодинаміка.

Амоксицилін є напівсинтетичним пеніциліном (бета-лактамним антибіотиком), який інгібує пеніцилінзв'язуючі білки у процесі біосинтетичного метаболізму бактеріального пептидоглікану, що є невід'ємним структурним компонентом клітинної стінки бактерій. Інгібування синтезу пептидоглікану призводить до послаблення клітинної стінки, наслідком чого є лізис і загибель клітин (бактеріцидна дія).

Фармакокінетика.

Після перорального прийому амоксицилін всмоктується у тонкому кишечнику швидко і практично повністю (85–90%). Прийом їжі не впливає на абсорбцію препарату. Стах активної речовини у плазмі крові досягається через 1–2 год. Близько 20% амоксициліну зв'язується з білками плазми крові. Амоксицилін проникає у слизові оболонки, кісткову тканину та внутрішньоочну рідину, харкотиння у терапевтично ефективних концентраціях. Виділяється переважно нирками.

Показання в цьому клінічному випадку: інфекційне (бактеріальне) загострення ХОЗЛ.

Побічні ефекти, які потребують контролю: суперінфекція, антибіотикасоційована діарея, нудота, блювання, алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілаксія.

Висновок: Препарат призначений правильно.

Антибіотики слід призначати пацієнтам із інфекційними загостреннями ХОЗЛ. Рекомендована тривалість антибактеріальної терапії становить від 5 до 7 днів. Вибір антибіотика має засновуватись на регіональному патерні антибіотикорезистентності та критеріях, запропонованих F. Martinez et al. (2006) з доповненнями. У даного хворого неускладнене загострення ХОЗЛ: вік ≤ 65 років, $ОФВ_1 \geq 50$ %, < 4 загострень/рік, без супутніх захворювань. Рекомендовано: Амоксицилін або Макролід або Доксициклін.

Задача 4.

Пацієнт М, 68 років звернувся до сімейного лікаря для корекції лікування зі скаргами на хронічний кашель з утрудненим видихом, виділення безбарвного харкотиння, що більше турбує зранку, задишку під час звичайного фізичного навантаження. Хворіє впродовж 12 років, згодом до продуктивного кашлю приєдналася задишка під час звичайного фізичного навантаження. Історія загострень за попередній рік: було 2 загострення помірної важкості, без госпіталізації. Опитувальник з оцінки ХОЗЛ (САТ) = 13 балів, шкала задишки – 3 ступінь.

Страждає на цукровий діабет 2 типу, приймає цукрознижувальну терапію. Шкідливі звички – паління більше 30 років.

Об'єктивно: загальний стан хворого відносно задовільний, шкірні покриви дещо ціанотичні. Температура тіла 36,5°C. ЧД 23/хв., ЧСС 78/хв., АТ 130/80 мм рт. ст. Тони серця ритмічні, ослаблені. Над легенями вислуховуються сухі хрипи на видосі.

ЗАК: рівень еозинофілів у крові - 350 кл./мкл.

Рентгенографія органів грудної клітки – дифузний пневмосклероз, явища емфіземи.

Спірографія: $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 0,7$; пост.ОФВ₁ 48% від належних величин (зріс на 2%). Пульсоксиметрія: SpO₂ 93 %.

Виставлено основний діагноз: ХОЗЛ, Група Е, тяжкий перебіг (GOLD 3). ЛН II.

Призначене лікування:

Вілантерол/Умеклідиній

Флутиказон

Амоксицилін

Проведіть оцінку кожного із засобів (групова, підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Вілантерол/Умеклідиній (АНОРО ЕЛЛПТА™)

Лікарські засоби, що застосовуються при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Адренергічні препарати в комбінації з антихолінергічними препаратами.

Механізм дії. Умеклідиніум/вілантерол є комбінацією інгаляційного антагоніста мускаринового рецептора тривалої дії та β2-адренергічного агоніста тривалої дії. Після пероральної інгаляції обидві сполуки діють

місцево на дихальні шляхи, внаслідок чого відбувається розширення бронхів у результаті різних механізмів дії.

Фармакодинаміка.

Умеклідініум є антагоністом мускаринових рецепторів тривалої дії (антихолінергічний засіб). Він є похідним хінуклідину з активністю щодо численних підтипів мускаринових рецепторів. Умеклідініум чинить бронхорозширювальну дію шляхом конкурентного пригнічення зв'язування ацетилхоліну з мускариновими рецепторами гладких м'язів дихальних шляхів.

Вілантерол є селективним агоністом бета₂-адренергічних рецепторів тривалої дії (бета₂-адренергічний агоніст). Фармакологічний вплив бета₂-адренергічних агоністів, включаючи вілантерол, пояснюється стимуляцією внутрішньоклітинної аденілатциклази, яка каталізує перетворення аденозинтрифосфату (АТФ) на циклічний-3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ). Підвищені рівні цАМФ викликають розслаблення гладких м'язів бронхів і пригнічують вивільнення медіаторів гіперчутливості негайного типу з опасистих клітин.

Фармакокінетика.

Після введення умеклідініуму у вигляді інгаляцій Стах досягається через 5–15 хвилин. Абсолютна біодоступність умеклідініуму, введеного у вигляді інгаляцій, становила в середньому 13 % від дози, де частка, пов'язана з пероральною абсорбцією, незначна. Період напіввиведення умеклідініуму після введення у вигляді інгаляції протягом 10 днів становив у середньому 19 годин. Зв'язування з білками плазми крові людини умеклідініуму становить в середньому 89 %.

Після введення вілантеролу у вигляді інгаляцій Стах досягалася через 5–15 хвилин. Абсолютна біодоступність вілантеролу, введеного у вигляді інгаляцій, становила 27 %, де частка, пов'язана з пероральною абсорбцією, незначна. Зв'язування з білками плазми крові людини становило в середньому 94 %. Період напіввиведення після інгаляцій протягом 10 днів становив у середньому 11 годин. Препарат виводиться із сечею та фекаліями.

Показання в цьому клінічному випадку: для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з ХОЗЛ.

Побічні ефекти, які потребують контролю: назофарингіт, головний біль, закрепи, сухість у роті.

Висновок: Комбінований препарат призначений правильно.

У новій редакції GOLD 2023, застосування комбінації β₂-агоніста тривалої дії + антагоніста мускаринових рецепторів тривалої дії сприяє зменшенню загострень ХОЗЛ. Таким чином, комбінація Вілантерол/Умеклідініум є рекомендованим вибором лікування в пацієнтів групи Е.

Амоксицилін

Бета-лактамний антибіотик. Пеніцилін широкого спектра дії.

Механізм дії. Амоксицилін є напівсинтетичним пеніциліном (бета-лактамним антибіотиком), який інгібує один або кілька ферментів (які часто називають пеніцилінзв'язуючими білками) у процесі біосинтетичного метаболізму бактеріального пептидоглікану, що є невід'ємним структурним компонентом клітинної стінки бактерій. Інгібування синтезу пептидоглікану призводить до послаблення клітинної стінки, наслідком чого є лізис і загибель клітин. (бактеріцидна дія).

Фармакокінетика.

Після перорального прийому амоксицилін всмоктується у тонкому кишечнику швидко і практично повністю (85–90%). Прийом їжі не впливає на абсорбцію препарату. Стах активної речовини у плазмі крові досягається через 1–2 год. Близько 20% амоксициліну зв'язується з білками плазми крові. Амоксицилін проникає у слизові оболонки, кісткову тканину та внутрішньоочну рідину, харкотиння у терапевтично ефективних концентраціях. Виділяється переважно нирками.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування інфекційного загострення ХОЗЛ.

Побічні ефекти, які потребують контролю: суперінфекція, антибіотикасоційована діарея, нудота, блювання, алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілаксія.

Висновок: препарат не є доцільним до використання.

Антибіотики слід призначати пацієнтам із інфекційними загостреннями ХОЗЛ, які мають симптоми: більш гнійний характер харкотиння з одночасним збільшення його кількості та/або з посиленням задишки, лейкоцитозом та гіпертермією. В даного пацієнта відсутні дані за інфекційне загострення ХОЗЛ, тому препарат не є доцільним до використання.

Флутиказон

Інгаляційний глюкокортикоїд. Аерозоль для інгаляцій, дозований.

Фармакодинаміка.

Протизапальний ефект глюкокортикоїдів полягає в гальмуванні утворення класичних медіаторів запалення: простагландинів і лейкотрієнів внаслідок пригнічення активності ферменту фосфоліпази А-2, гістаміну, кінінів, серотоніну. Глюкокортикоїди знижують чутливість рецепторів до медіаторів запалення, блокують адгезію і міграцію лейкоцитів, зменшують розширення капілярів. Гальмують альтеративну фазу запалення, внаслідок сповільнення вивільнення лізосомальних ферментів з протеолітичною дією за рахунок стабілізації мембрани лізосом. Флутиказону пропіонат при інгаляційному введенні у рекомендованих дозах чинить виражену глюкокортикоїдну протизапальну дію топічно в дихальних шляхах при

меншій кількості та інтенсивності побічних реакцій порівняно із системним застосуванням кортикостероїдів.

Фармакокінетика.

Інгаляційні глюкокортикостероїди відрізняються від системних ГКС своїми фармакологічними властивостями: ліпофільністю, швидкістю інактивації, коротким періодом напіввиведення з плазми крові.

Середня системна біодоступність флутиказону складає 28,6%. Системна абсорбція здійснюється головним чином через дихальну систему, спочатку швидко, потім - протягом тривалого часу. Абсолютна пероральна біодоступність є дуже незначною (<1%) у зв'язку з неповною абсорбцією з травного тракту й екстенсивним метаболізмом першого проходження. 87-100% пероральної дози виводиться з фекаліями, до 75% - у вигляді вихідного компонента, а також неактивного головного метаболіту.

Показання в цьому клінічному випадку: тривала базисна терапія ХОЗЛ, групи Е.

Побічні ефекти, які потребують контролю: інфекції нижніх дихальних шляхів, в тому числі і пневмонією, (особливо у хворих ХОЗЛ похилого віку), глаукома, катаракта, осиплість голосу, орофарингеальний кандидоз.

Рекомендовано полоскати ротову порожнину після кожного використання інгаляційного ГКС.

Висновок: препарат призначений правильно.

У останніх рекомендаціях «Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ» зазначено, що ефективність інгаляційних глюкокортикостероїдів (флутиказон) щодо профілактики загострень корелює з рівнем еозинофілів у крові. Терапія із призначенням флутиказону є обґрунтованою у пацієнтів групи Е, у яких рівень еозинофілів у крові ≥ 300 кл./мкл.

Задача 5.

Хворий Н., 45 років, скаржиться на виражену загальну слабкість, підвищення температури тіла до 38,8°C, озноб, кашель з виділенням слизово-гнійного харкотиння, виражену задуху, біль в правій половині грудної клітки, що підсилюється при кашлі та диханні, пітливість, головний біль, помірний біль у м'язах, зниження апетиту. З анамнезу відомо, що захворів після переохолодження, раптово з появою високої температури, ознобу, інтенсивного болю в грудній клітці. Об'єктивно: загальний стан середньої важкості. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, вологі. Пульс 104/хв., АТ 110/60 мм рт. ст. Тони серця ритмічні, дещо ослаблені. ЧД 32/хв. Права половина грудної клітки відстає в акті дихання. Над правою легенею притуплення перкуторного звуку, підсилення голосового тремтіння. При аускультатії справа в нижніх відділах дихання не вислуховується, в середній долі справа – ослаблене везикулярне дихання, дрібно-пухирцеві хрипи.

Лабораторно: нейтрофільний лейкоцитоз.

Рентгенографія ОГК: негомогенна інфільтрація в середній долі правої легені, гомогенне затемнення нижче рівня VI ребра.

Виставлений основний діагноз: Негоспітальна пневмонія, правобічна, середньо- та нижньодольова, III група, середнього ступеня важкості. Правобічний ексудативний плеврит. ЛН II.

Призначене лікування:

Цефтриаксон
Амоксиклав
Ацетилсаліцилова кислота
Амброксол гідрохлорид

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Цефтриаксон

Цефтриаксон – антибактеріальний засіб для системного застосування, напівсинтетичний антибіотик групи бета-лактамів, цефалоспорин III покоління з пролонгованою дією.

Фармакодинаміка

Цефтриаксон - має бактерицидний ефект, механізм дії якого пов'язаний із пригніченням активності ферменту транспептидази, порушенням біосинтезу пептидоглікану клітинної стінки мікро організмів. Цефтриаксон характеризується дуже великою стійкістю до більшості β -лактамаз (як пеніциліназ, так і цефалоспориноаз), грампозитивних і грамнегативних бактерій.

Фармакокінетика.

Препарат не застосовують внутрішньо, тому що він швидко руйнується під впливом шлункового соку. Після внутрішньом'язового введення цефтриаксон всмоктується швидко і повністю. Біодоступність становить 100%. Після одноразового внутрішньом'язового введення 1,0 г препарату максимум концентрації у плазмі крові визначається через 2-3 години і становить 80 мг/л; при внутрішньо венному введенні відповідно через 30 хвилин максимальна концентрація 100-150 мг/л. Препарат оборотно зв'язується з альбумінами плазми крові (85-95%), з підвищенням концентрації препарату у крові зв'язок з білками зменшується. Препарат має високий ступінь стабільності в організмі і тривалий період напіввиведення. Стабільна концентрація препарату досягається через 4 години. Мінімальні антимікробні концентрації виявляються у крові більше 24 годин. 50-60% цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді нирками протягом 48 годин, і приблизно 40-50% – у незміненому вигляді з жовчею. При недостатній функції нирок і печінки виведення цефтриаксону уповільнюється, можлива кумуляція.

Показання в цьому клінічному випадку: негоспітальна пневмонія, бактеріальної етіології, III група, ексудативний плеврит.

Побічні ефекти, які потребують контролю: алергічні реакції, діарея, нудота, блювання, порушення смаку, біль у животі, суперінфекція.

Висновок: препарат призначений правильно.

Амоксиклав

Амоксиклав - препарат складається з протимікробного засобу амоксициліну і клавуланової кислоти - речовини, що захищає антибіотик від розщеплення мікробними ферментами (інгібітор бета-лактамаз).

Фармакодинаміка.

Амоксицилін – напівсинтетичний антибіотик групи пеніцилінів, який діє бактерицидно, пригнічуючи синтез клітинної стінки мікроорганізму. Амоксицилін чутливий до β -лактамази та зазнає розпаду під її впливом, тому спектр активності амоксициліну не включає мікроорганізми, що синтезують цей фермент. Клавуланова кислота має β -лактамну структуру, подібну до пеніцилінів, та здатна інактивувати β -лактамазні ферменти, властиві мікроорганізмам, що резистентні до пеніцилінів і цефалоспоринів. Зокрема,

вона має виражену активність щодо важливих з клінічної точки зору плазмідних β -лактамаз, які часто відповідають за виникнення перехресної резистентності до антибіотиків. Утворення стабільного комплексу пеніцилінового антибіотика і інгібітора лактамаз має антибактеріальну дію стосовно мікробів, що виробляють ферменти-лактамази з II по V тип.

Амоксиклав ефективний як проти грамнегативних, так і проти грампозитивних аеробів: стафілококів, стрептококів, ентеробактерій, клебсієл, кишкової та гемофільної палички.

Фармакокінетика.

Амоксицилін і клавуланова кислота повністю дисоціюють у водному розчині при фізіологічному рівні рН. Обидва компоненти швидко та добре абсорбуються при пероральному прийомі. Біодоступність амоксициліну та клавуланової кислоти становить приблизно 70% при пероральному прийомі. Профілі обох компонентів у плазмі ідентичні, а час досягнення максимальної концентрації у плазмі (T_{max}) для кожного компонента становить приблизно одну годину. Амоксицилін частково виводиться із сечею у вигляді неактивної пеніцилоїної кислоти у кількостях, еквівалентних 10–25% початкової дози. Клавуланова кислота значною мірою метаболізується в організмі людини і виводиться із сечею і фекаліями та у вигляді двоокису вуглецю у видихуваному повітрі. основним шляхом виведення амоксициліну є нирки, тоді як клавуланова кислота виводиться як нирками, так і шляхом дії позаниркових механізмів.

Показання в цьому клінічному випадку: негоспітальна пневмонія, бактеріальної етіології, III група, ексудативний плеврит.

Побічні ефекти, які потребують контролю: нечутливість до препарату, кандидоз шкіри та слизових оболонок, діарея, нудота, блювання, антибіотикоасоційований коліт.

Висновок: препарат призначений неправильно.

Одночасне призначення 2-ох бета-лактамних антибіотиків з групи пеніцилінів та цефалоспоринів є нераціональною терапією. Тому доцільно замінити препарат амоксилав на антибіотик з групи макролідів, наприклад - *азітроміцин*. Комбінація макролід + цефалоспорин є оптимальною для лікування негоспітальної пневмонії III групи.

Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)

Ацетилсаліцилова кислота – належить до групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗП) з аналгетичними, жарознижувальними та протизапальними властивостями (в дозах 500-1000 мг).

Фармакодинаміка.

Ацетилсаліцилова кислота належить до групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів з аналгетичними, жарознижувальними і

протизапальними властивостями. Механізм дії полягає у незворотній інактивації ферментів циклооксигенази 1, що відіграють важливу роль при синтезі простагландинів. При пероральному прийомі в дозах від 0,3 г до 1 г препарат застосовують для полегшення болю і станів, які супроводжуються гарячкою легкого ступеня, для зниження температури і послаблення болю в суглобах і м'язах. В низьких дозах застосовується як антиагрегант.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо кислота ацетилсаліцилова швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Під час та після абсорбції вона перетворюється на основний активний метаболіт - кислоту саліцилову. Максимальна концентрація кислоти ацетилсаліцилової в плазмі крові досягається через 10-20 хв., саліцилатів - 20-120 хв. відповідно. Ацетилсаліцилова і саліцилова кислоти повністю зв'язуються з білками плазми крові й швидко розподіляються в організмі. Біодоступність саліцилатів становить 80-100%. Біотрансформація саліцилової кислоти відбувається переважно у печінці. Виведення майже повністю відбувається нирками у формі саліцилової кислоти.

Показання в цьому клінічному випадку: протизапальна дія, для полегшення больового синдрому, для зниження температури.

Побічні ефекти, які потребують контролю: ульцерогенна дія (ерозивно-виразкове пошкодження ШКТ), нефротоксична дія, ризик розвитку кровотеч, алергічні реакції, бронхоспазм, тромбоцитопенія, кровоточивість.

Висновок: препарат із групи НПЗП для симптоматичного лікування пневмонії призначати потрібно. **Проте, враховуючи дозу ацетилсаліцилової кислоти (500-1000 мг) та великий ризик розвитку складних побічних ефектів, доцільно замінити ацетилсаліцилову кислоту на інший препарат з групи НПЗП, наприклад – ібупрофен.**

Ібупрофен (200 мг) – це НПЗП, який широко призначається, вважається одним з найбезпечніших препаратів цієї групи і, як правило, добре переноситься.

Амброксол гідрохлорид

Амброксол гідрохлорид - лікарський засіб, що діє на респіраторну систему, муколітичний препарат.

Фармакодинаміка.

Амброксол збільшує секрецію залоз дихальних шляхів. Посилює виділення легеневого сурфактанта і стимулює циліарну активність, внаслідок чого полегшується відділення слизу та його виведення (мукоциліарний кліренс). Активація секреції рідини і збільшення мукоциліарного кліренсу полегшують виведення слизу та зменшують кашель. Після застосування амброксолу гідрохлориду підвищуються

концентрації антибіотиків (амоксициліну, цефуроксиму, еритроміцину) у бронхолегеновому секреті та у мокроті.

Фармакокінетика.

Абсорбція амброксолу швидка і досить повна, з лінійною залежністю у терапевтичному діапазоні. Максимальні рівні у плазмі крові досягаються через 1–2,5 години при пероральному прийомі лікарських форм швидкого вивільнення. При пероральному прийомі розподіл амброксолу гідрохлориду з крові до тканин швидкий і різко виражений, з найвищою концентрацією активної речовини у легенях. Період напіввиведення з плазми становить 10 годин. Прийом їжі не впливає на біодоступність амброксолу

Показання в цьому клінічному випадку: секретолітична терапія при гострих бронхопульмональних захворюваннях (пневмонія), пов'язаних із порушеннями бронхіальної секреції та ослабленням просування слизу.

Побічні ефекти, які потребують контролю: розлади смаку, сухість у роті та дихальних шляхах, зниження чутливості у глотці, ринорея, бронхоспазм, задишка (як симптоми реакції гіперчутливості)

Висновок: препарат призначений правильно.

Задача 6.

Хворий М., 30 років, звернувся за допомогою до сімейного лікаря зі скаргами на загальну слабкість, підвищення температури тіла до 38,1°C, кашель з виділенням в'язкого слизово-гнійного харкотиння, задуху, пітливість, головний біль. З анамнезу: вважає себе хворим впродовж 3 днів, захворювання пов'язує з переохолодженням. Відомо, що лікувався з приводу ерозивного гастриту 5 років тому та відмічає алергію на пеніциліни.

Об'єктивно: загальний стан відносно задовільний. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, вологі. Пульс - 94/хв, задовільних властивостей. АТ-120/70 мм рт. ст. Тони серця ритмічні, звучні. ЧД – 24/хв. В нижніх відділах лівої легені притуплення перкуторного звуку. При аускультатії в нижніх відділах лівої легені ослаблене везикулярне дихання, вислуховуються вологі дрібнопухирчаті хрипи, справа – везикулярне дихання. Живіт м'який, неболючий. Симптом Пастернацького “негативний” з обох сторін. Набряків немає.

Лабораторно: нейтрофільний лейкоцитоз.

Рентгенологічно: негомогенна інфільтрація в нижній долі лівої легені.

Виставлений основний діагноз: Негоспітальна пневмонія, лівобічна, нижньодольова, II група, легкого ступеня важкості. ЛН I.

Хронічний гастрит, тип В, фаза ремісії.

Призначене лікування:

Левофлоксацин
Цефотаксим
Парацетамол
Бромгексин

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Левофлоксацин

Левофлоксацин – антибіотик широкого спектра дії з групи фторхінолонів III покоління.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин – блокує бактеріальну ДНК-гіразу, внаслідок чого порушує функцію ДНК бактерій, має бактеріцидну дію. Левофлоксацин

активний відносно грампозитивних та грамнегативних патогенних мікроорганізмів, включаючи штами, резистентні до пеніцилінів, цефалоспоринів та/або аміноглікозидів. Левофлоксацин має широкий спектр дії щодо мікроорганізмів: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метицилінчутливий, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Viridans group streptococci, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri et stuartii*, *Serratia marcescens*, *Clostridium perfringens*. Володіє постантибіотичним ефектом.

Фармакокінетика.

При застосуванні всередину левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується. Пік концентрації його у плазмі крові спостерігається через 1 годину після застосування. Абсолютна біодоступність — майже 100%. Прийом їжі дещо впливає на всмоктування препарату. Приблизно 30–40% левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Стабільні показники розподілу досягаються протягом 3 діб. Майже не метаболізується в організмі. Виведення здійснюється, в основному, нирками (понад 85 % введеної дози).

Показання в цьому клінічному випадку: негоспітальна пневмонія бактеріальної етіології, II групи, етіотропна терапія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: алергічна реакція, порушення функції печінки та нирок, епілепсія, судоми, психотичні реакції, ушкодження сухожилів, антибіотикзалежна діарея, аритмії (подовження інтервалу QT)

Висновок: препарат призначений правильно.

Згідно протоколу лікування негоспітальної пневмонії, хворі II клінічної групи мають лікуватися із використанням захищених амінопеніцилінів чи цефалоспоринів в якості препаратів першої лінії або фторхінолонів III-IV покоління в якості альтернативного препарату. Враховуючи відому алергію хворого на пеніциліни та можливу перехресну алергію на інші бета-лактамі антибіотики (цефалоспорини), левофлоксацин має бути призначений в якості основного препарату етіотропної терапії.

Цефотаксим

Цефотаксим - Бета-лактамний антибіотик. Цефалоспорини третього покоління.

Фармакодинаміка.

Напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик III покоління для системного застосування. Діє бактерицидно. Має широкий спектр дії. До лікарського засобу чутливі: Streptococcii (за винятком групи D), включаючи Streptococcus pneumoniae; Staphylococcus aureus, у т.ч. пеніциліназоутворювальні та пеніцилінаzoneутворювальні штами; Bacillus subtilis і mycoides; Neisseria gonorrhoeae (пеніциліназоутворювальні та пеніцилінаzoneутворювальні штами), Neisseria meningitidis, інші види Neisseria; Escherichia coli; Klebsiella spp., включаючи Klebsiella pneumoniae; Enterobacter spp. (деякі штами резистентні); Serratia spp.; Proteus (індолпозитивні та індолнегативні види); Salmonella; Citrobacter spp.; Providencia; Shigella; Yersinia; Haemophilus influenzae і parainfluenzae (пеніциліназоутворювальні та пеніцилінаzoneутворювальні штами, у т. ч. стійкі до ампіциліну); Bordetella pertussis; Moraxella; Aeromonas hydrophilia; Veillonella; Clostridium perfringens; Eubacterium; Propionibacterium; Fusobacterium; Bacteroides spp. і Morganella. До дії лікарського засобу непостійно чутливі: Pseudomonas aeruginosa; Acinetobacter; Helicobacter pylori; Bacteroides fragilis і Clostridium difficile. До дії лікарського засобу стійкі: Streptococcus групи D, Listeria і метициліностійкі стафілококи.

Фармакокінетика.

Через 5 хвилин після одноразового внутрішньовенного введення 1 г цефотаксиму його концентрація у сироватці крові становить 100 мкг/мл. Після внутрішньом'язового введення цефотаксиму у тій же дозі максимальна концентрація у крові досягається через 0,5 години і становить 24 мкг/мл. Бактерицидна концентрація у крові зберігається протягом 12 годин. Зв'язування з білками плазми крові становить у середньому, 25-40 %. Цефотаксим добре проникає у тканини і біологічні рідини організму. Виявляється в ефективних концентраціях у плевральній, перитонеальній, синовіальній рідинах. Проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Біотрансформується з утворенням активного метаболіту. Приблизно 60-70 % введеної дози лікарського засобу виводиться з сечею у незміненому вигляді, а решта – у вигляді метаболітів. Частково виводиться з жовчю. Період напіввиведення лікарського засобу становить 1 годину при внутрішньовенному введенні і 1-1,5 години – при внутрішньом'язовому введенні.

Показання в цьому клінічному випадку: негоспітальна пневмонія бактеріальної етіології, етіотропна терапія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: алергічні реакції (до анафілактичного шоку), діарея, нудота, блювання, біль у животі, суперінфекція, антибіотикасоційована діарея, гепатотоксична та нефротоксична дія, енцефалопатія, кровоточивість, аритмія.

Висновок: препарат призначений неправильно, потребує відміни.

Хворий має алергічну реакцію на пеніциліни, та, гіпотетично, з високою вірогідністю – на інші бета-лактамі антибіотики, до яких відносяться цефалоспорини.

Призначати інший антибіотик замість цефотаксима не потрібно, оскільки хворий відноситься до II клінічної групи негоспітальної пневмонії, яка, за протоколом, підлягає лікуванню одним антибіотиком (вже призначений левофлоксацин).

Парацетамол

Парацетамол – ненаркотичний анальгетик, антипіретик.

Фармакодинаміка.

Парацетамол належить до групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів з анальгетичними, жарознижувальними і слабку протизапальну дію. Неселективно інгібує ЦОГ, впливаючи на центри болю і терморегуляції. У запалених тканинах клітинні пероксидази нейтралізують вплив парацетамолу на ЦОГ, що пояснює незначний протизапальний ефект. Відсутній вплив на синтез простагландинів у периферичних тканинах, що зумовлює відсутність у парацетамолу негативного впливу на водно-сольовий обмін (затримка натрію і води) і слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

Фармакокінетика.

Парацетамол швидко та майже повністю абсорбується у ШКТ. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 30–60 хвилин. Період напіввиведення становить 1–4 години. Рівномірно розподіляється по всіх рідинах організму. Зв'язування з білками плазми крові варіабельне. Виводиться переважно нирками у формі кон'югованих метаболітів.

Показання в цьому клінічному випадку: больовий синдром, гіпертемія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: нудота, біль в епігастрії; алергічні реакції, гематотоксичність. При застосуванні у високих дозах можлива гепатотоксична та нефротоксична дія.

Висновок: препарат призначений правильно для симптоматичного лікування пневмонії, враховуючи його мінімальний негативний вплив на слизову оболонку шлунка.

Потрібно дотримуватись дозування, кратності та інтервальної прийому парацетамолу для попередження виникнення побічних явищ з боку ШКТ та печінки.

Бромгексин

Бромгексин - належить до групи муколітичних і відхаркувальних препаратів.

Фармакодинаміка.

Бромгексин – чинить секретолітичну та секретомоторну дію в ділянці бронхіального тракту. Після застосування бромгексину підвищуються

концентрації антибіотиків амоксициліну, еритроміцину та окситетрацикліну в мокроті та бронхіальному секреті.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування бромгексин практично повністю всмоктується, максимальна концентрація після перорального прийому досягається через 1 год. Ефект першого проходження становить приблизно 80%. При цьому утворюються біологічно активні метаболіти. Зв'язування з білками плазми крові становить 99%. Період напіввиведення становить близько 1 год.. Виводиться головним чином нирками у вигляді метаболітів, утворених у печінці.

Показання в цьому клінічному випадку: секретолітична терапія при гострих бронхопульмональному захворюванні (пневмонія), пов'язане із порушеннями бронхіальної секреції та ослабленням просування слизу.

Побічні ефекти, які потребують контролю: реакції гіперчутливості, нудота, біль у шлунку, блювання, діарея, загострення виразки шлунка або дванадцятипалої кишки.

Висновок: препарат призначений правильно.

Розділ 4. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Задача 1.

Хворий П., 56 років скаржиться на постійну печію, відрижку кислим, інколи пекучий біль за грудиною, відчуття розпирання в шлунку після прийому їжі, здуття живота, задишку при підйомі по сходах, кашель переважно вранці з виділенням слизового харкотиння. В анамнезі: згадані вище скарги турбують протягом 5 місяців, останнім часом посилились; курить цигарки протягом 25 років, діагноз ХОЗЛ підтверджено 12 років. Об'єктивно: ЧДР – 22/хв., жорстке везикулярне дихання, пульс – 92/хв., ритм., АТ 110/70 мм рт. ст., при пальпації живота – біль в епігастрії, здуття кишечника, печінка не збільшена, набряків немає.

ФГДС: кардія зяє, слизова оболонка в нижній третині стравоходу набрякла, гіперемована, множинні ерозії.

рН-метрія: рН=2 в нижній третині стравоходу.

Виставлений основний діагноз: ГЕРХ, ендоскопічно позитивна, II ступеню (ерозивна). Рефлюкс-езофагіт, ступінь А.

Призначене лікування:

Рабепразол

Фамотидин

Теofilін

Мосаприд

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу)

Відповідь

Рабепразол

Рабепразол – антисекреторний препарат, інгібітор протонної помпи.

Механізм дії. Пригнічення як базальної, так і стимульованої їжею секреції шлункової кислоти шляхом специфічного пригнічення ферменту H^+/K^+ -АТФ-ази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунка (кислотний або протонний насос), що призводить до блокування перенесення іонів водню із парієтальних клітин у порожнину шлунку та гальмування кінцевого етапу секреції соляної кислоти.

Фармакодинаміка.

Пероральний прийом рабепразолу спричиняє антисекреторний ефект через 1 годину і досягає максимуму через 2-4 години. Після завершення прийому рабепразолу секреція нормалізується протягом 2-3 днів. У відповідь на зниження секреції НСІ підвищується рівень сироваткового гастрину. Рабепразол здатен більш ефективно пригнічувати нічну секрецію та попереджувати так звані «нічні прориви» кислотності. Потенціює дію антибіотиків з першого дня лікування в схемах антихелікобактерної терапії. Зниження кислотності шлунка може збільшити кількість бактерій у ШКТ.

Фармакокінетика.

Швидко всмоктується з кишечника. Максимальна концентрація у плазмі крові – через 3,5 години. Абсолютна біодоступність – 52 %. Зв'язування з білками плазми крові – 97 %. Метаболізується цитохромом Р450 (СYP450) печінкової системи метаболізму ліків. Виведення метаболітів відбувається переважно із сечею (90 %), частково із фекаліями (10 %). Період напіввиведення – 1-2 год, при печінковій недостатності – збільшується до 12,3 год, при нирковій недостатності – незначно зростає. Особливість: всі ІПП є активними при рН 4,0, а рабепразол зберігає дію при рН 5,0, коли всі ІПП перестають діяти.

Показання в цьому клінічному випадку: довготривала та підтримувальна терапія ГЕРХ.

Доза в цьому клінічному випадку: 20 мг 1 раз на добу за 30 хв. до вживання їжі протягом 4-8 тижнів.

Побічні ефекти, які потребують контролю: шлунково-кишкові інфекції, ризик переломів, гіпомагніємія, діарея, абдомінальний біль, астенія, метеоризм, висипання і сухість у роті.

Висновок: Препарат із групи ІПП призначений правильно. Він є обов'язковим та першочерговим при лікуванні ГЕРХ. Добре комбінується з антацидами та прокінетиками.

Фамотидин

Фамотидин – блокатор H₂-гістамінових рецепторів III покоління.

Фармакодинаміка.

Є потужним конкурентним інгібітором H₂-гістамінових рецепторів. Пригнічує базальну і нічну шлункову секрецію шляхом зниження концентрації кислоти та об'єму шлункової секреції на період від 10 до 12 год, а також знижує активність пепсину, не впливає на рівень гастрину. Практично не взаємодіє з системою цитохрому Р450, не впливає на спорожнювання шлунка, екзокринну функцію підшлункової залози, кровотік у печінці та порталній системі. Не викликає синдрому відміни.

Фармакокінетика.

Пероральне застосування: швидко всмоктується у тонкому кишечнику; біодоступність – 40-45 %; максимальна концентрація у плазмі

крові – через 1-3 год; період напіввиведення – 2,5-3,5 год; зв'язування з білками плазми крові – 15-20 %. Виводиться нирками (65-70 %) та шляхом метаболізму (30-35 %) переважно у незміненому вигляді або у формі сульфоксиду.

Показання в цьому клінічному випадку: терапія ГЕРХ.

Побічні ефекти, які потребують контролю: бронхоспазм, сухість у роті, агранулоцитоз, ангіоневротичний набряк, аритмія, здуття, метеоризм.

Висновок: препарат призначений неправильно.

Одночасний прийом з ІПП **недоцільний**, оскільки спрямованість дії однакова, але нижча біодоступність і дуже низький відсоток зв'язування з білками плазми крові зумовлює нижчий ефект. Також стандартна пероральна доза даного препарату рекомендована для лікування неерозивної ГЕРХ, при підвищенні дози можуть виникнути побічні ефекти, що не дозволяють його застосовувати при супутньому ХОЗЛ.

Препарат доцільно замінити на альгінат (гавіскон, альгімакс, гіалера) – 1 м. л. перед сном – для попередження ускладнень та доповнення ефекту ІПП, особливо в нічний час, а також альгінати не мають системного впливу (побічні ефекти мінімальні) та ефективні при лужних рефлюксах.

Теофілін (Теопек)

Теофілін – бронхолітичний засіб пролонгованої дії групи метилксантинів; конкурентний неселективний інгібітор фосфодіестерази, неселективний антагоніст аденозинових рецепторів для перорального застосування.

Механізм дії зумовлений блокуванням аденозинових рецепторів, пригніченням фосфодіестераз III, IV та V типів, підвищенням вмісту внутрішньоклітинного цАМФ, зниженням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію.

Фармакодинаміка.

Пероральний прийом теофіліну запускає згаданий вище механізм, і як наслідок, розслаблюючи гладкі м'язи бронхів, збільшує потік повітря через бронхи і таким чином поліпшує дихання. Поліпшує транспортування бронхіального секрету завдяки збільшенню секреції слизу і сурфактанта та покращує мукоциліарний кліренс. Протизапальна дія теофіліну полягає у гальмуванні проліферації Т-лімфоцитів, пригніченні секреції цитокінів, активності еозинофілів, макрофагів і тканинних базофілів. Також впливає на гладенькі м'язи коронарних артерій, кровоносних судин м'язів і нирок, розслаблює м'язи матки, **кардіоезофагеального сфінктера** та жовчних проток. Стимулює центр дихання, збільшує скорочення м'язів діафрагми і дихальних м'язів, посилює діурез, збільшує секрецію катехоламінів.

Фармакокінетика.

Повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові – через 7 год, а терапевтичні концентрації у стабільному стані – протягом 2-3 днів регулярного застосування. Абсолютна біодоступність – 90 %. Зв'язування з білками плазми крові – 60 %. Метаболізується цитохромом P450 печінкової системи метаболізму ліків. Препарат розподіляється в усі органи і рідини організму. Період напіввиведення – 7-9 год у некурців, у курців час скорочується майже наполовину, при ЦП і СН – подовжується. Виводиться нирками (90 % – метаболіти, 10 % – у незміненому стані).

Показання в цьому клінічному випадку: терапія ХОЗЛ.

Побічні ефекти, які потребують контролю: підвищена збудливість, безсоння, тахікардія, біль у животі, печія, нудота, блювання, діарея, стимуляція секреції кислоти шлункового соку, погіршення гастроєзофагеального рефлюксу, особливо вночі, загострення виразкової хвороби, атонія кишечника, шлунково-кишкова кровотеча.

Висновок: препарат призначений неправильно.

Призначення бронходилататора – інгібітора фосфодіестерази у даному випадку **помилкове**, оскільки серед його побічних ефектів є зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера та порушення моторики ШКТ.

Доцільно його замінити на комбіновану бронходилатуючу терапію LABA+LAMA - **аноро еліпта (вілантерол+умеклідініум) або сінілто респімат (олодатерол+тіотропію бромід)** – 1 р/д – для попередження прогресування ХОЗЛ та розвитку ускладнень. Також вони діють місцево і, відповідно, не чинять негативного впливу на тонус та моторику ШКТ.

Мосаприд

Мосаприд – це стимулятор перистальтики (пропульсант), прокінетичний агент верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, що вибірково діє як агоніст 5-HT₄ рецепторів.

Фармакодинаміка.

Є стимулятором 5-HT₄-рецепторів (посилюють перистальтику через підвищення виділення ацетилхоліну) нейронних сплетінь травного тракту та антагоністом 5-HT₃-рецепторів (уповільнюють перистальтику через виділення серотоніну), що призводить до кращого спорожнення шлунка і ДПК, але не підвищує перистальтику нижніх відділів ШКТ. Не блокує D₂-рецептори допаміну (не впливає на центральну нервову систему та не спричиняє екстрапірамідних порушень). Його можна застосовувати як протиблювотний засіб.

Фармакокінетика.

Швидко всмоктується з кишечника. Максимальна концентрація у плазмі крові – через 0,8 год. Зв'язування з білками плазми крові – 99 %. Метаболізується цитохромом P450 печінкової системи метаболізму ліків. Виведення метаболітів відбувається протягом 48 год переважно із сечею, частково із фекаліями. Період напіввиведення – 2 год.

Він добре комбінується з ІПП (або блокаторами H₂-гістамінових рецепторів), оскільки жодної взаємодії між ними не було виявлено.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування ГЕРХ, усунення диспептичних симптомів шлунково-кишкового тракту (печія, нудота).

Доза в цьому клінічному випадку: 5 мг 3 рази на добу до або після прийому їжі протягом 4 тижнів.

Побічні ефекти, які потребують контролю: діарея, сухість у роті, абдомінальний біль, відчуття серцебиття, тахікардія.

Висновок: Препарат із групи прокінетиків призначений правильно. Він є обов'язковим при лікуванні ГЕРХ. Добре комбінується з ІПП. Не чинить небажаних ефектів на систему органів дихання, що має значення у даному клінічному випадку.

Задача 2.

Хворий С., 48 років скаржиться на печію, яка посилюється у лежачому положенні та після вживання копченої їжі, кави, відрижку повітрям та кислим, дискомфорт та відчуття розпирання в шлунку після прийому їжі, здуття живота, періодичні напади стискаючого болу за грудиною, які можуть виникати при швидкій ходьбі, після стресу. В анамнезі: згадані вище скарги з боку ШКТ турбують протягом року; діагноз ІХС. Стабільна стенокардія напруження верифіковано 4 роки тому. Об'єктивно: пульс – 62/хв., ритм., АТ 120/70 мм рт. ст., ЧДР – 19/хв., дихання везикулярне, при пальпації живота – біль в епігастрії, здуття кишечника, печінка не збільшена, набряків немає.

ФГДС: слизова оболонка в нижній третині стравоходу набрякла, блідо-рожева.

pH-метрія: pH=2 в нижній третині стравоходу.

Виставлений основний діагноз: ГЕРХ, ендоскопічно негативна, I ступеню (неерозивна).

Призначене лікування:

Пантопразол
Домперидон
Ізосорбїду динїтрат
Розувастатин
Ацетилсалїцилова кислота

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу)

Відповідь

Пантопразол

Засіб для лікування кислотозалежних захворювань, інгібітор протонної помпи.

Фармакодинаміка.

Пригнічення як базальної, так і стимульованої їжею секреції шлункової кислоти шляхом специфічного інгібування ферменту H^+/K^+ -АТФ-ази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунку (протонний насос), що призводить до блокування перенесення іонів водню із парієтальних клітин у порожнину шлунку та гальмування кінцевого етапу секреції соляної кислоти.

Пероральний прийом пантопризолу спричиняє антисекреторний ефект через 1 годину і досягає максимуму через 2-2,5 години. Після завершення прийому пантопризолу секреторна активність нормалізується протягом 2-3 днів. У відповідь на зниження секреції НСІ підвищується рівень сироваткового гастрину.

Фармакокінетика.

Пантопризол всмоктується швидко, а максимальні концентрації в плазмі досягаються вже після однократного перорального прийому дози 40 мг у середньому через 2,5 години. Абсолютна біодоступність становить близько 77 %. Одночасний прийом їжі не впливає на АUC (площа під кривою «концентрація-час») або максимальну концентрацію в сироватці крові, а відповідно, і на біодоступність. Зв'язування пантопризолу з білками сироватки крові становить близько 98 %. Метаболізується майже виключно у печінці. Основним метаболічним шляхом є деметилування за допомогою CYP2C19 з подальшою сульфатною кон'югацією; до інших метаболічних шляхів належить окиснення за допомогою CYP3A4. Кінцевий період напіввиведення – близько 1 години, а кліренс – 0,1 л/год/кг. Було відзначено декілька випадків затримки виведення. Внаслідок специфічного зв'язування пантопризолу з протонними помпами парієтальних клітин період напіввиведення не корелює з набагато довшою тривалістю дії (інгібування секреції кислоти). Основна частина метаболітів пантопризолу виводиться із сечею (близько 80 %), решта виводиться з калом.

Показання в цьому клінічному випадку: довготривала та підтримувальна терапія ГЕРХ.

Доза в цьому клінічному випадку: 20 мг 1 раз на добу за 30 хв. до вживання їжі протягом 4-6 тижнів.

Побічні ефекти, які потребують контролю: залозисті поліпи дна шлунку, діарея, нудота, блювання, здуття живота, запор, сухість у роті, біль і дискомфорт у животі, гіпомагніємія, небезпека переломів.

Висновок: препарат із групи ІПП призначений правильно.

Він є обов'язковим та першочерговим при лікуванні ГЕРХ. Добре комбінується з антацидами та прокінетиками. Враховуючи конкуренцію між ІПП 1-го покоління та деякими антиагрегантами (клопідогрелем) за один і той же фермент CYP2C19, завдяки якому ці сполуки піддаються метаболізму в печінці з переходом в активну форму, у даному клінічному випадку на користь вибору пантопризолу свідчить те, що вплив пантопризолу на активність CYP2C19 набагато слабший, ніж у інших ІПП. Тому серед пацієнтів, які отримують терапію клопідогрелем, застосування пантопризолу не має негативної дії.

Домперидон

Засіб, що застосовується при функціональних розладах з боку шлунково-кишкового тракту. Стимулятор перистальтики.

Фармакодинаміка.

Блокатор дофамінових D₂-рецепторів, які розміщені у тригерній зоні шлунку і ДПК, що призводить до зниження чутливості аферентних нервів, які передають імпульси від органів травної системи до блювотного центру ЦНС, а також до усунення спричиненого дофаміном гальмування моторики органів травлення та посилення тонуусу гладеньких м'язів верхніх відділів ШКТ. Усе це призводить до гальмування блювотного рефлексу. Є селективним блокатором дофамінових рецепторів, і не взаємодіє із серотоніновими рецепторами, а також не впливає на вивільнення ацетилхоліну із постгангліонарних нервових закінчень. Дія призводить одночасно до скорочення та посилення тонуусу гладеньких м'язів порожнистих органів ШКТ, наслідком чого є посилення перистальтики шлунку і ДПК, пришвидшення спорожнення шлунку та підвищення тонуусу нижнього сфінктера стравоходу, а також усунення гикавки. Посилює виділення пролактину. Може подовжувати інтервал QT.

Фармакокінетика.

Швидко абсорбується при пероральному прийомі натще; біодоступність – 15 %, зростає до 26% під час прийому їжі; максимальна концентрація у плазмі крові – через 1 год; період напіввиведення – 2,5-3,5 год; зв'язування з білками плазми крові – 92 %. Виводиться із сечею (31 %) та калом (66 %).

Показання в цьому клінічному випадку: терапія ГЕРХ.

Побічні ефекти, які потребують контролю: сухість у роті, діарея, гастроінтестинальні розлади, включаючи абдомінальний біль, регургітацію, зміну апетиту, нудоту, печію, запор, порушення частоти та ритму серцевих скорочень, подовження інтервалу QT, шлуночкові аритмії типу «torsade de pointes», раптова серцева смерть.

Висновок: препарат призначений неправильно.

Прокінетики призначаються при ГЕРХ, зазвичай добре комбінуються з ІПП. **Однак, у даному клінічному випадку є супутня патологія серцево-судинної системи, тому через ризик подовження інтервалу QT краще замінити домперидон на ітоприд, який не впливає на ССС, а також додатково не буде навантажувати систему цитохрому P450, оскільки метаболізується флавінмонооксигеназою.**

Ізосорбиду динітрат

Лікарський засіб, який належить до групи органічних нітратів пролонгованої дії.

Механізм дії полягає у вивільненні під час метаболізму ізосорбіту динітрату оксиду азоту, який спричинює активацію ферменту гуанілатциклази, наслідком чого є утворення циклічного гуанозинмонофосфату, який має здатність розслабляти клітини гладеньких м'язів судин.

Фармакодинаміка.

Спричиняє розслаблення гладких м'язів судин, що призводить до вазодилатації та сприяє зниженню перед- та післянавантаження на серце, а отже до зменшення споживання серцем кисню. Спричиняє перерозподіл кровотоку до субендокардіальних відділів серця в умовах атеросклеротичного ураження. Дилатація колатеральних артерій, спричинена нітратами, може поліпшувати перфузію міокарда при стенозі судин. Окрім цього, нітратами протидіють появі та усувають коронарні спазми. Розслабляє м'язи бронхів, ШКТ (у т.ч. і **нижнього стравохідного сфінктера**), жовчовивідних та сечовивідних шляхів.

Фармакокінетика.

У травному тракті вивільнюється з таблетки пролонгованої дії повільно, протягом кількох годин. Максимальна концентрація у плазмі крові – через 1 год, терапевтична концентрація – через 30 хв. Абсолютна біодоступність – 22 %. Зв'язування з білками плазми крові – 30 %. Метаболізується у печінці. Період напіввиведення – 12 год. Виводиться нирками у вигляді метаболітів.

Показання в цьому клінічному випадку: довготривале лікування стенокардії напруження.

Побічні ефекти, які потребують контролю: нудота, блювання, печія, головний біль, тахікардія, астенія.

Висновок: препарат призначений неправильно.

Призначення ізосорбїду динітрату в даному випадку **помилкове**, оскільки серед його побічних ефектів є зниження тону нижнього стравохідного сфінктера (НСС) та порушення моторики ШКТ.

Препарат доцільно замінити на *молсідомін* – синтетичний донатор NO, що менше впливає на тонус НСС.

Розувастатин

Гіполіпідемічний засіб, інгібітор ГМГ-КоА-редуктази.

Механізм дії. Розувастатин – це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зменшення рівнів холестерину. Збільшує кількість рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, та пригнічує печінковий синтез ЛПДНЩ, таким чином зменшуючи загальну кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ.

Фармакодинаміка.

Зменшує підвищений рівень холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він зменшує кількість аполіпопротеїну В (апоВ), ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та

підвищує рівень аполіпропротеїну А-I (апоА-I), зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ та ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-I. Також, як і всі статини, має плейотропні ефекти.

Фармакокінетика.

Добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові – через 5 год. Абсолютна біодоступність – 20 %. Зв'язування з білками плазми крові – 90 %. Метаболізується цитохромом Р450 печінкової системи метаболізму ліків. Період напіввиведення – 19 год. Виводиться у незміненому вигляді з фекаліями – 90 %, з сечею – 10 %.

Показання в цьому клінічному випадку: терапія та профілактика ІХС.

Побічні ефекти, які потребують контролю: закрепи, нудота, біль у животі, панкреатит, діарея, цукровий діабет, підвищення рівня печінкових трансаміназ.

Висновок: Препарат із групи гіполіпідемічних засобів призначений правильно. Він присутній у схемі лікування ІХС, впливає на один з її етіологічних чинників, не чинить негативного впливу на перебіг ГЕРХ, що має значення у даному клінічному випадку.

Ацетилсаліцилова кислота

АСК – це антитромбоцитарний засіб, що впливає на агрегаційні властивості тромбоцитів.

Фармакодинаміка.

АСК незворотно блокує циклооксигеназу тромбоцитів, призводячи до пригнічення синтезу тромбоксану А₂ (простагландин, що сприяє агрегації тромбоцитів). У великих дозах пригнічує синтез простагландину (має проагрегантну активність). Не впливає на адгезію тромбоцитів.

Фармакокінетика.

Швидко і повністю всмоктується з ШКТ. Під час та після абсорбції перетворюється на основний активний метаболіт – саліцилову кислоту. Максимальна концентрація АСК у плазмі крові – через 10-20 хв, саліцилатів – 20-120 хв. Абсолютна біодоступність – 77 %. Зв'язування з білками плазми крові – 49-70 %. Метаболізується у печінці. Виведення метаболітів відбувається переважно із сечею. Період напіввиведення – 2-3 год. при застосуванні низьких доз.

Показання в цьому клінічному випадку: профілактика тромбоутворення при ІХС.

Доза в цьому клінічному випадку: 75 мг 1 раз на добу.

Побічні ефекти, які потребують контролю: диспепсія, біль у епігастральній ділянці, абдомінальний біль, печія, нудота, блювання; ульцерогенна дія, схильність до кровоточивості; рідко – транзиторна печінкова недостатність із підвищенням рівня трансаміназ печінки.

Висновок: препарат призначений неправильно, потребує заміни.

Препарат доцільно замінити на антитромбоцитарний засіб, який не чинить вираженого негативного впливу на ШКТ (наявна ГЕРХ, погіршення перебігу якої може бути спровоковане ацетилсаліциловою кислотою) – **клопідогрель** (блокатор рецепторів АДФ).

Задача 3.

Хворий А., 32 років, звернувся до гастроентеролога зі скаргами на біль в надчревній ділянці, який виникає через 1 – 1,5 години після вживання їжі, печію, блювання, яке приносить полегшення. Протягом останнього тижня з'явився голодний нічний біль. Вказані скарги турбують близько місяця. В анамнезі хронічний гастродуоденіт, хронічний бронхіт. Батько оперований з приводу раку шлунка. Палить, харчується нерегулярно. Об'єктивно: загальний стан задовільний. ЧСС 76/ хв. Тони серця звучні, ритмічні. В легенях везикулярне дихання. Язик обкладений білим нальотом, живіт м'який, болючий в надчревній ділянці. Спостерігається позитивний симптом Менделя, локальна болючість в епігастральній ділянці.

ФГДС: виразка на передній стінці дванадцятипалої кишки 5-6 мм, дно вкрито фібрином.

Тест на *Helicobacter pylori* – позитивний, рН шлункового соку – 1,0.

Виставлено основний діагноз: Виразкова хвороба. Виразка цибулини ДПК, типовий перебіг, Нр (+), загострення.

Призначене лікування з метою ерадикації *Helicobacter pylori*:

Амоксицилін
Кларитроміцин
Омепразол
Фамотидин

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію щодо конкретного засобу.

Відповідь

Амоксицилін

Амоксицилін — напівсинтетичний амінопеніциліновий антибіотик широкого спектра дії.

Фармакодинаміка.

Амоксицилін - це напівсинтетичний пеніцилін (бета-лактамний антибіотик), який інгібує ферменти клітинної стінки бактерій, бактеріцидна дія. Руйнується бета-лактамазами. Активний відносно таких грампозитивних бактерій, як *Streptococcus* spp., *Pneumococcus* spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus* spp. (за винятком штамів, які продукують бета-лактамази), *Enterococcus* spp. (за винятком *E. faecium*), *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*; грам негативних бактерій -

Neisseria gonorrhoeae, *N.meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (за винятком штамів, які продукують бета-лактамази), *Bordetella pertussis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, спірохет (*Leptospira spp.*, *Borrelia spp.*), проявляє активність відносно *Helicobacter pylori*.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому амоксицилін всмоктується у тонкому кишечнику швидко і практично повністю (85-90 %). Прийом їжі практично не впливає на абсорбцію препарату. Максимальна концентрація активної речовини у плазмі крові досягається через 1-2 години. Близько 20 % амоксициліну зв'язується з білками плазми крові. Амоксицилін проникає у слизові оболонки, кісткову тканину та внутрішньоочну рідину, мокротиння у терапевтично ефективних концентраціях. Концентрація амоксициліну в жовчі перевищує її концентрацію у крові у 2-4 рази. Амоксицилін частково метаболізується, елімінується переважно нирками.

Показання в цьому клінічному випадку: Виразкова хвороба, Нр-асоційована (у складі потрібної комбінації) для ерадикаційної терапії.

Побічні ефекти, які потребують контролю: алергічні реакції (кропив'янка, еритема, анафілактичний шок), суперінфекція, антибіотиасоційована діарея.

Висновок: препарат призначений правильно, є доцільним в лікуванні виразкової хвороби та проведенні антихелікобактерної терапії.

Кларитроміцин

Кларитроміцин – це напівсинтетичний антибіотик з групи макролідів.

Фармакодинаміка.

Кларитроміцин – макролідний антибіотик для перорального прийому. Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв'язуванням з 50S-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка. Проявляє високу ефективність проти широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів, високоефективний щодо *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діє бактерицидно відносно *H. pylori*, активність кларитроміцину є вищою при нейтральному рН, ніж при кислому рН.

Фармакокінетика.

Кларитроміцин кислотостійкий, і абсорбція його в травному тракті після перорального прийому становить приблизно 55%. Прийом їжі не впливає на біодоступність кларитроміцину. Кларитроміцин широко розподіляється у тканинах та рідинах організму, за винятком нервової системи. Концентрація препарату у тканинах значно перевищує його концентрацію у сироватці. Майже 65 – 75% кларитроміцину зв'язується з білками, переважно альбуміновою фракцією. Кларитроміцин значною

мірою метаболізується ферментами печінки, переважно цитохромом P 450. Виводиться переважно з сечею.

Показання в цьому клінічному випадку: Виразкова хвороба, Нр-асоційована (у складі потрійної комбінації) для ерадикаційної терапії.

Побічні ефекти, які потребують контролю: алергічні реакції (кропив'янка, еритема, анафілактичний шок), гепато- та нефротоксичність.

Висновок: препарат призначений правильно, є доцільним в лікуванні виразкової хвороби та проведенні антихелікобактерної терапії.

Омепразол

Омепразол - інгібітор протонної помпи.

Фармакодинаміка.

Омепразол – це специфічний інгібітор шлункової протонної помпи (ПП) у парієтальних клітинах. Він швидко діє та спричиняє контрольоване оборотне пригнічення секреції кислоти шлункового соку, досягає максимуму через 2 години та триває близько 24 годин, виявлення ефекту залежить від дози. Здатність парієтальних клітин продукувати соляну кислоту відновлюється протягом 3–5 днів після завершення терапії. Омепразол у кислому середовищі внутрішньоклітинних каналців у парієтальних клітинах, де пригнічує фермент H⁺/K⁺-АТФазу - кислотний насос. Чинить бактерицидний ефект на *Helicobacter pylori*. Ерадикація *H. pylori* при одночасному застосуванні омепразолу та антибіотиків дає змогу швидко купірувати симптоми захворювання, досягти високого ступеня загоювання ураженої слизової та стійкої тривалої ремісії, зменшує імовірність розвитку кровотечі з травного тракту.

Фармакокінетика.

Після застосування внутрішньо препарат швидко та значною мірою всмоктується з травного тракту, однак біодоступність становить не більше 50–55 % (ефект першого проходження через печінку). Зв'язування з білками плазми крові (альбумін та кислий альфа₁-глікопротеїн) дуже високе -95 %. Омепразол повністю метаболізується системою цитохрому P450. Приблизно 80 % пероральної дози омепразолу виводиться у вигляді метаболітів із сечею, а решта – з фекаліями

Показання в цьому клінічному випадку: Виразкова хвороба, Нр-асоційована (у складі потрійної комбінації) для ерадикаційної терапії.

Побічні ефекти, які потребують контролю: біль в животі, діарея, нудота, алергічні реакції (кропив'янка, еритема, анафілактичний шок), гепато- та нефротоксичність.

Висновок: препарат призначений правильно, є доцільним в лікуванні виразкової хвороби та проведенні антихелікобактерної терапії.

Фамотидин

Фамотидин - блокатор гістамінових H₂-рецепторів.

Фармакодинаміка.

Фамотидин є потужним конкурентним інгібітором H₂-гістамінових рецепторів. Основною фармакологічною дією фамотидину є пригнічення шлункової секреції. Фамотидин знижує як концентрацію кислоти, так і об'єм шлункової секреції, у той час як продукування пепсину залишається пропорційним до обсягу виділеного шлункового соку. Фамотидин належить до III покоління блокаторів гістамінових H₂-рецепторів. Крім антисекреторної дії, препарат збільшує кровотік у слизовій оболонці, збільшує продукцію гідрокарбонату, активує синтез простагландинів, сприяє прискоренню репаративних процесів у ділянці ерозивно-деструктивних осередків.

Фармакокінетика.

Із травного тракту абсорбується не повністю, біодоступність становить 40 - 45 %, підвищується під впливом їжі. Метаболізується в печінці (30 - 35 %) з утворенням S-оксиду. Після прийому внутрішньо дія починається через 1 годину, досягає максимуму протягом 3 годин та триває 10- 12 годин. Тривалість дії при одноразовому прийомі - від 12 до 24 годин.

Показання в цьому клінічному випадку: Пептична виразка дванадцятипалої кишки (лікування та попередження рецидивів). Гіперсекреторні стани.

Побічні ефекти, які потребують контролю: агранулоцитоз, лейкопенія, анафілаксія, ангіоневротичний набряк, анорексія, судоми, гепатотоксичність, міалгія, гінекомастія, імпотенція.

Висновок: препарат призначений неправильно.

У схемі ерадикаційного лікування даний препарат не доцільний для призначення, адже омепразол сильніше інгібує секрецію та застосовується в схемах ерадикаційної терапії.

Задача 4.

Хворий Ч., 68 років, переведений в гастроентерологічне відділення з хірургічного, де лікувався з приводу шлункової кровотечі. Виявляє скарги на біль в епігастрії ниючого характеру, печію, відрижку кислим, кволість. В анамнезі – ІХС, стабільна стенокардія напруження. Об'єктивно: загальний стан умовно задовільний. ЧСС 76 за хв. Тони серця звучні, ритмічні. В легенях везикулярне дихання. Язик обкладений білим нальотом. Спостерігається позитивний симптом Менделя, локальна болючість в епігастральній ділянці.

Дані ФГДС: виразка на передній стінці дванадцятипалої кишки 5-6 мм, дно вкрито фібрином та гематином.

Тест на *Helicobacter pylori* – негативний, рН шлункового соку – 1,0.

Виставлено основний діагноз: Виразкова хвороба. Стан після шлунково-кишкової кровотечі. Виразка цибулини ДПК, типовий перебіг, Нр (-), загострення.

Призначене лікування:

Пантопразол
Вісмуту субцитрат
Ацетилсаліцилова кислота
Атропіну сульфат

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію щодо конкретного засобу.

Відповідь

Пантопразол

Пантопразол - Інгібітор протонної помпи.

Фармакодинаміка.

Пантопразол блокує секрецію соляної кислоти у шлунку через специфічний вплив на протонну помпу паріетальних клітин, трансформується в активну форму у кислотному середовищі, а саме – у паріетальних клітинах, де інгібує фермент Н⁺-К⁺-АТФ-ази, тобто блокує кінцевий етап продукування соляної кислоти у шлунку. Інгібування шлункової секреції є залежним від дози, препарат пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію соляної кислоти.

Фармакокінетика.

Пантопразол швидко всмоктується не залежно від прийому їжі, максимальна концентрація у плазмі крові досягається навіть після прийому однієї дози 40 мг протягом 2,5 години після прийому і залишається постійною також після багаторазового введення. Період напіввиведення становить приблизно 1 годину. У кількох випадках час виведення був продовжений. Завдяки специфічному зв'язуванню пантопразолу з протонною помпою парієтальних клітин період напіввиведення не співвідноситься з більш продовженою тривалістю дії. Зв'язування пантопразолу з білками плазми крові становить приблизно 98 %. Препарат майже повністю метаболізується у печінці. Головним шляхом виведення є нирки – приблизно 80 % метаболітів пантопразолу; решта виділяється з фекаліями.

Показання в цьому клінічному випадку: Виразкова хвороба, стан після шлунково-кишкової кровотечі.

Побічні ефекти, які потребують контролю: шлунково-кишкові інфекції, гіпомагніємія, остеопороз, переломи кісток, розлади сну, астения, діарея, тромбоемболія у місці введення.

Висновок: препарат призначений правильно.

Вісмуту субцитрат

Вісмуту субцитрат – гастропротектор, засіб для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

Фармакодинаміка.

Чинить слабку кислотонейтралізуючу дію, на секрецію соляної кислоти не впливає. Знижує секрецію пепсину, пепсиногену. Викликає посилення секреції глікопротеїнів слизу і може взаємодіяти зі слизом шлунка, після чого діяти як дифузний бар'єр для HCl (захисна дія). Він також запобігає адгезії H. pylori до епітеліальних клітин і може пригнічувати ферменти, що секретуються цією бактерією. Має гастропротекторну дію. У кислому середовищі шлунка вісмуту субцитрат колоїдний утворює на поверхні виразок та ерозій захисну плівку, що сприяє їх рубцюванню і захищає слизову оболонку від впливу шлункового соку. Препарат стимулює синтез простагландину E2, збільшує утворення муцину і секрецію гідрокарбонату, призводить до накопичення епідермального фактора росту в зоні дефекту, знижує активність пепсину і пепсиногену. Препарат має антимікробну активність стосовно Helicobacter pylori.

Фармакокінетика.

Вісмуту субцитрат колоїдний практично не всмоктується у шлунково-кишковому тракті, лише незначна кількість активної речовини потрапляє у кров та екскретується із сечею, при цьому концентрація вісмуту у плазмі крові після закінчення лікування швидко знижується. Виводиться переважно з калом.

Показання в цьому клінічному випадку: Виразкова хвороба, стан після шлунково-кишкової кровотечі.

Побічні ефекти, які потребують контролю: випорожнення чорного кольору можливе внаслідок утворення сульфиду вісмуту, нудота, блювання, запор, діарея.

Висновок: препарат призначений правильно.

Ацетилсаліцилова кислота

Ацетилсаліцилова кислота належить до групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів з анагетичними, жарознижувальними і протизапальними властивостями.

Фармакодинаміка.

Викликає незворотну інактивацію ферментів циклооксигенази, що відіграють важливу роль при синтезі простагландинів. Ацетилсаліцилова кислота має протизапальну, жарознижувальну, а також болезаспоїливу дію, що пов'язано з пригніченням нею синтезу простагландинів, простациклінів та тромбоксану. Ацетилсаліцилова кислота гальмує активність тромбоцитів через пригнічення утворення тромбоксану А-2, наявність якого є обов'язковою умовою агрегації тромбоцитів.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо кислота ацетилсаліцилова швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Під час та після абсорбції вона перетворюється на основний активний метаболіт - кислоту саліцилову. Максимальна концентрація кислоти ацетилсаліцилової в плазмі крові досягається через 10-20 хв., саліцилатів - 20-120 хв. відповідно. Ацетилсаліцилова і саліцилова кислоти повністю зв'язуються з білками плазми крові й швидко розподіляються в організмі. Біодоступність саліцилатів становить 80-100%. Біотрансформація саліцилової кислоти відбувається переважно у печінці. Виведення майже повністю відбувається нирками у формі саліцилової кислоти.

Показання в цьому клінічному випадку: больовий синдром.

Побічні ефекти, які потребують контролю: ульцерогенна дія (ерозивно-виразкове пошкодження ШКТ), нефротоксична дія, ризик розвитку кровотеч, алергічні реакції, бронхоспазм, тромбоцитопенія.

Висновок: Препарат призначений неправильно, потребує відміни.

Враховуючи побічні дії даного засобу, наявність загострення виразкової хвороби та перенесену шлунково-кишкову кровотечу препарат протипоказаний даному хворому.

Атропіну сульфат

Атропіну сульфат - М-холіноблокатор (синтетичні спазмолітики та антихолінергічні препарати). Алкалоїди красавки (беладони), третичні аміни.

Фармакодинаміка.

Механізм дії зумовлений вибірковою блокадою атропіном М-холінорецепторів (меншою мірою впливає на Н-холінорецептори), внаслідок чого останні стають нечутливими до ацетилхоліну. Атропіну сульфат зменшує секрецію слинних, бронхіальних, шлункових і потових залоз, підвищує в'язкість бронхіального секрету, пригнічує активність війок миготливого епітелію бронхів, знижуючи тим самим мукоциліарний кліренс, пришвидшує скорочення серця, підвищує АВ-провідність, знижує тonus гладком'язових органів, зменшує кількість і загальну кислотність шлункового соку (особливо при переважанні холінергічної регуляції секреції), знижує базальну та нічну секрецію шлункового соку, меншою мірою знижує стимульовану секрецію, виражено розширює зіницю (при цьому можливе підвищення внутрішньоочного тиску).

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення максимальний ефект проявляється через 2-4 хвилини. Атропіну сульфат швидко резорбується у кровотік з місця введення, швидко розподіляється в організмі, проникає крізь гематоенцефалічний, плацентарний бар'єри і у грудне молоко. У крові атропін на 50 % зв'язується з білками, його об'єм розподілу становить приблизно 3 л/кг. Після внутрішньовенного введення концентрація атропіну у плазмі крові зменшується за два етапи. Перший етап – швидкий – характеризується періодом напіввиведення, що дорівнює 2 годинам. За цей час із сечею виводиться приблизно 80 % введеної дози атропіну. За другий етап – інша частина препарату виводиться із сечею з періодом напіввиведення, що становить 13-36 годин. Метаболізується атропін у печінці шляхом ферментативного гідролізу, приблизно 50 % дози екскретується нирками у незміненому вигляді.

Показання в цьому клінічному випадку: больовий синдром (спазмолітична, антисекреторна дія)

Побічні ефекти, які потребують контролю: тахікардія, аритмія, включаючи екстрасистолію, ішемія міокарда, затримка сечі, підвищення внутрішньоочного тиску, дисфагія, зміни АТ, атонія кишечника, порушення свідомості, збудження.

Висновок: препарат призначений неправильно.

У зв'язку із тим, що пацієнт страждає на ІХС, слід утриматися від призначення такого препарату для уникнення прогресування ішемії та серцевої недостатності. Натомість можна призначити міотропний спазмолітик (наприклад дротаверин) для зниження больового синдрому.

Задача 5.

Чоловік 58 років, скаржиться на частий біль оперізуючого характеру, нудоту, одноразове блювання, діарею з домішками неперетравленої їжі, відчуття здуття та бурчання в животі, відчуття загальної слабкості. З анамнезу відомо, що пацієнт протягом трьох останніх років зловживає алкоголем. Подібні симптоми раніше спостерігалися, але проходили після прийому спазмолітиків. Рік тому пацієнту діагностовано гіперплазію простати. Об'єктивно: шкірні покриви, слизові оболонки вологі, чисті. ЧД-18/хв. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Рс – 86 уд./хв., ритмічний, задовільних властивостей. Тони серця ритмічні, гучні. АТ-135/80 мм рт. ст. Живіт неправильної форми (визначається атрофія підшкірно-жирової клітковини в проекції підшлункової залози), приймає участь в акті дихання, при пальпації болючий у лівій підреберній ділянці та визначається біль між ніжками лівого грудинно-ключично-соскоподібного м'яза. Печінка збільшена на 1 см. Селезінка не пальпується. Набряків немає.

Лабораторно: рівень панкреатичної еластази в калі 90 мкг/г (норма – 200 - 400 мкг/г).

Виставлений основний діагноз: Хронічний алкогольний часто рецидивуючий панкреатит, больова форма, із зовнішньо-секреторною недостатністю підшлункової залози, середньої важкості, фаза загострення. Синдром мальдигестії.

Призначене лікування:

Платифіліну гідротартрат
Папаверину гідрохлорид
Панкреатин
Рабепразол

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодії), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу)

Відповідь

Платифіліну гідротартрат - р-н для ін. 0,2% - 1мл.

Платифіліну гідротартрат - М-холіноблокатор (синтетичні спазмолітики та антихолінергічні препарати).

Фармакодинаміка.

Блокуючи М-холінорецептори, порушує передачу нервових імпульсів з постгангліонарних холінергічних нервів на ефektorні органи і тканини, що

іннервуються ними (серце, гладком'язові органи, залози зовнішньої секреції). Частково блокує Н-холінорецептори. Холіноблокуюча дія більшою мірою проявляється на тлі підвищеного тону парасимпатичної вегетативної нервової системи або дії М-холіноміметиків. Пригнічує секрецію залоз внутрішньої секреції, спричиняє виражене зниження тону гладких м'язів, амплітуди і частоти перистальтичних скорочень шлунка, дванадцятипалої кишки, тонкої і товстої кишок, помірне зниження тону жовчного міхура (в осіб з гіперкінезією жовчовивідних шляхів).

Фармакокінетика.

Після парентерального введення швидко і легко проникає крізь гістогематичні бар'єри, клітинні та синаптичні мембрани. При введенні великих доз накопичується у ЦНС у значних концентраціях. В організмі піддається гідролізу з утворенням платинецину і платинецинової кислоти. Екскретується нирками із сечею і кишечником з фекаліями. При правильному застосуванні (دوزи, інтервали між введеннями) лікарський засіб не кумулюється.

Показання в цьому клінічному випадку: больовий синдром при панкреатиті.

Побічні ефекти, які потребують контролю: тахікардія, аритмія, гіпотензія, головний біль, запаморочення.

Висновок: препарат призначений неправильно, потребує відміни.

У зв'язку із наявністю гіперплазії простати та схильністю до виникнення затримки сечі, пацієнту протипоказано застосовувати цей препарат.

Папаверину гідрохлорид - р-н для ін. 2% - 2мл, табл. по 10мг, супоз. по 20мг.

Папаверину гідрохлорид – міотропний спазмолітик.

Фармакодинаміка.

Механізм дії полягає у пригніченні ферменту фосфодіестерази, що сприяє внутрішньоклітинному накопиченню циклічного 3',5'-аденозинмонофосфату, і, як наслідок, призводить до порушення скоротливості гладких м'язів та їхнього розслаблення при спастичних станах. Знижує внутрішньоклітинний вміст кальцію. Знижує тонус і розслаблює гладкі м'язи внутрішніх органів (травного тракту, дихальної і сечостатевої системи) та судин.

Фармакокінетика.

Ступінь абсорбції високий. Зв'язування з білками плазми крові – 90 %, утворює стійкі комплекси з альбуміном сироватки крові. Добре розподіляється у тканинах організму, проникає крізь гістогематичні бар'єри. Метаболізується у печінці. Період напіввиведення – 0,5-2 години (може подовжуватися до 24 годин). Виводиться переважно нирками у вигляді метаболітів.

Показання в цьому клінічному випадку: больовий синдром при панкреатиті.

Побічні ефекти, які потребують контролю: артеріальна гіпотензія, порушення атріовентрикулярної провідності, глаукома, печінкова недостатність.

Висновок: препарат призначено правильно.

Панкреатин – табл., капс, по 8000 ОД, 10000 ОД, 14000 ОД, 20000 ОД, 25000 ОД.

Панкреатин - поліферментний препарат (ліпаза, протеаза, амілаза).

Фармакодинаміка.

Поліферментний препарат. Панкреатичні ферменти (ліпаза, амілаза та протеаза), які входять до його складу, полегшують перетравлювання жирів, вуглеводів, білків, що сприяє їх повному всмоктуванню у тонкому кишечнику. При захворюваннях підшлункової залози препарат компенсує недостатність її зовнішньо-секреторної функції і сприяє покращенню процесу травлення.

Фармакокінетика.

Оболонка, що покриває таблетки, не розчиняється під дією шлункового соку та захищає ферменти від їх інактивації шлунковим соком. Тільки під дією нейтрального або злегка лужного середовища тонкого кишечнику відбувається розчинення оболонки і вивільнення ферментів.

Показання в цьому клінічному випадку: хронічний панкреатит із зовнішньо-секреторною недостатністю, здуття кишечника.

Побічні ефекти, які потребують контролю: діарея, відчуття дискомфорту в епігастрії, нудота, блювання, метеоризм, зміна характеру випорожнень, кишкова непрохідність, реакції гіперчутливості, тахікардія, відчуття жару, загальна слабкість.

Висновок: препарат призначено правильно.

Рабепразол - р-н для ін. по 20мг, табл. по 10мг, 20мг.

Рабепразол - інгібітор протонної помпи (Н⁺-К⁺-АТФ-ази), II покоління.

Фармакодинаміка.

Пригнічення активності ферменту Н⁺-К⁺-АТФ-ази у паріетальних клітинах шлунка призводить до блокування кінцевої стадії утворення соляної кислоти. Ця дія є дозозалежною і призводить до пригнічення як базальної, так і стимульованої секреції соляної кислоти незалежно від подразника. Рабепразол зв'язується за допомогою ковалентного зв'язку з протонною помпою паріетальних клітин, що супроводжується необоротним зниженням секреції кислоти. Кислота може виділятися тільки новоутвореними протонними помпами. Таким чином, кінетика рабепразолу у плазмі крові не має вирішального значення для антисекреторної дії: період

біологічної активності рабепразолу значно перевищує період його напіввиведення з плазми. Більше значення має період напівжиття протонної помпи (20-24 години), а не період напіввиведення рабепразолу. Максимальний рівень зниження секреції може бути отриманий у випадку, коли рабепразол досягає парієтальної клітини у момент її активації. Це може бути досягнуто внутрішньовенним інфузійним введенням рабепразолу. Завдяки цьому активізована під впливом циркадних ритмів (ацетилхолін) або після їди (гістамін і гастрин) протонна помпа одразу ж зв'язується з молекулою рабепразолу і продукція соляної кислоти припиняється.

Фармакокінетика.

Абсолютна біодоступність при внутрішньовенному введенні дози 20 мг становить близько 100 %. Зв'язування з білками плазми становить 97 %. При багаторазовому введенні рабепразолу спостерігається лінійна фармакокінетика, тобто період напіввиведення, кліренс і об'єм розподілу рабепразолу є дозозалежними величинами. Метаболізується у печінці. Рабепразол натрію біотрансформується з утворенням основних метаболітів тіоефіру і вугільної кислоти. Інші метаболіти — сульфон, диметилтіоефір і кон'югат меркаптурової кислоти — наявні у низьких концентраціях. Період напіввиведення із сироватки крові становить близько 1 години. Приблизно 90 % дози виводиться із сечею, переважно у вигляді двох метаболітів — кон'югату меркаптопурової кислоти і карбонової кислоти. Невелика частина метаболітів виводиться з калом.

Показання в цьому клінічному випадку: хронічний панкреатит (зниження стимулюючого впливу шлункової секреції на підшлункову залозу), больовий синдром.

Побічні ефекти, які потребують контролю: інфекції, інтерстиціальна пневмонія, головний біль, запаморочення, сонливість, слабкість у кінцівках, гіпестезія, астенія, порушення мовлення, дезорієнтація, гіперчутливість.

Висновок: препарат призначено правильно.

Додатково для купірування больового синдрому, згідно протоколу ведення хворих із загостренням хронічного панкреатиту, варто додати до комплексного лікування парацетамол або метимазол (анальгін) (ненаркотичний анальгетик, антипіретик), або, у важких випадках, наркотичний анальгетик промедол (Тримеперидин).

Задача 6.

Жінка 62 роки, скаржиться на нудоту, відрижку, нестійкі випорожнення з домішками неперетравленої їжі. В анамнезі: цукровий діабет типу 2; постійна форма фібриляції передсердь, тахісistolічний варіант. Два роки тому перенесений інфаркт міокарда. Об'єктивно: загальний стан умовно задовільний. Шкірні покриви, слизові оболонки вологі, чисті. ЧД-20/хв. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. ЧСС-120уд/хв. Рс-100уд/хв, аритмічний. Тони серця аритмічні, гучні. АТ-130/80 мм рт. ст. Живіт правильної форми, при пальпації болючий в зоні Губергіца-Скульського. Печінка по краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Набряків немає.

Лабораторно: рівень панкреатичної еластази в калі 120 мкг/г (норма – 200 - 400 мкг/г).

Виставлений основний діагноз: Хронічний панкреатит, больовий синдром, із зовнішньо- та внутрішньо-секреторною недостатністю підшлункової залози, середньої важкості, фаза загострення.

Призначене лікування:

Дротаверин
Пантопразол
Ліпаза
Атропіну сульфат
Парацетамол

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодії), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу)

Відповідь

Дротаверин – р-н для ін. 2% - 2мл, табл. по 40мг, 80мг.

Дротаверин – міотропний спазмолітик.

Фармакодинаміка.

Дротаверин – похідне ізохіноліну, який проявляє спазмолітичну дію на гладку мускулатуру шляхом пригнічення дії ферменту фосфодіестераза IV, що спричиняє збільшення концентрації цАМФ і, завдяки інактивації легкого ланцюжка кінази міозину, до розслаблення гладкого м'яза. Дротаверин діє на гладку мускулатуру шлунково-кишкової, біліарної, сечостатевої та судинної систем незалежно від типу їхньої автономної

іннервації. Він посилює кровообіг у тканинах завдяки своїй здатності розширювати судини.

Фармакокінетика.

Дротаверин швидко та повністю абсорбується після перорального застосування. Він високою мірою (95-98 %) зв'язується з альбумінами плазми крові, гама- та бета-глобулінами. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається протягом 45-60 хв. після перорального застосування. Метаболізується у печінці. Період напіввиведення становить 8-10 годин. Виводиться переважно із сечею та приблизно 30 % — з калом у формі метаболітів.

Показання в цьому клінічному випадку: хронічний панкреатит (больовий синдром)

Побічні ефекти, які потребують контролю: артеріальна гіпотензія, головний біль, запаморочення, безсоння.

Висновок: препарат призначено правильно.

Пантопразол - табл. 20, 40 мг, флакон 40 мг.

Пантопразол - Інгібітор протонної помпи.

Фармакодинаміка.

Пантопразол блокує секрецію соляної кислоти у шлунку через специфічний вплив на протонну помпу парієтальних клітин, трансформується в активну форму у кислотному середовищі, а саме – у парієтальних клітинах, де інгібує фермент H⁺-K⁺-АТФ-ази, тобто блокує кінцевий етап продукування соляної кислоти у шлунку. Інгібування шлункової секреції є залежним від дози, препарат пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію соляної кислоти.

Фармакокінетика.

Пантопразол швидко всмоктується не залежно від прийому їжі, максимальна концентрація у плазмі крові досягається навіть після прийому однієї дози 40 мг протягом 2,5 години після прийому і залишається постійною також після багаторазового введення. Період напіввиведення становить приблизно 1 годину. У кількох випадках час виведення був продовжений. Завдяки специфічному зв'язуванню пантопразолу з протонною помпою парієтальних клітин період напіввиведення не співвідноситься з більш продовженою тривалістю дії. Зв'язування пантопразолу з білками плазми крові становить приблизно 98 %. Препарат майже повністю метаболізується у печінці. Головним шляхом виведення є нирки – приблизно 80 % метаболітів пантопразолу; решта виділяється з фекаліями.

Показання в цьому клінічному випадку: хронічний панкреатит (зниження стимулюючого впливу шлункової секреції на підшлункову залозу), больовий синдром.

Побічні ефекти, які потребують контролю: шлунково-кишкові інфекції, гіпомагніємія, остеопороз, переломи кісток, розлади сну, астения, діарея, тромбофлебіт у місці введення.

Висновок: препарат призначено правильно.

Ліпаза – табл. по 3000 ОД, 20000 ОД.

Ліпаза - ферментний препарат.

Фармакодинаміка.

Ліпаза гідролізує жири (до гліцерину та жирних кислот), сприяючи більш повному всмоктуванню речовин у тонкому кишечнику. При застосуванні препарату нормалізується процес травлення, поліпшується функціональний стан травного тракту.

Фармакокінетика.

Таблетки мають захисну оболонку, нерозчинну у кислому середовищі шлунка, яка запобігає руйнуванню ферменту під дією рН шлункового соку. Розчинення оболонки та вивільнення ферментів починається у дванадцятипалій кишці.

Показання в цьому клінічному випадку: хронічний панкреатит (зовнішньо-секреторна недостатність підшлункової залози).

Побічні ефекти, які потребують контролю: алергічні реакції (свербіж, кропив'янка).

Висновок: препарат призначено правильно.

Атропіну сульфат - р-н для ін. 0,1% - 1мл.

Атропіну сульфат - М-холіноблокатор (синтетичні спазмолітики та антихолінергічні препарати). Алкалоїди красавки (беладони), третичні аміни.

Фармакодинаміка.

Механізм дії зумовлений вибірковою блокадою атропіном М-холінорецепторів (меншою мірою впливає на Н-холінорецептори), внаслідок чого останні стають нечутливими до ацетилхоліну. Атропіну сульфат зменшує секрецію слинних, бронхіальних, шлункових і потових залоз, підвищує в'язкість бронхіального секрету, пригнічує активність війок миготливого епітелію бронхів, знижуючи тим самим мукоциліарний кліренс, пришвидшує скорочення серця, підвищує АВ-провідність, знижує тонус гладком'язових органів, зменшує кількість і загальну кислотність шлункового соку (особливо при переважанні холінергічної регуляції секреції), знижує базальну та нічну секрецію шлункового соку, меншою мірою знижує стимульовану секрецію, виражено розширює зіницю (при цьому можливе підвищення внутрішньоочного тиску).

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення максимальний ефект проявляється через 2-4 хвилини. Атропіну сульфат швидко резорбується у

кровотік з місця введення, швидко розподіляється в організмі, проникає крізь гематоенцефалічний, плацентарний бар'єри і у грудне молоко. У крові атропін на 50 % зв'язується з білками, його об'єм розподілу становить приблизно 3 л/кг. Після внутрішньовенного введення концентрація атропіну у плазмі крові зменшується за два етапи. Перший етап – швидкий – характеризується періодом напіввиведення, що дорівнює 2 годинам. За цей час із сечею виводиться приблизно 80 % введеної дози атропіну. За другий етап – інша частина препарату виводиться із сечею з періодом напіввиведення, що становить 13-36 годин. Метаболізується атропін у печінці шляхом ферментативного гідролізу, приблизно 50 % дози екскретується нирками у незміненому вигляді.

Показання в цьому клінічному випадку: хронічний панкреатит (спазмолітична, антисекреторна дія)

Побічні ефекти, які потребують контролю: тахікардія, аритмія, включаючи екстрасистолію, ішемія міокарда, затримка сечі, підвищення внутрішньоочного тиску, дисфагія, зміни АТ, атонія кишечника, порушення свідомості, збудження.

Висновок: препарат призначений неправильно.

У зв'язку із тим, що пацієнтка перенесла інфаркт міокарда та наразі має тахіаритмію, слід утриматися від призначення такого препарату для уникнення прогресування ішемії та серцевої недостатності.

Парацетамол

Парацетамол – ненаркотичний анальгетик, антипіретик.

Фармакодинаміка.

Парацетамол належить до групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів з анальгетичними, жарознижувальними і слабкою протизапальною дією. Неселективно інгібує ЦОГ, впливаючи на центри болю і терморегуляції. У запалених тканинах клітинні пероксидази нейтралізують вплив парацетамолу на ЦОГ, що пояснює незначний протизапальний ефект. Відсутній вплив на синтез простагландинів у периферичних тканинах, що зумовлює відсутність у парацетамолу негативного впливу на водно-сольовий обмін (затримка натрію і води) і слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

Фармакокінетика.

Парацетамол швидко та майже повністю абсорбується у шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 30–60 хвилин. Період напіввиведення становить 1–4 години. Рівномірно розподіляється по всіх рідинах організму. Зв'язування з білками плазми крові варіабельне. Виводиться переважно нирками у формі кон'югованих метаболітів.

Показання в цьому клінічному випадку: больовий синдром при панкреатиті (перша лінія знеболення, згідно протоколу лікування панкреатиту).

Побічні ефекти, які потребують контролю: нудота, біль в епігастрії; алергічні реакції, гематотоксичність. При застосуванні у високих дозах можлива гепатотоксична та нефротоксична дія.

Висновок: препарат призначений правильно.

При недостатній ефективності знеболення за допомогою парацетамолу варто призначити метимазол (анальгін), або, у важких випадках, наркотичний анальгетик промедол (Тримеперидин).

Задача 7.

Хворий Б. 58 років, звернувся зі скаргами на жовтушність шкірних покривів і склер, тупий, ниючий біль у лівій і правій підреберних ділянках, здуття живота, гіркоту в роті, нудоту, свербіж шкіри, збільшення живота в розмірах, набряки на нижніх кінцівках, швидку втомлюваність, поганий сон, зниження апетиту. З анамнезу відомо, що стан погіршувався протягом декількох місяців. Об'єктивно: живіт збільшений в розмірах за рахунок асцити, чутливий при пальпації в правій та лівій підреберних ділянках, печінка збільшена +5см, селезінка +4см, «судинні зірочки».

ЗАК: ер. – 4,15 Т/л, Нв – 136 г/л, лейкоц. – 5,0 г/л, пал. – 2%, сегм. – 60%, лімф.- 31%, мон. – 3%, тромб. – 157 Г/л, ШОЕ 6 мм/год.

У біохімічному аналізі крові: АЛТ – 71,8 МО/л, АСТ – 52,6 МО/л, ГГТ – 44,5 МО/л, білірубін (загальний) – 24,6 мкмоль/л, альбуміни – 28,8 г/л.

За даними ПЛР виявлено HCV-РНК. Генотип HCV-РНК – 1b, фібротест – F4 стадія фіброзу. За даними ФГДС: помірне розширення вен стравоходу.

За даними УЗД: гепатомегалія, ознаки цирозу печінки, спленомегалія, асцит.

Виставлений основний діагноз: Цироз печінки, асоційований з вірусом гепатиту С, у фазі інтеграції вірусу, м'якої активності, декомпенсований. Портальна гіпертензія II ст., спленомегалія, асцит.

Призначене лікування:

Антраль
Фуросемід
Пропранолол
Гідрохлортіазид

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Антраль

Антраль – гепатопротектор

Фармакодинаміка.

Антраль нормалізує вміст білірубину, γ -глобулінів, холестерину в крові, протромбіновий індекс, активність трансаміназ (АлАТ та АсАТ) та лужної фосфатази. Антралю властива пролонгована протизапальна,

знеболювальна дія. Антраль в умовах гострого, підгострого та хронічного ушкоджень печінки різними ксенобіотиками та їх комбінаціями сприяє послабленню наслідків впливів гепатотоксинів, активізації репаративних процесів у гепатоцитах і практичній нормалізації показників структурно-функціонального стану печінки. Препарат інгібує процеси перекисного окислення ліпідів у крові і тканинах, підтримує активність антиоксидантних систем організму, зумовлює стабілізацію структури печінки та мембран гепатоцитів.

Фармакокінетика.

Максимальне накопичення препарату в крові відзначається через 3-4 години, період напіввиведення – 4-5 годин. Препарат виводиться із сечею та калом.

Показання в цьому клінічному випадку: Цироз печінки, асоційований з вірусним гепатитом С.

Побічні ефекти, які потребують контролю: слабкість, запаморочення, диспептичні явища, нудота, біль у животі, діарея.

Висновок: препарат призначено правильно.

Фуросемід

Фуросемід – це петльовий діуретик.

Фармакодинаміка.

Фуросемід пригнічує абсорбцію іонів натрію і хлору у висхідному відділі петлі Генле, проксимальних і дистальних каналців нефрону. Препарат спричиняє виражену діуретичну, натрійуретичну, хлоруретичну дію. Збільшує також виведення калію, кальцію, магнію. Препарат знижує тиск наповнення лівого шлуночка, тиск в легеневій артерії, поліпшує роботу серця при серцевій недостатності; знижує системний артеріальний тиск, ефективний при набряковому синдромі.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо фуросемід всмоктується з травного тракту, біодоступність становить 64%. Зв'язування з білками (в основному з альбумінами) становить 95%. Метаболізується у печінці, перетворюється головним чином у глюкуронід. Фуросемід і його метаболіти швидко виводяться нирками, частково з калом у незміненому стані.

Показання в цьому клінічному випадку: Цироз печінки, портальна гіпертензія II ст., асцит.

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, метаболічний алкалоз, нудота, блювання, гіповолемія, дегідратація, гіперемія, свербіж шкіри, гіпотензія, порушення серцевого ритму.

Висновок: препарат призначений правильно.

Пропранолол

Пропранолол – неселективний β -адреноблокатор.

Фармакодинаміка.

Пропранолол блокує β_1 - і β_2 -адренорецептори, проявляє мембраностабілізуючу дію, пригнічує автоматизм синоатріального вузла, виникнення ектопічних ділянок у передсердях, атріовентрикулярному вузлі і меншою мірою — у шлуночках. Знижує частоту та зменшує силу серцевих скорочень, потребу міокарда у кисні. Знижує серцевий викид, артеріальний тиск, секрецію реніну, нирковий кліренс і швидкість клубочкової фільтрації. Неселективні β -блокатори у хворих із цирозом печінки є ефективними для первинної і вторинної профілактики кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, при портальній гіпертензії.

Фармакокінетика.

При прийомі всередину швидко і майже повністю (90%) всмоктується з травного тракту. Біодоступність становить 30–40%. З білками плазми крові зв'язується на 90–95%. Проявляє високу ліпофільність, накопичується у легеневій тканині, головному мозку, нирках та серці. Метаболізується у печінці шляхом глюкуронування (99%). $T_{1/2}$ — 3–5 годин, при тривалому застосуванні подовжується до 12 годин. Виводиться переважно нирками у вигляді метаболітів (до 90%).

Показання в цьому клінічному випадку: Цироз печінки, портальна гіпертензія III ст., асцит.

Побічні ефекти, які потребують контролю: брадикардія, артеріальна гіпотензія, порушення АВ-провідності, прояви симптомів СН, бронхоспазм, запаморочення, головний біль, порушення сну, безсоння, діарея, нудота, можливий розвиток гіпоглікемічного стану, особливо у хворих на ЦД.

Висновок: препарат призначений правильно.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид – це тіазидний діуретик.

Фармакодинаміка.

Гідрохлортіазид є тіазидним діуретиком середньої сили дії. Знижує реабсорбцію іонів натрію на рівні кортикального сегменту петлі Генле, не впливаючи на ділянку, яка проходить у мозковому шарі нирки. Гідрохлортіазид блокує карбоангідразу у проксимальному відділі звитих каналців, прискорює виведення із сечею іонів калію, гідрокарбонатів та фосфатів. Практично не впливає на стан кислотно-лужного балансу., підвищує виведення іонів магнію, затримує виведення уратів, знижує виведення кальцію із сечею, зменшуючи утворення кальцієвих ниркових каменів.

Гідрохлортіазид чинить гіпотензивну дію. Гіпотензивний ефект гідрохлортіазиду зумовлений зниженням об'єму циркулюючої рідини, а також пов'язаного із ним підвищення активності реніну, секреції

альдостерону, зниження реактивності стінки судин та зниження впливу судинозвужуючих середників (таких як адреналін та норадреналін) з одночасним посиленням депресорного впливу на нервові закінчення у судинах у зв'язку зі зниженням концентрації іонів натрію у цитоплазмі клітин гладких м'язів судин. При застосуванні гідрохлоротіазиду найбільш виражений діуретичний та гіпотензивний ефект спостерігається при застосуванні низьких доз препарату (12,5—25 мг), вищі дози майже не збільшують корисної дії препарату, але призводять до підвищення частоти побічних ефектів від його застосування.

Фармакокінетика.

Гідрохлоротіазид швидко, але не повністю всмоктується після перорального застосування, біодоступність препарату складає 90—100 %. Максимальна концентрація препарату в крові досягається протягом 1,5—3 годин. Діуретичний ефект препарату розпочинається через 2 години після застосування. Гідрохлоротіазид лише на 40 % зв'язується з білками плазми крові, метаболізується у печінці у дуже незначній кількості, виводиться із організму переважно із сечею в незміненому вигляді.

Показання в цьому клінічному випадку: Портальна гіпертензія III ст., асцит.

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурікемія, артеріальна гіпотензія, порушення толерантності до глюкози.

Висновок: препарат призначений неправильно, потребує заміни на інший діуретик із групи калійзберігаючих анатагоністів мінералкортикоїдів (*верошпірон*).

Задача 8.

Хворий Л., 54 роки, звернувся до лікаря зі скаргами на нудоту, відрижку, тупий біль в правому та лівому підребер'ях, здуття живота, свербіж шкіри, прогресуюче схуднення, підвищення температури тіла до 37,4°. При об'єктивному обстеженні встановлено: загальний стан середньої важкості, субіктеричність склер; при пальпації живіт болючий в епігастральній ділянці, в правому та лівому підребер'ях; гепатоспленомегалія. ЧД 18/хв., ЧСС 90/хв., АТ 130/85 мм рт. ст.

ЗАК: ер. – 4,15 Т/л, Нв – 136 г/л, лейкоц. – 5,0 г/л, пал. – 2%, сегм. – 60%, лімф.- 31%, мон. – 3%, тромб. – 160 Г/л, ШОЕ 6 мм/год.

У біохімічному аналізі крові: АЛТ – 62,0 МО/л, АСТ – 44,0 МО/л, ГГТ – 44,5 МО/л, білірубін (загальний) – 58,0 мкмоль/л. ПЛР – HCV-RНК – позитивна; генотип HCV-RНК – 1b, фібротест – F2 стадія фіброзу.

За даними ФГДС: початкове розширення вен стравоходу.

За даними УЗД: гепатоспленомегалія, ворітна вена 15 мм, селезінкова вена 11 мм.

Виставлений основний діагноз: Хронічний вірусний гепатит С, асоційований із фазою реплікації вірусу, генотипу С (1b генотип), м'якої активності, портальна гіпертензія I ст., гепатоспленомегалія, F2 стадія фіброзу.

Призначене лікування:

Софосбувір
Даклатасвір
Рибавірин
Парацетамол

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Софосбувір

Софосбувір – противірусний засіб прямої дії.

Фармакодинаміка.

Софосбувір — пангенотипний інгібітор РНК-полімерази NS5B вірусу гепатиту С, яка є важливою для реплікації вірусу. Утворює активні метаболіти, які гальмують реплікацію вірусу гепатиту С 1, 2, 3 та 4 генотипів. Має високу стійкість до розвитку толерантності вірусу до

препарату в порівнянні з іншими противірусними препаратами. Має більш високу ефективність у порівнянні з раніше синтезованими противірусними препаратами, а також потребує у 2—4 рази коротшого терміну застосування для ефективної елімінації вірусу гепатиту С.

Фармакокінетика.

Софосбувір швидко всмоктується при пероральному застосуванні, біодоступність препарату складає 92 %. Максимальна концентрація софосбувіру в крові досягається протягом 0,5—2 годин після прийому препарату. Прийом софосбувіру з жирною їжею сповільнює всмоктування препарату, але збільшує об'єм його всмоктування. Софосбувір на 85 % зв'язується з білками плазми крові. Неактивний метаболіт софосбувіру концентрується в печінці, де метаболізується з утворенням активного метаболіту. Виводиться софосбувір із організму переважно (на 80 %) з сечею у вигляді метаболітів, частково виводиться з калом, у незначній кількості виводиться також із повітрям, яке видихається. Період напіввиведення - 24 хвилини (0,4 год.) по основному препарату і 27 годин по основному метаболіту.

Показання в цьому клінічному випадку: Хронічний вірусний гепатит С, асоційований із фазою реплікації вірусу, етіотропне лікування.

Побічні ефекти, які потребують контролю: нудота, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, підвищена втомлюваність, безсоння, дратівливість.

Висновок: препарат призначений правильно.

Даклатасвір

Даклатасвір – синтетичний противірусний препарат.

Фармакодинаміка.

Даклатасвір — синтетичний противірусний препарат, який є похідним бензімідазолу. Механізм дії препарату полягає в інгібуванні білка, який грає важливу роль у реплікації вірусу гепатиту С. Застосування даклатасвіру призводить до зупинки реплікації вірусу гепатиту С. Даклатасвір у комбінації з іншими противірусними препаратами, зокрема з софосбувіром, є ефективним при всіх генотипах вірусу гепатиту С, найбільш ефективним при генотипові 1 (є інгібітором реплікації генотипів 1a і 1b вірусу).

Фармакокінетика.

Даклатасвір швидко всмоктується при пероральному застосуванні, біодоступність препарату складає 67 %. Максимальна концентрація в крові досягається протягом 1—2 годин після прийому препарату. Препарат на 99 % зв'язується з білками плазми крові та концентрується в печінці. Препарат частково метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів. Виводиться даклатасвір із організму переважно з калом у незміненому вигляді, частково виводиться з сечею. Період напіввиведення даклатасвіру

становить 12—15 годин, при печінковій або нирковій недостатності цей час може збільшуватися.

Показання в цьому клінічному випадку: Хронічний вірусний гепатит С, асоційований із фазою реплікації вірусу, 1b генотип вірусу, етіотропне лікування.

Побічні ефекти, які потребують контролю: головний біль, нудота, діарея, швидка втомлюваність, анемія, дратівливість.

Висновок: препарат призначений правильно у комбінації з софосбувіром.

Рибавірин

Рибавірин – противірусний препарат.

Фармакодинаміка.

Рибавірин — синтетичний противірусний препарат з групи нуклеозидних аналогів. Механізм дії препарату полягає в утворенні активного метаболіту — рибамідилу монофосфату, що інгібує фермент вірусів — дегідрогеназу інозинмонофосфату — та гальмує синтез вірусної ДНК та РНК. Рибавірин активний до великої групи як РНК-вмісних вірусів, так і ДНК-вмісних вірусів. Найбільше клінічне значення має активність рибавірину до вірусу гепатиту С.

Фармакокінетика.

Рибавірин швидко всмоктується і розподіляється в організмі як при пероральному, так і при парентеральному застосуванні. Біодоступність при внутрішньовенному застосуванні становить 100 %, при пероральному застосуванні становить 45—65 %, що пов'язано з ефектом першого проходження через печінку. Біодоступність препарату підвищується при вживанні разом із жирною їжею. Максимальна концентрація в крові досягається протягом 1—1,5 години. Найвищі концентрації препарату досягаються в плазмі крові, еритроцитах, дихальних шляхах. Рибавірин погано зв'язується з білками плазми крові. Препарат накопичується в еритроцитах, що відіграють важливу роль у транспортуванні рибавірину до уражених органів. Метаболізується препарат в печінці, частково — з утворенням активних метаболітів. Виводиться переважно нирками у вигляді неактивних метаболітів, частково виводиться з калом. Період напіввиведення з плазми препарату складає ½—2 години, кінцевий період напіввиведення складає 30—60 годин, період напіввиведення з еритроцитів досягає 14 днів.

Показання в цьому клінічному випадку: Хронічний вірусний гепатит С, асоційований із фазою реплікації вірусу, етіотропне лікування.

Побічні ефекти, які потребують контролю: нудота, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, підвищена втомлюваність, безсоння, дратівливість.

Висновок: препарат призначений правильно.

Парацетамол

Парацетамол – нестероїдний протизапальний засіб.

Фармакодинаміка.

Парацетамол – неспецифічний інгібітор циклооксигенази (діє на ЦОГ-1 та ЦОГ-2), знижує синтез простагландинів. В основному впливає на центри болю і терморегуляції. У запалених тканинах клітинні пероксидази нейтралізують вплив парацетамолу на ЦОГ, що пояснює незначний протизапальний ефект.

Фармакокінетика.

Швидко і практично повністю всмоктується в травному тракті. Біодоступність при прийомі внутрішньо – 100%. Максимальна концентрація в плазмі визначається через 30-60 хв після прийому внутрішньо. Добре проникає в тканини. Приблизно 25% введеного парацетамолу зв'язується з білками плазми. До 80% прийнятої дози метаболізується в печінці шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою і сульфатування, лише 3% виділяється із сечею в незміненому вигляді. Період напіввиведення – 2-4 години у здорових добровольців і 8-12 годину хворих із захворюваннями печінки.

Показання в цьому клінічному випадку: підвищення температури тіла.

Побічні ефекти, які потребують контролю: гепатотоксична дія, нудота, біль в епігастрії, алергічні реакції.

Висновок: препарат призначений неправильно.

З урахуванням гепатотоксичності препарат варто відмінити у хворого з патологією печінки.

Задача 9.

Хворий В. 39 років, скаржиться на часті рідкі випорожнення (до 9 разів на добу) з домішками крові та слизу, на біль в животі максимально в лівій здухвинній ділянці, на схуднення на 4-5 кг впродовж року, загальну кволість, серцебиття та задишку впродовж останнього часу, інколи запаморочення. Вважає себе хворим приблизно протягом року, коли поступово почала збільшуватись частота випорожнень. Суттєве погіршення стану – 2-3 тижні тому після стресу та незначного порушення дієти. Раніше обстежувався на предмет кишкових інфекцій, результати аналізів були негативними.

При фізичному обстеженні: зниженого відживлення, тургор шкіри знижений, кон'юнктиви очей бліді; ЧСС 105/хв., АТ-90/60 мм Hg, тони серця чисті ритмічні. Язик яскраво червоного кольору; живіт м'який, болючий по ходу кишечника, максимальна болючість – в лівій здухвинній ділянці (в зоні проєкції сигмоподібної кишки). Випорожнення рідкої консистенції, багато слизу, містять домішки крові.

В загально-клінічному аналізі крові: Нв – 78 г/л, лейкоцити – $9,8 \times 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли – 8%, ШОЕ – 17 мм/год.

При проведенні колоноскопії виявлено значну гіперемію слизової оболонки, судинний малюнок, практично, не визначається; контактна кровоточивість; запальні явища визначаються від прямої кишки до селезінкового кута товстої кишки, тут же відсутня гаустрація. В прямій та сигмоподібній кишці наявні поверхневі неправильної форми виразки, вкриті брудно сірим фібринозним нальотом.

Виставлений основний діагноз: Неспецифічний виразковий коліт, середньої важкості, фаза загострення.

Виставлений супутній діагноз: Хронічна постгеморагічна анемія середнього ступеня важкості.

Призначене лікування:

Месалазин (таблетки та ректальні свічки)
Метилпреднізолон (таблетки)
Лоперамід (таблетки)
Панкреатин (таблетки або капсули)
Заліза сульфат + аскорбінова кислота
(таблетки).

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Месалазин

Протидіарейні, кишкові протизапальні/протимікробні препарати. Аміносаліцилова кислота та подібні засоби.

Фармакодинаміка.

Механізм протизапальної дії невідомий. Результати досліджень *in vitro* свідчать, що певну роль може відігравати інгібування ліпооксигенази.

Було також продемонстровано вплив на концентрацію простагландинів у слизовій оболонці кишечника. Месалазин (5-аміносаліцилова кислота/5-АСК) може також діяти як поглинач радикалів реактивних сполук кисню. Подібно до інших саліцилатів месалазин є інгібітором синтезу простагландинів та володіє протизапальною активністю. Призначають месалазин всередину та ректально.

Фармакокінетика.

Абсорбція месалазину є найвищою у проксимальній частині кишечника і найнижчим – у дистальній його частині. Месалазин метаболізується як досистемно у слизовій оболонці кишечника, так і в печінці у фармакологічно неактивну N-ацетил-5-аміносаліцилову кислоту (N-Ац-5-АСК). Зв'язування месалазину і N-Ац-5-АСК з білками становить відповідно 43 % і 78 %. Месалазин і його метаболіт N-Ац-5-АСК виводяться з фекаліями (основна частина), нирками (варіює між 20 % і 50 %, залежно від типу застосування, фармацевтичної форми і шляху вивільнення месалазину) і з жовчю (незначна частина).

Показання в цьому клінічному випадку: довготривала та підтримувальна терапія НВК.

Доза в цьому клінічному випадку: 2 г на добу розділена на декілька прийомів (2-4).

Побічні ефекти які потребують контролю: алергічні реакції, нудота, діарея, болі в шлунку. Месалазин посилює ефекти кумаринів, метотрексату, фуросеміду, рифампіцину, спіронолактону та ульцерогенну дію глюкокортикостероїдів на слизову оболонку травного тракту.

Висновок: препарат призначено правильно, він є обов'язковим та першочерговим при лікуванні НВК.

Метилпреднізолон

Препарати кортикостероїдів для системного застосування.

Фармакодинаміка.

Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди проникають через клітинні мембрани і утворюють комплекси зі специфічними цитоплазматичними рецепторами, які проникають у клітинне ядро, зв'язуються з ДНК (хроматином), стимулюють

транскрипцію мРНК і подальший синтез протеїнів різних ферментів, чим і пояснюється ефект при системному застосуванні глюкокортикоїдів.

Глюкокортикоїди не тільки проявляють істотний вплив на запальний процес та імунну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему.

Вплив на запальний процес та імунну відповідь:

- зменшення кількості імуноактивних клітин поблизу осередку запалення;
- зменшення вазодилатації;
- стабілізація лізосомальних мембран;
- інгібування фагоцитозу;
- зменшення продукції простагландинів та споріднених сполук.

Вплив на вуглеводний і білковий обмін.

Глюкокортикоїди проявляють катаболічну дію відносно білків.

Амінокислоти, що вивільняються, перетворюються у процесі глюконеогенезу у печінці у глюкозу і глікоген.

Всмоктування глюкози у периферичних тканинах знижується, що може призвести до гіперглікемії і глюкозурії, особливо у хворих, схильних до цукрового діабету.

Вплив на жировий обмін.

Глюкокортикоїди чинять ліполітичну дію, що в першу чергу проявляється на тканинах кінцівок. Глюкокортикоїди також виявляють ліпогенетичну дію, що найбільш виражена у ділянці грудної клітки, шиї та голови, що призводить до перерозподілу жирових відкладень.

Максимальна фармакологічна активність кортикостероїдів виявляється тоді, коли пікові концентрації у плазмі крові вже пройдені, тому вважається, що переважна більшість терапевтичних ефектів препаратів зумовлена у першу чергу модифікацією активності ферментів, а не прямою дією препарату.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика метилпреднізолону є лінійною незалежно від способу застосування.

Метилпреднізолон - це глюкокортикоїд середньої тривалості дії. Його біологічний період напіввиведення становить 12–36 годин. Зв'язування метилпреднізолону з білками плазми крові становить 77%. Абсолютна біодоступність метилпреднізолону у здорових людей після перорального застосування в цілому висока (82-89 %). Після прийому внутрішньо метилпреднізолон швидко всмоктується, і максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно протягом 1,5-2,3 години (залежно від дози). Метилпреднізолон метаболізується переважно у печінці. Середній період напіввиведення метилпреднізолону становить від 1,8 до 5,2 години. Загальний кліренс становить близько 5-6 мл/хв/кг.

Показання в цьому клінічному випадку: довготривала та підтримувальна терапія НВК.

Доза в цьому клінічному випадку: підбирається індивідуально, залежно від ступеня активності, та поступово знижується до підтримувальної дози (4-6 мг). Більша частина добової дози приймається в ранішні години для запобігання розвитку недостатності наднирників.

Побічні ефекти які потребують контролю: стероїдний діабет, ульцерогенна дія на слизову оболонку травного тракту, підвищення АТ, остеопороз, підвищення активності ЦНС, при різкій відміні препарату та використанні в другій половині дня можливий розвиток недостатності наднирників.

Висновок: препарат призначено правильно, він є обов'язковим та першочерговим при лікуванні НВК в поєднанні з месалазином.

Враховуючи ульцерогенний вплив на слизові оболонки травного тракту, доцільно призначити інгібітори протонної помпи.

Лоперамід

Препарат, що пригнічує перистальтику.

Фармакодинаміка.

Лоперамід гідрохлорид зв'язується з опіатними рецепторами кишкової стінки, внаслідок чого пригнічується вивільнення ацетилхоліну та простагландинів, що уповільнює пропульсивну перистальтику кишечника, а також збільшує час проходження кишкового вмісту через травний тракт та здатність стінки кишечника до абсорбції рідини. Лоперамід гідрохлорид підвищує тонус анального сфінктера, знижуючи тим самим нетримання калових мас та позиви до дефекації.

Фармакокінетика.

Більша частина лоперамід, прийнятого внутрішньо, абсорбується з кишечника, але в результаті інтенсивного метаболізму першого проходження системна біодоступність становить приблизно лише 0,3 %.

Володіє високою афінністю відносно стінки кишечника з переважним зв'язуванням з рецепторами поздовжнього шару м'язової оболонки. Зв'язування лоперамід з білками становить 95 %, головним чином з альбуміном. Лоперамід метаболізується в печінці та екскретується з жовчю. Період напіввиведення лоперамід становить приблизно 11 годин з діапазоном 9-14 годин. Екскреція незміненого лоперамід та його метаболітів відбувається в основному з калом.

Показання в цьому клінічному випадку: симптоматичне лікування діареї у пацієнта з НВК.

Доза в цьому клінічному випадку: перший прийом - 4 мг (2 таблетки або капсули) лоперамід, в подальшому - по 2 мг (1 таблетка або капсула) після кожного випорожнення, але не більше 16 мг (8 таблеток або капсул) на добу.

Побічні ефекти які потребують контролю: запор, здуття живота, нудота, кишкова непрохідність, мегаколон та токсичний мегаколон, алергічні реакції.

Висновок: препарат призначено неправильно.

Лоперамід не призначається за наявності крові у випорожненнях та у гостру фазу НВК.

Панкреатин

Поліферментний препарат (ліпаза, протеаза, амілаза).

Фармакодинаміка.

Поліферментний препарат. Панкреатичні ферменти (ліпаза, амілаза та протеаза), які входять до його складу, полегшують перетравлювання жирів, вуглеводів, білків, що сприяє їх повному всмоктуванню у тонкому кишечнику. При захворюваннях підшлункової залози препарат компенсує недостатність її зовнішньо-секреторної функції і сприяє покращенню процесу травлення.

Фармакокінетика.

Оболонка, що покриває таблетки, не розчиняється під дією шлункового соку та захищає ферменти від їх інактивації шлунковим соком. Тільки під дією нейтрального або злегка лужного середовища тонкого кишечнику відбувається розчинення оболонки і вивільнення ферментів.

Показання в цьому клінічному випадку: покращення процесів всмоктування та травлення у пацієнта з НВК.

Побічні ефекти, які потребують контролю: діарея, відчуття дискомфорту в епігастрії, нудота, блювання, метеоризм, зміна характеру випорожнень, кишкова непрохідність, реакції гіперчутливості, тахікардія, відчуття жару, загальна слабкість.

Висновок: препарат призначено правильно.

Заліза сульфат + аскорбінова кислота

Потіанемічний препарат, препарат заліза

Фармакодинаміка.

Заліза сульфат поповнює нестачу заліза в організмі. Як частина протопорфіринової простетичної групи гемоглобіну залізо (II) відіграє важливу роль у зв'язуванні і транспорті кисню та вуглекислого газу. У складі протопорфіринової групи ферментів цитохрому залізо відіграє ключову роль у процесах транспорту електронів. У цих процесах поглинання і вивільнення електронів здійснюється шляхом зворотної трансформації (Fe (II) \longleftrightarrow Fe (III)). Велика кількість заліза може бути також виявлена в молекулах міоглобіну м'язів. Вітамін С підвищує абсорбцію заліза у кишечковому тракті та бере участь у окисно-відновних процесах.

Фармакокінетика.

Залізо всмоктується із дванадцятипалої кишки і проксимальної частини порожньої кишки. Швидкість абсорбції гемзв'язаного заліза становить майже 20 %, тоді як гемнезв'язаного заліза – приблизно 10 %. Для кращого всмоктування залізо повинно знаходитися у формі Fe (II). Соляна кислота в шлунку і вітамін С сприяють всмоктуванню заліза шляхом відновлення Fe (III) у Fe (II). Залізо (Fe (II) – ferro), надходячи в епітеліальні клітини кишечника, окислюється до заліза Fe (III) – ferri і зв'язується з апоферитином. Одна частина апоферитину надходить у кровообіг, інша залишається тимчасово в епітеліальних клітинах кишечника у вигляді феритину, який або надходить у кровообіг через 1–2 дні, або виводиться з фекаліями разом зі злущеним епітелієм. Майже 1/3^г заліза, що надходить у кровообіг, зв'язується з апотрансферином, завдяки чому молекула перетворюється на трансферин. Залізо транспортується до органів-мішеней у вигляді трансферину, який після зв'язування з позаклітинними рецепторами надходить до цитоплазми шляхом ендоцитозу. Тут залізо відокремлюється від трансферину і знову зв'язується з апоферитином. Під впливом апоферитину залізо окиснюється і окиснена форма [Fe (III)] відновлюється до флавопротеїну. Метод виготовлення таблеток, вкритих оболонкою, забезпечує безперервне вивільнення іонів заліза (II). Під час їх проходження через шлунково-кишковий тракт іони заліза (II) протягом 6 годин безперервно вивільняються з пористої матриці. Повільне вивільнення діючої речовини запобігає небезпечно високим концентраціям заліза, завдяки чому можна уникнути подразнення кишкового епітелію.

Показання в цьому клінічному випадку: симптоматичне лікування анемії у пацієнта з НВК.

Побічні ефекти які потребують контролю: нудота, біль в животі, закріп, реакції гіперчутливості, в т. ч. висипання, екзема, свербіж, кропив'янка.

Висновок: препарат призначено неправильно.

Пероральні залізовмісні препарати не призначаються у гостру фазу НВК. Для корекції анемії доцільно призначити препарат заліза для внутрішньовенного введення (суфер – заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу).

Розділ 5. НЕФРОЛОГІЯ

Задача 1.

Хворий Б., 31 рік, скаржиться впродовж 5 днів на загальну слабкість, втрату апетиту, появу набряків під очима, періодичну нудоту, пульсуючий головний біль, погіршення зору, відзначає червоний колір сечі. З анамнезу: гіпертонічну хворобу, ЦД заперечує. Місяць тому лікувався гентаміцином від мікоплазмозу. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, ЧД 21/хв., ЧСС 110/хв., аускультативно акцент II тону над аортою, АТ 165/100 мм рт. ст. Добовий діурез 580 мл за останню добу. На ЕКГ: ритм синусовий правильний, ЧСС 110/хв., ознаки гіперкаліємії, систолічне перевантаження ЛШ.

ЗАК: ер. 3,3 Т/л, гемоглобін 110 г/л, лейк. 12 Г/л.

ЗАС: колір червоний, відносна щільність 1004, рН 5,2, еритроцити вкривають все п/з, лейкоцити 6-8 у п/з. Добова протеїнурія 5 г.

Креатинін плазми 445 мкмоль/л (попереднє визначення 1 міс. тому – 220 мкмоль/л), калій 5,5 ммоль/л, фібриноген В 6 г/л, загальний білок 50 г/л, холестерин 7.4 мкмоль/л.

Біопсія нирки: проліферативний екстракапілярний гломерулонефрит, ураження 55% клубочків у формі “півмісяця”, депозити імунних комплексів. с-ANCA IgA, IgG позитивні.

Виставлений основний діагноз: Гостре пошкодження нирок, стадія І за AKIN (RIFLE-R). Швидкопрогресуючий гломерулонефрит, вторинний. Нефротичний синдром. Вторинна (ренопаренхіматозна) артеріальна гіпертензія, ступінь 2.

Призначене лікування:

Циклоспорин А
Преднізолон
Кандесартан
Спіронолактон

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Циклоспорин А

Імуносупресант. Інгібітори кальциневрину.

Фармакодинаміка.

Пригнічує здатність Т-хелперів продукувати ІЛ-2. Вибірково та зворотно пригнічує клітинну імунну відповідь на ранніх етапах. Також у комплексі з цитофіліном цитоплазми лімфоцитів інгібує кальциневрин - білок-активатор транскрипції ІЛ-2. Не володіє прямою цитостатичною дією.

Фармакокінетика.

Швидко та повністю всмоктується в ШКТ. Стах 1-6 год, біодоступність 20-50%, період напіввиведення 6-20 год. Біотрансформується в печінці, виводиться переважно з жовчю.

Показання в даному клінічному випадку. гломерулонефрит, нефротичний синдром, імуносупресивна терапія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: нефротоксичність, артеріальна гіпертензія, гепатотоксичність, гіперкаліємія, тромбоцитопенія, анемія, затримка рідини організмом, медикаментозна залежність.

Висновок. Препарат призначений неправильно.

Не є препаратом першої лінії при лікуванні гломерулонефриту, враховуючи його нефротоксичність при наявності порушення функції нирок у хворого.

Згідно сучасних рекомендацій варто замінити на циклофосфамід.

Преднізолон

Стероїдний протизапальний засіб. Глюкокортикостероїд системної дії.

Фармакодинаміка.

Протизапальний ефект - пов'язаний з пригніченням фосфоліпази А2 (індукція інгібітора її синтезу - білка ліпомодуліну) - обмеження вивільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран та її метаболітів: лейкотрієнів, простагландинів, тромбоксану А2, а також з пригніченням транскрипції прозапальних генів, гальмування продукції лімфоцитами прозапальних цитокінів, зменшення проникності судинної стінки, стабілізацією мембран лізосом. Імунодепресивний ефект: зменшення утворення плазматичних клітин, а, отже - синтезу імуноглобулінів, реакцій антиген-антитіло; пригнічення комплементу.

Фармакокінетика.

Як і всі ГКС, добре всмоктується з ШКТ. Добре розчинні в жирах. Прийом їжі не впливає на біодоступність (майже 100%). Зв'язування з білками значно менше (60-70%) порівняно з гідрокортизоном (90-95%). Стах 1-2 год. Метаболізується у печінці, нирках, тонкому кишечнику, бронхах. Окислені форми преднізолону глюкуронізуються або сульфатуються. $T_{1/2}$ – 2-4 год. Виводиться нирками в основному у вигляді метаболітів, до 20% у незмінену вигляді.

Показання в даному клінічному випадку: гострий гломерулонефрит.

Побічні ефекти, які потребують контролю: остеопороз, асептичний

некроз голівки стегнової кості, стероїдні виразки в шлунково-кишковому тракті, кровотеча з виразок, перфорація стінок кишечника, синдром Іценко-Кушинга, стероїдний цукровий діабет.

Висновок. Препарат призначений правильно.

Кандесартан

Антагоністи рецепторів ангіотензину II.

Фармакодинаміка.

Кандесартан є антагоністом рецепторів ангіотензину II (АРАII), селективним щодо рецепторів АТІ, зі щільним зв'язуванням та повільним від'єднанням від рецептора. Основні фізіологічні ефекти ангіотензину II, такі як вазоконстрикція, стимуляція секреції альдостерону, регуляція сольового та водного гомеостазу, відбуваються з участю рецепторів типу 1 (АТ1). Антагонізм до рецепторів ангіотензину II (АТ1) призводить до дозозалежного зростання плазмових рівнів реніну, ангіотензину I та ангіотензину II, а також до зменшення плазмової концентрації альдостерону. Кандесартан посилює нирковий кровотік, підвищує швидкість клубочкової фільтрації за рахунок зменшення судинного опору в нирках та фракції фільтрації.

Фармакокінетика.

Кандесартану цилексетил є препаратом-попередником, швидко перетворюється в активну речовину, кандесартан, шляхом ефірного гідролізу під час всмоктування з травного тракту. Абсолютна біодоступність кандесартану становить приблизно 40 %, не зазнає змін під впливом їжі. Стах досягається через 3-4 години. Кандесартан значною мірою зв'язується з білками плазми крові понад – 99 %, виводиться переважно у незміненому вигляді із сечею (66%) та жовчю (34%). Кінцевий період напіввиведення кандесартану становить приблизно 9 годин. Кумуляції препарату після багаторазового прийому немає.

Показання в даному клінічному випадку: гломерулонефрит, вторинна артеріальна гіпертензія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіперкаліємія, інфекції дихальних шляхів, запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія (особливо в разі застосування гемодіалізу).

Висновок. Препарат призначений правильно і є необхідним у лікуванні даного пацієнта.

Спіронолактон (верошпірон)

Калійзберігаючі діуретики, антагоністи альдостерону.

Фармакодинаміка.

Будучи структурним аналогом альдостерону, спіронолактон порушує утворення білкових молекул потенціалнезалежних натрієвих каналів у кінцевих відділах дистальних каналців нефрону. Через це зменшується

реабсорбція натрію, натрійуретичний і діуретичний ефекти. В свою чергу, надходження Na^+ в епітеліоцити зменшується, останні стають гіперполяризованими, і потенціалзалежні калієві канали закриваються, що сприяє зменшенню екскреції калію (калійзберігаючий ефект).

Фармакокінетика.

Спіронолактон швидко і майже повністю (90%) всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Однак, у зв'язку з ефектом першого проходження через печінку біодоступність складає 30%, після прийому їжі може збільшуватися. Активно зв'язується з білками плазми крові (приблизно на 90%). Фармакологічно активними метаболітами спіронолактону є 7-альфа-гіометилспіронолактон і канренон. Період напіввиведення активних метаболітів становить 10-35 год. Метаболіти виводяться в основному нирками, в сечю 20-35% препарату виводиться у незміненому вигляді.

Показання в даному клінічному випадку: артеріальна гіпертензія, набряки, зумовлені нефротичним синдромом.

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіперкаліємія, аритмія, нудота, еректильна дисфункція та гінекомастія у чоловіків, дисменорея, аменорея у жінок фертильного віку.

Висновок: препарат призначений неправильно.

У зв'язку з гіперкаліємією, наявністю критеріїв гострого пошкодження нирок та низьким діуретичним ефектом доцільно замінити на петльовий діуретик (фуросемід).

Задача 2.

Хворий М., 24 роки, скаржиться на загальну слабкість, ниючий біль у попереку обабіч від хребта, біль у ділянці серця, серцебиттям, пульсуючий головний біль, запаморочення, набряклість повік і гомілок. Означені скарги періодично турбують впродовж декількох місяців, погіршення стану відмічає впродовж останнього тижня, пов'язує з нещодавнім переохолодженням на роботі. В анамнезі: в дитинстві хворів на часті ангіни, у 15 років переніс гострий гломерулонефрит. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, температура тіла 37,2°C, АТ 185/110 мм рт. ст., ЧСС 105/хв, ЧД 20/хв, аускультативно - над легенями дихання везикулярне, ослаблене, серцеві тони приглушені, акцент II тону над аортою. Набряки обличчя, гомілок, стоп.

ЕКГ: ритм синусовий правильний, ЧСС 105/хв., високі загострені зубці Т, ознаки гіпертрофії ЛШ.

УЗД нирок: підвищена ехогенність, порушена кірково-медулярна диференціація, в динаміці довжина обох нирок зменшилася на 11 мм за 5 років.

ЗАК: ер. 2,8 Т/л, гемоглобін 98 г/л, лейкоц. 12 Г/л. ЗАС: колір червоний, відносна щільність 1004, рН 4,5, еритроцити вкривають все п/з, лейкоцити 6-8 п/з. Добова протеїнурія 5 г.

Креатинін плазми 285 мкмоль/л, сечовина 14,4 ммоль/л, калій 5,4 ммоль/л, загальний білок 48 г/л, загальний холестерин 7,4 мкмоль/л.

Швидкість клубочкової фільтрації 52 мл/хв/1,73 м² (СКД-ЕРІ).

Нефробіопсія: проліферація клітин мезангію, стиснення капілярних петель.

Виставлений основний діагноз: Хронічна хвороба нирок IIIa. Хронічний гломерулонефрит, тип мембранозно-проліферативний. Нефротичний синдром. Вторинна (ренопаренхіматозна) артеріальна гіпертензія, ступінь 3.

Призначене лікування:

Циклофосфамід
Метилпреднізолон
Амоксицилін
Лозартан
Розувастатин

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу

Відповідь

Циклофосфамід

Імуносупресант. Цитостатик. Азотистий аналог іприту.

Фармакодинаміка.

Алкілюючі властивості дозволяють реагувати з нуклеофільними центрами білкових молекул, порушуючи синтез ДНК, через що порушується життєдіяльність клітин та блокується їх мітотичний поділ. Має імуносупресивну (пригнічує імунну відповідь В-лімфоцитів і їх еволюцію в плазматичні клітини) та протипухлинну дію.

Фармакокінетика.

Добре всмоктується в ШКТ. Біодоступність 75%. $T_{1/2}$ 3-12 год. Біотрансформація в печінці з утворенням активних метаболітів (у т. ч. акролеїну), виводиться нирками.

Показання в даному клінічному випадку: хронічний гломерулонефрит, Нефротичний синдром.

Побічні ефекти, які потребують контролю: мієлосупресія, уротоксичність, кардіотоксичність (включаючи серцеву недостатність), венооклюзійна хвороба печінки та стоматит, інші інфекції.

Висновок: препарат призначений правильно, він є необхідним в даному випадку.

Метилпреднізолон

Стероїдний протизапальний засіб. Глюкокортикоїд системної дії.

Фармакодинаміка. Протизапальний ефект пов'язаний з пригніченням фосфоліпази А2 (індукція інгібітора її синтезу - білка ліпомодуліну) - обмеження вивільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран та її метаболітів: лейкотрієнів, простагландинів, тромбоксану А2, а також з пригніченням транскрипції прозапальних генів, гальмування продукції лімфоцитами прозапальних цитокінів, зменшення проникності судинної стінки, стабілізацією мембран лізосом. Імунодепресивний ефект: зменшення утворення плазматичних клітин, а, отже - синтезу імуноглобулінів, реакцій антиген-антитіло; пригнічення комплементу. Майже не володіє мінералокортикоїдною активністю.

Фармакокінетика.

Як і всі ГКС, добре всмоктується з ШКТ. Добре розчинні в жирах. Прийом їжі не впливає на біодоступність (майже 100%). Зв'язування з білками значно менше (60-70%) порівняно з гідрокортизоном (90-95%). Стах 1-2 год. Біотрансформація в печінці, елімінація метаболітів (17-кетостероїдів) через нирки.

Показання в даному клінічному випадку: хронічний гломерулонефрит.

Побічні ефекти, які потребують контролю: остеопороз, асептичний некроз голівки стегнової кістки, стероїдні виразки в шлунково-кишковому

тракті, кровотеча з виразок, перфорація стінок кишечника, синдром Іценко-Кушинга, стероїдний цукровий діабет.

Висновок: препарат призначений правильно.

Амоксицилін

Бета-лактамний антибіотик. Пеніцилін широкого спектра дії.

Фармакодинаміка.

Амоксицилін є напівсинтетичним пеніциліном (бета-лактамним антибіотиком), який інгібує пеніцилінзв'язуючі білки у процесі біосинтетичного метаболізму бактеріального пептидоглікану, що є невід'ємним структурним компонентом клітинної стінки бактерій. Інгібування синтезу пептидоглікану призводить до послаблення клітинної стінки, наслідком чого є лізис і загибель клітин (бактеріцидна дія).

Фармакокінетика.

Після перорального прийому амоксицилін всмоктується у тонкому кишечнику швидко і практично повністю (85–90%). Прийом їжі не впливає на абсорбцію препарату. Стах активної речовини у плазмі крові досягається через 1–2 год. Близько 20% амоксициліну зв'язується з білками плазми крові. Амоксицилін проникає у слизові оболонки, кісткову тканину та внутрішньочеревну рідину, харкотиння у терапевтично ефективних концентраціях. Виділяється переважно нирками.

Показання в цьому клінічному випадку: інфекційне запальне захворювання нирок.

Побічні ефекти, які потребують контролю: суперінфекція, антибіотикасоційована діарея, нудота, блювання, алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілаксія.

Висновок: препарат призначений неправильно, потребує відміни.

В даному випадку відсутній бактеріальний генез захворювання.

Лозартан

Антагоніст (блокатор) рецепторів ангіотензину II

Фармакодинаміка.

Лозартан селективно зв'язується з рецептором AT1, блокуючи його, внаслідок чого знижується вазоконстрикція і вивільнення альдостерону. Лозартан блокує усі фізіологічно вагомні впливи ангіотензину II. Володіє нефропротективним ефектом, який полягає у зниженні внутрішньо-клубочкової гіпертензії, збільшення ШКФ, натрійурезу, зниження протеїнурії, мікроальбумінурії, креатиніну та сечовини в крові, проліферації мезангіальних клітин та активності прозапальних цитокінів у нирковій тканині. Володіє гіпотензивним, кардіо-, нейро- та вазопротекторним ефектом.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому лозартан добре всмоктується і підлягає метаболізму першого проходження з формуванням активного метаболіту.

Системна біодоступність таблеток лозартану становить приблизно 33%. Максимальні концентрації лозартану та його активного метаболіту досягаються відповідно через 1 годину і 3-4 години. Понад 99% лозартану т зв'язуються з альбуміном. $T_{1/2}$ 6-9 год. Елімінація 35% з сечею і 65% з жовчю.

Показання в даному клінічному випадку: хронічна хвороба нирок, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність.

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіперкаліємія, гіпотензія, анемія, тромбоцитопенія, гепатотоксичність, алергічні реакції.

Висновок: препарат призначений правильно, є одним з основних у лікуванні ХХН.

Розувастатин

Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины).

Фармакодинаміка.

Гіполіпідемічна дія: гальмує перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А у мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка: орган-мішень для зменшення рівня холестерину. Збільшує кількість рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, та пригнічує печінковий синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності, таким чином зменшуючи загальну кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ. Знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів і підвищує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Плейотропна дія: поліпшує ендотеліальну функцію, знижує агрегацію тромбоцитів, володіє протизапальною дією.

Фармакокінетика.

Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність - приблизно 20 %. Розувастатин значною мірою захоплюється печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Близько 90 % розувастатину зв'язується з альбуміном. Розувастатин зазнає незначного метаболізму (приблизно 10 %). Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незмінену стані з жовчю, а решта виводиться із сечею. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози.

Показання в даному клінічному випадку: гіперхолестеринемія, хронічна хвороба нирок з нефротичним синдромом.

Побічні ефекти, які потребують контролю: міалгія, полінейропатія, закрепи, диспепсія, гепатотоксичність, алергічні реакції.

Висновок: препарат призначений правильно.

Задача 3.

Хвора Р., 33 років скаржиться на появу болю справа в поперековій ділянці, нездужання, підвищення температури тіла до $37,9^{\circ}\text{C}$, часте сечовипускання. З анамнезу: вищезгадані скарги з'явилися два дні тому, після переохолодження. Об'єктивно: шкірні покриви вологі, чисті, температура $37,8^{\circ}\text{C}$. ЧДД 16/хв., везикулярне дихання, ЧСС 90/хв., АТ 120/90 мм рт. ст., печінка не збільшена, набряків немає. Позитивний симптом Пастернацького справа.

ЗАК: Ер. $3,9 \cdot 10^{12}$ / л, Нь 135 г/л, К.п. 1,03, Л. $18 \cdot 10^9$ /л, е. – 2%, б – 0%, п. – 12%, с. – 61%, л. – 20%, м. – 5%; ШОЕ – 23 мм/год.

У біохімічному аналізі крові: СРБ - 20 мг/л. Креатинін крові - 100 мкмоль/л.

ЗАС: мутна, 1018, Е – 1-2 в п/з, Л – 30-40 в п/з, Ц – 40-45 в п/з, бактерії $3 \cdot 10^8$ КУО/мл, білок, цукор, кетонів тіла не виявлено.

Виставлений основний діагноз: Гостра хвороба нирок 0 ст.: Неускладнений правобічний пієлонефрит, активність II ст.

Призначене лікування:

Левофлоксацин

Гентамицин

Фурадонін

Канефрон Н

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу)

Відповідь

Левофлоксацин

Левофлоксацин належить до антибактеріальних засобів групи хінолонів, фторхінолони III покоління.

Фармакодинаміка.

Механізм дії: діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомеразу IV, бактеріцидна дія. Ступінь бактеріальної активності залежить від співвідношення максимальної концентрації у крові та мінімальної інгібуючої концентрації. Стійкість до левофлоксацину розвивається поетапно завдяки мутації сайту-мішені в топоізомеразах II типу, ДНК-гірази і топоізомеразі IV. Спостерігається перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

Фармакокінетика.

Прийнятий перорально, швидко та майже повністю всмоктується, Максимальна концентрація у крові досягається через 1–2 години після прийому. Абсолютна біодоступність - 99–100 %. Приблизно 30–40 % зв'язується з білками сироватки. Виведення здійснюється, в основному, нирками (понад 85 % введеної дози).

Показання в цьому клінічному випадку - гострий пієлонефрит.

Побічні ефекти, які потребують контролю: симптоми з боку ЦНС (сплутаність свідомості, запаморочення, судомні напади); подовження інтервалу QT; реакції з боку шлунково-кишкового тракту (нудота та ерозії слизових оболонок), ушкодження сухожилів.

Висновок: препарат призначений правильно.

Гентаміцин

Гентаміцин належить до антибактеріальних засобів для системного застосування. Аміноглікозиди з широким спектром дії.

Фармакодинаміка.

Механізм дії пов'язаний з інгібуванням рибосомальних субодиноць. Бактерицидна дія відносно різних видів грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

Фармакокінетика.

Максимальна концентрація у крові через 0,5-2 години після в/м, в/в введення. Період напіввиведення – 2,5 години і підвищується при порушенні видільної функції нирок. Зв'язування з білками плазми - 20-30 %. Погано проходить через гематоенцефалічний бар'єр, проникає через плаценту. Не метаболізується в організмі, виводиться у незміненому вигляді з сечею.

Показання в цьому клінічному випадку: не показаний, враховуючи обмежену терапевтичну широту. Препарат слід застосовувати у тих випадках, коли мікроорганізми резистентні до більш безпечних антибіотиків або при ускладненій урогенітальній інфекції.

Побічні ефекти, які можна очікувати при передозуванні: запаморочення, нудота, блювання, нефротоксичність та ототоксичність, блокада нервово-м'язової провідності (зупинка дихання).

Висновок: препарат призначений неправильно, потребує відміни.

Препарат не показаний хворій з гострим пієлонефритом, тому що не є препаратом першої лінії лікування в даному випадку та має нефротоксичну дію.

Фурадонін (діюча речовина нітрофурантоїн)

Фурадонін належить до антибактеріальних засобів, уросептиків, похідних нітрофурану.

Фармакодинаміка.

Протимікробні властивості зумовлені здатністю нітрофурантоїну впливати на різні ферментні системи мікроорганізмів. Нітрофурантоїн, завдяки створенню високої концентрації у сечі, особливо ефективний при лікуванні захворювань сечовивідних шляхів. Має бактеріостатичну дію (препарат бактерицидний при високих концентраціях). Спектр антибактеріальної активності включає більшість мікроорганізмів, що спричиняють інфекції сечовивідних шляхів. Стійкість бактерій до нітрофурантоїну спостерігається не часто.

Фармакокінетика.

Добре всмоктується у ШКТ. Біодоступність 50 % (їжа збільшує біодоступність). Зв'язування з білками крові - 60–95 %. Частково метаболізується у печінці. 30–50 % дози швидко виводиться з сечею у незміненому вигляді, що пояснює бактеріостатичну і бактерицидну дію препарату при інфекціях сечовивідних шляхів. Період напіввиведення – 0,5–1 година. Висока концентрація препарату у сечі утримується до 12 годин. Максимальна концентрація у крові через 30 хвилин. При анурії або нирковій недостатності з кліренсом креатиніну нижче 45 мл/хв антибактеріальна концентрація нітрофурантоїну в сечі не досягається, але зростає частота появи побічних ефектів.

Показання в цьому клінічному випадку: бактеріальна інфекція сечовивідних шляхів (пієлонефрит).

Побічні ефекти, які можуть виникати при передозуванні препарату: нудота, блювання, головний біль, запаморочення.

Висновок: препарат із групи похідних нітрофурану призначений правильно.

Канефрон Н (діюча речовина трава золототисячника, корень любистка, листя розмарину)

Канефрон Н належить до фітопрепаратів, які використовуються в урологічній практиці.

Фармакодинаміка.

Компоненти проявляють протизапальну, антиоксидантну, спазмолітичну та знеболюючу дії. Також має антибактеріальний і діуретичний ефекти, які зумовлені речовинами, що містяться у рослинних компонентах препарату.

Показання в цьому клінічному випадку: для комплексного лікування запальних захворювань сечовидільної системи.

Побічні ефекти, які можуть виникати при передозуванні препарату: невідомі

Висновок: препарат із групи фітопрепаратів призначений правильно, добре поєднується з основним лікуванням.

Розділ 6. ГЕМАТОЛОГІЯ

Задача 1.

Хворий 2 тижні після виразкової кровотечі ШКТ звернувся зі скаргами на слабкість, задишку при незначному фізичному навантаженні, бажання їсти крейду. Об'єктивно: блідий, трофічні зміни шкіри, ЧД 20 /хв., ЧСС 90/хв., АТ 100/60 мм рт. ст., при пальпації живіт неболючий.

ЗАК: Нь – 90 г/л, ер. – $3,6 \cdot 10^{12}$ /л, КП – 0,75, ретик. – 2 %.

Біохімія крові: залізо – 5,6 мкмоль/л (9 - 30, 4 мкмоль/л), феритин 19 нг/мл (22 - 322 нг/мл), трансферин 2 г/л (2,15 - 3,6 г/л), Фолієва кислота 12.1 нг/мл ($> 5,38$ нг/мл), ціанокобаламін (Віт. В₁₂) 310.0 пг/мл (187 - 883 пг/мл).

ФГДС: хронічна виразка 0,3×0,5 см на передній стінці цибулини ДПК; та, що рубцюється (червоного рубця — до 4–6 тижнів), слизова оболонка навколо дещо гіперемійована, набрякла.

Виставлений основний діагноз: Виразкова хвороба ДПК, виразка цибулини ДПК на передній стінці 0,3×0,5 см, Н. рупорі не асоційована, в стадії ремісії, стан після виразкової кровотечі.

Ускладнення: постгеморагічна залізодефіцитна анемія, легкого ступеня важкості.

Призначене лікування:

Езомепразол
Фамотидин
Тардиферон
Ціанокобаламін

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Езомепразол

Засіб для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи.

Фармакодинаміка.

Езомепразол є S-ізомером омепразолу, що пригнічує секрецію кислоти шлункового соку завдяки специфічному інгібуванню кислотної помпи парієтальних клітин. Він легко проникає у парієтальні клітини слизової оболонки шлунка, концентрується у них і активується при кислому

значенні рН, пригнічує H^+ , K^+ -АТФ-азу секреторної мембрани паріетальних клітин (протонний насос), припиняючи вихід іонів водню у порожнину шлунка та блокує кінцеву стадію секреції соляної кислоти. Дозозалежно зменшує рівень базальної та стимульованої секреції, загальний об'єм шлункової секреції і виділення пепсину. Ефективно пригнічує як нічну, так і денну продукцію соляної кислоти.

Виявляє бактерицидний ефект на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), зменшує імовірність розвитку кровотечі з травного тракту.

Фармакокінетика.

Препарат швидко всмоктується, на 97 % зв'язується з білками плазми крові, повністю метаболізується системою цитохрому P450. Період напіввиведення препарату із плазми крові ($t_{1/2}$) становить приблизно 1,3 години при повторному застосуванні 1 раз на добу. Езомепразол повністю виводиться із плазми крові між прийомами, і тенденції до його накопичення в організмі при застосуванні 1 раз на добу не спостерігається.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування виразкової хвороби цибулини ДПК.

Побічні ефекти, які потребують контролю: шлунково-кишкові інфекції, дефіцит ціанокобаламіну, біль у животі, діарея та нудота, гіпомагніємія, спонтанні переломи кісток при тривалому застосуванні.

Висновок: препарат призначений правильно.

Фамотидин

Засіб для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Антагоніст H_2 -гістамінових рецепторів.

Фармакодинаміка.

Фамотидин — селективний антагоніст H_2 -гістамінових рецепторів III покоління. Механізм дії зумовлений конкурентним інгібуванням H_2 -гістамінових рецепторів стінки шлунка, внаслідок чого знижується секреція шлункового соку (його об'єм). Пригнічує базальне і стимульоване продукування соляної кислоти та підвищує рН шлункового соку. Одночасно знижує активність пепсину. Посилює захисні механізми слизової оболонки шлунка за рахунок збільшення утворення шлункового слизу і вмісту у ньому глікопротеїнів, сприяє загоєнню її ушкоджень (у т. ч. рубцюванню стресових виразок).

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо фамотидин швидко всмоктується у травному тракті; одночасний прийом їжі не впливає на всмоктування. Стах у плазмі крові досягається через 1–3 години. Зв'язок з білками крові становить 15–20%. Відносна біодоступність фамотидину становить 40–45%. Стан наповнення шлунка не впливає на біодоступність. Час напіввиведення з плазми становить 2,3–3,5 години, метаболізується в печінці, виводиться з сечею.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування виразкової хвороби цибулини ДПК.

Побічні ефекти, які потребують контролю: алергічні реакції, агранулоцитоз, панцитопенія, сухість у роті, нудота, блювання, запаморочення, судоми, аритмії, іртеріальна гіпотензія, гарячка.

Висновок: препарат призначений неправильно.

В стадії ремісії нема необхідності застосовувати даний препарат разом з інгібітором протонної помпи (езомепразол), який вже призначено.

Тардиферон

Антианемічні засоби. Препарати заліза, різні комбінації. Сульфат заліза.

Фармакодинаміка.

Тардиферон належить до комплексних препаратів заліза пролонгованої дії. Містить двовалентний іон заліза, застосування якого поповнює дефіцит заліза в організмі та стимулює гемопоез. Препарат поповнює дефіцит заліза в організмі, необхідного для синтезу гемоглобіну.

Фармакокінетика.

Абсорбція відбувається у дванадцятипалій кишці та проксимальному відділі тонкої кишки. Комбінація заліза сульфату і допоміжних речовин сприяє безперервному та поступовому вивільненню заліза. Абсорбція зростає при зменшенні запасів заліза і зменшується при їх збільшенні. Поступове вивільнення заліза сприяє кращому всмоктуванню протягом тривалого часу.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування залізодефіцитної анемії легкого ступеня важкості, замісна терапія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: нудота, біль в животі, закріп, реакції гіперчутливості, в т. ч. висипання, екзема, свербіж, кропив'янка.

Висновок: препарат призначений правильно.

Ціанокобаламін

Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін та його аналоги). Ціанокобаламін.

Фармакодинаміка.

Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін) проявляє метаболічну, гемопоетичну дію. В організмі (переважно в печінці) перетворюється в коферментну форму – аденозилкобаламін, або кобамамід, що є активною формою вітаміну В₁₂. Кобамамід входить до складу численних ферментів, у тому числі до складу редуктази, що відновлює фолієву кислоту в тетрагідрофолієву. Має високу біологічну активність. Кобамамід необхідний для утворення дезоксирибози та ДНК, креатину, метіоніну – донора метильних груп, у синтезі ліпотропного фактора – холіну, для

перетворення метилмалонової кислоти в бурштинову, що входить до складу мієліну, для утилізації пропіонової кислоти. Кобамамід необхідний для нормального кровотворення, тому що сприяє дозріванню еритроцитів. Бере участь у синтезі та накопиченні в еритроцитах сполук, що містять сульфгідрильні групи, що збільшує їхню толерантність до гемолізу. Активує систему згортання крові, у високих дозах спричиняє підвищення тромбопластичної активності та активності протромбіну. Знижує рівень холестерину в крові. Позитивно впливає на функцію печінки та нервової системи. Підвищує здатність тканин до регенерації.

Фармакокінетика.

При парентеральному застосуванні вітамін В₁₂ швидко надходить у системний кровотік. У крові зв'язується із транскобаламінами I і II, які транспортують його в тканини. Депонується переважно в печінці. Зв'язок з білками плазми – 90 %. Час досягнення максимальної концентрації (Т_{Сmax}) після підшкірного або внутрішньом'язового введення становить близько 1 години. З печінки виводиться з жовчю в кишечник і знову всмоктується в кров. Період напіввиведення (Т_{1/2}) з печінки – 500 днів. Виводиться при нормальній функції нирок – 7–10 % нирками, близько 50 % – з каловими масами; при зниженій функції нирок – 0–7 % нирками, 70–100 % – з каловими масами. Проникає крізь плацентарний бар'єр.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування анемії, замісна терапія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: діарея, головний біль, запаморочення, нервове збудження, сонливість, м'язовий параліч, втрата свідомості.

Висновок: препарат призначений неправильно, потребує відміни.

В даному клінічному випадку нема необхідності в призначенні даного препарату.

Задача 2.

Жінка 60 років протягом останнього року стала відзначати слабкість, запаморочення, швидку втомлюваність, відрижку тухлим, проноси. Останнім часом – задишка, парестезії. Об'єктивно: шкіра та слизові оболонки бліді з іктеричним відтінком. ЧД – 22/хв., ЧСС – 93/хв., АТ 110/70 мм рт. ст. Сосочки язика згладжені. При пальпації в епігастральній області визначається легка болючість. Печінка, селезінка не збільшені.

ЗАК: Нь – 70 г/л, ер. – $1,7 \cdot 10^{12}$ /л, КП – 1,2, макроцити.

Біохімія крові: залізо – 15 мкмоль/л (9 - 30,4 мкмоль/л), феритин 53 нг/мл (22 - 322 нг/мл), трансферин 2,17 г/л (2,15 - 3,6 г/л), фолієва кислота 12.1 нг/мл (нг/мл > 5,38), ціанокобаламін (Віт. В₁₂) 134 пг/мл (187 - 883 пг/мл).

ФГДС: блідість слизової оболонки тіла шлунка, її витонченість і згладженість складок у тілі та антральному відділі, плямиста гіперемія, підвищена уразливість слизової оболонки.

рН метрія – тотальна гіпоацидність. Тест на *H. pylori* – негативний.

Виставлений основний діагноз: Хронічний аутоімунний гастрит з вираженою атрофією фундального відділу, активність I ступеня з різко вираженою секреторною недостатністю, фаза ремісії.

Ускладнення: В₁₂ дефіцитна анемія, середнього ступеня важкості.

Призначене лікування:

Ціанокобаламін
Фолієва кислота
Тардиферон
Панкреатин

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Ціанокобаламін

Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін та його аналоги). Ціанокобаламін.

Фармакодинаміка.

Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін) проявляє метаболічну, гемопоетичну дію. В організмі (переважно в печінці) перетворюється в коферментну форму – аденозилкобаламін, або кобамамід, що є активною формою вітаміну В₁₂. Кобамамід входить до складу численних ферментів, у тому

числі до складу редуктази, що відновлює фолієву кислоту в тетрагідрофолієву. Має високу біологічну активність. Кобамамід необхідний для утворення дезоксирибози та ДНК, креатину, метіоніну – донора метильних груп, у синтезі ліпотропного фактора – холіну, для перетворення метилмалонової кислоти в бурштинову, що входить до складу мієліну, для утилізації пропіонової кислоти. Кобамамід необхідний для нормального кровотворення, тому що сприяє дозріванню еритроцитів. Бере участь у синтезі та накопиченні в еритроцитах сполук, що містять сульфгідрильні групи, що збільшує їхню толерантність до гемолізу. Активує систему згортання крові, у високих дозах спричиняє підвищення тромбoplastичної активності та активності протромбіну. Знижує рівень холестерину в крові. Позитивно впливає на функцію печінки та нервової системи. Підвищує здатність тканин до регенерації.

Фармакокінетика.

При парентеральному застосуванні вітамін В₁₂ швидко надходить у системний кровотік. У крові зв'язується із транскобаламінами I і II, які транспортують його в тканини. Депонується переважно в печінці. Зв'язок з білками плазми – 90 %. Час досягнення максимальної концентрації (Т_{Сmax}) після підшкірного або внутрішньом'язового введення становить близько 1 години. З печінки виводиться з жовчю в кишечник і знову всмоктується в кров. Період напіввиведення (Т_{1/2}) з печінки – 500 днів. Виводиться при нормальній функції нирок – 7–10 % нирками, близько 50 % – з каловими масами; при зниженій функції нирок – 0–7 % нирками, 70–100 % – з каловими масами. Проникає крізь плацентарний бар'єр.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування анемії, замісна терапія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: діарея, головний біль, запаморочення, нервові збудження, сонливість, м'язовий параліч, втрата свідомості.

Висновок: препарат призначений правильно, патогенетичне лікування, замісна терапія.

Фолієва кислота

Фармакодинаміка.

Після прийому лікарського засобу фолієва кислота відновлюється до тетрагідрофолієвої кислоти, яка є коферментом, що бере участь у різних процесах метаболізму. Фолієва кислота необхідна для нормального визрівання мегалобластів та утворення нормобластів. Стимулює еритропоез, бере участь у синтезі амінокислот (у тому числі метіоніну, серину, гліцину і гістадину), нуклеїнових кислот, пуринів, піримідинів, бере участь в обміні холіну.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому фолієва кислота добре і повністю всмоктується з травного тракту переважно у верхньому відділі дванадцятипалої кишки. Майже повністю зв'язується з білками плазми крові. Зазнає активації в печінці під дією ферменту дигідрофолат редуктази, перетворюючись у тетрагідрофолієву кислоту. Стах у крові досягається через 30–60 хв. У печінці зберігається приблизно 50 % загального запасу фолієвої кислоти. Близько 70 % зв'язується з білками плазми крові. Виводиться із сечею.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування анемії, замісна терапія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: норексія, нудота, блювання, здуття живота, метеоризм, відчуття гіркоти, алергічні реакції.

Висновок: препарат призначений неправильно, потребує відміни.

В цьому клінічному випадку нема необхідності в призначенні даного препарату.

Тардиферон

Антианемічні засоби. Препарати заліза, різні комбінації. Сульфат заліза.

Фармакодинаміка.

Тардиферон належить до комплексних препаратів заліза пролонгованої дії. Містить двовалентний іон заліза, застосування якого поповнює дефіцит заліза в організмі та стимулює гемопоез. Препарат поповнює дефіцит заліза в організмі, необхідного для синтезу гемоглобіну.

Фармакокінетика.

Абсорбція відбувається у дванадцятипалій кишці та проксимальному відділі тонкої кишки. Комбінація заліза сульфату і допоміжних речовин сприяє безперервному та поступовому вивільненню заліза. Абсорбція зростає при зменшенні запасів заліза і зменшується при їх збільшенні. Поступове вивільнення заліза сприяє кращому всмоктуванню протягом тривалого часу.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування залізодефіцитної анемії легкого ступеня важкості, замісна терапія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: нудота, біль в животі, закрепи, реакції гіперчутливості, в т. ч. висипання, екзема, свербіж, кропив'янка.

Висновок: препарат призначений неправильно, потребує відміни.

В цьому клінічному випадку нема необхідності в призначенні даного препарату (відсутність залізодефіциту).

Панкреатин

Засоби, що покращують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати.

Фармакодинаміка.

Панкреатичні ферменти, що входять до складу препарату: ліпаза, а-амілаза, трипсин, хімотрипсин — полегшують процес перетравлювання білків, вуглеводів і жирів їжі, сприяючи повнішому всмоктуванню харчових речовин у тонкому кишечнику.

Фармакокінетика.

Завдяки кислотостійкому покриттю ферменти не інактивуються під дією соляної кислоти шлунка. Розчинення оболонки та вивільнення ферментів починається у дванадцятипалій кишці. Ферменти слабо всмоктуються у травному тракті, діють у просвіті кишечнику.

Показання в цьому клінічному випадку: корекція порушень при зовнішньо-секреторній недостатності підшлункової залози, яка пов'язана з гіпоацидним станом.

Побічні ефекти, які потребують контролю: діарея, відчуття дискомфорту в епігастрії, нудота, блювання, метеоризм, зміна характеру випорожнень, кишкова непрохідність, реакції гіперчутливості, тахікардія, відчуття жару, загальна слабкість.

Висновок: препарат призначений правильно.

Задача 3.

Хворий З., 20 років, студент, самостійно звернувся у приймальне відділення клінічної лікарні зі скаргами на сильну носову кровотечу. Раніше нічим не хворів, три тижні тому отримав профілактичне щеплення. Об'єктивно: шкірні покриви дещо бліді, поодинокі точкові крововиливи на гомілкях, синці до 2 см на стегнах, руках і тулубі.

Клінічний аналіз крові: ер. – 2.85 Т/л, Нв – 78 г/л, КП – 0.82, лейк. – 6.8 Г/л, еоз. – 1% , пал. – 7%, сегм. – 46%, лімф. – 44%, моноц. – 2%, тромб. – 12 Г/л. ШЗЕ – 38 мм/год.

За даними аспіраційної біопсії кісткового мозку: нормоклітинний КМ, розширення мегакаріоцитарного паростка без ознак дисплазії.

Виставлений основний діагноз: Гостра імунна тромбоцитопенічна пурпура, геморагічний синдром.

Ускладнення: Гостра постгеморагічна анемія середнього ступеня важкості.

Призначене лікування:

Метилпреднізолон (Солу-медрол)
Циклоспорин А
Пантопразол
Панангін
Сорбіфер Дурулес

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Метилпреднізолон (Солу-медрол)

Системні глюкокортикоїди. Гормони кори наднирників і їх синтетичні аналоги.

Фармакодинаміка.

Метилпреднізолон – це потужний протизапальний стероїд. Він має більш виражену протизапальну активність і меншу схильність до затримки натрію та води, ніж преднізолон. Відносна активність метилпреднізолону та гідрокортизону становить щонайменше чотири до одного.

Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди проникають через клітинні мембрани і утворюють комплекси зі специфічними цитоплазматичними рецепторами, які

проникають у клітинне ядро, зв'язуються з ДНК (хроматином), стимулюють транскрипцію мРНК і подальший синтез протеїнів різних ферментів, чим і пояснюється ефект при системному застосуванні глюкокортикоїдів. Саме на протизапальній, **імуносупресивній** та протиалергічній активності глюкокортикоїдів ґрунтується їх застосування у терапевтичній практиці. Завдяки цим властивостям досягаються такі результати:

- зменшення кількості імуноактивних клітин поблизу осередку запалення;
- зменшення імунореактивності;
- зменшення вазодилатації;
- стабілізація лізосомальних мембран;
- гальмування фагоцитозу;
- зменшення продукції простагландинів і споріднених сполук.

Фармакокінетика.

Абсолютна біодоступність метилпреднізолону у здорових людей після перорального застосування в цілому висока (82-89 %).

Після прийому внутрішньо метилпреднізолон швидко всмоктується і максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно протягом 1,5-2,3 години. Метилпреднізолон широко розподіляється у тканинах, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і проникає у грудне молоко. Зв'язування метилпреднізолону з білками плазми крові у людей становить приблизно 77 %. Метилпреднізолон метаболізується переважно у печінці до неактивних метаболітів з участю ізоферменту СYP3A4. Середній період напіввиведення метилпреднізолону становить від 1,8 до 5,2 години. Загальний кліренс становить близько 5-6 мл/хв/кг.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування гострої імунної тромбоцитопенічної пурпури.

Побічні ефекти, які потребують контролю з боку:

- водного і електролітного балансу (затримка натрію, застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, затримка рідини, втрата калію та гіпокаліємічний алкалоз);
- опорно-рухової системи (стероїдна міопатія, м'язова слабкість, остеопороз, патологічні переломи, компресійні переломи хребта, асептичний некроз і розриви сухожиль, особливо ахіллового сухожилля);
- шлунково-кишкового тракту (пептичні виразки з можливою перфорацією і кровотечею, шлункова кровотеча, панкреатит, езофагіт, перфорація кишки);
- шкіри (погіршується загоювання ран, можливі петехії та екхімози, шкіра стає тонкою і чутливою);
- метаболічних порушень (негативний азотистий баланс, обумовлений катаболізмом білків);
- неврологічних ефектів (підвищення внутрішньо черепного тиску, психічні розлади і судоми);

- ендокринної системи (порушення менструального циклу, розвиток кушингоїдного синдрому, пригнічення функції гіпоталамо-надниркової осі, зниження толерантності до глюкози, підвищення потреби в інсуліні або в пероральних цукрознижувальних препаратах у хворих на цукровий діабет);
- очей (задня субкапсулярна катаракта, підвищення внутрішньо очного тиску і екзофтальм);
- імунної системи (активізуються латентні інфекції, виникнення захворювань, викликаних умовно-патогенними збудниками, реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, а також пригнічення реакцій при проведенні шкірних проб).

Висновок: препарат призначений правильно.

Циклоспорин А

Імуносупресанти. Інгібітори кальциневрину.

Фармакокінетика.

Циклоспорин пригнічує розвиток клітинно-опосередкованих реакцій, включаючи імунітет відносно алотрансплантата, шкірну чутливість уповільненого типу, алергічний енцефаломієліт, артрит, реакцію «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ) та залежне від Т-лімфоцитів утворення антитіл. Циклоспорин блокує лімфоцити у стані спокою у фазі G0 або на ранній G1 фазі клітинного циклу, інгібує антигензалежне вивільнення лімфокінів активованими Т-лімфоцитами і пригнічує на клітинному рівні продукування та вивільнення лімфокінів, у тому числі інтерлейкіну 2 (фактора росту Т-клітин, TCGF).

Він не спричиняє порушень гемопоезу та не впливає на функцію фагоцитів, на відміну від цитостатиків. Таким чином, пацієнти, які приймають циклоспорин після трансплантації, менш схильні до інфекційних захворювань, ніж ті, хто приймає інші імуносупресивні препарати.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому препарату пікова концентрація циклоспорину у крові досягається через 1–2 години.

У крові 33–47 % препарату знаходиться у плазмі крові, 4–9 % – у лімфоцитах, 5–12 % – у гранулоцитах та 41–58 % – в еритроцитах. У плазмі крові приблизно 90 % циклоспорину зв'язується з білками, переважно з ліпопротеїдами.

Циклоспорин активно біотрансформується з утворенням приблизно 15 метаболітів. Біотрансформація загалом відбувається у печінці під дією цитохрому P450 3A4 (CYP3A4). Виводиться препарат переважно з жовчю, і тільки 6 % прийнятої внутрішньо дози екскретується з сечею, з них 0,1 % дози виводиться із сечею у вигляді незміненого препарату.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування гострої імунної тромбоцитопенічної пурпури.

Побічні ефекти, які потребують контролю: ризик вторинних інфекцій, ризик розвитку лімфом або лімфопроліферативних розладів та інших злоякісних новоутворень, порушення функції нирок, тремор, гірсутизм, артеріальна гіпертензія, діарея, анорексія, лейкопенія, полінейропатія.

Висновок: препарат призначений неправильно.

Циклоспорин А належить до препаратів «другої лінії» лікування гострої імунної тромбоцитопенії, тому його призначення в даній клінічній ситуації недоречне.

Пантопразол

Засіб для лікування кислотозалежних захворювань, інгібітор протонної помпи.

Фармакодинаміка.

Пригнічення як базальної, так і стимульованої їжею секреції шлункової кислоти шляхом специфічного інгібування ферменту H^+/K^+ -АТФ-ази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунку (протонний насос), що призводить до блокування перенесення іонів водню із парієтальних клітин у порожнину шлунку та гальмування кінцевого етапу секреції соляної кислоти.

Пероральний прийом пантопразолу спричиняє антисекреторний ефект через 1 годину і досягає максимуму через 2-2,5 години. Після завершення прийому пантопразолу секреторна активність нормалізується протягом 2-3 днів. У відповідь на зниження секреції HCl підвищується рівень сироваткового гастрину.

Фармакокінетика.

Пантопразол всмоктується швидко, а максимальні концентрації в плазмі досягаються вже після однократного перорального прийому дози 40 мг у середньому через 2,5 години. Абсолютна біодоступність становить близько 77 %. Одночасний прийом їжі не впливає на AUC (площа під кривою «концентрація-час») або максимальну концентрацію в сироватці крові, а відповідно, і на біодоступність. Зв'язування пантопразолу з білками сироватки крові становить близько 98 %. Метаболізується майже виключно у печінці. Основним метаболічним шляхом є деметилювання за допомогою CYP2C19 з подальшою сульфатною кон'югацією; до інших метаболічних шляхів належить окиснення за допомогою CYP3A4. Кінцевий період напіввиведення – близько 1 години, а кліренс – 0,1 л/год/кг. Було відзначено декілька випадків затримки виведення. Внаслідок специфічного зв'язування пантопразолу з протонними помпами парієтальних клітин період напіввиведення не корелює з набагато довшою тривалістю дії (інгібування

секреції кислоти). Основна частина метаболітів пантопразолу виводиться із сечею (близько 80 %), решта виводиться з калом.

Показання в цьому клінічному випадку: попередження ульцерогенної дії метилпреднізолону.

Побічні ефекти, які потребують контролю: залозисті поліпи дна шлунку (доброякісні), діарея, нудота, блювання, здуття живота, запор, сухість у роті, біль і дискомфорт у животі, гіпомагніємія, небезпека переломів.

Висновок: препарат із групи ІППІ призначений правильно.

Панангін

Мінеральні добавки. Магнію аспартат, комбінації.

Фармакодинаміка.

Іони калію і магнію є важливими внутрішньоклітинними катіонами. Вони відіграють основну роль у функціонуванні багатьох ферментів, у зв'язуванні макромолекул із внутрішньоклітинними структурами, а також беруть участь у молекулярних механізмах м'язового скорочення. Інтра- та екстрацелюлярне співвідношення кількості іонів K^+ , Mg^{++} , Na^+ , Ca^{++} впливає на скорочувальну функцію серцевого м'яза. Аспартат калію і магнію поліпшує метаболізм серцевого м'яза. Нестача калію і магнію призводить до розвитку артеріальної гіпертензії, атеросклерозу коронарних судин, порушень серцевого ритму, а також порушень функціонування міокарда.

Фармакокінетика.

Не вивчалася.

Показання в цьому клінічному випадку: попередження гіпокаліємії внаслідок прийому метилпреднізолону (солу-медролу).

Побічні ефекти, які потребують контролю: при швидкому введенні препарату можуть виникнути симптоми гіперкаліємії та гіпермагніємії.

Висновок: препарат призначений правильно.

Сорбіфер Дурулес

Антианемічні засоби; препарати заліза, різні комбінації.

Фармакодинаміка.

Сорбіфер Дурулес – комбінований препарат заліза та аскорбінової кислоти. Має протианемічну дію при залізодефіцитній анемії. Заліза сульфат поповнює нестачу заліза в організмі. Аскорбінова кислота поліпшує його абсорбцію зі шлунково-кишкового тракту. Пролонговане вивільнення іонів двовалентного заліза із таблеток перешкоджає небажаному підвищенню рівня іонів заліза в шлунково-кишковому тракті та запобігає їх подразнювальній дії на слизову оболонку.

Фармакокінетика.

Залізо всмоктується із дванадцятипалої кишки і проксимальної частини порожньої кишки. Швидкість абсорбції гемзв'язаного заліза

становить майже 20 %, тоді як гемнезв'язаного заліза – приблизно 10 %. Для кращого всмоктування залізо повинно знаходитися у формі Fe (II). Соляна кислота в шлунку і вітамін С сприяють всмоктуванню заліза шляхом відновлення Fe (III) у Fe (II).

Залізо (Fe (II) – ferro), надходячи в епітеліальні клітини кишечника, окислюється до заліза Fe (III) – ferri і зв'язується з апоферитином. Одна частина апоферитину надходить у кровообіг, інша залишається тимчасово в епітеліальних клітинах кишечника у вигляді феритину, який або надходить у кровообіг через 1–2 дні, або виводиться з фекаліями разом зі злущеним епітелієм. Майже 1/3г заліза, що надходить у кровообіг, зв'язується з апотрансферином, завдяки чому молекула перетворюється на трансферин. Залізо транспортується до органів-мішеней у вигляді трансферину, який після зв'язування з позаклітинними рецепторами надходить до цитоплазми шляхом ендцитозу. Тут залізо відокремлюється від трансферину і знову зв'язується з апоферитином. Під впливом апоферитину залізо окиснюється, і окиснена форма [Fe (III)] відновлюється до флавопротеїну. Після приймання внутрішньо абсорбція заліза відбувається досить повільно, оскільки при проходженні таблетки через шлунково-кишковий тракт вивільнення іонів заліза із матриксу відбувається протягом 6 годин.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування гострої залізодефіцитної (постгеморагічної) анемії.

Побічні ефекти, які потребують контролю: диспепсія, алергічні реакції, блювання, анорексія, біль в животі, метеоризм, випорожнення чорного забарвлення, артеріальна гіпертензія, дистрофія міокарда, відчуття здавлювання за грудиною, відчуття жару, розвиток мікроангіопатій, тромбоутворення, гіперпротромбінемія, еритроцитопенія, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищена збудливість, порушення сну, головний біль.

Висновок: препарат призначений правильно.

Задача 4.

Хвора І., 38 років, домогосподарка, скаржиться на запаморочення, знижену працездатність, рясні та тривалі місячні останній рік, періодичні ясневі кровотечі, з приводу чого лікується у пародонтолога. В анамнезі три вагітності, що закінчилися нормальними пологами, в подальшому операція з пластики киля білої лінії живота. Об'єктивно: шкірні покриви дещо бліді, численні точкові крововиливи та синці 1.5 – 2 см на гомілках, руках та тілі.

Клінічний аналіз крові: ер. – 2.47 Т/л, Нв – 64 г/л, КП – 0.77, лейкоц. – 4.6 Г/л, еоз. – 5%, пал. – 5%, сегм. – 36%, лімф. – 44%, моноц. – 10%, тромб. – 28 Г/л. ШЗЕ – 42 мм/год.

За даними аспіраційної біопсії кісткового мозку: нормоклітинний КМ, розширення еритроїдного та мегакаріоцитарного паростка без ознак порушення дозрівання.

Виставлений основний діагноз: хронічна імунна тромбоцитопенічна пурпура, геморагічний синдром.

Ускладнення: хронічна постгеморагічна анемія важкого ступеня.

Призначене лікування:

Дексаметазон
Пантопрозол
Тардиферон
Аспаркам

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодій), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу).

Відповідь

Дексаметазон

Кортикостероїди для системного застосування.

Фармакодинаміка.

Дексаметазон - синтетичний глюкокортикостероїд тривалої дії, що має виражену протизапальну, **імуносупресивну**, антиалергічну, метаболічну і пермісивну дії. Препарат впливає на усі стадії запального процесу. Знижує проникність кровоносних судин, гальмує міграцію лейкоцитів, фагоцитів, вивільнення кінінів, утворення антитіл. Мінералокортикоїдних властивостей препарат не проявляє.

Фармакокінетика.

Дексаметазон добре абсорбується після внутрішньом'язового, внутрішньо-суглобового та перорального застосування. Об'єм розподілення

речовини у пацієнтів різних вікових груп однаковий. Дексаметазон метаболізується у печінці. Період напіввиведення дексаметазону становить 36–54 години. Дія препарату у тканинах організму триває протягом 72 годин. Дексаметазон виводиться з організму переважно нирками та (у дуже незначних кількостях) - з жовчю.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування хронічної імунної тромбоцитопенічної пурпури.

Побічні ефекти, які потребують контролю: пептична виразка, гострий панкреатит, пригнічення функції надниркових залоз, зниження толерантності до вуглеводів, збільшення апетиту, збільшення маси тіла, гіпертригліцеридемія, психічні розлади, катаракта, глаукома, артеріальна гіпертензія, підвищена сприйнятливості до інфекційних захворювань, м'язова атрофія, остеопороз, переломи трубчатих кісток, асептичний некроз кісток.

Висновок: препарат призначений правильно.

В даній клінічній ситуації рекомендовано виключно внутрішньовенне введення (внутрішньом'язеве – протипоказано) або пероральний прийом.

Пантопразол

Засіб для лікування кислотозалежних захворювань, інгібітор протонної помпи.

Фармакодинаміка.

Пригнічення як базальної, так і стимульованої їжею секреції шлункової кислоти шляхом специфічного інгібування ферменту H^+/K^+ -АТФ-ази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунку (протонний насос), що призводить до блокування перенесення іонів водню із парієтальних клітин у порожнину шлунку та гальмування кінцевого етапу секреції соляної кислоти.

Пероральний прийом пантопразолу спричиняє антисекреторний ефект через 1 годину і досягає максимуму через 2-2,5 години. Після завершення прийому пантопразолу секреторна активність нормалізується протягом 2-3 днів. У відповідь на зниження секреції HCl підвищується рівень сироваткового гастрину.

Фармакокінетика.

Пантопразол всмоктується швидко, а максимальні концентрації в плазмі досягаються вже після однократного перорального прийому дози 40 мг у середньому через 2,5 години. Абсолютна біодоступність становить близько 77 %. Одночасний прийом їжі не впливає на AUC (площа під кривою «концентрація-час») або максимальну концентрацію в сироватці крові, а відповідно, і на біодоступність. Зв'язування пантопразолу з білками сироватки крові становить близько 98 %. Метаболізується майже виключно у печінці. Основним метаболічним шляхом є деметилування за допомогою

CYP2C19 з подальшою сульфатною кон'югацією; до інших метаболічних шляхів належить окиснення за допомогою CYP3A4. Кінцевий період напіввиведення – близько 1 години, а кліренс – 0,1 л/год/кг. Було відзначено декілька випадків затримки виведення. Внаслідок специфічного зв'язування пантопразолу з протонними помпами парієтальних клітин період напіввиведення не корелює з набагато довшою тривалістю дії (інгібування секреції кислоти). Основна частина метаболітів пантопразолу виводиться із сечею (близько 80 %), решта виводиться з калом.

Показання в цьому клінічному випадку: попередження ульцерогенної дії метидпреднізолону.

Побічні ефекти, які потребують контролю: залозисті поліпи дна шлунку (доброякісні), діарея, нудота, блювання, здуття живота, запор, сухість у роті, біль і дискомфорт у животі, гіпомагніємія, небезпека переломів.

Висновок: препарат із групи ІППІ призначений правильно.

Тардиферон

Антианемічні засоби. Препарати заліза, різні комбінації. Сульфат заліза.

Фармакодинаміка.

Тардиферон належить до комплексних препаратів заліза пролонгованої дії. Містить двовалентний іон заліза, застосування якого поповнює дефіцит заліза в організмі та стимулює гемопоез. Препарат поповнює дефіцит заліза в організмі, необхідного для синтезу гемоглобіну.

Фармакокінетика.

Абсорбція відбувається у дванадцятипалій кишці та проксимальному відділі тонкої кишки. Комбінація заліза сульфату і допоміжних речовин сприяє безперервному та поступовому вивільненню заліза. Абсорбція зростає при зменшенні запасів заліза і зменшується при їх збільшенні. Поступове вивільнення заліза сприяє кращому всмоктуванню протягом тривалого часу.

Показання в цьому клінічному випадку: лікування хронічної залізодефіцитної анемії, замісна терапія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: нудота, біль в животі, закрепи, реакції гіперчутливості, в т. ч. висипання, екзема, свербіж, кропив'янка.

Висновок: препарат призначений правильно.

Аспаркам

Мінеральні добавки. Магнію аспартат, комбінації.

Фармакодинаміка.

Аспаркам належить до лікарських засобів, які регулюють метаболічні процеси. Механізм дії пов'язаний з властивістю аспарагінатів переносити іони магнію і калію у внутрішньоклітинний простір та участю їх у метаболічних процесах. Аспаркам усуває дисбаланс електролітів, дефіцит магнію і калію, знижує збудливість і провідність міокарда, виявляє помірний антиаритмічний ефект, поліпшує обмін речовин у міокарді та коронарний кровообіг, а також зменшує чутливість міокарда до серцевих глікозидів і прояви їх токсичності. Іони Mg^{2+} активують Na^+, K^+ -АТФазу, у зв'язку з чим знижується внутрішньоклітинна концентрація іонів Na^+ і зростає надходження іонів K^+ у клітини. При зниженні концентрації іонів Na^+ всередині клітини відбувається гальмування обміну іонів Na^+ та Ca^{2+} у гладеньких м'язах судин, що призводить до їх релаксації. Іони K^+ стимулюють синтез АТФ, глікогену, білків, ацетилхоліну. Іони K^+ і Mg^{2+} підтримують поляризацію клітинних мембран. Аспарагінат є переносником іонів K^+ і Mg^{2+} і сприяє їх надходженню у внутрішньоклітинний простір. Надходячи у клітини, аспарагінат також включається у процеси метаболізму, сприяє синтезу амінокислот, аміноцукрів, нуклеотидів, азотвмісних ліпідів, коригує порушення енергетичного обміну ішемізованого міокарда.

Фармакокінетика.

Швидко та повністю всмоктується, виводиться переважно нирками. Концентрація калію і магнію в крові досягає максимуму через 1 - 2 години після прийому препарату. Із крові препарат надходить всередину кардіоміоцитів у формі іонів K^+ , Mg^{2+} та аспарагінату і включається в клітинний метаболізм.

Побічні ефекти, які потребують контролю: нудота, блювання, діарея, біль у животі, порушення провідності міокарда.

Показання в цьому клінічному випадку: попередження гіпокаліємії при лікуванні глюкокортикоїдами.

Висновок: препарат призначений неправильно.

Дексаметазон не має мінералкортикоїдної активності, отже застосування цього препарату не ускладнюється гіпокаліємією і не потребує замісної терапії препаратами калію.

Розділ 7. ТОКСИКОЛОГІЯ

Задача 1.

Хворий Н., 58 років, відмічає погіршення стану після обприскування яблуневого саду від шкідників. Скаржиться на головний біль, запаморочення, загальну слабкість, гіперсаливацію, підвищене потовиділення, набряк і блідість шкіри обличчя, блювання, біль у епігастрії.

Переніс інфаркт міокарда 2 роки тому, іноді відмічає перебої в роботі серця. Постійно приймає бісопролол, аторвастатин, аспірин кардіо.

При огляді: стан відносно задовільний. Хворий орієнтований у просторі та часі. Зіниці звужені. Пульс 52 за хвилину, слабкого наповнення. Тони серця ослаблені. АТ 95/60 мм рт. ст. Дихання в легенях везикулярне, ослаблене, поодинокі сухі свистячі хрипи. Живіт м'який, чутливий при пальпації в епігастрії. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Набряків немає.

Активність холінестерази в крові 65%.

Виставлений основний діагноз: Гостре отруєння фосфорорганічними пестицидами легкого ступеня.

Призначене лікування:

Атропін
Дипіроксим
Продовжити прийом бісопрололу,
аторвастатину, аспірину кардіо

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодії), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу)

Відповідь

Атропін – 1-2 мл 1% р-ну атропіну в/м через кожні 20 хвилин до появи ознак атропінізації, продовжити впродовж наступних 3-4 діб 1 раз на день

Атропін – антихолінергічний засіб, який блокує переважно периферичні холінореактивні системи.

Фармакодинаміка.

Атропін – алкалоїд, що міститься в рослинах родини пасльонових, блокатор М-холінорецепторів, однаковою мірою зв'язується з М₁-, М₂-, і М₃-підтипами мускаринових рецепторів. Впливає як на центральні, так і на

периферичні М-холінорецептори. Діє також (хоча значно слабкіше) на Н-холінорецептори. Перешкоджає стимулюючій дії ацетилхоліну; зменшує секрецію слинних, шлункових, бронхіальних, слізних і потових залоз. Знижує тонус м'язів внутрішніх органів (бронхів, шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози, жовчних проток і жовчного міхура, сечівника, сечового міхура); спричиняє тахікардію, поліпшує АВ-провідність. Знижує моторику шлунково-кишкового тракту, практично не впливає на секрецію жовчі й підшлункової залози. Розширює зіниці, утрудняє відтік внутрішньоочної рідини, підвищує внутрішньоочний тиск, спричиняє параліч акомодатії. У середніх терапевтичних дозах впливає на центральну нервову систему й спричиняє відстрочений, але тривалий седативний ефект, збуджує дихання. У більших дозах спричиняє параліч дихання. Збуджує кору головного мозку (у високих дозах), у токсичних дозах спричиняє збудження, ажитацію, галюцинації, коматозний стан. Зменшує тонус блукаючого нерва, що призводить до збільшення частоти серцевих скорочень (при незначній зміні артеріального тиску) і деякого підвищення провідності в пучку Гіса.

Фармакокінетика.

Атропіну сульфат швидко резорбується в кровоток з місця введення. Швидко розподіляється в організмі, проникає крізь гематоенцефалічний, плацентарний бар'єри і в грудне молоко. Метаболізується в печінці шляхом ферментативного гідролізу. Зв'язок з білками плазми крові становить 18 %. У значимих концентраціях виявляється в центральній нервовій системі через 0,5-1 год. Період напіввиведення препарату становить 2 год., виводиться нирками

Показання в цьому клінічному випадку: антидотна терапія при отруєнні ФОС, блокада холінорецепторів для попередження їх перезбудження ендogenous ацетилхоліном.

Побічні ефекти, які потребують контролю: сухість у роті, сухість шкіри, скарлатиноподібні висипання, дисфагія, спрага, тахікардія, порушення зору, параліч акомодатії, психомоторне збудження, судоми, затримка сечі, підвищення температури

Висновок: препарат призначено правильно.

Дипіроксим (тримедоксиму бромід) – 1 мл 15% р-ну в/м 1 раз на день 3-4 дні.

Дипіроксим – реактиватор ацетилхолінестерази.

Фармакодинаміка.

Реактиватор холінестерази, знижує секрецію шлункового соку та концентрацію соляної кислоти у шлунковому соку. Застосовується при отруєнні фосфорорганічними сполуками в комбінації з холіноблокуючими ЛЗ (атропін, апрофен); профілактично, у поєднанні з атропіном, за відсутності явних ознак отруєння (після дії отрути на організм); виразкова

хвороба шлунка та 12-палої кишки; пароксизмальні порушення ритму серця (основою для застосування слугать спостереження про пригнічення активності тканинної (ацетилхолінестерази) та сироваткової холінестерази при ІХС та інфаркті міокарда).

Показання в цьому клінічному випадку: антидотна терапія при отруєнні ФОС, реактивація ацетилхолінестерази для попередження накопичення ендogenous ацетилхоліну.

Побічні ефекти, які потребують контролю: алергічні реакції.

Висновок: препарат призначено правильно.

Бісопролол – 5-10 мг 1-2 рази на день тривало під контролем ЧСС та АТ.

Бісопролол – високоселективний блокатор β_1 -адренорецепторів.

Фармакодинаміка.

Не має внутрішньої симпатоміметичної активності й клінічно виражених мембраностабілізуючих властивостей. Препарат має дуже низьку спорідненість із β_2 -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із β_2 -рецепторами, які беруть участь у метаболічній регуляції. Таким чином, бісопролол не впливає на опір дихальних шляхів і β_2 -опосередковані метаболічні ефекти. Селективність бісопрололу відносно β_1 -адренорецепторів поширюється за межі терапевтичного діапазону доз.

Бісопролол не має вираженого негативного інотропного ефекту. Максимальний антигіпертензивний ефект досягається через 2 тижні прийому. При інтенсивній терапії у пацієнтів з ІХС без хронічної серцевої недостатності бісопролол зменшує серцевий викид та потребу міокарда в кисні завдяки зниженню ЧСС та ударного об'єму. При тривалій терапії підвищений периферичний опір знижується. Також в основі антигіпертензивного ефекту блокаторів β -адренорецепторів лежить механізм зниження активності реніну в плазмі крові.

Бісопролол пригнічує реакцію на симптоадренергічну активність, блокуючи кардіо- β_1 -рецептори. Це призводить до уповільнення серцебиття та зниження скорочувальної функції міокарда, що спричиняє зниження потреби міокарда в кисні. Завдяки цьому досягається бажаний ефект у пацієнтів зі стенокардією та ІХС.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо більш ніж 90% бісопрололу адсорбується зі ШКТ. Абсорбція не залежить від прийому їжі. Бісопролол виводиться з організму двома шляхами: приблизно 50% метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів та виводиться нирками, 50% виводиться нирками в незміненому вигляді. Через приблизно однакову участь нирок та печінки у виведенні цього препарату хворим з нирковою або печінковою недостатністю дозу коригувати не потрібно.

Показання в цьому клінічному випадку: вторинна профілактика ІХС, аритмія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: брадикардія, порушення АВ-провідності, ознаки погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, бронхоспазм у пацієнтів з БА або обструктивними захворюваннями дихальних шляхів в анамнезі, алергічний риніт, порушення лібідо, підвищення рівнів ТГ у крові, підвищення активності печінкових ферментів у плазмі крові (АсАТ, АлАТ).

Висновок: варто відмінити тимчасово, під контролем гемодинамічних показників.

Отруєння ФОС характеризується гіперактивністю парасимпатичної нервової системи через накопичення ендogenous ацетилхоліну. З боку серцево-судинної системи клінічно мають місце брадикардія та артеріальна гіпотензія, ступінь вираженості яких може погіршуватися на тлі прийому бісопрололу.

З огляду на це, на період лікування ознак гострого отруєння прийом бісопрололу є недоцільним.

Аторвастатин – 10-80 мг 1 раз на добу тривало.

Аторвастатин – препарат, що знижує рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітор ГМГ-КоА-редуктази.

Фармакодинаміка.

Аторвастатин являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський засіб. Є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, від якого залежить швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А в мевалонат, речовину-попередник стеролів, у тому числі холестерину. Аторвастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі крові шляхом інгібування у печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; аторвастатин також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок.

Аторвастатин, як і його деякі метаболіти, є фармакологічно активними у людини. Головним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛПНЩ. Індивідуальний підбір дози препарату слід здійснювати залежно від терапевтичної відповіді.

Фармакокінетика.

Швидко абсорбується після перорального прийому. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові зазвичай нижча, ніж при прийомі вранці. Препарат інтенсивно метаболізується до орто- та

парагідроксильованих похідних і різних продуктів бета-окиснення. Аторвастатин та його метаболіти виводяться головним чином з жовчю після печінкового та/чи позапечінкового метаболізму.

Показання в цьому клінічному випадку: вторинна профілактика ІХС.

Побічні ефекти, які потребують контролю: міалгія, діарея, нудота, підвищення рівня печінкових ферментів.

Висновок: можна безпечно продовжити прийом препарату.

Аспірин кардіо – 100 мг 1 раз на добу тривало.

Аспірин кардіо – антитромботичний засіб.

Фармакодинаміка.

Антитромботичний ефект ацетилсаліцилової кислоти обумовлений блокуванням синтезу тромбоксану А₂ у тромбоцитах. Оскільки абсорбуються навіть невеликі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК), усі циркулюючі тромбоцити на шляху від шлунково-кишкового тракту до печінки необоротно пригнічуються у передпечінкових мезентеліальних кров'яних судинах. Водночас, концентрації АСК під час постгепатичної циркуляції лише незначно пригнічують циклооксигеназу ендотелію (що відповідає за синтез простагліну), оскільки вона відновлюється швидше. Функція тромбоцитів, що відповідає за гемостаз, значно не змінюється.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо кислота ацетилсаліцилова швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Під час та після абсорбції вона перетворюється на основний активний метаболіт – кислоту саліцилову. Біотрансформація саліцилової кислоти відбувається переважно у печінці. Метаболіти саліцилової кислоти формуються шляхом зв'язування саліцилової кислоти з гліцином та у подальшому шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою або сірчаною кислотою. Виведення майже повністю відбувається нирками.

Показання в цьому клінічному випадку: профілактика повторного інфаркту міокарда.

Побічні ефекти, які потребують контролю: шлунково-кишкова кровотеча, диспепсія, нудота, блювання, діарея.

Висновок: можна безпечно продовжити прийом препарату.

Задача 2.

Хворий М., 42 роки, оператор місцевої котельні, скарги на раптову появу інтенсивного головного болю у скроневих ділянках (симптом обруча), запаморочення, нудоти, задишки змішаного характеру, ниючого болю в грудній клітці, шуму у вухах. З анамнезу відомо, що впродовж останніх 6 годин проводив ремонт бойлеру, що вийшов з ладу, у приміщенні без належної вентиляції. Тривалий час хворіє на пептичну виразку ДПК, двічі був госпіталізований з приводу шлунково-кишкової кровотечі.

Об'єктивно: хворий збуджений, ретроградна амнезія. Шкіра та видимі слизові оболонки яскраво-малинового кольору, особливо в ділянці передньої поверхні грудної клітки та стегон. Температура тіла 35,8°C. Анізокорія. Дихання поверхневе. Тони серця глухі, систолічний шум на верхівці серця. Пульс ритмічний, слабкого наповнення. АТ 95/60 мм рт. ст. Живіт м'який, нечутливий при пальпації. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Набряків немає.

Вміст в крові карбоксигемоглобіну – 45%.

Виставлений основний діагноз: Гостре отруєння оксидом карбону (II) середнього ступеня тяжкості.

Призначене лікування:

Гіпербарична оксигенація
Цитохром С
Інфузія 5% р-ну глюкози
Аскорбінова кислота
Ібупрофен

Проведіть оцінку кожного із запропонованих лікарських засобів (групова та підгрупова належність, доцільність призначення, форма випуску, можливість побічних дій та взаємодії), проведіть відповідну корекцію (щодо конкретного засобу)

Відповідь

Гіпербарична оксигенація

Дія на організм людини гіпербаричного кисню, тобто кисню під підвищеним тиском, є одним із сучасних засобів інтенсивної терапії різних видів інтоксикацій, у виникненні й розвитку яких певну роль відіграє гіпоксія. Якщо в крові кількість гемоглобіну – головного переносника кисню – істотно не порушено, а основною причиною гіпоксії організму є недостатнє насичення гемоглобіну киснем, оксигенація виявляється досить надійним методом лікування. Однак у деяких випадках, коли виникає

недостатність гемоглобіну в циркулюючій крові чи він є заблокованим, наприклад, при отруєнні чадним газом, ефект від застосування кисню підвищеними концентраціями при звичайному атмосферному тиску виявляється недостатнім.

Абсолютними показаннями для застосування гіпербаричної оксигенації є отруєння окисом вуглецю (чадним газом) та ціанідами, газова інфекція та газова емболія, отруєння блідою поганкою. Час і кількість сеансів призначається індивідуально. Зазвичай, залежно від патології, тривалість лікування становить 5-12 сеансів по 45-60 хвилин кожен.

Висновок: метод лікування обрано правильно.

Цитохром С – розчин для ін'єкцій 0,25 % ампула 4 мл №10

Цитохром С – антигіпоксичний засіб.

Фармакодинаміка.

Препарат належить до групи антигіпоксичних засобів і є ферментом, який бере участь у процесах тканинного дихання. Залізо, яке міститься у простетичній групі Цитохрому-С, здатне оборотно переходити з окисненої у відновлену форму. Введення препарату збільшує його вміст у тканинах, нормалізує та прискорює окисно-відновні реакції, утилізацію кисню та зменшує гіпоксію. Цитохром-С має цитопротекторні, антигіпоксичні та антиоксидантні властивості. Застосовується у складі комплексної терапії як засіб, що поліпшує тканинне дихання при таких станах як отруєння снодійними препаратами, окисом вуглецю, хронічна ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарда, повторна фібриляція або тахікардія шлуночків, перед і після оперативного втручання з приводу уроджених та набутих вад серця, асфіксія новонароджених, період ремісії бронхіальної астми, вірусний гепатит, ускладнений печінковою комою, дегенерація сітківки.

Фармакокінетика.

Не досліджувалася через наявність цієї субстанції в крові людини в фізіологічних умовах.

Показання в цьому клінічному випадку: засіб антидотної терапії при гострому та хронічному отруєнні чадним газом.

Побічні ефекти, які потребують контролю: озноб з підвищенням температури (при швидкому внутрішньовенному введенні розчину Цитохрому-С), акроціаноз, ціаноз, дискомфорт у грудях, загальна слабкість, відчуття жару, набряк, осиплість голосу; реакції у місці введення, у т.ч. свербіж, набряк.

Висновок: препарат призначено правильно.

Розчин глюкози 5% – розчин для інфузій 5% по 200 мл, або по 250 мл, або по 400 мл, або по 500 мл у флаконах № 1

Розчин глюкози 5% – розчин для парентерального живлення. Глюкоза.

Фармакодинаміка.

Розчин глюкози 5% ізотонічний відносно плазми крові і при його внутрішньовенному введенні добре поповнює об'єм циркулюючої крові при її втраті є джерелом поживного матеріалу, а також сприяє знешкодженню та виведенню отрут з організму. Глюкоза забезпечує субстрат на поповнення енергозатрат. При внутрішньовенних ін'єкціях збільшує осмотичний тиск крові, активізує метаболічні процеси, покращує антитоксичну функцію печінки, посилює скорочувальну активність міокарда, розширює судини, збільшує діурез.

Фармакокінетика.

Після введення швидко розподіляється у тканинах організму. Екскретується нирками.

Показання в цьому клінічному випадку: поповнення об'єму циркулюючої крові (при дегідратації)

Побічні ефекти, які потребують контролю: гіперглікемія, гіпергідратація

Висновок: препарат призначено правильно.

Аскорбінова кислота – р-н д/ін. 50мг/мл 2мл ампули №10

Аскорбінова кислота – простий препарат аскорбінової кислоти (вітамін С).

Фармакодинаміка.

Аскорбінова кислота (вітамін С) – водорозчинний вітамін, який сприяє оптимальному перебігу тканинного обміну. Бере активну участь в окисно-відновних реакціях, утворюючи з дегідроаскорбіновою кислотою систему перенесення протона водню, проявляє властивості антиоксиданту, за рахунок чого забезпечує стабільність клітинних мембран. Бере участь у синтезі основної речовини сполучної тканини судинної стінки, таким чином запобігаючи розвитку геморагічного діатезу. В організмі людини не синтезується. У разі недостатнього надходження аскорбінової кислоти з продуктами харчування розвивається кровотеча з ясен, слизових оболонок. Бере участь в обміні глюкози, катаболізмі холестерину, синтезі стероїдних гормонів. При стресових реакціях вміст аскорбінової кислоти в організмі і в тканині надниркових залоз зокрема значно знижується, що підтверджує участь аскорбінової кислоти в реакціях адаптації. Здатна чинити антианемічну дію за рахунок впливу на обмін заліза. Відновлює тривалентне залізо у двовалентне, яке транспортується з током крові.

Фармакокінетика.

Після парентерального введення легко проникає в лейкоцити, тромбоцити, і в подальшому в усі тканини; накопичується в основному в органах із підвищеним рівнем обмінних процесів, зокрема у тканинах надниркових залоз. У тканинах знаходиться як у вільному стані, так і у

вигляді сполук. Виводиться з організму з сечею як у незміненому вигляді, так і у вигляді метаболітів.

Показання в цьому клінічному випадку: в складі комплексної дезінтоксикаційної терапії, антигіпоксична дія.

Побічні ефекти, які потребують контролю: як правило добре переноситься, однак при використанні високих доз можуть виникати шлунково-кишкові розлади, включаючи діарею, а також гіпероксалурія та утворення оксалатних конкрементів.

Висновок: препарат призначено правильно.

Ібупрофен –таблетки 20, 40 мг №50.

Ібупрофен – нестероїдний протизапальний засіб.

Фармакодинаміка.

Ібупрофен є похідним пропіонової кислоти, неспецифічним інгібітором циклооксигенази (діє на ЦОГ-1 та ЦОГ-2), знижує синтез простагландинів. Має виражені анальгетичні, жарознижувальні та протизапальні властивості. Крім того, препарат оборотно пригнічує агрегацію тромбоцитів. Конкурентно пригнічує вплив низьких доз аспірину на агрегацію тромбоцитів.

Фармакокінетика.

Ібупрофен швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті та зв'язується з білками плазми крові. Максимальна концентрація у сироватці крові визначається через 45 хвилин після прийому натще. У разі застосування цього лікарського засобу під час вживання їжі пікові рівні спостерігаються через 1–2 години після застосування. Препарат метаболізується у печінці, виводиться нирками у незміненому вигляді або у формі метаболітів.

Показання в цьому клінічному випадку: симптоматична терапія головного болю.

Побічні ефекти, які потребують контролю: біль у животі, нудота, диспепсія, утворення виразкового дефекту, кровотеча в ШКТ, нефротоксичність, артеріальна гіпертензія.

Висновок: препарат призначений неправильно.

Головний біль пульсуючого характеру у скроневих ділянках (симптом обруча) є патогномонічним симптомом гострого отруєння оксидом карбону (ІІ) і виникає внаслідок гемічної та тканинної гіпоксії, яка лежить в основі патогенезу даної інтоксикації. На тлі використання антидотної терапії (гіпербарична оксигенація та цитохром С) та дезінтоксикаційних заходів (ізотонічний розчин глюкози, аскорбінова кислота тощо) головний біль є транзиторним явищем, який не потребує додаткових медикаментозних засобів корекції. Окрім того, використання неселективних інгібіторів ЦОГ-1 та ЦОГ-2 у хворих із пептичною виразкою ДПК та шлунково-кишковою кровотечею в анамнезі може призвести до загострення перебігу основного

захворювання та виникнення ускладнень геморагічного характеру. З огляду на це призначення ібупрофену в даного хворого є патогенетично **недоцільним і навіть потенційно небезпечним.**