

Полтавський державний медичний університет
Кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармації

Тема лекції:

**ФАРМАКОЛОГІЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ТА
ПРОТИАЛЕРГІЧНИХ ЗАСОБІВ. НЕВІДКЛАДНА
ДОПОМОГА ПРИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ТА
АНАФІЛАКТИЧНОМУ ШОЦІ**

Лектор: завідувач кафедри фармакології,
клінічної фармакології та фармації
д.мед.н. Луценко Р.В.

Запалення як універсальний типовий процес характерний для багатьох захворювань. Патогенез запалення складається з послідовно виникаючих під впливом медіаторів стадій в осередкові пошкодження (альтерація, ексудація, проліферація).

Лікарські засоби здійснюють пригнічуючу дію на запальний процес за рахунок пригнічення утворення простагландинів та медіаторів. Для раціонального лікування запалення потрібні знання з механізмів дії та фармакологічних властивостей лікарських препаратів.

Розповсюджені в наш час алергічні процеси, які пов'язані з впливом на організм алергенів різного походження, що сприяє утворенню біологічно-активних речовин, особливо гістаміну.

Антигістамінні препарати конкурують з гістаміном за рецептори на клітинній мембрані. і таким чином пригнічують прояви алергії. У підтриманні захисних реакцій організму та позитивному впливу на течію більшості захворювань мають імунотропні препарати. Знання з їх механізмів їх дії та фармакологічних властивостей необхідні для їх раціонального використання.

Навчальні цілі:

- 1. Знати класифікацію і фармакологію нестероїдних протизапальних препаратів. Засвоїти механізми дії, побічні ефекти, показання і протипоказання до застосування.**
- 2. Знати класифікацію і фармакологію стероїдних протизапальних препаратів. Засвоїти механізми дії, побічні ефекти, показання і протипоказання до застосування.**
- 3. Знати класифікацію і характеристику протиалергічних лікарських засобів. Засвоїти механізми дії, побічні ефекти, показання і протипоказання до застосування.**
- 3. Знати класифікацію і характеристику імуноотропних лікарських засоби. Засвоїти механізми дії, побічні ефекти, показання і протипоказання до застосування.**
- 4. Засвоїти принципи призначення лікарських засобів при запальних процесах, алергіях, порушеннях імунної системи.**

Нестероїдні протизапальні

**На фармацевтичному ринку присутні більше 110 НПЗЗ, представлених більше 3000 торгових марок.
У світі НПЗЗ продають більш ніж на 6 млрд. доларів.**

Неселективні інгібітори ЦОГ:

- 1. Пох. саліцилової кислоти: ацетилсаліцилова кислота (аспірин).**
- 2. Пох. піразолону: бутадіон.**
- 3. Пох. індолу: індометацин.**
- 4. Пох. параамінофенолу (аніліну): парацетамол (панадол).**
- 5. Пох. антранилової кислоти: мефенамінова кислота.**
- 6. Пох. арілпропіонової кислоти: ібупрофен, кетопрофен, декскетопрофен, напроксен.**

НЕНАРКОТИЧНІ АНАЛГЕТИКИ

(Нестероїдні протизапальні)

7. Пох. арилоцетової кислоти: диклофенак-натрій (ортофен, вольтарен).

8. Пох. гетероарілоцетової кислоти: толметін, клоперак, кеторолак.

9. Оксиками: піроксикам.

10. Ізонікотинової кислоти: амізон.

Переважно інгібітори ЦОГ-2:

Мелоксикам (мовиліс), набуметон (релафен), німесулід.

Селективні інгібітори ЦОГ-2:

Целекоксиб (целебрекс), рофекоксиб (рофіка), валдекоксиб.

ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ

- пригнічують всі фази запалення;
- ↓ активності циклооксигенази (ЦОГ II) у вогнищі запалення;
- знижують синтез простагландинів ПГЕ_{2α} (↓ біль, лихоманку, запалення і набряк);
- пригнічують реакцію антиген/антитіло;
- ↓ пошкодження клітин;
- блокують фосфодиестеразу і ↑ цАМФ;
- стабілізують лізосоми і ↓ вихід і активність прот. ферментів.

ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ

- - ↓ виділення і синтез медіаторів запалення (брадікініна, гістаміна і серотоніна);
- покращення мікроциркуляції у вогнищі запалення, зменшують набряк і ексудацію;
- ↓ активність Т-лімфоцитів і ↓ лімфокінів;
- ↓ синтез міжклітинної речовини і проліферацію клітин, попереджують розвиток гранульом і рубцевої тканини;
- ↓ енергетичне забезпечення вогнища запалення;
- зменшують активність гіалуронідази, стабілізують сполучну тканину.

ЗНЕБОЛЮВАЛЬНА ДІЯ

1. *Центральний компонент:*

пригнічення синтеза простагландинів у ЦНС, діють на таламічні центри і попереджають підвищення ПГ у спинномозковій рідині – при цьому порушується проведення больових імпульсів по аферентним волокнам;

- ↓ збудливість больових центрів;
- ↑ виділення бета-ендорфінів.

2. *Периферичний компонент:*

- зменшення дії серотоніну, брадикініну, гістаміну на больові нервові закінчення;
- зменшення набряку і тиску (механічне подразнення) на больові рецептори у вогнищі запалення.

ЖАРОЗНИЖУЮЧА ДІЯ

1. *Центральний компонент:*

- ↓ синтез простагландинів (E1) у ЦНС
- ↓ пирогенну дію ПГЕ1 на центр терморегуляції у гіпоталамусі;
- зменшуює проникнення ГЕБ до пірогенів;
- стабілізує мембрани лейкоцитів і зменшує вихід пірогенів.

2. *Периферичний компонент:*

- ↑ тепловіддачі (розширюють судини шкіри і слизових, збільшують потовиділення).

Ефект розвивається на тлі лихоманки.

МЕХАНІЗМ АНТИАГРЕГАНТНОЇ ДІЇ

Фосфоліпіди мембран



Арахидонова кислота

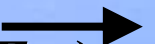
глюкокортикоїди



**НПВС
(аспірин)**

ЦОГ

Ендоперекиси

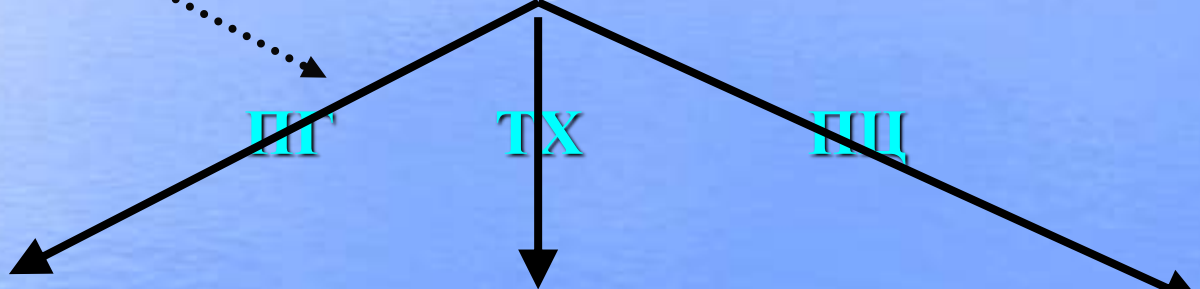


Синтетази

ПГ

ТХ

ПЦ



ПГ

TXA₂

ПЦ

(фактор адгезії та агрегації)

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НПЗЗ

- **Протизапальна активність:**
- **Диклофенак > індометацин > бутадіон > ібупрофен > напроксен = мелоксикам = целекоксиб = німесулід = аспірин.**
- **Анальгетична активність:**
- **Кеторолак > діклофенак > аналгін > індометацин > декскетопрофен > парацетамол > піроксикам > напроксен > ібупрофен > бутадіон = мелоксикам = целекоксиб.**

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

- ✓ післяопераційні болі;
- ✓ больовий синдром при малих травмах опорно-рухового апарату (забиття кісток, суглобів, пошкодження зв'язок та інше)
- ✓ захворювання опорно-рухового апарату, запальної, травматичної та ін. етіології (артрити, артрози, остеохондрози та ін.)
- ✓ колагенози (ревматизм, системний червоний вовчак, ОСТЕОАРТРОЗ та ін.)
- ✓ гострий і хронічний біль: зубний, головний, суглобний, міозит, невралгія, особливо обумовлений запаленням, травмою;
- ✓ лихоманка, простудні захворювання.

ПОБОЧНІ РЕАКЦІЇ:

- ✓ **Саліцилати (аспірин):** диспепсичні явища, зміни з боку ЦНС, послаблення слуху, зору, гіпопротеїнемія, алергічні реакції, ульцерогенна дія (пригнічення синтезу простагландинів у слизовій оболонці шлунка – факторів захисту, а також місцево подразнююча дія).
- ✓ **Похідні аніліна (парацетамол):** ураження нирок, метгемоглобінемія, алергічні реакції.
- ✓ **Похідні піразолону (аналгін):** зміни крові, ЦНС, алергічні реакції, ульцерогенна дія.
- ✓ **Похідні індола (індометацин):** порушення функції ЦНС, печінки, диспепсія, алергія, ульцерогенна дія, зміни в крові.
- ✓ **Похідні пропіонової, антранілової, фенілоцетової та ін. кислот:** диспепсичні явища, порушення з боку ЦНС, алергічні реакції, ульцерогенна дія, набряки.

ШКАЛА БЕЗПЕКИ

- **Найбільш безпечні:**
 - Целекоксиб, мелоксикам, німесулід.
- **Відносно безпечні:**
 - Диклофенак, ібупрофен, кетопрофен, напроксен.
 - **Менш безпечні (обмежене застосування)**
 - Індометацин (високий ризик побічних реакцій)
 - Призначають, зазвичай при гострому нападі подагри, хр. біль в спині при спондилоартропатіях.
 - Пироксикам (сильно и тривало пригнічує ЦОГ-1.
 - **Не бажано застосовувати:**
 - Кеторолак (високий ризик побічних реакцій з боку ШКТ)
 - **Повністю виключити:**
- Фенілбутазон (бутадіон) затримка рідини в організмі, агранулоцитоз.

Протипоказання к призначенню:

- **саліцилати**: знижена здатність згортання крові, кровотечі, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, алергічні реакції, перші три місяці вагітності;
- **похідні аніліна**: хвороби нирок, крові, печінки, алергічні реакції, вагітність;
- **похідні піразолону**: хвороби крові, нирок, печінки, алергічні реакції;
- **похідні індолу**: виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, алергічні реакції, бронхіальна астма, вагітність і лактація, епілепсія, паркінсонізм, дітям до 14 років;
- **похідні пропіонової, антранилової, фенилуксусної і ін. кислот**: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, виразковий коліт, алергічні реакції, вагітність і лактація, хвороби печінки.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

- метаболізується в печінці, утворює кон'югати з гліцином і глюкуроною кислотою;
- проникає в різні тканини і вогнища запалення;
- виводиться нирками, у вигляді водорозчинних метаболітів;
- дія настає через 1-2 години і триває 4-5 годин;
- володіє антикоагулянтною дією до 1 доби;
- у великих дозах розширює судини, стимулює секрецію жовчі, екскрецію сечової кислоти, виділення АКТГ і глюкокортикоїдів, знижує цукор в крові;
- підсилює виділення поту;
- зменшує синтез протромбіну;
- порушує обмін вітаміну К;
- пригнічує синтез і підвищує розпад жирів;
- посилює гліколіз;
- усуває головний, зубний, м'язовий, суглобний біль та інш., болі, що виходять з нервової тканини та органів малого тазу.

ІНДОМЕТАЦИН

Володіє протизапальною, анальгезуючою та жарознижувальною дією. Найбільш сильний і токсичний препарат.

Особливо ефективний у хворих з ревматоїдним артритом, при лікуванні гострих атак подагри. Він діє як анальгетик навіть при відсутності явних ознак запалення. Швидко виділяється нирками - протягом 24 год 50-90% дози, у зв'язку з чим, дія його коротше, ніж у бутадіона.

Побічна: порушення функцій ЦНС, печінки, панкреотоксічна дія, диспепсичні явища, алергічні реакції, ульцерогенна дія, зміни в крові, головний біль.

Протипоказання: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, алергічні реакції, бронхіальна астма, вагітність і лактація, епілепсія, паркінсонізм, дітям до 14 років.

Механізм протизапальної дії глюкокортикоїдів

- **Глюкокортикоїди пригнічують всі фази запалення, незалежно від викликаних причин**
- **В їхніх протизапальних ефектах бере участь багато факторів. Одним з провідних є інгібування фосфоліпази- A_2 і пов'язане з цим порушення утворення простагландинів та лейкотрієнів – медіаторів запалення**
- **Глюкокортикоїди стабілізують клітинні мембрани, мембрани лізосом, зменшують проникність капілярів, тормозять міграцію нейтрофілів і макрофагів у вогнищі запалення і їх фагоцитарну активність, пригнічують проліферацію фібробластів і синтез колагена**

Механізм імуномодуючої і протиалергічної дії глюкокортикоїдів

- Глюкокортикоїди пригнічують проліферацію лімфоїдної тканини і клітинного імунітету, що лежить в основі їхнього застосування при пересадці органів і тканин
- Глюкокортикоїди пригнічують утворення і порушують кінетику Т-лімфоцитів (в більшій мірі Т-хелперів, чим Т-супресорів), знижують їх цитотоксичну активність
- Глюкокортикоїди перешкоджають взаємодії імуноглобулінів з тучними клітинами, макрофагами, інгібуя вивільнення з них біологічно активних речовин

Вплив глюкокортикоїдів на обмін речовин

Вуглеводний обмін:

- **стимуляція глюконеогенеза в печінці за рахунок вільних амінокислот, які утворюються внаслідок катаболічного ефекта глюкокортикоїдів**
- **зменшення проникності мембран для глюкози**
- **гіперглікемія і глюкозурія аж до розвитку стероїдного діабету**
- **Таким чином, глюкокортикоїди є контрінсулярними гормонами**

Водно-електролітний обмін:

- **Уповільнення виділення з організму натрію і води за рахунок збільшення реабсорбції в дистальному відділі ниркових каналців (поява і збільшення набряків)**
- **Посилення виведення калію**

Вплив глюкокортикоїдів на обмін речовин

Білковий обмін:

- ❖ Пригнічення синтезу білка
- ❖ Посилення процесів катаболізму, особливо в шкірі, в м'язовій і кістковій тканинах
- ❖ Це проявляється схудненням, м'язовою слабкістю, атрофією шкіри і м'язів, крововиливами, уповільненням загоєння ран
- ❖ Як наслідок розпаду білкового матриксу кісток є гіпокальціємія, розвивається остеопороз

Катаболічна дія

Виявляється також негативний баланс азоту, посилення виведення з сечею амінокислот, сечовини. ГКС пригнічують утворення РНК у периферичних тканинах (м'язах) і лімфоїдній тканині.

Вплив глюкокортикоїдів на обмін речовин

Жировий обмін:

Перерозподіл підшкірної жирової клітковини по кушингоїдному типу внаслідок того, що в тканинах кінцівок переважає ліполіз, а в тканинах грудей, шиї, обличчя, плечового пояса - ліпогенез

Обмін кальцію:

- ❖ Глюкокортикоїди пригнічують всмоктування кальцію в кишечнику
- ❖ Сприяють виходу кальцію з кісткової тканини і підсилюють його ниркову екскрецію
- ❖ В результаті можуть розвиватися гіпокальціємія і гіперкальціурія

Показання до застосування

Глюкокортикоїди – один із найбільш ефективних препаратів при різних ревматичних захворюваннях:

- ❖ Ревматоїдний артрит
- ❖ Дифузні захворювання сполучної тканини (СКВ, с-м Шегрена)
- ❖ Системна склеродермія
- ❖ Системні васкуліти
- ❖ Ревматична поліміалгія
- ❖ Гострий подагричний артрит (при наявності протипоказань до НПЗЗ і колхіцину)

Побічні ефекти глюкокортикоїдної терапії

Екзогенний синдром Кушинга –

прибавка маси тіла з ожирінням тулуба і
місяцеподібне обличчя

- *Поява кірок, атрофія шкіри, акне, гірсутизм*
- *Судинно-геморагічний діатез*
- *Остеопороз*
- *Гіпертонія, затримка натрія, набряки, негативний баланс калія і кальція*
- *Негативний азотистий баланс, порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет, гіперліпопротеїнемія*
- *Порушення сексуальної функції і менструацій, міопатія, затримка росту, лейкоцитоз, еозінопенія, лімфопенія*

Побічні ефекти глюкокортикоїдної терапії

- ❖ Гальмування секреції АКТГ, що призводить до функціональної інактивації кори надниркових залоз, атрофії кори надниркових залоз, надниркової недостатності
- ❖ *Інші побічні ефекти:* зниження резистентності до інфекції, пригнічення імунітету, загострення туберкульозного процесу, порушення загоєння ран, підвищення апетиту, гіперактивність, ейфорія, неспокій, психози, шкірна еритема, схильність до тромбозів, провокація глаукоми, катаракта, асептичні некрози кісток, виразкова хвороба

Протиалергічні засоби - це засоби, які попереджають виникнення та розвиток алергічних реакцій

- 1. Глюкокортикостероїди
- 2. Засоби, що попереджають взаємодію вільного гістаміну з тканинними рецепторами
(H1- гістаміноблокатори)
- 3. Стабілізатори мембран тканинних та циркулюючих базофілів: блокують вхід іонів Ca^{++} в них, блокують ФДЕ і гальмують їх дегрануляцію та попереджають вихід медіаторів алергії та запалення (кромолін-натрій, недокроміл, кетотифен, лодоксамід (аломід))
- 4. Антилейкотрієнові препарати:
 - а) блокатори лейкотрієнових рецепторів (зафірлукаст, монтелукаст)
 - б) інгібітори 5-ліпооксигенази (зілеутон)
- 5. Засоби, що зменшують загальні прояви алергічних реакцій типу анафілактического шоку:
 - а) адреноміметики;
 - б) бронхолітики;
 - в) М-холіноблокатори.

АНТИГІСТАМІННІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Блокатори гістамінових H_1 -рецепторів 1 покоління:

дифенгідрамін (димедрол)
хлоропірамін (супрастин)
клемастин (тавегіл)
мебгідролін (діазолін)
прометадин (дипразин, піпольфен)
хіфенадин (фенкарол)

Блокатори гістамінових H_1 -рецепторів 2 покоління:

азеластин (алергоділ)
акривастин (семпрекс)
астемізол (гісманал)
диметинден (феністил)
лоратадин (klarитин, лорано)
цетиризин (цетрин, зиртек, зодак, парлазин, аллерза)
терфенадин (бронал, рапидал, терфед, трексил)
ебастин (кестин)

Блокатори гістамінових H_1 -рецепторів 3 покоління:

дезлоратадин (ериус), левоцетиризин (ксизал, парлазінео, левозина),
фексофенадин (телфаст, фексофакс)

Фармакодинамічні ефекти H 1- гістаміноблокаторів

- Седативно-снодійний (доксиламін як гіпнотик)
- Антисеротоніновий, антидофаміновий (ципрогептадин при мігрені)
- Антихолінергічний, атропіноподібний, спазмолітичний, антисекреторний, протипаркінсонічний
- Протиблювотний
- Жарознижувальний (димедрол, дипразин)
- Протикашльовий (димедрол, дипразин)
- Анальгетичний (димедрол, дипразин)
- Альфа-аденоблокуючий (дипразин)
- Гангліоблокуючий (димедрол)
- Месцевоанестезуючий (блокада натрієвих каналів)
- Потенціюючий

Н₁-гістаміноблокатори 1 покоління



Н₁-гістаміноблокатори 2 і 3 поколінь



Кетотифен (задитен), Кромолін-натрій (інтал), Недокроміл-натрій (тайлед)



Порівняльна протиалергічна активність

H₁ гістаміноблокатори 1-го покоління
дипразин>тавегіл>димедрол>супрастин>
фенкарол>діазолін

H₁ гістаміноблокатори 2-го і 3-го поколінь
цетиризин>терфенадин=фексофенадин>
астемізол>лоратадин

Показання до застосування протигістамінних препаратів

- 1. Кропив'янка
- 2. Сінна лихоманка
- 3. Вазомоторні риніти
- 4. Контактні дерматити
- 5. Ангіоневротичний набряк
- 6. Сироваткова хвороба
- 7. Анафілактичний шок
(засіб першого вибору – адреналін!)
- 8. Інші

Побічні реакції H1-гістаміноблокаторів

1) Пригнічуючий вплив на ЦНС (порушення координації рухів, підвищена втомлюваність, запаморочення)

2) Порушення функції ШКТ : зниження або збільшення апетиту, нудота, блювання, біль в епігастрії, закреп або діарея

3) Внаслідок М-холіноблокуючої активності – сухість слизових оболонок, розлади зору, імпотенція, затримка сечовипускання, тахікардія, головний біль, затьмарення зору, диплопія, тремор, ейфорія, нервозність, безсоння, психози)

4) Подовження QT (астемізол, терфенадин)

5) При повторному застосуванні – тахіфілаксія (тривалість – 10-14 днів)



Не впливають на ЦНС

- діазолін
- фенкарол
- лоратадин
- астемізол
- цетиризин

Переваги блокаторів H1-гістамінових рецепторів 2-го і 3-го поколінь перед класичними H1-антагоністами

- 1) Високі специфічність і спорідненість до H1-рецепторів
- 2) Короткий латентний період
- 3) Тривала дія (до 24 годин)
- 4) Відсутність блокади інших типів рецепторів
- 5) Не проникають через ГЕБ у терапевтичних дозах, не пригнічують ЦНС
- 6) Відсутність тахіфілаксії

■ **Анафілаксія** – це тяжка форма, загрозна для життя, генералізованої або системної реакції гіперчутливості, яка характеризується швидким початком з небезпечними для життя порушеннями дихання та кровообігу, і, як правило, пов'язана з проявами на шкірі та слизових оболонках.

■ **Анафілактичний шок** – тяжка форма багатосистемної реакції, що характеризується:

- - еритемою, кропив'янкою або набряком Квінке;
- - гіпотензією та / або бронхоспазмом.

1. Першочергове лікування аніфілактичного шоку

- **Епінефрин слід вводити внутрішньом'язово всередину зовнішньої частини стегна 0,01 мг/кг р-ра 1:1,000 (1 мг/мл); максимум 0,5 мг (дорослий) або 0,3 мг (дитина).** У пацієнтів, які потребують повторних доз епінефрину, введення повинні здійснюватися принаймні через кожні 15 хвилин. У випадку неадекватної реакції на дві або більше доз епінефрину внутрішньом'язово, його можна вводити у вигляді вливання (інфузії) з проведенням відповідного кардіомоніторингу у відділенні невідкладної (екстреної) допомоги, інтенсивної терапії у супроводі лікарів.



2. Другочергове лікування анафілактичного шоку

- 1. Слід зупинити дію тригера анафілактичної реакції.
- 2. Надання правильного положення тілу пацієнта для попередження аспірації. Пацієнта з анафілаксією слід покласти на спину з піднятими нижніми кінцівками, якщо він виявляє нестабільність кровообігу, перевести у позицію «сидячи», якщо він виявляє ознаки дихальної недостатності, або у рятівне положення на боці, якщо пацієнт втратив свідомість.
- 3. Всім пацієнтам з анафілаксією слід вводити високу концентрацію кисню через маску – до 6-8 літрів за хвилину.
- 4. Застосовувати стандартні методи для відновлення прохідності дихальних шляхів та профілактики аспірації.
- 5. Швидко ввести 1-2 літри розчину натрію хлориду 0,9 % через катетер (5- 10 мл/кг в перші 5-10 хвилин дорослому; 10 мл/кг дитині).
- 6. Для полегшення симптомів бронхоспазму додатково ввести інгаляційні бета-2-агоністи (сальбутамол; іпратропію бромід + фенотерол).
- 7. За показаннями – проведення серцеволегеневої реанімації.

2. Третьочергове лікування анафілактичного шоку

- 1. Для полегшення шкірних симптомів – **блокатори H1- та H2-гістамінових рецепторів системної дії** в дозі від 5 до 20 мг: (дифенгідрамін (димедрол), клоропірамін (супрастин), клемастин (тавегіл), дезлоратадин, левоцетиризин). Існують задокументовані випадки, коли внутрішньовенне введення антигістамінних засобів призводило до гіпотонії, що може бути пов'язано зі швидкістю введення. Антигістамінні засоби можливо призначати пацієнту з анафілаксією при стабільності гемодинаміки. Переважно потрібно використовувати блокатори H1-гістамінових рецепторів II покоління.
- 2. З метою зниження ризику розвитку респіраторних симптомів пізньої фази – введення **системних глюкокортикостероїдів ГКС** (парентеральне введення), доза – від 8 до 20 мг дексаметазону (у дітей 1-2 мг/кг за преднізолоном) в залежності від інтенсивності симптоматики.
- 3. Моніторинг стану пацієнта (при дихальній недостатності – протягом 6-8 годин, при нестабільності кровообігу – протягом 12-24 годин).

ЛІТЕРАТУРА

1. **Чекман І.С., Бобирьов В.М., Кресюн В.Й., Годован В.В., Н.О. Горчакова, Казак Л.І., Кава Т.В., Г.Ю. Островська, Т.А. Петрова, М.М. Рябушко. – Фармакологія: підручник для студ. стомат. ф-тів вищих мед. навч. закладів (2-е видання). - Вінниця «Нова книга», 2014.- 432 с.;**
2. **Бобирьов В.М., Мамчур В.Й., Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Сидоренко А.Г., Хомяк О.В. Методичні рекомендації: Експериментальне вивчення нових антидепресивних засобів. – 2014. - К.: - 40с.**
3. **Медична рецептура: Навчальний посібник / Т. О.Дев'яткіна, Е. Г. Колот, Р. В.Луценко. – 3-е вид., перероб. і доп.- 2013. –104с.**
4. **Фармакологія: (Чекман І. С., Бобирьов В. М., Горчакова Н.О. та ін.). - Вінниця: Нова книга, 2009. - 480с.**
5. **Скакун М.П., Посохова К.А.- Фармакологія.- Терноп.: Укрмедкнига, 2006. - 740с.**
6. **Бертрам Г., Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: в 2 томах - Москва. – Санкт-Петербург, Биом - Невский диалект, 2008. – 670с.**
7. **Фармакологія: Підручник/ За ред. І.С.Чекмана.-К.:Вища шк., 2001. - 598с.**
8. **Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дроговоз В.В. Побочное действие лекарств: учебник-справочник. – Х.:»СИМ», 2011. – 480с.**