

І.П. МАЗУР
М.В. ХАЙТОВИЧ
Л.І. ГОЛОПИХО

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ В СТОМАТОЛОГІЇ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Друге видання

РЕКОМЕНДОВАНО

вченою радою Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика як навчальний
посібник для студентів стоматологічних факультетів
вищих навчальних закладів — медичних університетів,
інститутів й академій, а також лікарів-інтернів, курсантів
і лікарів-стоматологів

Київ
ВСВ «МЕДИЦИНА»
2019

УДК 52.8;56.6
ББК 48;52.81;56.6я73
М12

Рекомендовано вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика як навчальний посібник для студентів стоматологічних факультетів вищих навчальних закладів — медичних університетів, інститутів й академій, а також лікарів-інтернів, курсантів і лікарів-стоматологів (протокол № 6 від 14.06.2016)

Автори: І.П. Мазур, М.В. Хайтович, Л.І. Голопихо

Рецензенти:

О.О. Яковлева, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;

В.Я. Скиба, д-р мед. наук, професор ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (м. Одеса);

В.І. Біда, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри ортопедичної стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Мазур І.П.

М12 Клінічна фармакологія та фармакотерапія в стоматології : навч. посіб. / І.П. Мазур, М.В. Хайтович, Л.І. Голопихо. — 2-е вид. — К. : ВСВ «Медицина», 2019. — 376 с. + 6 с. кольор. вкл. ISBN 978-617-505-762-9

У навчальному посібнику подано загальні питання клінічної фармакології в стоматології — фармакокінетику, фармакодинаміку лікарських засобів, особливості дозування при різних фізіологічних станах та захворюваннях. Велику увагу приділено взаємодії лікарських засобів і несприятливим побічним реакціям на лікарські засоби, механізмам та клінічним проявам впливу лікарських засобів на стан порожнини рота. Викладено основні положення клінічної фармакогенетики, фармакоекономічні й фармакоепідеміологічні аспекти діяльності лікаря-стоматолога.

Детально охарактеризовано лікарські засоби, які використовують у стоматології як для системного, так і для місцевого лікування.

У розділі «Фармакотерапія в практичній діяльності лікаря-стоматолога» надано практичні рекомендації на засадах доказової медицини щодо застосування лікарських засобів при лікуванні основних стоматологічних захворювань. Розглянуто провідні аспекти медикаментозної профілактики транзиторної бактеріємії та допомоги при невідкладних станах.

Наведено тестові завдання для самостійного контролю рівня знань.

Видання проілюстроване таблицями, схемами, малюнками.

Для студентів стоматологічних факультетів вищих навчальних закладів — медичних університетів, інститутів й академій, а також лікарів-інтернів, лікарів-стоматологів, курсантів і лікарів суміжних спеціальностей.

УДК 52.8;56.6
ББК 48;52.81;56.6я73

ISBN 978-617-505-762-9

© І.П. Мазур, М.В. Хайтович,
Л.І. Голопихо, 2018, 2019
© ВСВ «Медицина», оформлення, 2019

Зміст

Список скорочень.....	8
Вступ.....	
РОЗДІЛ 1. Загальні питання клінічної фармакології в стоматології.....	8
1.1. Клінічна фармакокінетика.....	8
1.1.1. Основні параметри фармакокінетики.....	8
1.1.2. Всмоктування лікарських засобів.....	13
1.1.3. Розподіл лікарських засобів.....	24
1.1.4. Біотрансформація лікарських засобів.....	31
1.1.5. Виведення лікарських засобів з організму.....	42
1.1.6. Траспортери лікарських засобів.....	49
1.2. Клінічна фармакодинаміка.....	51
1.3. Неприятливі побічні реакції на лікарські засоби.....	60
1.3.1. Класифікація несприятливих побічних реакцій на лікарські засоби.....	60
1.3.2. Етіологія, патогенез та основні клінічні прояви несприятливих побічних реакцій на лікарські засоби.....	61
1.3.3. Вплив лікарських засобів на стан порожнини рота.....	65
1.3.4. Діагностика несприятливих побічних реакцій на лікарські засоби.....	81
1.3.5. Лікування та профілактика несприятливих побічних реакцій на лікарські засоби.....	83
1.4. Взаємодія лікарських засобів.....	85
1.4.1. Фармацевтична взаємодія.....	86
1.4.2. Фармакокінетична взаємодія.....	87
1.4.3. Фармакодинамічна взаємодія.....	96
1.5. Особливості дозування лікарських засобів при захворюваннях печінки та нирок.....	102
1.5.1. Дозування лікарських засобів при патології печінки.....	102
1.5.2. Дозування лікарських засобів при нирковій недостатності.....	108
1.6. Особливості клінічної фармакології під час вагітності та лактації.....	112
1.6.1. Особливості клінічної фармакології у вагітних.....	112
1.6.2. Особливості клінічної фармакології в період лактації.....	117
1.7. Особливості клінічної фармакології залежно від віку.....	118
1.7.1. Особливості клінічної фармакології в дітей раннього віку.....	118
1.7.2. Особливості клінічної фармакології в осіб похилого віку.....	123
1.8. Основні положення клінічної фармакогенетики.....	127
1.9. Взаємозв'язок фармакодинаміки і фармакокінетики.....	132
1.10. Доказова медицина.....	135
1.11. Фармакоеконімічні та фармакоепідеміологічні аспекти діяльності лікаря-стоматолога.....	142

РОЗДІЛ 2. Клінічна фармакологія лікарських засобів, які використовують у стоматології	154
2.1. Антисептичні антибактеріальні препарати для місцевого застосування.....	154
2.1.1. Антисептичні препарати для місцевого застосування.....	154
2.1.2. Антибактеріальні препарати для місцевого застосування	167
2.1.3. Комбіновані препарати для місцевого застосування	167
2.1.4. Засоби рослинного походження, які використовують для лікування інфекційно-запальних процесів у порожнині рота	173
2.2. Антибактеріальні препарати для системного застосування.....	178
2.2.1. Характеристика антибактеріальних препаратів	184
2.2.2. Комбінована антибактеріальна терапія.....	189
2.2.3. Побічні ефекти антибіотикотерапії	191
2.2.4. Застосування протимікробних засобів під час вагітності та лактації	192
2.3. Протигрибкові засоби	193
2.3.1. Класифікація протигрибкових лікарських засобів	193
2.3.2. Характеристика протигрибкових препаратів	194
2.3.3. Протигрибкові препарати для місцевого застосування	200
2.3.4. Взаємодія противогрибкових препаратів з іншими лікарськими засобами.....	204
2.3.5. Особливості застосування протигрибкових препаратів під час вагітності та лактації.....	204
2.4. Противірусні засоби	204
2.4.1. Класифікація і загальна характеристика противірусних препаратів	204
2.4.2. Препарати ацикловіру для місцевого застосування	207
2.4.3. Препарати ацикловіру для системного застосування	208
2.4.4. Препарати пенцикловіру для місцевого застосування.....	209
2.4.5. Препарати валацикловіру	209
2.4.6. Препарати фамцикловіру	210
2.4.7. Препарати ганцикловіру.....	210
2.4.8. Противірусні препарати з розширеним спектром активності	211
2.4.9. Противірусні препарати на основі інтерферону людського рекомбінантного альфа-2	212
2.4.10. Рослинні препарати.....	214
2.5. Лікарські засоби із протизапальною дією	215
2.5.1. Загальні відомості про механізм запалення	215
2.5.2. Запалення тканин пародонта	217
2.5.3. Протизапальні засоби для місцевого застосування.....	219
2.5.4. Нестероїдні протизапальні препарати.....	224
2.6. Лікарські засоби з імунологічними та біологічними властивостями	230
2.7. Системна остеотропна терапія	231
2.7.1. Препарати, що регулюють гомеостаз кальцію.....	233
2.8. Лікарські засоби для місцевої анестезії.....	242

РОЗДІЛ 3. Фармакотерапія в практичній діяльності лікаря-стоматолога	253
3.1. Захворювання пародонта	253
3.1.1. Гінгівіт	255
3.1.2. Пародонтит	262
3.1.3. Пародонтоз	266
3.1.4. Ідіопатичні захворювання пародонта	268
3.1.5. Особливості поєднання стоматологічних втручань та застосування фармакологічних засобів для лікування захворювань пародонта.....	274
3.2. Вірусні ураження порожнини рота	277
3.2.1. Герпесвірусні інфекції	279
3.3. Грибкові ураження слизової оболонки порожнини рота.....	288
3.3.1. Загальна характеристика грибкових уражень	290
3.3.2. Кандидоз порожнини рота	294
3.4. Одонтогенний біль	301
3.4.1. Характеристика лікарських засобів	304
3.4.2. Неприятливі побічні реакції ненаркотичних анальгетиків і нестероїдних протизапальних препаратів та методи їх профілактики	310
3.5. Абсцес зуба.....	313
3.6. Медикаментозна профілактика транзиторної бактеріємії	314
3.7. Синусит	317
3.8. Медикаментозна допомога при невідкладних станах	319
3.8.1. Серцево-легенева реанімація	319
3.8.2. Пароксизмальна тахікардія.....	323
3.8.3. Гострий коронарний синдром	325
3.8.4. Гіпертензивний криз.....	329
3.8.5. Панічна атака	332
3.8.6. Синкопальні стани.....	336
3.8.7. Колапс	339
3.8.8. Синдром бронхіальної обструкції.....	342
3.8.9. Анафілактичний шок	344
3.8.10. Діабетичні коми.....	347
Еталони відповідей на завдання для самопідготовки	358
Список літератури	363

Список скорочень

АПФ	— ангіотензинперетворювальний фермент
АТ	— артеріальний тиск
ВІЛ	— вірус імунодефіциту людини
Г-6-Ф	— глюкозо-6-фосфат
ІЛ	— інтерлейкін
ЛЗ	— лікарський засіб
МНВ	— міжнародне нормалізоване відношення
МПК	— мінімальна пригнічувальна концентрація
ОЦК	— об'єм циркуляційної крові
НПЗП	— нестероїдні протизапальні препарати
НПР	— несприятливі побічні реакції
ПГ	— простагландин
ФНП	— фактор некрозу пухлин
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЧСС	— частота серцевих скорочень
ШКФ	— швидкість клубочкової фільтрації
AUC	— площа під фармакокінетичною кривою «концентрація—час»
F	— біодоступність
FDA	— Департамент з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами (Food and Drug Administration, США)
C	— ефективна концентрація лікарського засобу в крові
Cl	— загальний кліренс
C _{ss}	— рівноважна концентрація
CYP	— цитохром P450
T _{1/2}	— період напіввиведення
V _d	— об'єм розподілу

Вступ

Відомо, що застосування лікарських препаратів залишається основним заходом, що впливає на здоров'я пацієнтів. У практичній діяльності стоматолога фармакологічні засоби знаходять дедалі ширше використання: вони зменшують больовий синдром, поліпшують трофіку слизової оболонки порожнини рота, впливають на патогенну мікрофлору тощо. Лікар-стоматолог, призначаючи лікарські засоби, повинен передбачити можливість розвитку їх взаємодії з іншими лікарськими засобами, їжею, нікотинном. Також може виникнути необхідність надання невідкладної фармакологічної допомоги пацієнту із соматичними захворюваннями.

Окрім ефективності велике значення мають безпечність фармакотерапії та профілактика розвитку несприятливих побічних реакцій. Молодим лікарям, як правило, доводиться призначати лікарські засоби одразу, як тільки вони розпочинають практичну діяльність. Низький рівень підготовки лікарів із клінічної фармакології асоціюється із важкими несприятливими побічними реакціями.

Враховуючи значний обсяг навчального матеріалу, програмами з клінічної фармакології для студентів стоматологічного факультету передбачено недостатню кількість (20) аудиторних годин.

Мета навчального посібника — допомогти студентам стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів і стоматологам-інтернам узагальнити й систематизувати знання і навички з оптимізації вибору лікарських засобів для ефективнішої медикаментозної допомоги пацієнтам, запобігання поліпрагмазії та лікарської взаємодії, зниження до мінімуму ризику несприятливих побічних реакцій.

Посібник надає читачу можливість самостійно перевіряти свій рівень оволодіння навчальним матеріалом за допомогою тестів та ситуаційних задач.

Сподіваємось, що навчальний посібник також стане корисним у практичній діяльності лікаря-стоматолога.

Розділ 1

ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ В СТОМАТОЛОГІЇ

Клінічна фармакологія — наука, яка вивчає всі аспекти взаємодії лікарських засобів і людини (визначення ВООЗ).

На відміну від фармакотерапії, яка вивчає лікування певного захворювання (етіотропне, патогенетичне, симптоматичне, профілактичне, паліативне, замісне), клінічна фармакологія акцентує увагу на застосуванні лікарських засобів (ЛЗ) для лікування **конкретного пацієнта**.

Розділи клінічної фармакології: клінічна фармакодинаміка, клінічна фармакокінетика, взаємодія ЛЗ, несприятливі побічні реакції на ЛЗ, клінічна фармакогенетика, фармакоепідеміологія, фармакоеконіка тощо.

1.1. КЛІНІЧНА ФАРМАКОКІНЕТИКА

Клінічна фармакокінетика — розділ клінічної фармакології, що вивчає процеси всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарських засобів з організму, або «як організм впливає на лікарський засіб».

1.1.1. Основні параметри фармакокінетики

До основних параметрів фармакокінетики належать площа під фармакокінетичною кривою; біодоступність; величина максимальної концентрації ЛЗ; час досягнення максимальної концентрації; об'єм розподілу; константа елімінації; загальний кліренс; період напіввиведення і стаціонарна концентрація.

Площа під фармакокінетичною кривою («концентрація—час»; *area under curve* — AUC) у разі лінійної залежності пропорційна кількості ЛЗ, що міститься в крові.

Біодоступність (F; %) — частина дози препарату, що досягла системного кровотоку після його позасудинного введення. Біодоступність суттєво залежить від шляху введення ЛЗ; при внутрішньовенній інфузії вона становить 100 %.

Біодоступність буває абсолютною і відотною, визначається як співвідношення значень AUC.

Абсолютна біодоступність при однакових дозах (D) розраховується за формулою

$$F = \text{AUC (позасудинно)} / \text{AUC (внутрішньовенно)},$$

а при різних дозах — за формулою

$$F = \frac{\text{AUC (позасудинно)} \times D \text{ (внутрішньовенно)}}{\text{AUC (внутрішньовенно)} \times D \text{ (позасудинно)}}.$$

Якщо порівнюються два позасудинних шляхи введення, йдеться про *відносну (порівняльну) біодоступність*, або **біоеквівалентність**.

Вивчення біоеквівалентності дає змогу порівнювати ефективність різних лікарських препаратів (різних лікарських форм, лікарських препаратів різних фірм). Два лікарських препарати біоеквівалентні, якщо їх фармакокінетичні параметри не мають статистично достовірних відмінностей і забезпечується однакова біодоступність ЛЗ.

Об'єм розподілу (Vd; л або л/кг) — гіпотетичний (явний) об'єм рідини організму, необхідної для рівномірного розподілу всієї кількості ЛЗ (уведеної дози) у концентрації, що відповідає його початковій концентрації в плазмі крові.

При внутрішньовенному введенні

$$Vd = D / C_0,$$

де C_0 — початкова концентрація ЛЗ в крові.

Для деяких водорозчинних ЛЗ показник об'єму розподілу може мати реальні значення відповідно до об'єму крові, позаклітинної рідини або всієї водної фази організму. Об'єм розподілу в межах 0,05 л/кг означає, що ЛЗ майже повністю міститься в плазмі крові.

Для жиророзчинних ЛЗ показник об'єму розподілу на 1—2 порядки може перевищувати реальний об'єм рідин організму, оскільки лікарська речовина вибірково накопичується в жировій або іншій тканині. Якщо препарат активно зв'язується (наприклад, жировою тканиною), його концентрація в крові майже миттєво може стати дуже низькою, а об'єм розподілу досягне декількох сотень літрів,

Розділ 1. Загальні питання клінічної фармакології в стоматології

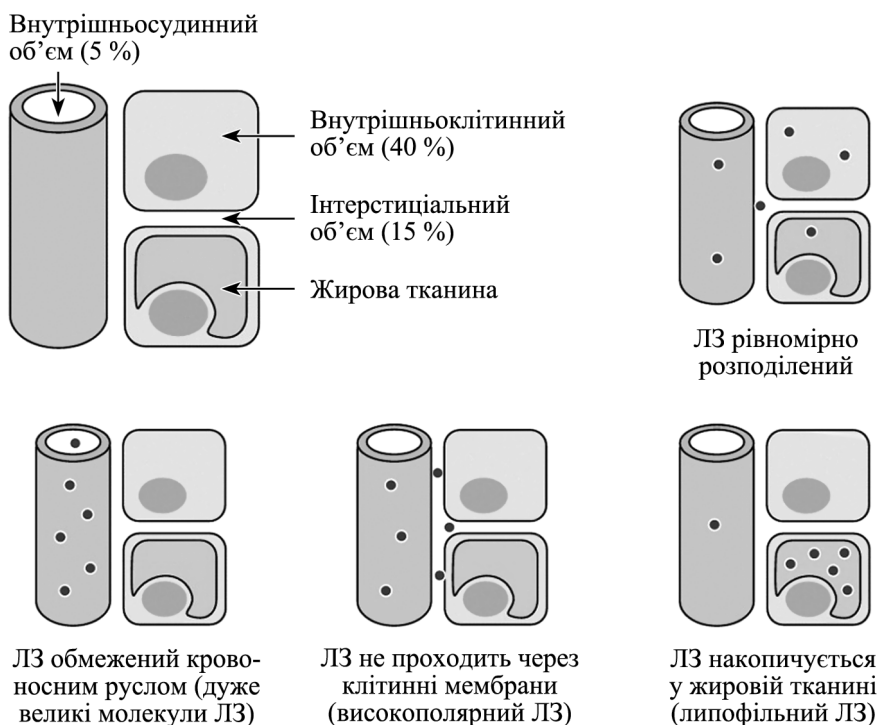


Рис. 1.1. Основні компартменти розподілу лікарських засобів [132]

перевищивши реальний об'єм рідин організму. Саме тому його називають *уявним об'ємом розподілу*. Отже, високі показники об'єму розподілу свідчать про те, що препарат активно проникає в біологічні рідини і тканини (рис. 1.1).

Цей показник суттєво змінюється при ожирінні, захворюваннях печінки, нирок, серцево-судинної системи тощо.

Об'єм розподілу використовують для розрахунку дози навантаження, щоб досягти цільової концентрації препарату в крові:

$$D = Vd \times C/F,$$

де C — цільова ефективна концентрація ЛЗ в крові; F — біодоступність.

Кліренс (від англ. *clearance* — очищення; Cl ; мл/хв або л/год) — показник швидкості очищення плазми крові, інших середовищ або тканин організму; тобто це об'єм плазми, який повністю звільняється від певної речовини за одиницю часу.