

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»**

Кафедра общей и клинической фармакологии

Авторы:

Н.В. Трофимова, к.м.н., доцент

Е.И. Михайлова, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

для проведения практического занятия
по дисциплине «Клиническая фармакология» со студентами
6 курса лечебного факультета и факультета иностранных студентов,
обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело»

**ТЕМА 3: «КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ И
СТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ, НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ»**

Время: 7 часов

Утверждено на заседании кафедры общей и клинической фармакологии
протокол № 18 от 30.06.2022г.

УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ, МОТИВАЦИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Болевой и воспалительный синдромы относятся к самым насущным проблемам современной практической медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, по масштабам распространения в развитых странах мира они сопоставимы с пандемией. Однако, несмотря на актуальность, фармакологические разработки, международные руководства и рекомендации по противовоспалительной и противоболевой терапии, проблема далека от решения и зачастую пациенты не получают адекватной помощи. По этой причине знание и умелое использование лекарственных средств, обладающих противовоспалительным и анальгетическим эффектами, является одной из наиболее важных задач современной фармакологии.

Учебная цель:

– формирование научных знаний об анальгетических и противовоспалительных лекарственных средствах и освоение особенностей фармакотерапии болевого и воспалительного синдромов с учетом особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств по теме занятия.

Воспитательная цель:

– развить свой ценностно-личностный, духовный потенциал, сформировать качества патриота и гражданина, готового к активному участию в экономической, производственной, социально-культурной и общественной жизни страны; осознать социальную значимость своей будущей профессиональной деятельности, научиться соблюдать учебную и трудовую дисциплину, нормы медицинской этики и деонтологии.

Задачи:

В результате проведения учебного занятия студент должен

знать:

– клинико-фармакологическую классификацию лекарственных средств, используемых при лечении заболеваний по теме занятия, их фармакокинетические и фармакодинамические особенности;

– показания и противопоказания к назначению лекарственных средств по теме занятия, особенности их применения в различных возрастных группах и при различных сопутствующих заболеваниях; режим дозирования лекарств и их взаимодействие с другими фармакологическими группами;

– принципы контроля за эффективностью и безопасностью соответствующих лекарственных средств, возможные побочные эффекты, способы их профилактики и коррекции;

уметь:

– выбирать наиболее эффективные и безопасные лекарственные препараты по теме занятия с учетом их основных фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, возможных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, с одной стороны, особенностей заболевания, возраста и пола пациента, наличия сопутствующей патологии и степени нарушения основных функций организма, с другой стороны;

– проводить объективный контроль над эффективностью и безопасностью лекарственных средств по теме занятия, анализировать их фармакокинетические параметры и на основании полученных данных рассчитывать разовые и курсовые дозы;

– определять оптимальный путь введения лекарственных средств по теме занятия, назначать их с учетом времени суток, приема и состава пищи, прогнозировать, предупреждать и выявлять побочные эффекты лекарственных средств, избегать полипрагмазии и нерационального сочетания различных лекарств;

– выписывать лекарственные средства по теме занятия в рецептах;

– информировать пациентов о характере действия лекарственных средств по теме занятия, правилах их приема и возможных побочных эффектах.

– оценивать научную информацию об эффективности лекарственных средств по теме занятия, работать со справочной и иной литературой по лекарственным средствам.

владеть:

– способностью и готовностью анализировать особенности всасывания, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных средств по теме занятия;

– способностью и готовностью рационально дозировать лекарственное средство по теме занятия, включая выбор лекарственной формы, путей введения и режима дозирования;

– навыками применения лекарственных средств по теме занятия при лечении, реабилитации и профилактике различных заболеваний и патологических состояний с учетом основных фармакодинамических параметров;

– навыками поиска, анализа и обобщения информации о применении и действии различных лекарственных средств по теме занятия.

Мотивация для усвоения темы:

Специфика подготовки врачей по данной специальности определяет необходимость целенаправленного изучения студентами знаний о фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств по теме занятия и умения обосновывать и проводить рациональную дифференцированную фармакотерапию соответствующих синдромов и заболеваний.

МАТЕРИАЛЬНОЕ ОСНАЩЕНИЕ

Справочная и информационная литература, схемы, таблицы, презентации, истории болезни пациентов, пакет нормативных документов, коллекция лекарственных препаратов.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН

– **из биохимии и физиологии:** физические свойства и строение клеточных мембран, транспорт веществ через биологические мембраны в норме и патологии;

– **из общей и биорганической химии:** основы химической кинетики и катализа, буферные растворы и системы, расчет pH;

– **из биохимии:** кинетика ферментативных реакций, уравнение кинетики Михаэлиса-Ментен, понятие об ингибиторах ферментов, виды ингибиторов ферментов;

– **из патологической физиологии:** патофизиологические механизмы образования боли и воспаления;

– **из латинского языка:** основные правила согласования частей речи и оформления рецептурных прописей при прописывании лекарственных препаратов;

– **из фармакологии:** общие вопросы фармакологии, фармакокинетика и фармакодинамика лекарств, общая рецептура и правила выписывания лекарств;

– **из иммунологии:** органы, клетки, молекулы иммунной системы, аллергия, гиперчувствительность, особенности иммунной системы у пациентов разных возрастных категорий;

– **из внутренних болезней:** особенности клинико-anamnestических данных у пациентов с болевым и воспалительными синдромами, этиопатогенез и современные подходы к диагностике основных заболеваний, сопровождающихся болевым и воспалительными синдромами.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

1. Клиническая фармакология стероидных противовоспалительных средств (СПВС). Классификация. Механизмы влияния лекарственных препаратов на различные фазы воспалительных реакций. Сравнительная характеристика лекарственных препаратов системного и местного действия. Показания к применению. Принципы терапии СПВС. Нежелательные побочные эффекты. Осложнения глюкокортикостероидной терапии: профилактика и возможные методы коррекции. Основные противопоказания. Лекарственные взаимодействия.

2. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Классификации (по химической структуре и избирательности действия на различные типы ЦОГ). Фармакологические эффекты, механизмы противовоспалительного действия. Тактика применения НПВС, а также комбинированных лекарственных средств при гипертермическом и болевом синдроме.

3. Сравнительная характеристика НПВС. Преимущества и недостатки неизбирательных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также средств, избирательно блокирующих ЦОГ-2. Применение, возможные осложнения, основные противопоказания. Механизм развития и профилактика «нестероидной гастродуоденопатии». Лекарственные взаимодействия.

4. Клиническая фармакология опиоидных и неопиоидных анальгетиков: механизм действия, фармакокинетика и фармакодинамика, особенности отдельных препаратов. Принципы выбора анальгезирующего средства. Сравнительная характеристика опиоидных агонистов по эффективности, продолжительности действия, токсичности. Области медицинского применения наркотических анальгетиков. Побочные и токсические эффекты.

5. Анальгетики смешанного типа действия (*трамадол*). Понятие о нейрорептаналгезии. Вспомогательные средства для устранения острых и хронических болевых синдромов: клонидин, amitриптилин, кетамин, карбамазепин,

бензофуурокаин, баклофен, дифенгидрамин. Механизмы болеутоляющего действия, применение.

ХОД ЗАНЯТИЯ

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

Теоретическая часть

Ответы на теоретические вопросы по теме занятия представлены в приложении.

Практическая часть

1) Законспектировать теоретический материал, демонстрируемый преподавателем;

2) Освоить методику решения задач и выписывания рецептов по теме занятия.

Контроль усвоения темы

Проводится в форме самостоятельной письменной работы (решение практических задач и выписывания рецептов по индивидуальному заданию).

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ СРС

Время, отведенное на самостоятельную работу, может использоваться студентами на:

- подготовку к практическим занятиям;
- написание учебной истории болезни;
- подготовку тематических докладов, рефератов, презентаций;
- конспектирование учебной литературы;

Основные методы организации самостоятельной работы:

- выполнение тестовых заданий и практических задач ЭУМК для самоконтроля и самооценки;
- написание учебной истории болезни;

Перечень заданий СРС:

- решение практических задач ЭУМК;
- выполнение тестовых заданий ЭУМК;
- написание учебной истории болезни;

Контроль СРС осуществляется в виде:

- оценки устного ответа на вопрос, сообщения, доклада или решения задачи на практических занятиях;
- индивидуальной беседы;
- проверка учебной истории болезни.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ УСРС

Рекомендуемые формы организации УСРС:

- написание учебной истории болезни;
- написание реферата на заданную тему;
- подготовка доклада и мультимедийной презентации по заданной теме.

Перечень заданий УСРС:

Темы рефератов / мультимедийных презентаций:

1. Преимущественные и селективные ингибиторы ЦОГ-2 в лечении воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата.
2. Современные лекарственные формы СПВС комбинированного действия.
3. НПВС – проблемы самолечения.
4. Медицинские и социальные аспекты борьбы с лекарственной зависимостью.

Формы контроля выполнения УСРС:

- проверка учебной истории болезни;
- проверка и оценивание реферата по заданной теме;
- проверка и оценивание мультимедийной презентации по заданной теме.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Клиническая фармакология: учебник для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям "Лечеб. дело", "Педиатрия", "Фармация" / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 1017 с.: ил., табл. - Рек. ГБОУ ВПО "Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова". – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970458815.html> – Дата доступа: 03.05.2021.

2. Курс лекций по клинической фармакологии: пособие для студентов 6 курса лечеб. фак. / М. Р. Конорев [и др.]; М-во здравоохранения Республики Беларусь, УО "Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т", Каф. общ. и клин. фармакологии с курсом ФПК и ПК; под ред. М. Р. Конорева. - Витебск: ВГМУ, 2020. - 381 с. – Режим доступа: <https://elib.vsmu.by/handle/123/22910> – Дата доступа: 03.05.2021.

3. Аляутдин, Р. Н. Фармакология. Ultra-light: учебное пособие / Р. Н. Аляутдин. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 592 с. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970457047.html> – Дата доступа: 03.05.2021.

4. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия : учебник / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева, Е. В. Ших. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 880 с. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970452790.html> – Дата доступа: 03.05.2021.

5. Инструкция о порядке выписки рецепта врача: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.10.2007 №99 с изм. и доп. в постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120; 17.06.2019 г. №60 – Режим доступа: https://pravo.by/upload/docs/op/W21934489_1566594000.pdf – Дата доступа: 03.05.2021.

6. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 июня 2019 г. № 60 "Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 октября 2007 г. № 99 – Режим доступа: https://pravo.by/upload/docs/op/W21934489_1566594000.pdf – Дата доступа: 12.05.2022.

НПВС – лекарственные средства, которые обладают противовоспалительным, жаропонижающим и анальгетическим эффектом [1-4].

| | | | | |
|----------------------------------|--|---|---|--|
| Классификация | Неселективные ингибиторы ЦОГ | Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 | Селективные ингибиторы ЦОГ-2 | Анальгетики-антипиретики |
| Препараты | 1. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) 2. Диклофенак натрия (Вольтарен, Ортофен) 3. Ибупрофен (Ибуфен, Нурофен) 4. Кетопрофен (Кетонал, Ультрафастин, Фастум гель) 5. Индометацин (Метиндол) 6. Фенилбутазон (Бутадион) | 7. Мелоксикам (Мовалис) 8. Нимесулид (Нисит, Найз, Нимесил) 9. Этодолак (Эльдерин) | 10. Целекоксиб (Целебрекс) 11. Рофекоксиб (Рофика, Де-небол) | 12. Мефенамовая кислота (Пом-стал) 13. Парацетамол 14. Кеторолак 15. Метамизол (Анальгин) 16. Нифлумовая кислота (Доналгин, Нифлурил) 17. Фенацетин |
| Механизм действия | 1. Ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (1-6) или ЦОГ 2 (7-10) → угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты; ингибирование синтеза тромбосана A2 2. Влияют на синтез ПГ, связанный с мобилизацией Са в гладких мышцах (антикальциевый механизм противовоспалительного эффекта) 3. Блокируют взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами → восстановление нарушенной микроциркуляции, ↓ перерастяжения капилляров, ↓ выхода жидкой части плазмы, ее белков, провоспалительных факторов и форменных элементов (брадикининовый механизм противовоспалительного эффекта) (более характерно для 1-3, 5) 4. Ингибируют освобождение гистамина и серотонина, биогенных аминов (антигистаминовый и антисеротониновый компонент противовоспалительного эффекта) 5. Связываются с G-белком в клеточной мембране → влияют на передачу через нее мембранных сигналов, ↓ транспорт анионов, влияют на биологические процессы (мембраностабилизирующий компонент противовоспалительного эффекта) 6. Тормозят воспаление → ↓ боль, т.к. воспалительная реакция в периферических тканях вызывает стимуляцию болевых рецепторов 7. ↓ синтез простагландинов (PG E1), возбуждающих центр терморегуляции в гипоталамусе, расширяют периферические сосуды → ↓ повышенную температуру тела 8. ↓ капиллярную проницаемость → затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном, а антител с субстратом; стабилизируют лизосомальные мембраны в макрофагах 9. ↓ хемотаксис моноцитов, эозинофилов, лимфоцитов, лейкоцитов 10. Угнетают подкорковые болевые центры (центральное действие), тормозят передачу болевых импульсов в ЦНС (12-17) | | | |
| Фармакологические эффекты | 1. Противовоспалительный эффект (1-11) 2. Анальгезирующий эффект (12-17) 3. Жаропонижающий эффект (1,3,13,15) 4. Антиагрегантный эффект (1) 5. Иммунодепрессивный эффект (3,5,6) 6. Десенсибилизирующий эффект | | | |
| Показания | 1. Ревматические заболевания (ревматоидный артрит, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит и т.д.) (1-11); 2. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма и т.д.); 3. Умеренный болевой синдром различной этиологии (головная и зубная боль, послеоперационные боли, альгодисменорея) (12-17); 4. Неврологические заболевания (невралгия, радикулит и т.д.) (12-17); 5. ↑ температуры тела больше 38,5°C (1,3,13,15); 6. Профилактика образования «белых» (артериальных) тромбов (1). | | | |

| | |
|------------------------------|---|
| Побочные эффекты | <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>НПВС-гастродуоденопатия</i> (ингибирование синтеза ПГ и простаглицина → ↓ pH; ↓ репаративной способности слизистой – наиболее выражено у 1-6) 2. <i>Нефротоксичность</i> (сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока путём блокады синтеза ПГ-E2 и простаглицлинов в почках → развитие ишемических изменений в почках, ↓ клубочковой фильтрации и объёма диуреза → задержка воды, отёки, гипернатриемия, гиперкалиемия, ↑ уровня креатинина в сыворотке, ↑ артериального давления - наиболее выражено у 1,5,6; прямое воздействие на паренхиму почек → интерстициальный нефрит - наиболее выражено у 1,5,6, 15) 3. <i>Коагулопатия</i> (тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счёт торможения образования протромбина в печени → кровотечение – более характерно для 1) 4. <i>Гематотоксичность</i> (гипохромная микроцитарная анемия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения - 1,5; лейкопения, агранулоцитоз и тромбоцитопения, связанные с угнетением кроветворения в костном мозге - более характерно для 15) 5. <i>Гепатотоксичность</i> (развитие иммуноаллергического гепатита в начале приема препарата – более характерно для 6; при длительном приеме и на фоне высоких доз - токсического гепатита – более характерно для 2,6) 6. <i>Аллергические реакции</i> 7. <i>Синдром Рея</i> (быстро прогрессирующая, жизненно угрожающая острая энцефалопатия, сочетающаяся с поражением печени и обусловленная приемом НПВС на фоне вирусного инфекционного заболевания – более характерно для 1) 8. Головокружение, головная боль 9. Ретинопатия, кератопатия (5); неврит зрительного нерва (3) 10. Бронхоспазм (чаще у лиц с бронхиальной астмой – наиболее выражен у 1) |
| Противопоказания | <ol style="list-style-type: none"> 1. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ 2. Выраженные нарушения функции печени и почек 3. Цитопения 4. Индивидуальная непереносимость 5. Беременность |
| NB! | <ul style="list-style-type: none"> • НПВС рекомендуется принимать после еды и запивать молоком или щелочными водами. • НПВС должны с осторожностью назначаться больным бронхиальной астмой, а также лицам, у которых ранее выявлялись нежелательные реакции при приеме любых других НПВС. • У пациентов с артериальной гипертензией или сердечной недостаточностью следует выбирать те НПВС, которые в наименьшей степени влияют на почечный кровоток. • У лиц пожилого возраста необходимо стремиться к назначению минимальных эффективных доз и коротких курсов НПВС. |
| Лекарственные взаимодействия | <ol style="list-style-type: none"> 1. Могут усиливать действие антиагрегантов и антикоагулянтов с повышением риска кровотечения 2. В комбинации с другими НПВС, а также с системными глюкокортикоидами повышается риск желудочно-кишечных язв и кровотечений 3. ↑ действие противодиабетических препаратов, тем самым ↓ уровень сахара в крови (1) 4. При комбинации с метотрексатом, литием, дигоксином ↑ их концентрация в сыворотке крови и токсичность 5. Следует, по возможности, избегать одновременного назначения НПВС и диуретиков, в виду, с одной стороны, ↓ диуретического эффекта и, с другой, риска развития почечной недостаточности. Наиболее опасной является комбинация <u>индометацина</u> с триамтереном. 6. НПВС ↓ эффект антигипертензивных препаратов. 7. При совместном приеме НПВС с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может ↑ риск кровотечения в пищеварительном тракте |

Опиоидные (наркотические) анальгетики – лекарственные средства, блокирующие или ослабляющие передачу болевых импульсов на различных уровнях ЦНС, в том числе и в коре больших полушарий, изменяющие эмоциональную окраску боли и реакцию на нее [1-4].

| Классификация | Агонисты опиоидных рецепторов | | Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов и частичные агонисты* | Со смешанным механизмом действия | Чистые антагонисты опиоидных рецепторов |
|---------------------------|---|--|--|--|--|
| | Сильные агонисты | Слабые агонисты | | | |
| Препараты | 1. Морфин 2. Тримеперидин (промедол) 3. Метадон 4. Фентанил 5. Суфентанил | 6. Кодеин 7. Оксикодон 8. Гидрокодон | 9. Пентазоцин 10. Буторфанол 11. Бупренорфин* 12. Лоперамид (имодиум)* | 13. Трамадол | 14. Налоксон 15. Налмефен 16. Налтрексон |
| Механизм действия | Связываются с опиоидными рецепторами ЦНС (μ, δ, κ), что приводит к угнетению выделения альгогенов (медиаторов боли) на всем пути прохождения болевых импульсов. Угнетают вставочные нейроны спинного мозга, ретикулярную формацию, таламические болевые центры, лимбическую систему, суммационную способность коры головного мозга | | 1. Возбуждают κ-рецепторы, блокируют μ-рецепторы (9,10). 2. Имеет большое сродство к μ-рецепторам, но возбуждает их слабо (11). 3. связывается с опиоидными рецепторами в кишечнике, ↓ высвобождение АХ и ПГ → ↓ перистальтику кишечника (12). | 1. Возбуждает опиоидные рецепторы (в большей степени μ-рецепторы). 2. Ингибирует обратный захват серотонина | Блокируют опиоидные рецепторы |
| Фармакологические эффекты | Центральные эффекты: 1. Эффекты угнетения ЦНС (анальгезия, дисфория, эйфория; угнетение дыхательного и кашлевого центров; сон) (1-11,13); 2. Эффекты возбуждения ЦНС (рвота, миоз, судороги, ригидность мышц туловища) (1-11,13). Периферические эффекты: 1. Запор, спазм мускулатуры желчевыводящих путей и мочеточников, выделение гистамина из тучных клеток, снижение выделительной функции почек, снижение тонуса матки (1, 3-11, 13); 2. Антидиарейный (замедляет перистальтику кишечника) (12). | | | Предотвращают, ослабляют или устраняют эффекты опиоидных агонистов | |
| Показания | 1. Обезболивание: а) сильная острая боль (инфаркт миокарда, отек легких, травмы, ожоги); б) сильная хроническая боль невоспалительного происхождения (рак); в) боль при хирургических операциях (премедикация и непосредственно во время операции) 2. Печеночная, кишечная, почечная колика (2, остальные – в комбинации со спазмолитиками) 3. Боль при родах (2) 4. Сухой кашель (1, 6) 5. Неинфекционная диарея (12) | | | | 1. Отравление наркотическими анальгетиками 2. Прекращение действия опиоидов в послеоперационный период 3. Алкогольная кома |
| Побочные эффекты | 1. Лекарственная зависимость (1-11, 13-16) 2. Толерантность 3. Угнетение дыхания (1-11, 13-16) 4. Судороги (1,2,13) 5. Тошнота, рвота, запор 6. Психотомиметические реакции (галлюцинации, ночные кошмары и тревога) (9-10) | | | | 1. Тошнота, рвота 2. АГ, тахикардия, остановка сердца |

| | | | | |
|------------------------------|--|---|---|--|
| Противопоказания | 1. Гиперчувствительность 2. Угнетение дыхательного центра, выраженное угнетение ЦНС 3. Высокое ВЧД, травмы головного мозга 4. Абдоминальная боль неясной этиологии | | | 1. Гиперчувствительность |
| NB! | 1. Нейролептаналгезия – комбинация наркотического анальгетика (например, фентанила) и нейролептика (например, дроперидола). Атаралгезия – разновидность нейролептаналгезии, при которой достигается состояние угнетения сознания и болевой чувствительности, вызванное сочетанным действием наркотических анальгетиков и транквилизаторов. 2. Фентанил действует значительно сильнее морфина, но кратковременно (до 30 минут). 3. Тримеперидин (промедол) слабее морфина и, что важно, меньше угнетает дыхательный центр (считается препаратом выбора в акушерстве, педиатрии и гериатрии), а также обладает умеренным спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру (может применяться для купирования почечной, печеночной и кишечной колики). 4. Метадон из-за длительного действия вызывает более мягкий абстинентный синдром, поэтому используется для лечения опиоидной зависимости. 5. Лоперамид не обладает морфиноподобным действием на ЦНС, не оказывает выраженного анальгетического эффекта. | | | |
| Лекарственные взаимодействия | 1. ↑ действие снотворных, седативных, средств для анестезии, анксиолитиков. 2. Сочетание с НПВС ↑ анальгезирующий эффект, но в то же время ↑ риск развития побочных эффектов. 3. При сочетании с агонистами-антагонистами опиоидных рецепторов действие агонистов ↓. 4. При одновременном приеме с бета-адреноблокаторами возможно ↑ угнетающего действия на ЦНС 5. ↑ гипотензивный эффект лекарств, снижающих АД. 6. Взаимодействие с лекарственными средствами с антихолинэстеразной активностью (некоторые психотропные, антигистаминные, противодиарейные, противорвотные и средства для лечения паркинсонизма) ↑ риск возникновения запора вплоть до кишечной непроходимости. 7. Взаимодействие с препаратами ингибиторами СYP3A4 приводит к ↑ концентрации препаратов в крови (4-5) | 1. ↑ действие снотворных, седативных средств, что приводит к седации, угнетению дыхательной функции (9-11) 2. ↑ угнетающее действие на ЦНС других групп (антигистаминных, антидепрессантов и др.) (9-11) 3. При комбинации с налтрексоном происходит блокада фармакологического действия (9-11) 4. Взаимодействие с препаратами ингибиторами СYP3A4 приводит к ↑ концентрации препаратов в крови 5. Комбинация с опиоидными анальгетиками может привести к возникновению запора (12). | 1. Может стимулировать развитие судорог и ↑ способность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, трициклических антидепрессантов, антипсихотических лекарств вызывать судороги 2. Взаимодействие с препаратами ингибиторами СYP3A4 приводит к ↑ концентрации препаратов в крови 3. ↑ угнетающее действие на ЦНС других групп | 1. Устраняет анальгетическое действие опиоидных анальгетиков. 2. У пациентов с опиоидной зависимостью может вызвать симптомы абстиненции 3. При одновременном приеме может ↓ антигипертензивное действие клонидина |

Отравление морфином и его аналогами [1-4]

| | |
|------------------|--|
| Основные причины | <p>Острое отравление:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Случайная или преднамеренная передозировка при наркомании. 2. Передозировка при премедикации или в послеоперационном периоде у пациентов с хронической дыхательной или печеночной недостаточностью, а также при быстром болюсном введении наркотических анальгетиков для лечения отека легких, инфаркта миокарда и т. д. 3. Повышенная чувствительность к наркотическим анальгетикам. 4. У детей чаще в результате несчастных случаев или передозировки противокашлевых препаратов. <p><u>Смертельная доза морфина при приёме внутрь 0,5—1 г, при внутривенном введении 0,2 г. Смертельная концентрация в крови –0,14 мг/л.</u></p> <p>Хроническое отравление: длительный прием морфина и его аналогов (опиоидная зависимость).</p> |
| Клиника | <ol style="list-style-type: none"> 1. Острое отравление: покраснение лица, шеи, груди, одутловатость лица, кожный зуд, обморочное состояние («медиаторный» синдром). Вместо эйфории наступает дисфория с развитием галлюцинаций. Затем развивается угнетение сознания вплоть до комы, дыхание редкое (ЧД до 10 в мин), поверхностное с апное. Выражен «холинэргический» синдром — брадикардия, задержка мочеиспускания. Основными диагностическими симптомами опиатного отравления являются «точечные» зрачки и утрата их реакции на свет (за исключением тримеперидина). Однако при тяжелой гипоксии мозга зрачки расширяются (!). При длительной гипоксии развивается отек легких и мозга с гиперкинезами или тонико-клоническими судорогами. Смерть чаще всего наступает в результате блокады дыхательного центра. 2. При хронической интоксикации прекращение введения наркотиков приводит к развитию абстинентного синдрома (признак наличия физической лекарственной зависимости). Вначале возникают признаки психической зависимости: нервозность, потливость, необходимость принятия наркотика. Затем появляются признаки тяжелой физической зависимости, большей частью связанные с нарушением функций вегетативной нервной системы («вегетативная буря»): мидриаз, тахикардия, «гусиная кожа», кишечная колика, боли в мышцах, рвота, понос, одышка, лихорадка, зевота, тремор, слезотечение, а также анорексия и депрессия. Длительность абстинентного синдрома зависит от конкретного лекарственного средства (например, у морфина – около 5 дней, пик приходится на 1-2 сутки). Смерть может наступить от болевого шока, инфаркта миокарда. |
| Меры помощи | <ol style="list-style-type: none"> 1. При остром отравлении: внутривенное введение антагонистов опиоидных анальгетиков – налоксон, налмефен. Действие налоксона непродолжительно (1-2 часа), поэтому при отравлении длительно действующими опиоидами (метадоном и др.) необходимо повторное введение налоксона (!) или введение антагониста с большей продолжительностью действия – налмефен (8-10 часов). Показано также восстановление проходимости дыхательных путей (ИВЛ и др. методы), оксигенотерапия, патогенетическая, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия. 2. Лечение наркомании проводят метадоном. Это длительно действующий сильный агонист опиоидных рецепторов, по свойствам близок к морфину. Пик абстинентного синдрома – 1-я неделя (протекает более мягко, в отличие от морфина), длительность – 3 недели. Вместо метадона нередко используют бупренорфин. Оба вещества назначаются внутрь с постепенным снижением суточной дозы до полной их отмены. Для лечения наркомании с целью устранения смысла приема наркотиков-опиоидов используется также длительно действующий (48 часов) антагонист опиоидных анальгетиков – налтрексон. В комплексном лечении наркомании применяется клонидин (клофелин), который устраняет наблюдаемые при опиоидной абстиненции симптомы гиперактивности симпатической нервной системы. |

Глюкокортикостероиды – стероидные гормоны, синтезируемые корой надпочечников, и их синтетические аналоги [1-4].

| | | |
|---------------------------------|---|--|
| Классификация | Природные | Синтетические |
| Препараты | <ol style="list-style-type: none"> 1. Кортизон 2. Гидрокортизон | <ol style="list-style-type: none"> 3. Преднизолон 4. Метилпреднизолон 5. Триамцинолон 6. Дексаметазон 7. Бетаметазон 8. Флутиказон |
| Механизм действия | Взаимодействуют с ядерными рецепторами, регулирующими транскрипцию генов, и изменяют синтез белков и ферментов. | |
| Фармакологический эффект | <p>Противовоспалительный: ингибирование фосфолипазы A₂, подавление синтеза простагландинов и лейкотриенов.</p> <p>Иммуносупрессивный: подавление активности лейкоцитов и тканевых макрофагов, уменьшение числа лимфоцитов.</p> <p>Антиэкссудативный, антипролиферативный эффекты.</p> <p>Противошоковый эффект</p> <p>Подавление фибробластов и синтеза коллагена.</p> <p>Анаболический: стимуляция глюконеогенеза, липогенеза. Депонирование гликогена.</p> <p>Катаболический: в соединительной, костной, лимфоидной ткани.</p> <p>↑ секреции АКТГ, ФСГ, ТТГ.</p> <p>↑ возбудимости тканей мозга.</p> <p>↑ продукции соляной кислоты и пепсина.</p> | |
| Показания к применению | <ol style="list-style-type: none"> 1. Хроническая надпочечниковая недостаточность (1, 2) 2. Острая надпочечниковая недостаточность (3, 4) 3. Ревматологические заболевания (2-7) 4. Экстренные состояния (астматический статус, коллапс, анафилактический шок, отек головного мозга) (3, 4) 5. Аутоиммунные заболевания (2-8) 6. Аллергические заболевания (2-8) 7. Бронхиальная астма (3-8) 8. Тяжелые воспалительные процессы (2-8) 9. Злокачественные опухоли (2-8) 10. Предупреждение реакции отторжения трансплантата (2-8) | |
| Побочные эффекты | <ol style="list-style-type: none"> 1. Стероидные язвы 2. Сахарный диабет 2 типа 3. Артериальная гипертензия 4. Иммуносупрессия и присоединение вторичной инфекции 5. Плохое заживление ран, стрии 6. Угнетение функции надпочечников 7. Синдром Кушинга 8. Гиперкоагуляция 9. Задержка роста у детей 10. Гипокалиемия 11. Аритмии, судороги | |

| | | |
|-------------------------------------|--|---|
| Противопоказания | <ol style="list-style-type: none"> 1. Вирусные, грибковые, бактериальные заболевания 2. Кислотозависимые заболевания ЖКТ 3. Сахарный диабет 4. Тиреотоксикоз, гипотиреоз 5. Миастения гравис 6. Глаукома 7. Иммунодефицитные состояния 8. Тромбофилические состояния | <p>Абсолютные: непереносимость препарата.</p> <p>Относительные: туберкулез, вирусные инфекции, острый инфаркт миокарда (возможен разрыв рубца), психоз, эпилепсия, язвенная болезнь желудка, сахарный диабет.</p> |
| NB! | <p>Эквивалентные дозы глюкокортикостероидов: 5 мг преднизолон = 25 мг кортизон = 20 мг гидрокортизон = 4 мг метилпреднизолон = 4 мг триамцинолон = 0,75 мг дексаметазон = 0,75 мг бетаметазон</p> <p>Для уменьшения угнетения надпочечников применяются схемы прерывистого назначения глюкокортикостероидов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>альтернирующая терапия</i> — глюкокортикостероиды короткой/средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон), однократно, утром, каждые 48 ч; - <i>интермиттирующая схема</i> — глюкокортикостероиды короткими курсами (3–4 дня) с 4-дневными перерывами между курсами; - <i>пульс-терапия</i> — быстрое в/в введение большой дозы (не менее 1 г) — для неотложной терапии. Препарат выбора — метилпреднизолон (лучше поступает в воспаленные ткани и реже вызывает побочные эффекты). | |
| Лекарственные взаимодействия | <ol style="list-style-type: none"> 1. При местном применении взаимодействия не описаны При других вариантах введения: 2. Действие глюкокортикостероидов ↓ индукторы микросомальных ферментов печени – фенobarбитал, фенитоин, рифампицин, карбамазепин. 3. Глюкокортикостероиды ↓ эффективность гипогликемических средств 4. Глюкокортикостероиды могут как ↑, так и ↓ эффективность антикоагулянтов 5. Комбинация НПВС и глюкокортикостероидов повышает риск развития НПВС-гастропатии. 6. Комбинации с амфотерицином, диуретиками, теофиллином, дигоксином могут ↑ риск развития гипокалиемии 7. Глюкокортикостероиды ↓ эффективность антигипертензивной терапии 8. Прием оральных контрацептивов может ↑ сыровоточные концентрации глюкокортикостероидов 9. Эритромицин и кетоконазол могут ингибировать метаболизм глюкокортикостероидов С 10. Риск гипокалиемии также ↑ при назначении высоких доз глюкокортикостероидов с симпатомиметиками, например, фенотеролом, сальбутамолом, формотеролом, сальметеролом и др. 11. Высокие дозы глюкокортикостероидов угнетают иммунную систему, поэтому необходимо избегать применения живых вакцин | |