

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

ПРАКТИКУМ

з навчальної дисципліни

«МОНІТОРИНГ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ»

для магістрів I року навчання, спеціальності 224 «Технології
медичної діагностики та лікування»

Запоріжжя
2021

УДК 615.036(075.8)

П 69

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол № від 2021 р.)*

Колектив авторів:

Беленічев І. Ф. – завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, д-р біол. наук, професор;

Павлов С. В. – завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики, д-р біол. наук, доцент;

Бухтіярова Н. В. – канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики;

Риженко В. П. – канд. біол. наук, асистент кафедри медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій;

Горбачова С. В. – доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики;

Біленький С. А. – канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики;

Баранова Л. В. – канд. фарм. наук, старший викладач кафедри клінічної лабораторної діагностики;

Левченко К. В. – канд. мед. наук, асистент кафедри клінічної лабораторної діагностики;

Бурлака К. А. – асистент кафедри клінічної лабораторної діагностики;

Нікітченко Ю. В. – асистент кафедри клінічної лабораторної діагностики;

Робота Д. В. – асистент кафедри клінічної лабораторної діагностики;

Марічева О. О. – асистент кафедри клінічної лабораторної діагностики.

Рецензенти :

О. В. Ганчева - завідувач кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології ЗДМУ; доктор медичних наук, професор;

Н. М. Поліщук - завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ, канд. мед. наук, доцент.

П69 **Практикум з навчальної дисципліни «Моніторинг лікарських препаратів»** для магістрів I року навчання, спеціальності 224 «Технології медичної діагностики та лікування» / Беленічев І. Ф., Павлов С.В., Бухтіярова Н. В. [та ін]. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. – 89 с.

У практикумі представлені загальні відомості про основні етапи та параметри фармакокінетики лікарських препаратів, проведення моделювання фармакокінетичних процесів, використання принципу індивідуального дозування препаратів, розрахунків широти терапевтичної дії і показників безпеки фармакотерапії. А також відомості про побічну дію лікарських препаратів, їх взаємодії з алкоголем і заходи профілактики цих реакцій. На кожне заняття представлений навчальний матеріал, а також завдання для домашньої і самостійної роботи.

©Запорізький державний медичний університет, 2021.

Практичне заняття №1

Тема. Показники ефективності та безпечності фармакоterapiї та основні фактори, що на них впливають . Види фармакоterapiї. Основні методи проведення терапевтичного моніторингу ліків (ТМЛ).

Інтерпретація даних ТМЛ. Роль лікаря - лаборанта в забезпеченні ТМЛ.

Токсичність ЛЗ. Поняття про токсикодинаміку і токсикокінетику.

Загальні принципи терапії гострих отруєнь ЛС.

НОВІ ІНФОРМАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В МОНІТОРИНГУ НЕБАЖАНИХ РЕАКЦІЙ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Застосування лікарських засобів (ЛЗ) в практичній медицині нерозривно пов'язано з ризиком виникнення небажаних реакцій (НР), причиною яких в багатьох випадках є недостатньо становлений рівень лікарської безпечності . Вивчення та забезпечення безпечності лікарських препаратів, що перебувають на різних етапах життєвого циклу, є важливим елементом системи фармаконагляду. Становлення системи фармаконагляду бере свій початок в 1848 р. Далі, світова система фармаконагляду зазнала декілька етапів розвитку від організації локальних інститутів до формування в 1949 р. Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) світового інститута фармаконагляду у вигляді Ради Всесвітніх організацій в галузі медичних наук (CouncilforInternationalOrganizationsofMedicalSciences (CIOMS) . Наступним етапом розвитку стала інтеграція систем фармаконагляду різних країн світу, ініціатором якої виступила в 1968 р. Всесвітня організація охорони здоров'я. Створений в м. Уппсала (Швеція) Центр всесвітнього моніторингу лікарських засобів ВООЗ акумулював повідомлення про НР, що репортуються всіма країнами, які беруть участь в програмі. В межах організованого Центру була розроблена перша міжнародна база даних звітів по безпечності ЛЗ – Vigibase, яка об'єднала інформацію про всі зареєстровані випадки НР на ЛЗ, що містяться в локальних центрах фармаконагляду. Починаючи з моменту створення, всі відомості щодо НР передавалися та зберігалися в Vigibase, головним чином, на паперових носіях. Перехід на використання цифрових технологій в системі збирання

інформації про НР став можливим в 1990-х рр. на підставі моделі, запропонованої Радою Міжнародних Організацій медичних наук (CIOMS). Гармонізація форми електронного повідомлення про НР відбклася завдяки прийняттю в 1997 р. міжнародного стандарту передачі інформації щодо безпечності ЛЗ E2B, який був розроблений Міжнародною конференцією щодо гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ, призначених для людини (ICH). Згідно правилам ВООЗ моніторинг та передача інформації про НР ЛЗ в базу даних VigiBase може здійснюватися лише організованими в різних країнах Національними центрами фармаконагляду. Кожна країна, яка бажає стати членом Міжнародної програми ВООЗ по моніторингу безпечності ліків, примушена організувати базу даних (адміністративну систему для зберігання та пошуку відомостей про НР) та здійснювати через неї подання інформації про НР ЛЗ в базу даних VigiBase. За даними сайту Центру міжнародного моніторингу лікарських засобів ВООЗ на листопад 2017 р. в VigiBase утримувалося більше 16 мільйонів повідомлень щодо підозрюваних НР на лікарські засоби, включаючи вакцини та засоби біологічного походження, які надійшли із 131 країни світу. Одночасно з функціонуванням єдиної бази даних НР, кожна країна організовувала та удосконалювала локальну систему збирання та обробки інформації про НР на лікарські засоби. Так, наприклад, в США в 1969 р. для здійснення моніторингу безпечності лікарських засобів була створена база даних FAERS (FDA AdverseEventReportingSystem), яка містить звіти про неблагодійні події при застосуванні харчових продуктів та лікарських засобів, що функціонує на підставі даних, які представляє Управління по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FoodandDrugAdministration, FDA). Перехід на електронне заповнення звітів про безпечність ЛЗ в 1997 р. забезпечив зростання внесених в систему повідомлень про НР, що надходять від виробників ЛЗ, спеціалістів охорони здоров'я (лікарів, фармацевтів, медсестер) та споживачів ЛЗ. Сьогодні FAERS є найбільшим в світі доступним суспільству сховищем відомостей

про побічні реакції ЛЗ з вмістом більше ніж 4 мільйонів звітів про НР. На відміну від США, історія створення одноособової бази даних Eudravigilance для здійснення моніторингу безпечності ЛЗ в Європейському союзі (ЄС) починалася зі створення локальних баз даних на території окремих країн. Так, у Франції з 1985 р. функціонує база даних фармаконагляду (FrenchPharmacoVigilanceDatabase (FPVD)), яка містить інформацію про всі випадки НР, що були зареєстровані з 1984 р. регіональними центрами фармаконагляду, які розташовані в клінічних відділеннях університетських лікарень. Специфіка розташування регіональних центрів та вимоги французького законодавства привели до того, що головними репортерами даних про випадки серйозних або неочікуваних небажаних реакцій є практикуючі лікарі. Завдяки роботі спеціалістів охорони здоров'я за період з січня 1990 року по червень 2007 року в базу даних фармаконагляду Франції було внесено майже 260 000 випадків НР на лікарські засоби. Країна-сусід Франції по ЄС – Великобританія створила локальну комп'ютеризовану базу даних НР ЛЗ в 1994 р. для застосування її в клінічній практиці урядовою некомерційною дослідницькою службою по вивченню всіх випадків надання першої медико-санітарної допомоги населенню країни. Відмінною особливістю цієї бази даних є наявність в ній не тільки інформації про НР на ЛЗ, але також реєстра пацієнтів, який за станом на липень 2013 р. складав 4,4 млн осіб. Відміною бази даних НР ЛЗ PHARMO, що була створена в Нідерландах в 1999 р., від аналогічних продуктів, які були створені у Франції та Великобританії, стала консолідація баз даних про НР ЛЗ лікувальних та аптечних установ. Інтерфейс системи PHARMO розширений реєстром мешканців населення Нідерландів, що дозволяє проводити якісну персоніфіковану оцінку НР ЛЗ. Унікальні особливості локальних баз даних країн Європейської економічної зони (ЄЕЗ), яка включає Францію, Великобританію, Нідерланди, були ураховані при формуванні гармонізованої системи EudraVigilance в 2001 р. Ініціатором створення даної інформаційної онлайн-системи для управління даними по

безпеки ЛС*, що дозволені в країнах ЭЕЗ, виступило Європейське медичне агентство (ЄМА), а починаючи з 2012 р., згідно до директиви 2012/26/EU Європейського парламенту, застосування EudraVigilance стало обов'язковим для всіх країн ЄС. Уніфікований формат повідомлення про НР та електронний обмін між всіма країнами учасниками сприяли ранньому виявленню та оцінці можливих сигналів безпеки ЛЗ. Крім того, відкритий формат користування даною системою дозволив отримувати повідомлення про небажані реакції на лікарські препарати від значної кількості суб'єктів, що застосовують ЛЗ (національні регуляторні органи, медичні працівники, пацієнти-споживачі ЛЗ, а також виробники ЛЗ). Аналогічні бази даних небажаних реакцій ЛЗ були розроблені на територіях і інших країн: Австралії (DAEN – Database of Adverse Event Notification), Канади (MedEffect), Нової Зеландії (CARM – Centre for Adverse Reactions Monitoring). Джерелами інформації про НР, які надходять в систему, є суб'єкти, які приймають участь в обороті ЛЗ, включаючи співробітників територіальних органів Росздравгляду, експертних організацій, регіональних центрів моніторингу лікарських засобів, фармацевтичних компаній, лікувально-профілактичних та аптечних закладів. Впровадження та удосконалення інформаційних технологій в системі фармаконагляду дозволило значно підвищити кількість спонтанних повідомлень, що надходять про НР ЛЗ. Наприклад, лише в 2018р. за даними відкритих джерел в ДЕЦ МОЗ України надійшло більше 12 000 повідомлень. При цьому більша частина повідомлень про НР на лікарські засоби надходить від регіональних груп ДЕЦ МОЗ України. Значний об'єм даних спонтанних повідомлень про НР ЛЗ, які виявляють на етапах клінічних досліджень і після реєстраційного звернення, а також законодавчі вимоги Правил Належної практики фармаконагляду Євразійського економічного союзу (ЕАЭС), сприяють впровадженню інформаційних технологій в системі збору та аналізу повідомлень про НР тими, хто тримає реєстраційні

посвідчення (ТРП). Ефективність ТРП подібних інформаційних технологій в системі фармаконагляду була оцінена раніше фармацевтичними компаніями країн ЄС та США, де спеціальні автоматизовані програми по фармаконагляду використовуються компаніями-виробниками ЛЗ вже протягом кількох років. Об'єм ринку програмного забезпечення для здійснення фармаконагляду, за даними дослідницької організації GrandViewResearch, тільки в 2015 р. оцінювалася в 117,3 млн доларів США . Прогноз на 2024 р. – це 207,3 млн доларів США, при цьому головне зростання потреби припускається в країнах БРІК (Бразилія, Росія, Індія, Китай). Серед тих, хто доставляє програмне забезпечення для автоматизації процесів фармаконагляду можна виділити компанії Oracle, ArisGlobal, Ennov и FlexDatabase. Доцільність застосування тими, хто тримає реєстраційні посвідчення інформаційних технологій обумовлена можливістю оптимізації процесів фармаконагляду та забезпечення ефективного виконання одного з критичних процесів системи фармаконагляду: процедур роботи з індивідуальними повідомленнями про НР ЛЗ (збір, обробка, керівництво, контроль якості, отримання даних, яких бракує, класифікація, контроль, дублювання даних, оцінювання та своєчасне репортування даних). Факторами, що стримують впровадження програмного забезпечення у ТРП є витрати на його вартість, необхідність індивідуального додаткового налаштування програми та спеціальної підготовки співробітників.

Останнім часом важливими компонентами фармаконагляду стали методи, що широко застосовуються на основі інформатики, інформаційної медицини, фармакоінформатики, квантової фармакології, біології, що дозволяють трансформувати дані про НР в знання, які мають значення для забезпечення безпечності пацієнтів. Ці методи зазвичай називаються алгоритмами інтелектуального аналізу даних (АІАД). В подальшому АІАД будуть застосовані для опису автоматизованих методів з високим виробництвом,

які застосовуються для визначення прихованих взаємозв'язків, що мають потенціально клінічне значення для безпечності лікарських препаратів.

АІАД можна класифікувати за кількома параметрами в залежності від джерела даних, до якого їх застосовують, та наукової функції, для виконання якої вони призначені. Головними джерелами даних про НР ЛЗ сучасно є системи спонтанної звітності. Сучасно фокус досліджень зсувається в бік використання значних медичних баз даних, таких як електронні медичні карти та адміністративні заяви. До інших джерел, які були нещодавно, розглянуті, належать: біомедична література, джерела хімічної та біологічної інформації, а також дані пацієнтів на веб-форумах, які присвячені питанням здоров'я. Головний клас АІАД представляє собою методи, що розроблені для генерації показників статистичного зв'язку для значної кількості ЛЗ та результатів, які можуть бути використані для визначення пріоритетів та визначення певного ризику, що потребують подальшого вивчення.

Нагляд за безпечністю ліків головним чином заснований на спонтанній звітності, яка представляє собою пасивну систему подання звітів про припускаємі НР ЛЗ, зібраних від лікарів та фармацевтичних компаній та підтримуємі головним чином регулюючими органами та органами охорони здоров'я. В США є система повідомлень про НР (AERS) Управління по контролю за продуктами та ліками США (FDA) та VigiBase, що підтримується та заохочується Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). Хоча структура та зміст кожної системи спонтанної звітності може відрізнятися, більшість з них засновані на добровільній звітності (за виключенням фармацевтичних компаній, які зобов'язані повідомляти регулюючим органам про підозри на побічні ефекти після того, як вони попадають в їх повідомлення) та зазвичай фіксують НР ЛЗ, які підозрюють і які є супутніми, показання, очікувані події, та обмежену демографічну інформацію в структурованому форматі, що безпосередньо підлягають

аналізу даних. FDA використовує механізм інтелектуального аналізу даних для обчислення оцінок сигналів (асоціацій статичної звітності) для всіх мільйонів комбінацій ліків та подій, що пропонує «вільне від гіпотез» подання про характеристики безпеки в базові дані. Однак треба підкреслити, що ці сигнали самі по собі не встановлюють причинно-послідовний зв'язок НР ЛЗ, а скоріше вважаються початковими попередженнями, які потребують подальшої оцінки з застосуванням інших джерел підтримки. Як правило, після цього початкового етапу надання інформаційного сигналу про НР ЛЗ послідує взаємозв'язаний процес підвищення кількості повідомлень про НР та підтвердження цієї інформації, коли спеціалісти по оцінці безпеки лікарських засобів шукають такі ознаки, як тимчасова залежність, узгодженість з опублікованими звітами про випадки НР, фармакологічна та клінічна достовірність. Крім того, для встановлення причинно-послідовного зв'язку необхідно виявити структурну або фармакологічну схожість з іншими ЛЗ, підтвержене даними доклінічних і клінічних випробувань або шляхом проведення епідеміологічних досліджень, використовуючи інформаційні бази органів охорони здоров'я.

Системи спонтанної звітності попередньо орієнтовані на виявлення взаємозв'язку ЛЗ – НР. В цій системі збір та обробка даних централізовані, вони повідомляють про реальні проблеми зі здоров'ям пацієнта, охоплюють великі групи населення, доступні для проведення аналізу та з моменту їх створення підтримують нормативні рішення за списком ліків, що продаються. Незважаючи на це, система спонтанної звітності має ряд обмежень, а саме: перевищує кількість повідомлень про ЛЗ з відомими та широко відомими НР, про які повідомляють частіше, ніж про інші ЛЗ, можливо невірне пояснення взаємозв'язку ЛЗ-НР, що бракує, та неповні дані, дублювання звітів та непідтвержені причинно-послідовні зв'язки.

Збільшення об'єму непередбачуваних НР, на прикладі Рофекоксибу – широко застосованого НПЗЗ, який викликав 88000 епізодів інфаркту

міокарду, продиктовали наполегливу необхідність створення нових джерел даних та поліпшених аналітичних та інформаційних методів для більш ефективної системи фармаконагляду. Так, в США Конгрес доручив FDA створити більш активну систему моніторингу НР ЛЗ. Внаслідок цього були ініційовані багатомаштабні дослідницькі ініціативи –SentinelInitiative та партнерство щодо спостереження за медичними результатами (OMOP). Аналогічне дослідження під назвою EU-ADR було ініційоване в Європі Європейською комісією. Ці нові розробки засновані на розширеному вторинному використанні електронних медичних даних, таких як електронні медичні карти та адміністративні заяви, які зазвичай містять : маніпуляції з зазначенням часу, процедури, діагнози, ЛЗ, медичний опис. На відміну від спонтаних звітів (SRS), електронні дані про медичне обслуговування є репрезентативними для повсякденної клінічної допомоги, , яка зареєстрована за тривалий період часу..

Таким чином, цей підхід містить більш детальну запис історії хвороби пацієнта, лікування, його стан та потенціальні фактори ризику. Вона не обмежується реєстрацією пацієнтів з наявністю НР ЛЗ.Таким чином, електронні медичні дані мають декілька переваг , які можна використати в доповненні до SRS. Це – підтверджуючий аналіз та можливість активного спостереження. Однак вторинне використання медичних даних створює інші проблеми. Так, отримані дані часто потребують складної попередньої обробки для точного аналізу. Дані орієнтовані не на реєстрацію НР, які зазвичай не ідентифікуються як такі, а на діагноз. Існують логістичні проблеми при зберіганні, доступі та можуть підлягати обміну з даними між поставщиками медичних послуг , які збільшуються завдяки юридичним проблемам та проблемам конфіденціальності, які стосуються доступа до даних пацієнтів. Існують різні моделі збору даних та документації, а також різні стандарти кодування даних. Також існує потреба в автоматизованих методах, які можуть витягати релевантну інформацію з клінічних описів, та

методи, які можуть вирішити проблему постійного змішування, властивого обсерваційним дослідженням.

В недалекому минулому спеціалісти в галузі фармаконагляду почали фокусуватися на даних та джерелах інформації, які традиційно не використовувалися для фармаконагляду.

Це перед усім інформаційні бази хімічних та біологічних знань, таких як DrugBank, який містить інформацію як про хімічну структуру, так і про лікарські мішені-мішені і відкриває нові можливості для переборювання розриву між молекулярною та клінічною галузями та подальшого вивчення побічних НР ЛЗ. Використовуючи інформацію цих баз, наприклад, дані про сайти зв'язку білків, молекулярно-біохімічні механізми дії та метаболізму ЛЗ, зв'язок хімічних субструктур зі специфічною токсичністю та хімічну схожість ЛЗ та ендогенних лігандів, можна краще зрозуміти та дигіталізувати механізми НР ЛЗ. Більш того, можуть бути створені прогностичні моделі, що дозволяє застосовувати більш раціональний підхід до фармаконагляду. Головна передумова в цій галузі складається в тому, що НР ЛЗ, в значному ступеню, напророчені, що теоретично обгрунтовує, користуючись математичними підходами, розробити комп'ютерну програму прогнозу НР. Деякі аспекти цього використання комп'ютерного прогнозу були ствержені багаторічним досвідом та використані для високоточного скринінгу різних видів біологічної активності в ряду заново синтезованих сполук, а також при комп'ютерному моделюванні нових структур з заданою активністю при розробці та створенні нових ЛЗ. Комп'ютерний прогноз також застосовується дослідними центрами фармацевтичних компаній на стадії доклінічного етапу вивчення ЛЗ для прогнозу гострої токсичності, побічних ефектів, з метою зменшення «відсіву» нових потенціальних препаратів на пізніх стадіях клінічних випробувань внаслідок НР ефектів. Комплексний підхід до розробки та створення комп'ютерної програми прогнозу НР заснований на пошуці та аналізі кількісних

співвідношень структура-властивість при застосуванні цілого ряду молекулярних дескрипторів, головними з яких є: фрагментні дескриптори, топологічні індекси, фізико-хімічні дескриптори, квантово-хімічні дескриптори, дескриптори молекулярних полей (метод CoMFA), константи замісників, фармакофорні дескриптори молекул ЛЗ. Подібні прогностичні програми створюються за допомогою алгоритмів машинного навчання. Такі моделі, як LinearRegression, SupportVectorMachineRegression, RandomForestRegression, GradientBoostingRegression, K-NearestNeighborsRegression, які лежать в основі алгоритмів машинного навчання та які застосовують в комп'ютерних програмах, дають їм можливість самостійно поповнювати інформаційні бази результатами післяреєстраційних повідомлень про НР ЛЗ. Все це підвищує точність прогнозу про НР на доклінічному етапі вивчення ЛЗ. Постійно оновлюєма медична бібліотека значними об'ємами літературних джерел інформації – статтями, монографіями по доклінічному, клінічному, післяреєстраційному виявленню НР ЛЗ дозволяє удосконалювати комп'ютерні програми та підвищити точність прогнозу. Джерелами інформації, що надходять знову успішно користуються для визначення нових взаємозв'язків між такими об'єктами, як гени, ферменти, рецептори, молекулярно-біохімічні механізми патологічних процесів та дією ЛЗ, що дозволяє також прогнозувати нові показання до застосування відомих ЛЗ та прогнозувати шляхи пониження їх НР. Дуже важливо, що серед різних відомостей, біомедична література містить інформацію, що торкається НР ЛЗ, яка заснована на доклінічних та клінічних дослідженнях та окремих спостереженнях лікарської практики. Постійне користування біомедичною літературою спеціалістами в галузі безпеки ЛЗ (для оцінки або виявлення нових побічних ефектів) припускає, що автоматизовані підходи або методи інтелектуального аналізу даних можуть доповнювати існуючі методи виявлення НР ЛЗ. Однак отримання інформації лише з біомедичної літератури нетривіально та вимагає складних інструментів обробки природної мови

(NaturalLanguageProcessing). Розробки на підставі NLP. продемонстрували свою перспективність в якості стратегії визначення пріоритетності асоціацій НР ЛЗ, що розглядаються

Соціальні мережі та форуми для пацієнтів, такі як AskaPatient, DailyStrength, YahooHealthandWellness и PatientsLikeMe, збирають повідомлення пацієнтів про НР ЛЗ і надають пацієнтам платформу для обговорення та обміну досвідом після прийому лікарських препаратів. Хоча інформація, яку надають пацієнти, може бути неточною або навіть сумнівною, такі форуми можуть являти цінну додаткову інформацію щодо ефективності лікарських НР, тому що вони охоплюють величезні і різноманітні групи населення різних країн. Однак отримання подібної інформації представляється дуже складним завданням і потребує глибоких статистичних і лінгвістичних методів для інтерпретації мови для спілкування, виправлення граматичних та орфографічних помилок та вміння відрізнити реальний досвід від слухів та домислів. Тим не менше, нещодавня робота показала, що інформацію, яка міститься на цих форумах, можна вилучити та вона має безпосередню користь для фармаконагляду.

Аналіз диспропорціональності (DPA) - головна рухова сила більшості комп'ютеризованих методів фармаконагляду для системи спонтанної звітності. В методологіях DPA використовується частотний аналіз таблиць неочікуваних обставин для оцінки сурогатних показників статистичного зв'язку між конкретними комбінаціями препаратів та подіями, згаданими в спонтаних звітах. Їх назва пов'язана з ідеєю навмисно кількісно оцінити ступінь, в якій сполучення лікарського засобу і події «непропорційно» вимірює порівняно з тим, чого можна було би очікувати, коли би не було зв'язку..Підходи DPA відрізняються точністю розрахунків, методами статистичної кореляції, методами математичного аналізу, що застосовують для незначної кількості внесеними для обліку низької кількості звітів, та, як правило, їх можна розділити на дві категорії: частотні та байесовські.

Обидва підхода використовують записи (або їх стратифіковані версії) для отримання міри статистичного зв'язку / диспропорційності. Ця таблиця зазвичай разраховується для кожної пари «ліки-подія НР» в SRS. Найбільш широко обміркованим показником є відносний коефіцієнт звітності (RRR),⁶ визначає як відношення спостерігаємої частоти зустрічаємості комбінації лікарського засобу -події до її «висхідної» очікуємої частоти при припущенні, що лікарський засіб та подія відбуваються незалежно. І FDA, та ВООЗ використовують байесовську версію RRR в якості основи для моніторингу сигналів безпеки в своїх системах спонтанної звітності. Показані інші широко використані міри, включаючи їх математичні визначення. Істинне значення, близьке до 1 для кожного з цих показників, підтверджує гіпотезу про відсутність зв'язку між препаратом та подією. Наприклад, значення 3 у випадку RRR вказує на те, що в базі даних є в 3 рази більше звітів про препарати, ніж можна було би очікувати, та може підтримувати гіпотезу про зв'язки НР ЛЗ.

В частотних підходах застосовується одна з мір, перерахованих в розділі для оцінки асоціацій, і зазвичай вони супроводжуються перевіркою гіпотез на незалежність (критерій хи-квадрат або точний критерій Фішера), які застосовуються в якості додаткової міри обережності для обліку розміру виборки, що застосовується для виборки асоціації. Байесовські підходи стараються урахувати непевненість міри диспропорційності, зв'язаної з незначними спостерігаємыми та очікуваними підрахунками, шляхом «звуження» міри до базового випадка відсутності зв'язку на величину, пропорційну мінливості статистики диспропорційності. Результатом цього списку є зменшення помилкових асоціацій, коли недостатньо даних для їх підтримки.

Серед байесовських підходів є багатоеlementний гамма-пуассоновський стискач (MGPS). MGPS є одним з переважаючих, використовуваних в США та Великобританії, та в сучасно застосовується FDA, а також його застосовують

деякі фармацевтичні компанії для виявлення повідомлень про НР ЛЗ в базах даних. MGPS заснований на структурі моделювання, що називають емпірично байесовським методом, та, що розраховує величину ,яку називають EBGM (емпіричне байесовське середнє геометричне), яка представляє собою байесовську інтерпретацію міри RRR (апостеріорне очікування розподілу відносного коефіцієнту звітності- RRR). Як правило, додатково також застосовується показник EB05, який відповідає нижньому 5-му процентилю апостеріорного розподілу RRR. BOO3 використовує байесовський підхід, аналогічний MGPS, який називається байесовською нейронною мережею розповсюдження впевненості (BCPNN), яка оцінює байесовську версію інформаційного компоненту.

До показників асоціацій зазвичай застосовуються спеціальні порігові значення (незалежно від підходу або міри), щоб виділити асоціації, що заслуговують подальшого вивчення. Вибрані пороги зазвичай не мають теоретичного або емпіричного обґрунтування.. Вони застосовуються як попередні засоби фільтрації або сортировки.

На даний момент немає єдиної думки про те, який підхід DPA є кращим. Прийнято вважати, що ні один з підходів не може бути краще різного іншого. По мірі підвищення кількості повідомлень про конкретні комбінації лікарських засобів та інформації про їх дію, різні методи дають подібні результати.

Існує думка , що для невеликих розрахунків частотні підходи більш схильні до екстремальних значень та, тому, генерують більше хибних результатів. Інша думка свідчить, що байесовські підходи надко консервативні, що затримує виявлення нових НР ЛЗ. Частотні підходи в розрахунковому відношенні більш ефективні, ніж байесовські підходи, але останні пропонують зручність сортировки асоціацій за одним виміром, оскільки вони включають інформацію як про непропорційність, так і про розмір виборки.

Хоча досвід застосування DPA показав, що він є багатообіцяючим доповненням до аналізу безпечності ЛЗ, скорочення аналізу НР ЛЗ до двох вимірювань може привести до втрат клінічно важливої інформації. Підходи 2-DDPA не підтримують виявлення та / або аналіз більш складних або багатомірних явищ безпечності ліків, які зв'язані з більш ніж одним ЛЗ та одним випадком. Важність та складність, що зв'язані з виявленням цих більш складних явищ, що пов'язані з безпечністю ЛЗ, були відзначені в декількох відомих звітах фармаконагляду, припускаючи, що потрібні більш складні методи, що зараз збірно називають «багатомірними» методами.

Більш складні моделі безпечності ліків (drugsafetypatterns) можуть відповідати НР лікарської взаємодії, таким як фармакодинамічна лікарська взаємодія між трамадолом і флуоксетином, коли трамадол (антиноцицептивний ЛЗ) може посилити ефект флуоксетина (антидепресант - інгібітор зворотнього нейронального захоплення серотоніну), підвищуючи рівень серотоніну, що може привести до виникнення судомних реакцій. Нещодавні дослідження показали, що багато НР ЛЗ (біля 50% у пацієнтів стаціонару) зв'язані з лікарською взаємодією всіх компонентів комбінованої терапії, що дозволяє припустити, що багато НР, про які повідомлялось в SRS, можливо, зв'язані з взаємодією ЛЗ, а не тільки з одним єдиним ЛЗ, про які повідомлялося. Іншими більш складними моделями безпечності ЛЗ, що являють клінічну цікавість, є класові ефекти та синдромні випадки (синдроми, що викликані лікарськими засобами). Наприклад, відомо, що клас статинів (препаратів, що знижують рівень холестерину) викликає рабдоміоліз. Препарат вареніклін (показан для відмови від паління, застосовується в лікуванні тютюнової залежності) може викликати синдром порушення сну (інсомнії) та інші нервово-психічні розлади. Крім того, ці закономірності важливі для виявлення етіології інших небажаних явищ, подальшого вивчення більш простих асоціацій і в цілому сприяють кращому

розумінню факторів ризику в аспекті безпечності застосування тих чи інших лікарських засобів.

Ще одним обмеженням підходів 2-DDPA є те, що вони не оздоблені належним чином для усунування спотворень (недостатня матеріальна база), що є ключом до аналізу асоціацій. Фактор викривлення - це стороння перемінна, яка спостерігається або не спостерігається, та також, яка опосередковує зв'язок між двома іншими перемінними. Коли не приймати до уваги належним чином, змішування може привести до виявлення хибних асоціацій і, тому, до помилковим висновкам дослідження. Змішування може бути усунено або завдяки експериментальному плану до збору даних (наприклад, вибір відповідних контролей), або на стадії аналізу, коли дані вже були зібрані (як у випадку SRS). Більш прості типи зсування, такі як зсування по віку, статі та року, ефективно усуваються в межах підходів DPA за допомогою стратифікації та коректировок типу Mantel-Haenszel.

В останні роки для вирішення цих проблем було запропановано декілька багатомірних підходів SRS. Зазвичай їх можна класифікувати як розширення DPA, підходи на підставі багатомірної логістичної регресії та підходи неконтрольованого машинного навчання, такі як інтелектуальний аналіз асоціативних правил, кластеризація и мережевий аналіз. Розширення DPA на більші вимирення були застосовані, головним чином, до трьохмірні асоціацій, відповідно до взаємодії ліків, де співвідношення, які спостерігаються та очікуються розраховуються аналогічним способом, але на підставі 3 елементів (препарат №1 – препарат №2 – повідомлення про НР). Підходи, засновані на логістичній регресії, застосовувались головним чином для усунування викривлень, що зв'язані з одночасним прийомом ЛЗ (внаслідок відсутності іншої хибної інформації в SRS), тоді як підходи неконтролюємого машинного навчання використовувались для

ідентифікації більш складних або багатомірних явищ безпечності ЛЗ, а також для абстракції даних та виявлення шаблонів.

Традиційний підхід до усуванню спотворень та помилок на етапі аналізу, тобто. стратифікація, неефективний в ситуаціях, коли необхідно досліджувати велику кількість потенціальних спотворених факторів. Більш відповідним підходом до усування похибок є використання множинної логістичної регресії, яка дозволяє оцінити зв'язок між препаратом та явищем шляхом контролю або корективки наявності інших потенціальних хибних факторів. Складність, що викликана сумісним лікуванням, теоретично може бути усунені шляхом використання всіх препаратів в SRS в якості предикторів регресії для явища. Однак регрес конкретного явища проти всіх тисяч (> 10 000) ЛЗ, включених в SRS, до недавнього часу представляв собою значний обчислювальний, а також теоретичний бар'єр. Описаний досвід застосування BLR до SRSBOЗ для усування «маскування» при виявленні НР ЛЗ при одночасному прийомі декількох препаратів. Останнє відповідає випадкам, коли підвищення фонові звітності для конкретного явища (наприклад, внаслідок впливу СМІ) може непропорційно послабити показники справжніх взаємозв'язків в бік пониження взаємозв'язку ЛЗ – НР, тим самим маскуя справжній взаємозв'язок. Відомо декілька реальних прикладів хибнопозитивних повідомлень про НР при комбінованому прийомі ЛЗ, які були виправлені застосуванням цього методу, а пониження справжніх НР, замаскованих впливом СМІ, які повідомляли про користь та безпечність ЛЗ.

Багатопунктові взаємозв'язки НР– ЛЗ - це причинно-наслідкові взаємозв'язки, що зв'язують декілько препаратів з можливо множинними НР. Інтелектуальний аналіз асоціативних правил (ARM) – це метод інтелектуального аналізу даних для визначення значимих взаємозв'язків між перемінними в великих базах даних, що добре себе зарекомендував. ARM може застосовуватися для виявлення багатопозиційних асоціацій ADE -

особливого випадку асоціативних правил. Наприклад: *вареніклін, пропоксифен* → *порушення пам'яті, ненормальні сни, втомленість, безсоння (інсомнія)*.

(вареніклін може взаємодіяти з пропоксифеном - болевгальмовуючим та який може викликати різні порушення сну або психічні розлади).

Роозрахування взаємозв'язків ЛЗ-НР, за своїм значенням, є дуже складною та важко розв'язаною проблемою. Існує пропозиція використати формальний аналіз уявлень про засіб зменшення обчислювальної складності, але такий підхід був обмежений тільки асоціаціями з 3 пунктів. Існує досвід застосування ARM з правилами до 6 пунктів у AERS. При невідповідності до стандартних оцінок ARM додаткам ADE, використовують оцінку RRR з додажковим обмеженням, згідно якому кожне правило повинно мати RRR більше, ніж будь-яка з його підмножинностей. Останній використовувався для виключення правил, які краще пояснити меншою кількістю ЛЗ в комбінованій терапії або явищНР. Найбільш інформативно застосування SRS для виявлення НР ЛЗ при багатоцентричних клінічних випробуваннях. Використовується байесовський підхід до ARM, який має пряме додавання до визначення НР ЛЗ та може вирішити проблему розрідженості даних SRS. Сучасно головним вузьким місцем в широко розповсюдженому застосуванні ARM для SRS є його обчислювально-інтенсивні вимоги. Мабудь, його адаптація буде зростати по мірі підвищення обчислювальної міцності. В якості альтернативи для вирішення тієї же проблеми запропоновано використання парадигми розспаралелених и розподілених обчислень - MapReduce.

Кластеризація зазвичай використовується в багатьох біомедичних галузях, але до недавнього часу її потенціал не досліджувався в контексті аналізу побічних ефектів ЛЗ. Запропанований нестандартний підхід до кластеризації, що підходить для роботи з багатомірним характером та розрідженістю даних SRS. Метод, що називають бікластеризацією, був

застосований до AERS та визначає кластер побічних ефектів як групу ЛЗ, яка вміщує всі статистично зв'язані з однією й тією же групою НР. Бікластеризація може використовуватися в якості дослідницького інструменту в фармаконагляді, за допомогою якого головна більша та складна структура SRS може бути узагальнена та описана макроскопічним способом (наприклад, 40% ADEs в AERS зв'язані з раком). Бікластеризацію можна використати для виділення класових ефектів (наприклад, біфосфонатів) та синдромальних явищ (наприклад, порушення сну), а також як його можна використати для підтримки відкриття потенціально нових небажаних явищ ЛЗ. Більша частина (41%) кластерних стосунків містять взаємозв'язки, які в теперішній час не розпізнаються, сигналізуючи про потенціально нові НР, дозволяючи тим самим нерозпізнаним взаємозв'язкам НР – ЛЗ запозичати підтримку у підтверджених взаємозв'язків НР – ЛЗ в тому же кластері. Приклади включають асоціації: хлорпромазин – гепатотоксичність, метотрексат – панцитопенія і бозентан – стеатоз печінки, які підтверджуються опублікованими звітами про зазначені випадки.

Використовується мережевий аналіз (NetworkAnalysis- NA) для полегшення виявлення клінічно цікавих багатомірних моделей НР. Є досвід застосування NA в системі повідомлень про НР вакцин FDA, де точка перехрещення двох ліній в мережі відповідає вакцинам та НР. NA спрямований на виявлення «концентраторів», які представляють собою щільно згруповані елементи в мережі, які являють міцні інформаційні структури. Виявлені закономірності, що зв'язують вакцину проти грипу з непритомністю та непритомністю з нападами судом у підлітків. Також виявлені закономірності серйозних НР з боку ШКТ при вакцинації ротавірусом.

Методи, що застосовують до електронних даних охорони здоров'я (HCD-healthcaredata), зазвичай можна поділити на методи, що засновані на модифікованому DPA, перенесеному зі спонтанних звітів, та на методи, засновані на дизайні епідемічних досліджень, таких як когортні, випадок-

контроль та самоконтролюємі дослідження. Одна з головних проблем при застосуванні HCD - це розповсюдженість змішування. Хоча підходи DPA є простішими, методи, що засновані на планах епідеміологічних досліджень, можуть бути краще пристосовані для усунення спотворень, але створюють проблеми при масштабуванні до високовиробничих умов та потребують прийняття безліч проектних рішень. Ще одна серйозна проблема при використанні HCD - це визначення та встановлення впливу та результатів. Оскільки HCD не збираються для мети фармаконагляду, необхідно бути впевненим, що дані містять достатню клінічну інформацію, щоб вірно фіксувати та підтвердити впливи, що цікавлять та результат впливу. Результати можуть бути визначені різними способами, кожний з яких може мати різні робочі характеристики. Часто фактор впливу, що цікавить, та вихідні дані можуть не фіксуватися або же не висвітлювати фактичний досвід, наприклад, безрецептурні або дієтичні добавки можуть не фіксуватися, оскільки вони не прописані або не зв'язані з відшкодуванням витрат. Легкі симптоми, які не потребують лікування або екстремальні стани, такі як смерть без медичної допомоги, також можуть бути не зафіксовані. Важко встановити фактичний прийом препарату, дозу або виконання рецептурних призначень. Після визначення фактичної ідентифікації впливу та результативності винесення підсумку може бути складним завданням, коли частини даних представлені в неструктурованому, некодованому форматі, наприклад, в медичних описах, які можуть вимагати NLP (NaturalLanguageProcessing). Ключовою відрізняючою методів, що засновані на HCD, є використання тимчасової інформації для визначення тимчасових меж, в яких пари ліки-результат ідентифікуються та аналізуються, наприклад, результати, що зареєстровані через 30 днів після впливу ЛЗ. Дійсно, всі методи, засновані на HCD, визначають та використовують ту або іншу форму тимчасових меж для виявлення ADE. періоди небезпечності), в яких пари «ліки-результат» ідентифікуються та аналізуються, наприклад, результати, що зареєстровані через 30 днів після впливу ліків.

Є декілько способів, за допомогою яких пари «ліки - НР» можуть бути підраховані та висвітлені в таблицях непередбачених обставин 2×2 . Обговорюються три підходи що називають, «окремі пацієнти», «SRS» та «модифіковані SRS». Перший підраховує кількість окремих пацієнтів, у яких спостерігається результат протягом періоду прийома ЛЗ (навіть коли у одного та того же пацієнту може бути декілько результатів протягом декількох інтервалів часу). Другий підхід прагне імітувати SRS та дивиться кожен появу лікарського засобу як на спонтанне повідомлення. В останньому підході організується спроба скористатися іншою інформацією та доповнити SRS, наприклад, складання звітів з інформацією знамінника, шляхом розрахунку впливу без результатів та результатів без впливу (SRS приймає до уваги тільки впливи, поєднані з явищем). Ще одна різниця проведена між умовами інциденту при яких береться до уваги тільки перше виникнення явищ, та з переважаючими умовами, при яких приймаються до уваги всі явищ, що дає в загальній складності шість способів, які висвітлюють данні в таблиці 2×2 . На підставі багатомаштабної систематическої оцінки цих підходів до розрахунку з застосуванням показників DPA, можна зробити висновок, що підходи SRS та модифіковані підходи SRS з застосуванням байесовських показників забезпечують кращу продуктивність.

Деякі дослідники в галузі фармаконагляду висунули гіпотезу, що показники, засновані на понятті пацієнт-час, а не на понятті пацієнт-кількість, можуть дати більш точні оцінки асоціації, тому що тривалість впливу в даному випадку є більш детальною. Використовую часову інформацію, доступну в HCD, запропанований підхід під назвою LongitudinalGPS (LGPS), який є модифікацією висхідного підхода MGPS, який використовує поняття людина-час, а не підрахунок людей для оцінки очікуємої кількості явищ. В LGPS очікуема кількість випадків явищ розраховується як загальний час, протягом якого пацієнти підлягають впливу

певного лікірського засобу , що помножено на кількість випадків виникнення явища в одиницю часу, коли пацієнти не підлягали впливу. Також запропановано використати евристику в сполученні з LGPS, щоб усунути хибні асоціації що викликані, протопатичним зміщенням. Евристика заснована на припущенні, що підвищення кількості рецептів після явища порівняно з тим, що було до явища, це є ознакою протопатичного зміщення. Було показано, що LGPS перевищує зв'язані методи, включаючи MGPS. Застосування цих методів, дало можливість спеціалістам з Великобританії своєчасно виявити зв'язок між тербинафіном та ангіоневротичним набряком.

Незважаючи на те, що існує багато підходів, головна концепція, що лежить в основі когортних дизайнів, заключається в поділенні досліджуємої популяції на дві групи: тих, хто «підлягає впливу» (приймає конкретні ліки), та тих, хто «не підлягає впливу» (призначає мий препарат / препарати порівняння). Потім вивчається взаємозв'язок між впливом та результатом поширеності результату в обох групах. Зв'язок виявляється, коли результат частіше зустрічається в групі підлягаючих впливу , ніж в групі, що не підлягали впливу., . Компараторами можуть бути ті, хто не приймає ліки, або ті, хто приймає лікарські препарати з того же терапевтичного класу. Тим не менше, внаслідок не випадкового розподілу груп підвищену увагу необхідно приділяти вибору відповідних компараторів. Невірний вибір може привести до плутанини та упередженням, таким як ченнелінг (зазвичай спостерігається при порівнянні препаратів з аналогічними показаннями), де незбалансованість ризику або прогностичних факторів між групами веде до зміщеним оцінкам ефекту та, слід, до ненадійних висновків. Для рішення та мінімізації цих проблем часто використовуються співставлення, коли дві групи спіставляються на основі набору ковариат (наприклад, статі, віку, тривалості впливу та супутніх захворювань) або оцінок передрозташованості.

Методи оцінки схильності (PS) стали звичайним аналітичним підходом до контролю викривлень в когортних планах, що висвітлюють роль рандомізації в клінічних випробуваннях. PS - это умовна певненість того, що суб'єкт отримує лікування з урахуванням набору попередньо вибраних перемінних (потенціальних викривлених факторів). Серед суб'єктів з однаковою схильністю до лікування, лікування умовно не залежить від факторів, які впливають на результат, що дозволяє припустити, що всередині груп суб'єктів з однаковим PS яка-небудь різниця в результатах між тими, що лікували та не лікували не може бути приписано впливаючим факторам. PS також можна розглянути як одномірне (скалярне) значення, яке сумує велику кількість ковариат. Потім ефекти лікування та результати можна оцінити за допомогою PS для співставлення, стратифікації або в якості фактору для виправлення в регресіонних моделях. Центральною проблемою при використанні PS є вибір ковариат, які будуть включені в модель. Невірний вибір може внести систематичну помилку в аналіз. Існують різні погляди на тип ковариат, які слід включати, тобто , повинні чи ковариати бути зв'язані : тільки з впливом, як результатом, так і впливом, або результатом незалежно впливу.

Запропанован алгоритм ковариантного вибору PS, який в останній час отримав багато уваги та отримав назву High-Dimensional Propensity Score (HDPS). Цей метод автоматично ідентифікує та вибирає емпірично хибні фактори, оцінює ступінь схильності та інтегрує їх в модель корективки хибних факторів на підставі PS та на підставі впливу і результатів. . Емпірично хибні фактори автоматично визначаються на основі функції, яка включає як розповсюдженість ковариати, так і її зв'язок з результатом. Потім ковариати ранжируються на підставі цієї функції, і в якості кінцевого набору емпіричних хибних факторів (в доповненні до звичайним демографічним ковариатам) підбираються до головних ковариат. На підставі емпіричних хибних факторів для оцінки PS для кожного суб'єкта

використовується логістична регресія. Ці PS перетворюються в переміщені-індикатори на підставі децилей PS, а потім використовується в кінцевій моделі логістичної регресії впливу-результата для оцінки взаємозв'язку з поправкою на хибні фактори. В одному експерименті, проведеному ОМОР (observational medical outcome partnership) HDPS досягнув чутливості 56%, специфічності 82% та позитивної прогностичної цінності 38% при виявленні 53 асоціацій, що відповідають справжнім побічним ефектам негативним контролям.

В дослідженні «випадок-контроль» досліджена популяція поділиться на тих, у кого спостерігається досліджуваний результат, що має назву «випадками», та групу порівняння, яку називають «контрольними». Потім досліджується взаємозв'язок між впливом та результатом шляхом порівняння розповсюдженості впливу в обох групах. Зв'язок виявляється, коли вплив відбувається частіше у випадках, ніж в групі порівняння. В схемах «випадок-контроль» елементи управління зазвичай складаються з суб'єктів, які не випробували вивчаємий результат, но в останньому схожі. Інші варіанти вибору контролю включають суб'єктів, що досліджують інший набір, який являється цікавістю станів, або суб'єктів з умовами, вказаними для тих же типів ліків. Головна перевага досліджень «випадок-контроль» перед альтернативними дизайнами досліджень, такими як когортні, заключається в ефективності їх даних, що дозволяє вивчати рідкі явища. Співставлення часто використовується для контролю можливих заважаючих факторів. В співставленому дослідженні випадок-контроль кожний випадок співставляється з одним або кількома декількома елементами управління на основі набору зараніше визначаємих ковариат. Надмірна відповідність може викликати зміщення, та його не слід приймати за достовірне. В межах експерименту ОМОР, в якому оцінювалася HDPS, реалізація схеми «випадок-контроль» дозволила досягти майже 100% чутливості, але за рахунок надзвичайно низької 15% специфічності

Самоконтролюємий план можна вважати особливим варіантом схеми випадок-контроль, де суб'єкти використовуються в якості їх особистих засобів контролю, а показники результатів порівнюються між періодами, коли суб'єкт підлягає впливу, з періодами, коли він впливу не підлягає. Оскільки дані про вплив надані однею та тією же людиною, ці плани не дуже контролюють всі неизмінні часом фактори, які не змінюються в залежності від суб'єкта (наприклад, супутні захворювання, статус паління та хронічне вживання наркотиків), без необхідності вимірювання хибних факторів. Вони також усувають зміщення відбору. Ще одна перевага цієї схеми складається в тому, що в аналіз треба включати тільки «випадки». Самоконтролюємі конструкції можуть використовуватися, коли предметні дані включають періоди ризику множинного впливу.

Серія самокеруємих корпусів (SCCS) - це різновидність саморегулюючої конструкції. SCCS припускає, що небажані явища виникають у відповідності з неоднорідним процесом Пуассона, де кожний суб'єкт має індивідуальну постійну частоту вихідних (що не підлягають впливу) явища з течією часу, а періоди впливу ведуть до мультиплікативному ефекту на вихідну частоту. Мета полягає в тому, щоби оцінити мультиплікативний ефект, який відповідає відносному ризику неблагодійного явища під час впливу. Симпсон та інші, від ОМОР могли продемонструвати, що застосування SCCS щодо одного з джерел даних спостережень ОМОР (із підтверджує дані - приблизно 50 мільйонів суб'єктів) привело б до виявлення асоціації Vioxx-МІ за 3 роки до відміни препарату (2004 р.), коли АЕRS на підставі DPA зміг виявити асоціацію.

Хоча був досягнутий значний прогрес, методологічні дослідження використання HCD сучасно перебувають на початковій стадії. Кінець кінцем в результаті малоімовірно, що оптимальне рішення буде включати універсальне методологічне рішення; замість цього може бути розроблений процес для уточнення аналізу характеристик медичного

продукта, результатів та баз даних. Gagneetal. представили таксономію міркувань за дизайном дослідження, засновану на очікуємих питаннях безпечності лікарських засобів, але для підтвердження таких рекомендацій потрібні серйозні дослідження. Встановлення передової практики потребує подальшої емпіричної оцінки для виміру ефективності альтернативних методів по всьому континууму очікуємих сценаріїв. При відсутності такої інформації евристика застосовується з використанням суб'єктивної експертної оцінки без підтверджуючих емпіричних даних.

Методи з застосуванням нестандартних джерел даних або зв'язування декількох джерел даних. В FDA обговорюють реалізацію системи, заснованої на моделях кількісної залежності структури і фармакологічної активності (QSAR), для прогнозування НР та можливих механізм дії (MOA), відповідальних за небажані явища. QSAR - це математичні моделі, які використовують для прогнозування показників токсичності на основі фізичних характеристик структури хімічних речовин. Лікарські препарати-кандидати для моделювання QSAR були ідентифіковані з AERS з застосуванням стандартного DPA та доповнені даними літератури. Потім до ліків-кандидатів застосовували комерційне програмне забезпечення QSAR для визначення хімічних властивостей молекул, які корелюють з побічними ефектами. Автори побудували окремі моделі QSAR для декількох побічних ефектів, включаючи побічні ефекти з боку серця, печінки та органів сечевивідної системи. Вони повідомляють про середню специфічність 78% та чутливість 56%, відмічаючи, що при додаванні даних, заснованих на літературі, зазвичай спостерігалось суттєве поліпшення продуктивності. Відмічено, що половину ЛЗ, пов'язаних з НР, висвітлюючихся на гепатобіліарній системі та органах сечостатевої системи, які були пропущені в попередніх клінічних випробуваннях, можна було напророчити за допомогою моделей QSAR. Виявлено, що НР з блоку серцево-судинної системи корелюють з MOA, що впливають на серцево-судинні функції та структури, такі як альфа / бета-

адренорецептори, рецептори дофаміну та гідрокситриптаміну. Скринінг удинноїнових ЛЗ на основі цих MOA може напропорочити більшість НР з боку серцево- системи. Сучасно моделі QSAR використовуються FDA для надання інформації та підтримки прийняття рішень за різними регуляторними діями. Запропанований метод моделювання SAR для визначення пріоритету асоціацій НР , генеруємих з AERS. Складений довідковий набір ЛЗ , зв'язаних з рабдоміолізом, з літератури та співставлений з їх двомірними молекулярними структурами (битовими векторами, які являють наявність/відсутність певних структурних особливостей), користуючись інформацією, доступною в DrugBank. Первинні «кандидати» в лікарські препарати , отримані з AERS за допомогою алгоритму MGPS, потім були перевірені шляхом порівняння їх структур з еталоним набором структур відомих ЛЗ , та дуже схожі молекули-кандидати були потім збережені в якості кінцевого набору кандидатів в потенціальні ЛЗ. Використовуючи цей підхід, був досягнутий прогноз в 70% чутливості. Загальнодоступні в PubChem програми скринігу на доклінічному етапі , що використовують молекулярні структури вивчаємих сполук , можуть бути використані для кореляції між фармакологічною активністю ЛЗ та з після реєстраційними НР. Створена модель для прогнозу НР з боку органів та систем у потенціального ЛЗ. Для написання цієї програми застосовували дані 487000 лікарських препаратів (фармакологічна активність, НР и фармакокінетичні параметри) з бази даних PubChemBioAssay. Ці дані застосовували для створення моделі логістичної регресії для 9 SOC. Програма прогнозу була підтверджена при тестуванні восьми клінічно добре відомих ЛЗ ,що не застосовували при створенні програми. Точність прогнозу склала 75%. Використовуючи цю програму прогнозу, були напропорочені нез'ясовані НР у недавно зареєстрованих в США ЛЗ. Використання таких програм прогнозу НР дозволить в майбутньому скорогтит тривалість клінічних випробувань та понизити витрати на створення та розробку ЛЗ. Описаний підхід до збору, фільтрації та аналізу

біомедичної літератури в якості додаткових підходів для виявлення НР ЛЗ. Всі статті, в яких згадуються пари «ліки-НР» з попередньо визначеної групи ЛЗ та їх НР, були отримані з PubMed. Потім проводилася ідентифікація та виключення статей, в яких згадувалися нерелевантні пари (наприклад пари, що висвітлюють взаємозв'язок лікування). Кінець кінцем, DPA була пристосована до пар, що згадували в останніх статтях, щоби виділити статистично значимі асоціації ЛЗ та НР. Автори показують, що метод виявив справжні взаємозв'язки НР - ЛЗ з чутливістю більше 70% та позитивною прогностичною цінністю 40%, використовую еталонний набір справжніх асоціацій побічних дій, отриманий з розділа «Попередження» на етикетках ліків.

Повідомлення користувачів на веб-сайтах, що пов'язані зі здоров'ям, містять вилучаєму інформацію, що належить до фармаконагляду, що насторожило спеціалістів в галузі фармаконагляду комп'ютерної системи для пошука джерела інформації цього типу. Необроблені дані були автоматично зібрані за допомогою веб-краулера з веб-сайта DailyStrength. Комп'ютерні технології використовувались для обробки вихідних даних та вилучення клінічних концепцій, зв'язаних з НР. Спеціальні програми використовувались для обробки розмовних фраз, наприклад, «відключен», що позначає сонливість, та орфографічні помилки користувача. Система була оцінена з використанням експертного анотованого набору з 3600 створених користувачами повідомлень, відповідаючих 6 лікарським препаратам. Система досягла 78% точності та 70% запам'ятовування при вірній маркіровці даних, створених користувачем. Важливо оцінити, що автори виявили, що частота небажаних явищ, про які повідомляють користувачі, значно корелює з зареєстрованими показниками захворюваності, перерахованими FDA, при цьому оцінюючи, що найбільш часто виявлені небажані явища відповідають добре відомим небажаним явищам. PatientsLikeMe нещодавно опублікував дослідження, засноване на

своїх данних, в якому товариство користувачів по суті самостійно прийняло рішення оцінити ефективність літня у пацієнтів з боковим аміотрофічним склерозом. Хоча це і не є спостереженням за безпечністю, це є дослідженням, яке демонструє перспективність спостереження за дослідженнями, які ініціюються пацієнтами.

При аналізі інформації з кількох джерел виникла думка про створення моделі мережі для прогнозування НР ЛЗ. На початку була створена система мережі ,що включала взаємозв'язок між прийомом ЛЗ та їх НР, за данними з 2005 року. Потім, використовуючи топологічні індекси мережі (наприклад, крапки пересечення двох ліній), доповнені онтологічними характеристиками (наприклад, відстань між двома явищами в ієрархії MedDRA) та молекулярними дескрипторами (наприклад, молекулярна маса ліків та точка плавлення) автори навчили розуміти модель логістичної регресії напрогносованої вірогідності невідомої асоціації НР (крайній в графіку мережі). Прогностична ефективність моделі була проспективно підтверджена шляхом прогнозування НР ,про які повідомлялось в 2018-2019 рр. Даний метод має чутливість 42% та специфічність 95% та використовуючи, його, було напрогносовано 7 з 8 НР,що виникли після 2005 року, в тому числі: у антиконвульсанту азонісаміду, який викликає суїцидальні думки, у антибіотику норфлораксацину, що викликає розрив сухожилля, у антидіабетичного препарату розиглітазон, який викликає напади стенокардії.

Використовуючи інформацію з AERS та кількох джерел НСД була відкрита можливість нової , раніше невідомої лікарської взаємодії між двома широко використовуємими препаратами - антидепресантом пароксетином та препаратом, який понижує холестерин -правастатином, - що може привести до неочікуваного підвищення рівня глюкози в крові. Ідея, що лежить в основі подібного прогностичного підхода до інтелектуального аналізу даних заключається в тому, що НР при сумісному застосуванні ЛЗ не є незалежними один від другого , та приховані докази раніше не виявлених НР

можуть бути виявлені шляхом вивчення інших не виявлених НР кожного окремого НР. Шляхом сканування AERS на предмет пар ЛЗ, що мають співпадаючі профілі НР тільки при сумісному прийомі, але не при роздільному прийомі, був зроблений відбір «кандидатів» на лікарські взаємодії. Потім перелік кандидатів був звужений до взаємодії пароксетин-правастатин шляхом проведення ретроспективних досліджень з використанням електронних медичних карт. Прогнозована взаємодія була підтверджена експериментальними дослідженнями на моделі інсулінорезистентних мишей.

З'явилися нові можливості та цікавість до використанню даних, які традиційно не використовувалися в фармаконагляді, що дозволяє створити нові активні та проактивні парадигми спостереження. Хоча методологічні дослідження зараз відходять від SRS, це не зменшує важливої ролі або цінності системи спонтанних звітів. Тим не менше, використання спонтанних описів звітів для поліпшення виявлення на підставі SRS ще передбачає вивчення. Також зрозуміло, що з'являється нова тенденція, при якій інтелектуальний аналіз даних використовується для зв'язку інформації про безпечність людини з експериментальними платформами, які традиційно використовувалися на етапі доклінічних досліджень ЛЗ. Різноманітність підходів підкреслює цінність систем, що можуть об'єднати дані та досвід в кількох галузях. Тим не менше, щоб повністю реалізувати цей потенціал, буде потреба в нових та творчих методах для більш синергічної інтеграції цих розрізненних джерел.

Було висловлено припущення, що перегляд даних рандомізованих клінічних випробувань шляхом синтезу або об'єднання кількох зв'язаних досліджень повинен використовуватися для збільшення результатів з інших джерел. Головна перевага ц до кількох джерелього підходу полягає в тому, що він користується науковими та статистичними перевагами рандомізації. Хоча це виходить за межі даної статті, важливо підкреслити роль досліджень

фармакогеноміки та користь знань, таких як PharmGKB, які ще більше поліпшать наше розуміння побічних ефектів за рахунок кореляції генетичних варіацій людини з токсичністю ЛЗ.

Незважаючи на успіхи в моніторингу НР ЛЗ, які з'явилися при користуванні комп'ютерними технологіями, проблема залишається актуальною. Все ще потребується значний об'єм подальшої емпіричної оцінки з використанням як реальних, так і змодельованих наборів даних. Ключевий висновок ОМОР заключається в тому, що невідповідність джерел даних та методів значно впливає на результати. Таким чином, буде потреба в узгоджених методах, які можна застосовувати до кількох джерел даних. Також існують можливості для поліпшення якості даних, стандартів кодування, сумісного використання та доступу. Постійний розвиток змодельованих даних, для яких доступна достовірна інформація, перспективний для подальшого розуміння ефективності методу. Головна проблема в дослідженні НР ЛЗ – відсутність встановлених стандартів при оцінці відчиненої інформації про НР.

Дія прямого доступу до інформації зазвичай проводиться на певних рівнях деталізації медичної термінології, яка не оптимально розроблена для підтримки фармаконагляду. Корисними можуть бути методи, які краще та в повному обсязі використовують та об'єднують знання з лексичених ресурсів. Відповідно, байесовські підходи, що дозволяють запозичати інформацію з застосуванням аналогічних термінів та ліків, повинні отримати подальший розвиток та оцінку. Крім того, поліпшені комп'ютерні методи для обробки неструктурованих текстових даних з клінічних описів, з літератури або форумів за питаннями здоров'я, будуть продовжувати грати важливу роль.

Важливо зрозуміти, що по своїй суті інтелектуальний аналіз даних НР ЛЗ є інструментом для формулювання або уточнення нової гіпотези та, таким

чином, не усуває важливу роль клінічної експертизи, яка завжди буде вимогатися для кінцевого визначення причинного зв'язку НР - ЛЗ.

ФАРМАКОКІНЕТИКА.

Вивчає все, що відбувається з ліками в організмі:

шляхи введення

всмоктування

розподіл

біотрансформацію

виведення

Механізми всмоктування

1. Спрощена дифузія

(по градієнту концентрації за допомогою спеціалізованих переносників).

2. Активний транспорт

(проти градієнта концентрації).

3. Пасивна дифузія

(в напрямку від більш високої до більш низької концентрації)

4. Фільтрація

5. Піноцитоз

Шляхи введення ліків в організм

Ентеральні (через травний тракт) - пероральний, сублінгвальний, ректальний

Парентеральні (минаючи травний тракт) –

підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, субарахноїдальний, інгаляційний і ін.

Всмоктування лікарських засобів

Всмоктування- абсорбція- процес надходження ліків з місця введення

На процес всмоктування впливають:

-розчинність препарату,

-швидкість кровотоку

-активність ферментів ШКТ

-моторика кишечника, -

характер їжі

Біодоступність

Кількість незміненої речовини, яка потрапила в загальний кровотік, в процентному відношенні до введеної кількості позначають терміном "біодоступність"

ФАРМАКОДИНАМІКА

Вивчає все, що ліки роблять з організмом, а саме:

- Фармакологічні ефекти
- Механізми дії ЛЗ
- Види дії ЛЗ
- Види лікарської терапії
- Фактори, що впливають на дію ліків
- Реакцію організму на повторне введення ЛЗ
- Комбіновану дію ЛЗ
- Побічну і токсичну дію ЛЗ

Фармакологічні ефекти

Фармакологічний ефект – це зміна діяльності органу або системи під впливом ліків, наприклад: зниження високого артеріального тиску під дією еналаприлу або: купірування спастичних болів в шлунку під впливом но-шпи.

Фармакологічний механізм - спосіб, яким ліки викликають дію:

- Дія на рецептори

Агоністи (миметики) - збуджують

Антагоністи (блокатори, літики) - пригнічують

- Зміна активності ферментів
- Стимуляція або блокада мембранних каналів
- Взаємодія з середовищами організму

Механізми дії лікарських засобів

- Пряма хімічна взаємодія

- Фізико-хімічний вплив на мембрани клітин
- Дія на спеціалізовані ферменти
- Дія через специфічні рецептори

Пряма хімічна взаємодія

Лікарський засіб безпосередньо взаємодіє з молекулами або іонами, що утворюються в організмі (унітіол в разі отруєння солями миш'яку, ртуті, хрому вступає з ними в пряму хімічну реакцію).

Фізико-хімічний вплив на мембрани клітин

- здатність блокувати іонний потік, мембран м'язових або нервових клітин

Наприклад: дія антиаритмічного препарату новокаїнамиду (блокує потік іонів Na⁺ через канали серцевих клітин, усуваючи патологічний осередок збудження в серцевому м'язі)

Дія ЛЗ на спеціалізовані ферменти

підсилюють - індуктори (снодійне фенобарбітал підсилює активність ферментів печінки)

пригнічують - інгібітори (прозерін- антихолінестеразний засіб блокує холіноестеразу, що призводить до накопичення медіатора ацетилхоліну та відновленню нервово-м'язової провідності)

Планування фармакокінетичного дослідження передбачає вирішення наступного кола питань:

- * Вибір досліджуваного біологічного матеріалу;
- * Спосіб отримання біологічного матеріалу;
- * Терміни відбору проб біологічного матеріалу;
- * Умови і тривалість зберігання біологічного матеріалу;
- * Умови транспортування біологічного матеріалу;
- * Метод обробки і аналізу досліджуваного матеріалу;
- * Метод статистичної обробки отриманих даних;
- * Метод фармакокінетичного аналізу і його комп'ютерне забезпечення.

У клініці проводять аналіз концентрацій лікарського препарату і його метаболітів в наступних випадках:

1. Дослідження фармакокінетики нового препарату.
2. Вивчення впливу різних чинників на фармакокінетическое поведінку препарату (патологічний процес, вік, зовнішні і генетичні фактори і т. Д.).

3. Визначення біодоступності нової лікарської форми і вплив способу застосування з препаратами, вивчення лікарської взаємодії.

Контрольні питання:

1. Клінічні ситуації, що вимагають ТМЛ.
2. Лікарські препарати, що вимагають проведення ТМЛ.
3. Основні методи проведення ТМЛ.
4. Інтерпретація даних ТМЛ.
5. Роль лікаря-лаборанта в забезпеченні ТМЛ.
6. Поняття про токсикодинаміку і токсикокінетику. Фактори, що визначають токсичність ЛЗ і впливають на токсичність.
7. Клінічні, біохімічні та функціональні прояви токсичної дії ЛЗ.
8. Визначення токсичних доз / концентрацій ЛЗ.
9. Загальні принципи терапії гострих отруєнь ЛЗ.
10. Взаємодія ЛЗ при комплексній терапії: синергізм і антагонізм.
11. Види синергізму (адитивний, потенціюючий)
12. Кумуляція: функціональна і матеріальна.
13. Види антагонізму: фармацевтичний, фармакокінетичний і фармакодинамічний.
14. Вплив їжі та її компонентів (консерванти, барвники, підсилювачі смаку) на показники фармакокінетики і фармакодинаміки.
15. Вплив характеру харчування на активність ферментів Р450 і транспортери ЛЗ. Взаємодія ЛЗ з алкоголем.

Самостійна робота

Завдання 1. Привести перелік документів реєстраційного дос'є на лікарський засіб.

Завдання 2.

Дати визначення поняттям:

- первинна фармакодинаміка
- вторинна фармакодинаміка
- Фармакодинамічні взаємодії ліків

Завдання 3.

Встановити рівень токсичності досліджуваного лікарського препарату і отримати дані про його токсикодинаміку. Якщо відомо, що при парентеральному введенні його лабораторним тваринам (білим щурам лінії Вістар) в дозах - 120 мг / кг; 190 мг / кг; 260 мг / кг; 330 мг / кг; 400 мг / кг загинуло відповідно 0; 1; 2; 2; 6 тварин (в кожній групі спочатку було 6 тварин)

Завдання 4.

Опишіть, як визначається видова і статева чутливість лабораторних тварин щодо дії досліджуваного лікарського препарату.

Завдання 5.

Напишіть, які біохімічні показники крові та сечі необхідно визначати при вивченні хронічної токсичності лікарського препарату з метою встановлення гепатотоксичності, кардіотоксичності, нефротоксичності і нейротоксичності.

Завдання 6.

Перерахуйте лабораторно-біохімічні методи і маркери, що визначаються при дослідженні спеціальних видів токсичності (імунотоксичність, алергізуюча дія, ембріотоксичність і т.д.)

Завдання 7.

Дайте визначення двох стадій гострого отруєння:

I. токсикогенна(специфічна)

II. Соматогенна (неспецифічна)

Завдання 8. Заповніть таблицю

1.Антидоти, що вимагають введення протягом 30 хв. з моменту отруєння

Антидоти	Показання до застосування	Альтернативні показання до застосування
Амілнитрит		
Атропін		
Глюкагон		
Кальція глюконат		
Налоксон		
Натрія нитрит		
Пірідоксин		

Протамину сульфат		
Натрію тіосульфат		
Дигоксин-специфічні антитела		
Фізостигмін (аміностигмін, галантамін)		
Спирт етиловий		
Унітіол		
Метиленовий синій		

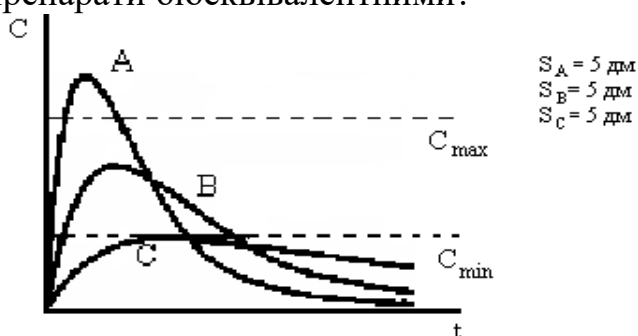
2. Антидоти, що вимагають введення протягом 2 годин з моменту отруєння

Антидоти	Показання до застосування	Альтернативні показання до застосування
Ацетілцистеїн		
Бензилпеніцилін		
Дефероксамін		
Метіонін		
Неостигміна бромід		

Реактиватори холінэстеразы		
Гексацианоферроат калію		
Сілібінін		
Сукцимер (DMSA)		
Флумазеніл		
Фоліева кислота		

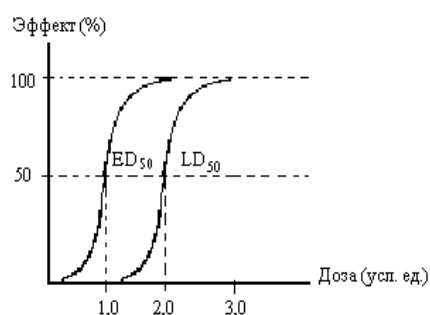
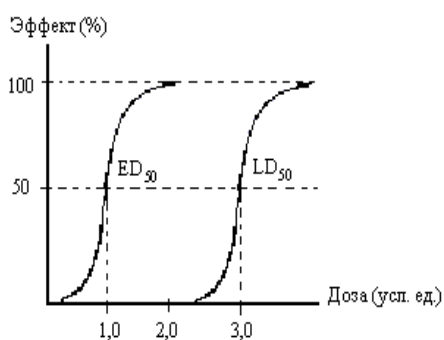
Ситуаційна задача 1.

Три лікарські препарати А, В і С прийняті всередину в одній і тій самій дозі. Їх концентрації в крові в залежності від часу представлені на малюнку. Чи є ці препарати біоеквівалентними?

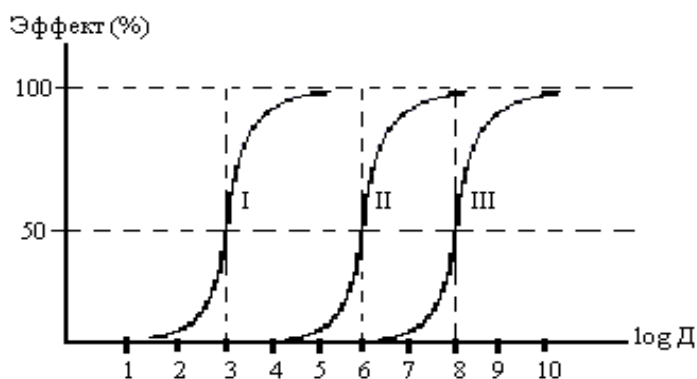


Ситуаційна задача 2.

2. На малюнках 1 і 2 представлені криві залежності «доза-ефект» для двох умовних лікарських речовин Х і Y. Проаналізувавши дані цих графіків, дайте відповідь на питання, чи є речовина Х активнішою, ніж Y?



Ситуаційна задача 3. На малюнку представлена залежність «доза-ефект» для трьох умовних лікарських речовин I, II, III. Використовуючи дані графіка, визначте більш активну речовину.



Тести для перевірки кінцевого рівня знань

1. Після того, як лікарський засіб знаходиться на фармацевтичному ринку більше 2-х років (після реєстрації в Україні), звіт з безпеки в Україні виробник повинен подавати з періодичністю:

- A. 1 раз на рік
- B. 1 раз на 5 років
- C. 1 раз на 3 роки
- D. 1 раз на 6 місяців
- E. 1 раз на 2 роки

2. Терапевтична дія лікарського засобу це:

- A. Очікуваний позитивний результат використання лікарського засобу
- B. Результат впливу на організм пацієнта
- C. Вплив лікарського засобу, який має позитивний вплив на організм пацієнта
- D. Вплив лікарського засобу, що іноді має негативний вплив на організм пацієнта
- E. Відсутність впливу на організм пацієнта

3. Хто в представництві очолює службу фармакологічного нагляду?:

- A. Особа, відповідальна за фармакологічний нагляд
- B. Голова представництва
- C. Менеджер з продажу
- D. Особа, відповідальна за реєстрацію (перереєстрацію)
- E. Менеджер з персоналу

4. Поняття побічна дія рівноцінна:

A. Визначенню - будь-яка ненавмисна дія лікарського засобу (що виходить за рамки розрахованої терапевтичної), обумовлене його фармакологічними властивостями, що спостерігаються при застосуванні у рекомендованих дозах (основні елементи цього визначення - фармакологічна природа ефекту, його ненавмисне і непередбачуване передозування)

- B. Поняттю фармакогенетика
- C. Поняттю фармакокінетика

D. Визначенню - будь-яка небажана реакція, яка виникає при застосуванні лікарського засобу у звичайних дозах, рекомендованих для профілактики, діагностики та лікування захворювань або з метою модифікації функцій організму

E. Поняттю токсична дія

5. Класифікація побічних реакцій ВООЗ передбачає їх поділ на:

A. Побічні реакції типу А, В, С, Д

B. Побічні реакції за ступенем тяжкості

C. Побічні реакції за ступенем серйозності

D. Побічні реакції за клінічними проявами

E. Побічні реакції по впливу на органи і системи

6. Побічні реакції типу А:

A. Залежать від дози лікарського засобу

B. Мають імуноалергічну природу

C. Генетично детерміновані

D. Завжди непередбачені

E. Завжди серйозні

7. Побічні реакції типу В:

A. Не залежать від дози лікарського засобу

B. Викликають синдром відміни

C. Обумовлені фармакокінетичними властивостями лікарського засобу

D. Характеризуються відсутністю ефективності лікарського засобу

E. Проявляються надлишковим терапевтичним ефектом

8. Побічні реакції типу С:

A. Є результатом ослаблення або припинення дії адаптивних механізмів організму

B. Мають імуноалергічну природу

C. Генетично детерміновані

D. Все з перерахованого вище

E. Нічого з перерахованого вище

9. Побічні реакції типу Д:

A. Відстрочені в часі

B. Проявляються синдромом відміни

C. Характеризуються виникненням лікарської залежності

D. Виявляються толерантністю

E. Можуть проявлятися анафілактичним шоком

10. Очікувані побічні реакції:

A. Характеризуються високою летальністю

B. Вказані в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу

C. Виявляються після складання і затвердження Інструкції для медичного застосування лікарського засобу

D. Не вказані в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу

E. Завжди серйозні

11. Несподівані (непередбачені) побічні реакції:

A. На момент виникнення не вказані в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу

B. Виникають часто

- C. Виявляються на етапі доклінічного та клінічного вивчення лікарського засобу
- D. Вказані в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу
- E. Завжди серйозні

12. Серйозна побічна реакція:

- A. Будь-який несприятливий клінічний прояв при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), що призводить до смерті, представляє загрозу життю, вимагає госпіталізації (її продовження), обумовлює тимчасову непрацездатність або інвалідність чи є причиною вродженої аномалії плоду
- B. Несприятливий вплив лікарського засобу на організм пацієнта
- C. Шкідливий вплив лікарського засобу на організм людини, що призвело до виклику карети швидкої допомоги
- D. Шкідливий вплив лікарського засобу на організм людини, яке не супроводжувалося госпіталізацією пацієнта
- E. Шкідливий вплив лікарського засобу на організм людини, що спричинило звернення пацієнта до лікаря поліклініки

13. Певний (визначений) причинно-наслідковий зв'язок означає, що:

- A. Побічна реакція виникла під час прийому лікарського засобу, регресувала після його скасування і повторилася при його повторному призначенні, не може бути пояснена наявністю супутніх захворювань і прийомом інших лікарських засобів
- B. Побічна реакція ймовірно виникла під час прийому підозрюваного лікарського засобу
- C. Побічна реакція виникла після прийому підозрюваного лікарського засобу
- D. Побічна реакція не пов'язана з прийомом інших лікарських засобів
- E. Побічна реакція не пов'язана з прийомом інших лікарських засобів і наявністю супутніх захворювань

14. Виробник повинен репортувати в регуляторний орган про серйозні побічні реакції, які відбулися в Україні:

- A. негайно, але не пізніше 15 днів з моменту отримання інформації, яка ідентифікує даний випадок
- B. негайно
- C. протягом першої доби від моменту ідентифікації випадку
- D. протягом перших 7 днів від моменту ідентифікації випадку
- E. по мірі отримання інформації

15. Що є характерним для введення лікарських речовин через рот?

- A. швидкий розвиток ефекту
- B. відносний повільний розвиток ефекту
- C. можливість попадання лікарських речовин в загальний кровотік, минувши печінку
- D. точність дозування вища, ніж при ректальному способі
- E. швидкість настання ефекту вища, ніж при ректальному

16. При якому шляху введення лікарські речовини контактують з ферментами і середовищем ЖКТ?

- A. пероральному
- B. ректальному
- C. інтраназальному
- D. субарахноїдальному
- E. внутрішньом'язовому

17. Що є характерним для внутрішньовенного шляху введення лікарських речовин?

- A. повільний розвиток ефекту
- B. можливість створення високої концентрації в ділянці кровопостачання

- C. можливість введення місцево-дратівливих засобів
 - D. висока точність дозування
 - E. можливість введення масляних розчинів і суспензій
18. Як називають накопичення в організмі лікарської речовини при повторному введенні?
- A. матеріальна кумуляція
 - B. функціональна кумуляція
 - C. тахіфілаксія
 - D. толерантність
 - E. ідіосинкразія
19. Що складає поняття "біодоступність"?
- A. легка засвоюваність лікарських речовин
 - B. швидкість розподілу в організмі
 - C. переважне накопичення в окремих органах і системах
 - D. вміст вільної (не зв'язаного) речовини в плазмі крові через певний проміжок часу після його введення щодо початкової дози препарату
 - E. зниження концентрації лікарської речовини в плазмі крові на 50%
20. Що є характерним для проникнення лікарських речовин через гематоенцефалічний бар'єр?
- A. речовини проникають через гематоенцефалічний бар'єр шляхом активного транспорту
 - B. лікарські речовини проникають через гематоенцефалічний бар'єр шляхом фільтрації
 - C. легко проникають шляхом піноцитозу через гематоенцефалічний бар'єр
 - D. ліпофільні молекули легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр
 - E. полярні з'єднання легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр
21. Що є характерним для ректального способу введення лікарських речовин?
- A. всмоктування відбувається шляхом фільтрації
 - B. всмоктування відбувається шляхом активного транспорту
 - C. точність дозування вища, ніж при введенні через рот
 - D. всмоктування шляхом піноцитозу
 - E. дія настає швидше, ніж при внутрішньовенному
22. Вказати ентеральний шлях введення лікарських речовин?
- A. сублінгвальний
 - B. субарахноїдальний
 - C. інгаляційний
 - D. внутрішньовенний
 - E. фонофорез
23. Що включає поняття фармакокінетика?
- A. види дії лікарських речовин
 - B. фармакологічні ефекти
 - C. локалізація дії
 - D. первинна фармакологічна реакція
 - E. депонування лікарських речовин
24. Який механізм всмоктування лікарських речовин в шлунково-кишковому тракті не характерний:
- A. пасивна дифузія
 - B. активний транспорт
 - C. піноцитоз
 - D. фільтрація
 - E. дисоціація

Практичне заняття №2.

Тема. Шляхи введення лікарських засобів в організм. Основні фармакокінетичні параметри і їх клінічне значення. Кліренс препарату. Моделювання фармакокінетичних процесів. Сучасні методи популяційного моделювання.

ШЛЯХИ ВВЕДЕННЯ ЛІКІВ в організм можуть бути різними і визначаються залежно від мети їх призначення, типу лікарської форми, властивостей складових компонентів, а також стану фізіологічних і фармакодинамічних особливостей організму, характеру основного і наявності супутніх захворювань та інших показників. Часто незручний спосіб введення ліків спричиняє відмову хворого від них, що зумовлює подальше розширення та розроблення нових типів лікарських форм, удосконалення засобів доставки лікарських субстанцій в організм людини.

Розрізняють парентеральний (без участі ШКТ) та ентеральний (через ШКТ) Ш.в.л. в організм. При парентеральному введенні (в/в, внутрішньоартеріально, в/м, підшкірно) речовини на місці контакту з тканинами, як правило, не змінюються. Оминаючи біологічні фільтри, вони надходять у загальний кровообіг. Цей шлях використовують рідко з метою запобігання надходженню в організм чужорідних речовин, здатних викликати алергічні реакції та інфекційні процеси. Як правило, він використовується для надання швидкої допомоги, коли необхідно отримати миттєвий ефект (напр., при набряку легенів в/в вводять фурасемід), при введенні ліків у великих об'ємах або при тривалому введенні ліків (в/в, крапельно), коли ліки можуть викликати місцеве ушкодження тканини (цитотоксичні препарати).

Судинозвужувальні й судинорозширювальні препарати відповідно сприяють сповільненню або прискоренню всмоктування лікарських речовин на місці ін'єкції. При в/м і підшкірному введенні ліків АФІ потрапляють до загального кровотоку, не проходячи через пори капілярів, тому швидкість їх усмоктування визначається питомим кровотоком ділянки і залежить від місця ін'єкції. Напр., абсорбція діазепаму при в/м введенні у слабоваскуляризовану ділянку може бути нижчою, ніж при пероральному застосуванні. В адекватних умовах погано всмоктуються солі слаботорозчинних кислот і лугів. Лікарські речовини з водних розчинів усмоктуються, як правило, швидко, тоді як із суспензій, олійних розчинів і емульсій всмоктування відбувається повільно, забезпечуючи пролонговану дію (це й використовується на практиці).

Застосування спинномозкових, внутрішньочерепних та інших Ш.в.л. потребують великого практичного досвіду фахівців, наявності стерильних, абсолютно прозорих, справжніх водних розчинів нейтральної реакції, тому їх використовують значно рідше. Дія ліків, уведених цими Ш.в.л., розвивається

швидко. Ліки, введені сублінгвально, ректально і вагінально, не потрапляють у систему воротної вени і в печінку; цими Ш.в.л. найбільш раціонально вводити ліки з речовинами, які помітно руйнуються в процесі метаболізму першого проходження. Ректальний Ш.в.л. є бажаним для ЛП з неприємним смаком і запахом через їх подразнювальну дію, а також у педіатрії (у випадках, коли діти знаходяться в стані непритомності, схильні до блювання, вередливі, відмовляються приймати ліки). При ректальному застосуванні ліків зменшується кількість випадків побічних ефектів, особливо алергічних реакцій. Сублінгвальний і ректальний Ш.в.л. забезпечують їх швидке всмоктування.

Останнім часом став поширеним інгаляційний (через дихальні шляхи) Ш.в.л. Інгаляції будь-яких ліків рекомендується застосовувати до прийому їжі або через 1,5 год після неї, оскільки обмежена діафрагма не дозволяє зробити повноцінний вдих. Трансдермальний Ш.в.л. та через слизову оболонку широко застосовують у лікувальній практиці для місцевої та загальної дії на організм і вважають більш безпечними порівняно з ін. Лікарські речовини через непошкоджену шкіру всмоктуються повільно. Їх проникність підвищується при пораненні, через ушкоджену ерозивну та гідратаційну шкіру, при використанні оклюзивних пов'язок та за наявності активаторів усмоктування, а також при хорошому кровопостачанні ділянки всмоктування. При різноманітності Ш.в.л. в організм обирають той, який забезпечує краще всмоктування і розподіл в організмі. Напр., при застійних явищах у кишечнику і печінці рекомендується ректальний або сублінгвальний шлях.

Найприроднішим і найбільш поширеним Ш.в.л. є пероральний — транспорт ліків через мембрани епітеліальних клітин ШКТ. Його ефективність залежить від зміни рН у різних його відділах, площі поверхні всмоктування на одиницю об'єму (по ходу ШКТ), перфузії тканини, руху слизу і жовчі, властивостей мембран епітеліальних клітин тощо. Ліки, прийняті перорально, перш ніж потрапити у кров, проходять 2 природні фільтри (бар'єри) — слизову оболонку ШКТ і печінку, тому цей Ш.в.л. є найбільш фізіологічним. Біомембрана є природним бар'єром, який вибірково перешкоджає проникненню у кров речовин різної структури і розміру. Механізм проходження лікарських речовин через біомембрану реалізується за допомогою активної та пасивної дифузії, активного транспорту, фільтрації та піноцитозу. Молекули більшості речовин проходять через клітинну мембрану за допомогою пасивної дифузії (переміщення речовини з ділянки високої концентрації, напр. ШКТ, у ділянку низької концентрації, напр. кров і лімфу, без затрат енергії). Швидкість такої дифузії пропорційна градієнту концентрації речовини і залежить від розчинності в ліпідах, ступеня іонізації, розміру молекул і площі поверхні, через яку здійснюється дифузія. Легко дифундують неіонізовані сполуки та молекули невеликих розмірів.

Перепоною для транспорту останніх може служити також наявність заряджених часток на клітинній поверхні. Рівноважний трансмембранний

розподіл слабкого електроліту визначається його величиною рКа і градієнтом рН. Напр., для будь-якої слабкої кислоти з рКа 4,4 у плазмі крові (рН 7,4) відношення концентрації неіонізованої та іонізованої форм становить 1:1000, а у шлунковому соку (рН 1,4) це співвідношення зворотне (1000:1), що сприяє її дифузії з ШКТ у кров. Для слабкого лугу з рН 4,4 — ситуація зворотна. Тому кислота ацетилсаліцилова буде дифундувати із шлункового соку краще, ніж слабкий луг, напр., хінідин. Проте, незалежно від рН-середовища, велика кількість лікарських речовин краще всмоктується в тонкому кишечнику (рН 5,0–8,0), що пояснюється значно більшою площею всмоктування (для порівняння: площа шкіри людини — 1,72 м², легень — 70 м², кишечнику — 400–500 м²).

Високі результати всмоктування досягаються за рахунок складок слизової оболонки, великої кількості ворсинок та ліковорсинок. Деякі речовини, зокрема глюкоза, проникають через біомембрану за допомогою легшої дифузії, яка передбачає наявність переносника, здатного зворотно взаємодіяти з молекулами певної опосередкованої дифузії, для якої характерні вибірковість, насиченість і відсутність енергетичних витрат. Лікарські речовини у вигляді іонів, амінокислоти, вітаміни, цукри та інші сполуки, подібні за своєю будовою до компонентів тканин організму, можуть дифундувати за допомогою активного транспорту — процесу, який характеризується вибірковістю і потребує енергетичних витрат. У забезпеченні процесів активного транспорту речовин та іонів беруть участь деякі Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ і Mg⁺⁺-аденозинтрифосфатази, зв'язані з мембранами клітин та клітинних органел. Субстрат може переміщуватися проти градієнта концентрації та всмоктуватися у специфічних ділянках тонкого кишечника. Шляхом піноцитозу (поглинання клітинами рідких і твердих часток) лікарські речовини транспортуються рідко.

При всіх шляхах введення в організм лікарські засоби, перш ніж вони нададуть лікувальну дію, повинні проникнути через численні біологічні мембрани епітеліальних та ендотеліальних клітин. Незважаючи на різноманітність цих біологічних структур, принцип проникнення лікарських речовин через них однаковий. В основі його лежать такі механізми:

1. Пасивна дифузія.
2. Облегченна дифузія.
3. Активний транспорт.
4. Фільтрація.
5. Піноцитоз.

Пасивна дифузія здійснюється за рахунок розчинення неполярних неіонізованих з'єднань в ліпідах біологічних мембран. Процес дифузії протікає без витрати енергії і можливий в обох напрямках, тобто як всередину клітини, так і з неї. Напрямок дифузії визначається концентрацією лікарської речовини по обидва боки біологічної мембрани. Пасивна дифузія завжди спрямована в бік меншої концентрації речовини (за градієнтом

концентрації) і триває до повного вирівнювання концентрації, тобто досягнення термодинамічної рівноваги.

Дуже погано дифундує полярні і іонізовані форми лікарських засобів. За участю пасивної дифузії транспортуються лікарські засоби, які є стабільними органічними кислотами (наприклад, ацетилсаліцилова кислота, бензойна кислота, дікарб, тіопентал, барбітурати) і стабільними органічними підставами (наприклад, амідопірин, резерпін, аміназін, хінін), а також органічні неелектроліти (етиловий спирт, сечовина).

Полегшена дифузія - транспорт лікарських речовин через біологічні мембрани шляхом їх взаємодії з певним компонентом клітинної мембрани - специфічним переносником. Як і при пасивній дифузії, перенесення ліки йде без витрати енергії по градієнту концентрації, але швидкість його значно вище. Таким шляхом транспортуються клітинні метаболіти, в тому числі і використовувані в якості ліків - глюкоза та ін. Моносахариди, амінокислоти, гліцерин, пуринові і піримідинові підстави, вітаміни.

Активний транспорт - перенесення молекул ліки через біологічні мембрани за допомогою спеціальних транспортних механізмів (білків-переносників) проти градієнта їх хімічних концентрацій з витратою метаболічної енергії. Для активного транспорту необхідно, щоб лікарська речовина мало хімічне або конформаційне відповідність з молекулами-переносниками. В іншому випадку переміщення ліки через мембрану не буде.

За допомогою активного транспорту здійснюється адсорбція низькомолекулярних катіонів Na^+ , K^+ , Ca^{++} глюкози, амінокислот, вітамінів групи В, кортикостероїдних гормонів, органічних кислот і підстав, піримідинових основ.

Фільтрація - це рух водорозчинних (полярних) низькомолекулярних речовин через "водні пори", наявні між клітинами епідермісу, епітелію слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, рогівки, ендотелію капілярів і т.д. Розміри пір невеликі, їх діаметр становить в середньому 0,4 нм, що дозволяє проходити тільки дрібним молекулам (вода, сечовина, етанол, гліцерин). "Водні пори" між клітинами ендотелію капілярів значно більше і через них можуть проникати більші молекули, які мають масу до 30000 дальтон. Виняток становить капіляри мозку, що не мають таких пір.

Піноцитоз - поглинання позаклітинного матеріалу мембранними везикулами. Шляхом піноцитозу клітини можуть захоплювати макромолекули-білки, нуклеїнові кислоти, жирні кислоти, жиророзчинні вітаміни.

При фармакокінетичну дослідженні лікарського засобу, особливо в клініці, отримують дані про концентрацію препарату (метаболіти) в біологічних пробах в певні моменти часу після прийому одноразової або чергової дози. Таким чином, ми маємо лише окремі точки на кривій «концентрація - час». У той же час ця крива, характеризує фармакокінетичні процеси, є безперервною. Для дослідження фармакокінетичних процесів

необхідно по окремих точках відновити хід всієї кривої або цікавить нас ділянки. Ця реконструкція кривої є одним з основних завдань різних фармакокінетичних моделей. Виділення параметрів, що характеризують окремі фармакокінетичні процеси, тоді як хід фармакокінетичної кривої характеризує одночасне протікання всіх фармакокінетичних процесів (всмоктування, розподіл, біотрансформація, елімінація), вважається, іншою важливою задачею цих моделей. І, нарешті, третя головна задача математичного моделювання в фармакокінетики визначає використання отриманих параметрів моделей для передбачення, прогнозування динаміки рівня препарату (метаболіти) при інших способах введення ліків або інших дозуваннях, ніж ті, які були використані для розрахунків фармакокінетичних параметрів: прогноз динаміки концентрацій при багаторазовому введенні препарату на підставі даних про кінетику одноразової дози, прогноз динаміки концентрацій при прийомі препарату всередину з різними швидкостями всмоктування на підставі даних про його кінетику після внутрішньовенного введення і т. Д.

Одночастева модель при внутрішньовенному введенні дуже наближено описує динаміку концентрації, так як не враховує кінетичної гетерогенності крові і тканин. Ця гетерогенність проявляється в більш швидкому зниженні концентрації препарату протягом α -фази. З урахуванням всмоктування ця неточність часто «маскується» тим, що процеси надходження препаратів в кров і їх розподіл по органах і тканинах відбуваються одночасно.

БІОТРАНСФОРМАЦІЯ (грец. Bios - життя + лат. Transformatio - превращение) - серія хімічних перетворень речовини, які відбуваються в організмі під дією ферментів. Отже Б. це метаболізм лікарських речовин. У процесі Б. утворюються полярні водорозчинні речовини (метаболіти), які легше виводяться з організму. У більшості випадків метаболіти лікарських речовин менш активні і токсичні, ніж вихідні сполуки. Однак Б. деяких лікарських речовин спричиняє утворення більш активних метаболітів. Реакції метаболізму лікарських речовин в організмі можуть бути несинтетичними і синтетичними. Несинтетичні реакції (Реакції I фази) - це такі, які каталізуються ферментами ендоплазматичного ретикулуму (мікросомальні) і ферментами іншої локалізації (немікросомальні). До них належать окиснення, відновлення, гідроліз. Мікросомальне перетворення зазнають перш за все жиророзчинні речовини, які легко проникають крізь мембрани в ендоплазматичного ретикулуму и зв'язують з одним із цитохромів системи P446-P455 (часто зазначаються лише перший із виявлених ферментів цієї системи - цитохром P450). Реакції гідролізу и відновлення лікарських речовин каталізуються немікросомальними ферментами. Немікросомальна Б. лікарських речовин в основному відбувається в печінці, однак може здійснюватись також у плазмі крові або інших тканинах. В основі синтетичних реакцій Б. лікарських речовин лежить їх кон'югація з ендогеними речовинами (глюкуроною кислотою, сульфатами, гліцином,

глюкотіоном, метильними групами и водою). Сполучення ендогених речовин з лікарськими відбувається через низку функціональних груп: гідроксильну, карбоксильну, амінну, епоксидну. Всі види кон'югації, за винятком глюкуронідної, каталізуються немікросомальними ферментами. Кон'югація лікарських речовин з глюкуроною кислотою відбувається під впливом мікросомальних ферментів. Б. лікарських речовин при їх проходженні крізь стінку ШКТ и печінку до потрапляння в системне кров'яне русло називається «ефектом першого проходження». Ступінь Б. визначається метаболічною ємністю ферментів, швидкістю реакції метаболізму та абсорбції. Якщо лікарська речовина характеризується значним «ефектом першого проходження», її біодоступність при пероральному прийомі знижується.

Контрольні питання:

1. Біотрансформація ліків. Фази біотрансформації; ефект першого проходження через печінку;
2. Екстрагепатична біотрансформація.
3. Проліки, кінетика метаболітів.
4. Екскреція і елімінація ліків.
5. Кліренс препарату і його фізіологічне значення, досягнення найбільшої концентрації препарату в плазмі.
6. Моделювання фармакокінетичних процесів. Однокамерна і багатокамерна моделі.
7. Визначення площі під кривою (AUC) і величини кліренсу.
8. Особливості фармакокінетики ліків при захворюванні печінки і нирок, ожирінні і серцевої недостатності
9. Сучасні методи популяційного моделювання (Байєсовській підхід, NONMEM, NPEM, MONOLIX). Нелінійна фармакокінетика.
10. Біодоступність і біоеквівалентність ліків.
11. Вивчення оригінальних і генеричних ліків.
12. Принципи фармакокінетичної оптимізації лікарської терапії.
13. Організація та функціонування лабораторії клінічної фармакокінетики.

Самостійна робота

Завдання 1.

Заповнити таблицю

Порівняльна оцінка основних шляхів введення лікарських засобів

шлях введення	Пресистемна елімінація (ϵ , ні)	біодоступність	лікарські форми *
Під			

язик(сублінгвально)			
Ректально			
внутрішньовенно			
внутрішньом'язово			
підшкірно			
всередину (перорально)			

* - лікарські форми виберіть з наступного списку: таблетки, капсули, драже, мазі, свічки, водні розчини, масляні розчини, суспензії.

Завдання 2.

Заповнити таблицю:

Хімічні перетворення (метаболізм) лікарських засобів в організмі

метаболічна трансформація (Несинтетичні реакції)	кон'югація (Синтетичні реакції)
1.	1.
2.	2.
3.	3.
	4.
	5.

Завдання 3.

Заповнити таблицю "Найважливіші шляхи введення і відповідні їм лікарські форми, які використовуються".

Бажана взаємодія	Шляхи введення	Лікарські форми
1. Локальне	1. через шкіру (епікутанно, перкутанно)	

<p>2. Резорбтивне</p>	<p>2. через слизові</p> <p>3. внутрішньосуглобово</p> <p>4. в спинно-мозковий канал (інтролюмбально, субокципітально)</p> <p>5. через шлунково-кишечний тракт Ентерально)</p> <p>а) через рід (перорально)</p> <p>б) через пряму кишку (ректально)</p> <p>2. Парентерально</p> <p>а) під шкіру</p> <p>б) в мязи</p>	
-----------------------	---	--

Примітка: Лікарські форми: розчини, емульсії, суспензії, мазі, пасти, пластирі, присипки, аерозолі, супозиторії, порошки, таблетки, капсули, мікстури, настої, відвари, стерильні водні розчини, масляні розчини.

Завдання 4. Дайте визначення таким фармакокінетичним параметрам: Абсорбція і розподіл ліків, біотрансформація ліків, екскреція і елімінація ліків, кліренс, біодоступність і біоеквівалентність ліків.

Ситуаційна задача 1.

Чоловік масою 80 кг прийняв таблетку аспірину (0,5 г) для купірування нападу головного болю.

Яким буде кліренс цього препарату, якщо $F = 68\%$, $V_d = 0,15$ л / кг, а залежність Cl від C_{ss} - знаходиться в наступних пропорціях:

$C_{ss} 11 - 16$ мкг / мл - $Cl 0,88$ мл / хв / кг

$C_{ss} 134 - 157$ мкг / мл - $Cl 0,20$ мл / хв / кг

$C_{ss} 254 - 312$ мкг / мл - $Cl 0,18$ мл / хв / кг

Ситуаційна задача 2

Ви призначаєте теофілін 28-річній людині з масою тіла 50 кг, яка страждає на бронхіальну астму. Потрібно, щоб концентрація препарату (Ср) в плазмі становила 15 мг / л.

1. Визначте навантажувальну дозу.

2. Визначте підтримуючу дозу.

Прийміть, що $V_d = 0,5$ л / кг, а $Cl = 0,04$ л / год / кг.

**(Формули для розрахунку: навантажувальна доза = $V_d \times C_p$
підтримуюча доза = $Cl \times C_p$)**

Тести для перевірки кінцевого рівня знань

1. Що є характерним для введення лікарських речовин через рот?
 - А. швидкий розвиток ефекту
 - В. відносний повільний розвиток ефекту
 - С. можливість попадання лікарських речовин в загальний кровотік, минувши печінку
 - Д. точність дозування вища, ніж при ректальному способі
 - Е. швидкість настання ефекту вища, ніж при ректальному
2. При якому шляху введення лікарські речовини контактують з ферментами і середовищем ЖКТ?
 - А. пероральному
 - В. ректальному
 - С. інтраназальному
 - Д. субарахноїдальному
 - Е. внутрішньом'язовому
3. Що є характерним для внутрішньовенного шляху введення лікарських речовин?
 - А. повільний розвиток ефекту
 - В. можливість створення високої концентрації в ділянці кровопостачання
 - С. можливість введення місцево-дратівливих засобів
 - Д. висока точність дозування
 - Е. можливість введення масляних розчинів і суспензій
4. Як називають накопичення в організмі лікарської речовини при повторному введенні?
 - А. матеріальна кумуляція
 - В. функціональна кумуляція
 - С. тахіфілаксія
 - Д. толерантність
 - Е. ідіосинкразія
5. Що складає поняття "біодоступність"?
 - А. легка засвоюваність лікарських речовин
 - В. швидкість розподілу в організмі
 - С. переважне накопичення в окремих органах і системах
 - Д. вміст вільної (не зв'язаного) речовини в плазмі крові через певний проміжок часу після його введення щодо початкової дози препарату
 - Е. зниження концентрації лікарської речовини в плазмі крові на 50%
6. Що є характерним для проникнення лікарських речовин через гематоенцефалічний бар'єр?
 - А. речовини проникають через гематоенцефалічний бар'єр шляхом активного

- транспорту
- В. лікарські речовини проникають через гематоенцефалічний бар'єр шляхом фільтрації
- С. легко проникають шляхом піноцитозу через гематоенцефалічний бар'єр
- Д. ліпофільні молекули легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр
- Е. полярні з'єднання легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр
7. Що є характерним для ректального способу введення лікарських речовин?
- А. всмоктування відбувається шляхом фільтрації
- В. всмоктування відбувається шляхом активного транспорту
- С. точність дозування вища, ніж при введенні через рот
- Д. всмоктування шляхом піноцитозу
- Е. дія настає швидше, ніж при внутрішньовенному
8. Вказати ентральний шлях введення лікарських речовин?
- А. сублінгвальний
- В. субарахноїдальний
- С. інгаляційний
- Д. внутрішньовенний
- Е. фонофорез
9. Що включає поняття фармакокінетика?
- А. види дії лікарських речовин
- В. фармакологічні ефекти
- С. локалізація дії
- Д. первинна фармакологічна реакція
- Е. депонування лікарських речовин
10. Який механізм всмоктування лікарських речовин в шлунково-кишковому тракті не характерний:
- А. пасивна дифузія
- В. активний транспорт
- С. піноцитоз
- Д. фільтрація
- Е. дисоціація

Практичне заняття №3.

Тема. Дозування ліків. Види доз (терапевтичних, токсичних). Методи експериментального та клінічного визначення терапевтичних доз.

Поняття про широту терапевтичної дії та терапевтичний індекс.

Дозозалежна фармакокінетика. Фактори, які впливають на раціональне дозування ліків.

Дія препаратів залежить від дози. **Доза** – це кількість препарату, яку приймає пацієнт. Кількість препарату на одне приймання називають **разовою дозою**. Кількість препарату, яку пацієнт приймає протягом доби, називають **добовою дозою**. **Курсовою дозою** називають кількість препарату, яка необхідна на весь курс лікування.

Найменша кількість препарату, яка спричиняє розвиток мінімального терапевтичного ефекту у пацієнта, називається **мінімальною**

терапевтичною дозою. Однак у медичній практиці рідко використовують мінімальні терапевтичні дози. Як правило, лікарі орієнтуються на середні терапевтичні дози. **Середня терапевтична доза** – це кількість препарату, яка спричиняє розвиток оптимального за силою лікувального ефекту у більшості хворих. У деяких випадках призначають вищу терапевтичну дозу. **Вища терапевтична доза** – це найбільша кількість препарату, після приймання якої у пацієнта ще не розвиваються токсичні ефекти. Після діапазону терапевтичних доз знаходиться діапазон токсичних доз, а потім – діапазон смертельних доз. У кожному з діапазонів виділяють відповідно мінімальні, середні та вищі дози.

Вищі терапевтичні дози (добові та разові) отруйних і сильнодіючих препаратів наведені у Державній фармакопеї України. Рекомендовані середні терапевтичні дози для дорослих і дітей – це орієнтир у роботі лікаря. Залежно від тяжкості стану, динаміки зміни симптомів і чутливості хворих до препаратів лікар коригує дози у процесі лікування.

У випадках, коли необхідно створити високу концентрацію лікарської речовини в організмі, призначають першу дозу в кількості, яка перевищує наступні. Ця кількість має назву **ударної дози**. Наступні дози препарату, якими продовжують лікування, називають **підтримуючими**.

Крім лікувальних, у медичній практиці широко користуються **профілактичними дозами**, які використовують у випадках призначення ліків для попередження певних захворювань.

З поняттям дози пов'язано поняття «**широта терапевтичної дії**» препарату. Це діапазон між мінімальною терапевтичною і максимальною терапевтичною дозами включно. Чим більша широта терапевтичної дії препарату, тим він безпечніший у використанні, що забезпечує лікарю більшу можливість для підбору оптимальної дози певному пацієнту. Лікар завжди повинен пам'ятати чудове правило, що було сформульоване ще в 1997 році Арндтом і Шульцем: «Малі дози збуджують функції живих елементів, середні – посилюють їх, великі – пригнічують, а надмірні – паралізують».

Повторне застосування лікарських засобів

При повторному застосуванні ліків їх дія може як посилюватися, так і послаблюватися. Зростання ефекту зумовлене здатністю препаратів кумулювати (накопичуватися) в організмі. Розрізняють матеріальну та функціональну кумуляцію. **Матеріальна кумуляція** – це накопичення в організмі лікарського препарату. Це може бути зумовлено затримкою інактивації і повільним виведенням препарату. Ймовірність кумуляції зростає, коли препарат повільно інактивується, міцно з'єднується із субстратами. Кумуляція може бути причиною інтоксикації організму. Висока

здатність до кумуляції характерна для серцевих глікозидів, антикоагулянтів непрямої дії, снодійних засобів. При **функціональній кумуляції** відбувається накопичення ефекту препарату, а не самого препарату. Класичним прикладом функціональної кумуляції є явище алкоголізму, коли психічні зміни, які супроводжують регулярне вживання етилового алкоголю, зростають аж до розвитку гострого алкогольного психозу («біла гарячка»). Сам спирт етиловий не накопичується в організмі у результаті повторних вживань, оскільки швидко окиснюється і виводиться із організму. Для попередження будь-якого виду кумуляції необхідно ретельно контролювати динаміку функціональних змін в організмі і коригувати дози та режим приймання препарату.

При повторних прийманнях ліків також може розвинутиися феномен звикання.

Звикання (толерантність) – це поступове зменшення ефективності препарату при повторних прийманнях. Причинами звикання можуть бути зниження всмоктування препарату, зниження реактивності клітинних рецепторів, активація додаткових шляхів обміну замість блокованих препаратом, прискорення інактивації препарату (у випадках індукції мікросомальних ферментів печінки), зростання швидкості виведення препарату із організму, посилення гомеостатичних механізмів регуляції та ін. У випадку звикання необхідно підвищувати дозу препарату для досягнення початкового ефекту або замінити один препарат на інший. Але при цьому можливе перехресне звикання, при якому толерантність розвивається не до одного препарату, а до ряду препаратів з подібними хімічною будовою та механізмом дії.

Існує особливий вид звикання – **тахіфілаксія**. Це дуже швидке звикання (іноді після першого введення), яке розвивається через 20-30 хвилин після введення препарату.

У разі раптової відміни препарату після тривалого його вживання може розвинутиися **феномен відміни**. Відомі два різновиди феномену відміни. Перший різновид характерний для тривалого вживання гормональних засобів. Суть його полягає у пригніченні функцій відповідних ендокринних залоз організму. Особливо часто цей різновид спостерігається при вживанні глюкокортикоїдів (преднізолону, дексаметазону та ін.). При терапії цими препаратами відбувається (за принципом негативного зворотного зв'язку) зниження продукції власних глюкокортикоїдів і атрофія надниркових залоз. Після припинення вживання гормональних препаратів відновлення функції надниркових залоз відбувається дуже повільно – протягом декількох місяців, року і більше. Тому раптова відміна глюкокортикоїдних засобів супроводжується розвитком гострої надниркової недостатності з шокоподібними симптомами. Усунення цих проявів вимагає введення

гормональних препаратів. Для попередження розвитку феномену відміни глюкокортикоїди треба відмінити, поступово знижуючи їх дозу і частоту приймань.

У другому варіанті феномену відміни раптове припинення приймання препарату супроводжується розвитком **синдрому «віддачі»** (синдром «рикошету»). Суть цього явища полягає у тому, що при відміні препарату відбувається «розгальмовування» регуляторного процесу, який був пригнічений препаратом. Відбувається гіперкомпенсація процесу з різким загостренням основного захворювання. Попередити це явище можна, поступово зменшуючи дозу препарату і частоту його вживання.

До деяких лікарських засобів при повторних вживаннях розвивається **лікарська залежність**. Розрізняють психічну і фізичну лікарську залежність. Психічну залежність спричиняють засоби із психоседативними властивостями, які створюють у людини відчуття психічного комфорту, заспокоєння, розслаблення, вдаване усунення життєвих конфліктів, швидке і легке засинання. Відмова від таких препаратів супроводжується дискомфортом, невпевненістю, психічною напругою, відчуттям страху та іншими симптомами. Бажання позбавитися цих почуттів змушує людину знову приймати цей препарат або шукати його замітник, причому з часом дозу доводиться збільшувати, оскільки розвивається толерантність.

Психічна залежність також розвивається до психотропних засобів збуджувальної дії (фенамін, сиднокарб, кофеїн та ін.). При прийманні цих засобів виникає відчуття припливу сил, активності, приємне збудження (ейфорія), завищена оцінка своїх можливостей, власної особистості. Бажання зберегти цей стан змушує людину приймати психостимулятори. Відміна цих засобів супроводжується пригніченням, зниженням настою і працездатності, депресією. Подібну залежність називають токсикоманією.

Фізична залежність є більш тяжким ступенем залежності. Вона розвивається при прийманні наркотичних аналгетиків (морфіну, промедолу, героїну), снодійних та деяких інших засобів. Відміна препарату у таких випадках спричиняє тяжкий стан з психічними і фізичними порушеннями функціонування багатьох органів і систем (судоми, втрата свідомості, пригнічення дихання та ін.) аж до загибелі пацієнта. Комплекс цих симптомів називають **абстиненцією** (синдром «позбавлення»). Всім добре відомі соціальні наслідки наркоманії: розвиток наркобізнесу, руйнування особистості, зростання злочинності, поширення СНІДу, гепатитів В, С, Д та ін.

Визначення біодоступності та оцінка біоеквівалентності є важливими елементами при розробці та державній реєстрації лікарського засобу.

Біодоступність означає швидкість і ступінь, з якою діюча речовина або її активний компонент всмоктуються в системний кровообіг і стають доступними в місці дії. За допомогою даних з біодоступності забезпечується оцінка абсорбованої фракції діючої речовини, а також надається інформація пов'язана з фармакокінетикою препарату. Біоеквівалентність означає, що за результатами належним чином проведеного дослідження підтверджена відсутність суттєвої різниці в швидкості і ступені, з якою діюча речовина або її активний компонент у фармацевтично еквівалентних або фармацевтично альтернативних препаратах стають доступними в місці дії препарату при введенні в тій же молярній дозі в аналогічних умовах. Дослідження доказу біоеквівалентності двох препаратів мають важливе значення як на етапі розробки нового препарату, так і в післяреєстраційний період

БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ — порівняльна оцінка *біодоступності* двох препаратів. Два ЛП біоеквівалентні, якщо вони є фармацевтично еквівалентними (містять ту ж саму кількість тієї самої діючої речовини (тих самих діючих речовин) у тих самих лікарських формах, які відповідають вимогам тих самих або порівняльних стандартів) чи фармацевтично альтернативними (містять той самий активний компонент, але розрізняються за його хімічною формою (сіль, ефір тощо), або лікарською формою, або силою дії) і якщо їх біодоступності після введення в одній і тій же молярній дозі подібні до такого ступеня, що ефекти цих препаратів щодо ефективності та безпеки будуть по суті однаковими. Вивчення Б. ЛП є одним із видів *клінічних випробувань препаратів*, метою якого є порівняльна оцінка біодоступності двох препаратів для визначення можливості застосування по суті аналогічних препаратів.

Проблема Б. ЛП має велике клінічне, фармацевтичне та економічне значення, оскільки один і той же ЛП може випускатися багатьма (іноді десятками) фірмами із застосуванням різних *допоміжних речовин* і за різними технологіями. Ця ж проблема іноді виникає при порівнянні різних серій препарату одного виробника, а також при аналізі однорідності лікарської форми за біодоступністю усередині однієї й тієї ж серії, особливо для тих, які погано всмоктуються, важкорозчинних та сильнодіючих речовин. Особливе значення вивчення Б. набуває за умов широкого застосування по суті аналогічних препаратів, що в усіх країнах зумовлено істотною різницею у вартості між ними. Це дозволяє істотно знизити витрати на лікування пацієнта, зберігаючи при цьому високий рівень якості лікування.

Деякі інноваційні препарати можуть мати більше показань до застосування порівняно з їх генеричними аналогами, якщо був отриманий дозвіл на застосування за цими показаннями і ще не минув термін права на виняткове застосування ЛП за ними. Як альтернативу класичним дослідженням біодоступності з використанням фармакокінетичних кінцевих точок для оцінки біоеквівалентності можна передбачити інші види досліджень, напр. дослідження на людях з використанням клінічних

або фармакодинамічних кінцевих точок, дослідження на тваринах з використанням моделей або дослідження *in vitro*, якщо вони належним чином обґрунтовані та/або валідовані. На фармакотерапевтичну дію препарату впливає багато чинників, серед яких найбільше значення для можливої концентрації ЛП у плазмі крові мають: наявність супутніх захворювань; застосування препаратів, які взаємодіють між собою; порушення всмоктування та низька біодоступність; захворювання печінки та нирок; порушення зв'язування лікарських речовин з білками; генетично зумовлені особливості метаболізму препаратів. Необхідно підкреслити, що вивчення Б. — це клінічні випробування, де суб'єктом дослідження є людина. Тому до таких досліджень ставляться такі ж офіційні вимоги і положення, що й до всіх інших клінічних випробувань. Вони повинні проводитися відповідно до принципів GCP з метою забезпечення якості представлених даних і захисту прав, здоров'я і благополуччя людини. Протилежне значення має поняття біологічної нееквівалентності ЛП, що широко використовується на практиці і яким позначається невідповідність різних доз тих самих препаратів, що випускаються в однакових лікарських формах різними виробниками. Це поняття поширилося у 70-ті роки ХХ ст. у зв'язку з клінічним підтвердженням істотної розбіжності терапевтичного ефекту і вмісту в біологічних рідинах деяких препаратів (дигоксину, преднізолону, фенітоїну, примідону тощо), які призначають пацієнтам у різних дозах у формі таблеток, що випускаються різними фірмами. Звичайно біонееквівалентність ЛП встановлюється клінічно, коли він заміняє інший препарат, що містить таку ж активну речовину. Зміна реакції організму на лікування може визначатися за зниженням або підвищенням ефективності терапії або появою побічних реакцій.

Біодоступність визначається як частка (у процентному вираженні) дози, що вводиться медичного препарату, який потрапляє в кровотік (систему кровообігу) в незміненому вигляді.

При використанні будь-якого медичного препарату основним завданням є потрапляння в організм активної речовини, що міститься в цьому препараті, яке також називається «активним фармацевтичним інгредієнтом» (АФІ). Однак для надання терапевтичного ефекту активної речовини недостатньо просто потрапити в організм. Потрібно, щоб правильна доза активної речовини виявилася в конкретному місці в організмі і там зробила свою дію. Це конкретне місце в організмі називається «мішенню». Крім того, правильна доза активної речовини повинна досягти мішені за певний проміжок часу і залишатися там протягом певного часу.

При введенні ін'єкції безпосередньо в кровотік, наприклад, внутрішньовенної ін'єкції (ВІ), біодоступність визначається як 100% .

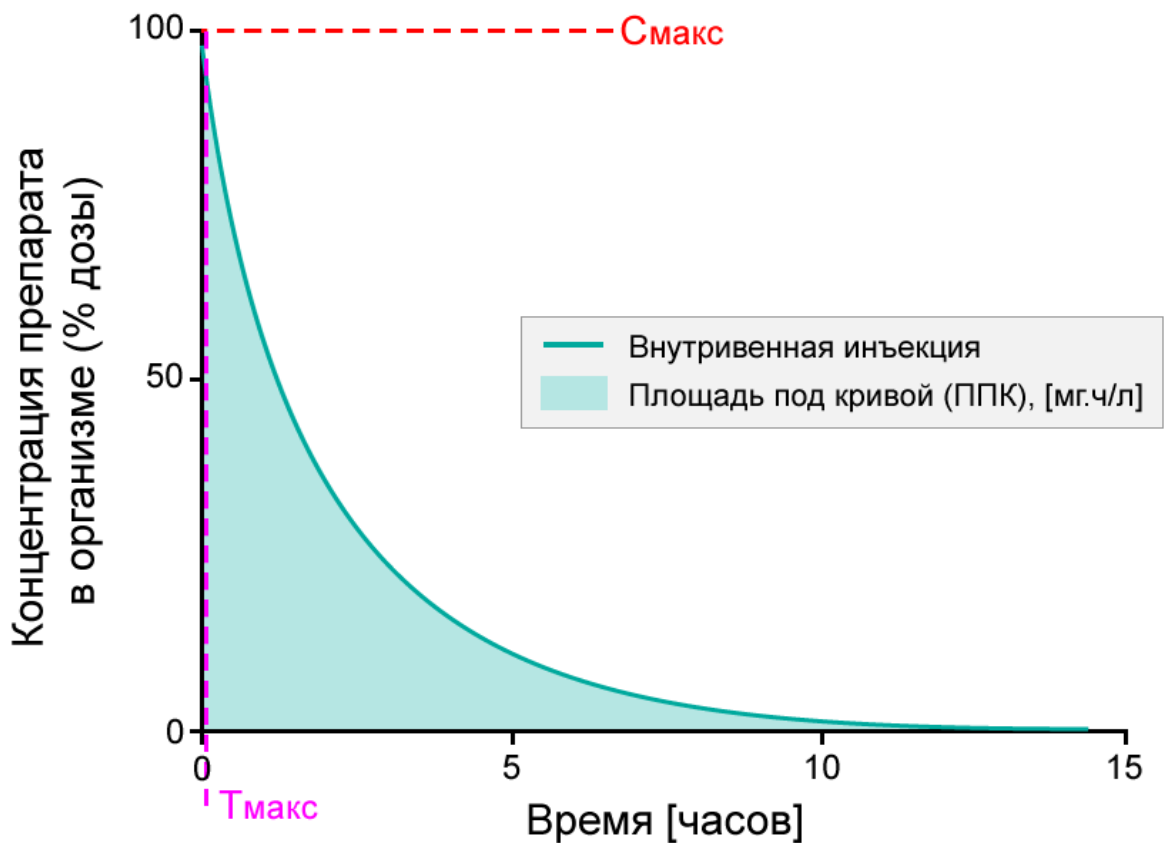
При ін'єкційному введенні активна речовина досягає мішені після складного подорожі в кров'яному потоці. При оцінці біодоступності здійснюється збір зразків крові для визначення концентрації активної речовини в крові (системі кровообігу). Таким чином, біодоступність відразу після введення ін'єкції складе 100%, оскільки активна речовина введено безпосередньо в кров. Це можна спостерігати на осі у на вищенаведеному рисунку (внутрішньовенна біодоступність). Так, якщо в кровотік введено 75 міліграмів (мг) активної речовини, 100% представлені як 75 мг активної речовини.

Коли активна речовина циркулює в організмі через кровотік, частина його потрапляє в процеси обміну речовин або виводиться, що, відповідно, з часом знижує концентрацію активної речовини в організмі (див. Малюнок вище). Активна речовина оцінюється і порівнюється з іншими медичними засобами за характеристиками біодоступності по площі під кривою (ППК), яка демонструє загальний вплив активної речовини на організм. Час, коли в крові спостерігається найвища концентрація активної речовини, позначено як Tмакс, а максимальна концентрація активної речовини позначена Cмакс.

При введенні аналогічної кількості активної речовини іншим способом, наприклад, перорально (у вигляді таблетки через рот), біодоступність складе менше 100%.

Біоеквівалентність відображає відносини між двома рецептурами одного і того ж лікарського препарату з аналогічною біодоступністю, що вводяться в аналогічному дозуванні.

Відносна біодоступність використовується при порівнянні не тільки різних лікарських форм, але у випадках, коли необхідно порівняти дві таблетки (або інші медичні препарати в аналогічній лікарській формі), що містять один і той же активна речовина, від різних виробників. Пігулка компанії А - це препарат-дженерик, який порівнюється з еталонним препаратом компанії У (брендовим препаратом). Для того щоб з'ясувати, чи є таблетка А біоеквівалентності таблетці В, порівнюються показники біодоступності цих двох медичних препаратів.



Контрольні питання:

1. Дозозалежна фармакокінетика.
2. Поняття про широту терапевтичної дії і терапевтичний індекс.
3. Індивідуалізація дозування.
4. Фактори, які впливають на раціональне дозування ЛЗ.
5. Біодоступність і біоеквівалентність.
6. Фармакогенетика. Ідіосикразія і її прояви.
7. Клінічні та біохімічні маркери окремих видів ідіосикразії.
8. Клінічна класифікація генетично детерменірованих змін фармакологічної відповіді.
9. Фармакогенетичні тестування пацієнтів і його значення для забезпечення ефективної і безпечної фармакотерапії.
10. Фармакогеноміка. Клінічні прояви фармакокінетичних поліморфізмів.
11. Хронофармакологія: основне завдання і напрямки. Поняття про біоритми людини (циркадні, місячні, сезонні).
12. Поняття про хроностезію, хроноргію, хронокінетику, фармакогенний ритм, десинхроноз, хронотерапію.
13. Вплив біоритмів на ефективність окремих груп ЛЗ: нейролептиків, протисудомних, ноотропов, транквілізаторів, антигіпертензивних, гормональних, протипухлинних.

Самостійна робота

ЗАВДАННЯ 1.

Дати визначення таким поняттям:

- побічні реакції
- побічні ефекти
- ідіосинкразія
- тератогенність і ембріотоксичність
- синдром відміни(рикошету)
- небажана лікарська реакція
- несподівані небажані реакції
- лікарська залежність

ЗАВДАННЯ 2.

Розшифрувати класифікацію побічних небажаних реакцій

- Тип А - залежні від дози
- Тип В - не залежні від дози
- Тип С - ефекти при тривалому застосуванні (синдром відміни)
- Тип D - відстрочені ефекти

ЗАВДАННЯ 3.

Розрахуйте дозу парацетамолу для дитини 10 років вагою 30 кг, якщо доза для дорослого становить 400 мг:

- а) з поправками на вік дитини за формулою Юнга
- б) з поправками на вагу дитини за формулою Кларка
- в) за формулою Ленарта

- $a = A \cdot M \text{ (кг)} / 70$ (за Кларком);
- $a = A \cdot B / B + 12$ (за Юнгом),

де A — доза дорослого; M — маса тіла дитини; B — вік дитини (кількість років).

Існує так звана потрійна формула Ленарта для перерахування дози дорослого для дітей:

$a = 2 \cdot B + M$; $a^+ = 2 \cdot B + M + 12$; $a^- = 2 \cdot B + M - 12$, де a^+ — для ліків, до яких організм дитини є більш чутливим; a^- — коли організм дитини менш чутливий.

ЗАВДАННЯ 4.

Розрахуйте нирковий кліренс фенобарбіталу (Cl). При розрахунку використовуйте наступні дані:

1. Обсяг сечі (V_m) за 1 хв - 2,5 мл.
2. Концентрація фенобарбіталу в плазмі ($C_{пл}$) - 1000 мг / кг.

3. Концентрація фенобарбіталу в сечі (См) - 20 мг / л.
Використовуйте формулу: $Cl = V_m * C_m / C_{пл}$ (мг / хв)

ЗАВДАННЯ 5.

Поясніть, як ступінь прояву токсичної дії ліків пов'язана з нирковим кліренсом на наступному прикладі: нирковий кліренс аміназину у одного хворого становить 50 мг / хв, в іншого - 25 мг / хв. У кого з пацієнтів найбільш ймовірно виникнення токсичного ефекту аміназину в разі передозування?

ЗАВДАННЯ 6.

Розрахуйте терапевтичний індекс і оцініте безпеку препаратів виходячи з величин ED_{50} , LD_{50} і ТІ; порівняйте широту терапевтичної дії препаратів. Це дозволить вам спільно з лікарем правильно підійти до індивідуального вибору препарату та його дозування.

№ п/п	препарат	ED_{50}	LD_{50}	$TI = LD_{50} / ED_{50}$
1	Аналгін	90	570	
2	Напроксен	56	375	
3	Діклофенак натрію	8	380	
4	Індометацин	15	47	
5	ібупрофен	48	420	

ЗАВДАННЯ 7.

Які екзогенні та ендогенні чинники впливають на вибір індивідуальної терапевтичної дози?

Фактори: А. Екзогенні

1. Шлях введення

2.

3.

4.

5.

6.

Б. Ендогенні

1. Вік

2.

3.

4.

- 5.
- 6.
- 7.
- 8.

Тести для перевірки кінцевого рівня знань

11. Що складає поняття "біодоступність"?
 - A. легка засвоюваність лікарських речовин
 - B. швидкість розподілу в організмі
 - C. переважне накопичення в окремих органах і системах
 - D. вміст вільної (не зв'язаної) речовини в плазмі крові через певний проміжок часу після його введення щодо початкової дози препарату
 - E. зниження концентрації лікарської речовини в плазмі крові на 50%
12. У якому діапазоні доз виявляються побічні ефекти?
 - A. у всьому діапазоні доз
 - B. у токсичних дозах
 - C. у терапевтичних дозах
 - D. у мінімальних дозах
 - E. у летальних дозах
13. Що включає поняття фармакокінетика?
 - A. види дії лікарських речовин
 - B. фармакологічні ефекти
 - C. локалізація дії
 - D. первинна фармакологічна реакція
 - E. депонування лікарських речовин
14. Вказати переважну спрямованість змін лікарських речовин під впливом міросомальних ферментів печінки?
 - A. зниження полярності
 - B. підвищення фармакологічної активності
 - C. зниження водорозчинності
 - D. перетворення гідрофільних речовин на ліпофільні
 - E. зниження фармакологічної активності
15. Яка взаємодія може мати місце при змішуванні розчинів в одному флаконі?
 - A. фармакологічна взаємодія лікарських речовин
 - B. фармацевтична взаємодія
 - C. фармакокінетична взаємодія
 - D. фармакодинамічна взаємодія
 - E. все перераховане вірно
16. Атипові реакції на лікарські речовини, пов'язані з генетичними чинниками:
 - A. тахіфілаксія
 - B. ідіосинкразія
 - C. лікарська залежність
 - D. кумуляція
 - E. толерантність
17. Основне завдання фармакогенетики:
 - A. вивчення вікових чинників
 - B. з'ясування ролі генетичних чинників в чутливості організму до лікарських речовин
 - C. значення статевих чинників
 - D. здатність речовин викликати розвиток канцерогенного ефекту

- Е. фармакологічні ефекти
18. Основний вид лікарської терапії:
- А. пульс-терапія
 - В. вакцинація
 - С. інгаляція аерозоля
 - Д. інфузія розчину
 - Е. патогенетична терапія
9. Хворому призначений препарат з вираженими ліпофільними властивостями. Яким буде головний механізм його всмоктування?
- А. Активний транспорт
 - В. Фільтрація
 - С. Піноцитоз.
 - Д. Пасивна дифузія
 - Е. Зв'язок з транспортними білками
10. У хворого, що звернувся до лікаря, діагностований анацидний гастрит. Для поліпшення роботи шлунку хворому призначили пігулки ацедин-пепсина. Який вид лікування був призначений хворому?
- А. Етіотропна терапія
 - В. Каузальна терапія
 - С. Симптоматична терапія
 - Д. Замісна терапія
 - Е. Профілактичне застосування

Практичне заняття №4.

Тема. Терапевтичний моніторинг ліків при застосуванні цитостатиків, гормональних препаратів, сульфаніламідів і антибіотиків. Моніторинг терапевтичних доз. Клінічні, біохімічні та функціональні прояви токсичної дії цих препаратів. Принципи специфічної і не специфічної терапії лікарської інтоксикації.

Цитостатична терапія (хіміотерапія) і променева терапія являються методами спеціального лікування злоякісних пухлин.

Цитостатична терапія – це застосування з лікувальною метою лікарських препаратів, які гальмують проліферацію, або незворотно пошкоджують пухлинні клітини. Як метод спеціального лікування в онкології він бере свій початок із 40-х років минулого сторіччя. При цьому переважно застосовують препарати, які взаємодіють безпосередньо з нуклеїновими кислотами клітин або з ферментами, відповідальними за синтез і функціонування цих кислот. Хіміотерапевтичні агенти, які діють через такі мішені, знищують клітини, які активно діляться і не володіють достатньою вибірковістю. Вони пошкоджують не тільки пухлинні клітини, а викликають цілу низку побічних ефектів, пов'язаних з токсичним впливом на нормальні тканини.

Особливо чутливими є тканини, які інтенсивно проліферують – кістковий мозок, слизова оболонка кишки, статеві залози, волосяні фолікули.

На сьогоднішній день в практиці клінічної хіміотерапії є декілька десятків протипухлинних препаратів, які за механізмом дії поділені на наступні групи

Класифікація цитостатиків:

I. Алкілувальні препарати (циклофосфамід, тіофосфамід, мелфалан, нітрозометилсечовина, кармустин, хлорамбуцил та ін.). Алкілувальні препарати, завдяки наявності SH₂-групи, вступають у взаємодію з нуклеїновими кислотами клітини – реакція алкілювання, що призводить до порушення обміну і загибелі клітини.

II. Антиметаболіти (метотрексат, 5-фторурацил, фторафур, б-меркаптопурин і ін.). Антиметаболіти селективно гальмують утворення ДНК у S-фазі, що зумовлює припинення поділу клітини і її загибель.

III. Антибіотики (адриаміцин, блеоміцин, актиноміцин D, мітоміцин C, епірубіцин та ін.). Вони викликають порушення синтезу ДНК і РНК.

IV. Препарати рослинного походження (вінкрістин, вінбластин, етопозид, колхамін, таксол, таксотер, доцетаксел, паклітаксел) – мітотичні отруйні речовини, які блокують фазу мітозу клітин.

V. Інші протипухлинні препарати (L-аспаргіназа, дакарбазин, цисплатин, карбоплатин) – речовини з різних хімічних класів.

Постійно ведеться пошук нових, більш ефективних цитостатиків і впровадження їх в клінічну практику.

Чутливість різних пухлин до різних цитостатиків вибіркова.

Оцінку лікувальної активності проводять за критеріями об'єктивного і суб'єктивного ефектів; система критеріїв розроблена групою експертів ВООЗ.

Суб'єктивний ефект оцінюють за зміною статусу, зменшенням або зникненням болю, зміною маси тіла. Ступінь вираженості змін визначають за 5-тибальною шкалою (0 – відсутність симптомів; 1 – помірно виражені симптоми; 2 – симптоми середнього ступеня важкості; 3 – тяжкі; 4 – симптоми, які загрожують життю).

Об'єктивну оцінку ефективності лікування здійснюють за наступними критеріями:

1 – повна ремісія: повне зникнення всіх клінічних і лабораторних ознак захворювання строком не менше 4 тижнів;

2 – часткова ремісія: зменшення всіх пухлин не менше, ніж на 50 % строком не менше 4 тижнів;

3 – стабілізація: зменшення пухлини менше, ніж на 50 % за відсутності нових уражень або збільшення пухлини не більше, ніж на 25 %;

4 – прогресування: збільшення розмірів пухлини не менше ніж на 25 % і/або поява нових вогнищ.

Використання хіміотерапії як основного методу називають *індукційною* терапією, застосування для закріплення досягнутого ефекту – *консолідаційною*. Якщо основним методом лікування є хірургічний, використання хіміотерапії перед операцією для зменшення маси пухлини називають *неоад'ювантною* терапією, а профілактичну хіміотерапію після радикального видалення пухлини – *ад'ювантною*.

Більш ефективним вважається застосування декількох протипухлинних препаратів – *поліхіміотерапія* (ПХТ) в порівнянні з використанням одного цитостатика – *монохіміотерапія*.

Протипухлинні препарати викликають низку побічних ефектів, вираженість яких залежить оцінюють за п'ятибальною шкалою:

0. Немає змін в самопочутті хворого і лабораторних показниках.
1. Мінімальні зміни, які не впливають на загальну активність хворого; зміни лабораторних показників, що не вимагають корекції.
2. Помірні зміни, що порушують нормальну активність і життєдіяльність пацієнта і викликають помітні зміни лабораторних показників, які вимагають корекції.
3. Різкі порушення, які вимагають активного симптоматичного лікування, відстрочки або припинення хіміотерапії.
4. небезпека для життя, яка вимагає відміни цитостатика і проведення інтенсивної терапії.

Згідно із класифікацією НДІ онкології ім. М.М. Петрова побічні ефекти діляться на дві основні групи: пов'язані з безпосередньою реалізацією токсичної дії цитостатиків і зумовлені їх впливом на імунітет. Умовно виділяють безпосередні, найближчі та відстрочені побічні ефекти. Безпосередні ефекти виникають проявляються відразу або протягом найближчої доби (гіпертермія, блювання тощо), найближчі – в строк до 3 місяців після завершення хіміотерапії (неврологічні порушення, мієлодепресія та ін.), відстрочені – після 3 місяців після завершення хіміотерапії. Наявність побічних ефектів часто обмежує проведення цитостатичної терапії в повному обсязі.

Найбільш значимим являється дія хіміотерапевтичних препаратів на **систему крові**. Більшість цитостатиків має гематологічну токсичність, яка являє безпосередню загрозу для життя хворого в зв'язку з небезпекою розвитку вторинної інфекції

(через лейкопенію), тромбоцитопенічних кровотеч тощо. Цей побічний ефект особливо притаманний алкілувальним засобам, антиметаболітам і протипухлинним антибіотикам. Зниження кількості лейкоцитів і тромбоцитів в периферичній крові звичайно починається на 5-7 день від початку лікування, але іноді проявляється лише під кінець курсу. В деяких випадках після припинення введення цитостатиків кількість лейкоцитів і тромбоцитів продовжує зменшуватись, іноді протягом 2-3 тижнів. Тому контроль показників периферичної крові, який проводиться від початку курсу лікування доцільно продовжувати ще деякий час після закінчення введення препаратів. Хоча тромбоцитопенія спостерігається в 3-4 рази рідше, ніж лейкопенія, зменшення кількості тромбоцитів може випереджати зменшення числа лейкоцитів. Лейкотромбоцитопенія може супроводжуватись наступними клінічними проявами: загальна слабкість, виразкові зміни на слизовій оболонці ротоглотки, неадекватне підвищення температури тіла, геморагій або підшкірних крововиливів, локалізованого болю в м'язах і суглобах, животі і грудній клітці.

Смертельну небезпеку становить розвиток інфекційних ускладнень, пов'язаних з аплазією кісткового мозку і порушенням імунного захисту. При цьому інфікування може бути як екзогенним та і ендогенним (внаслідок активації аутофлори). Не меншу небезпеку несуть кровотечі з виразково-некротичних уражень слизових оболонок шлунково-кишкового тракту.

Відомо, що від інфекційних захворювань у світі щорічно помирають до 17 млн осіб; у тому числі 9 млн. дітей. За останні 30 років зареєстровано 38 нових інфекційних захворювань, з них 9 – бактеріального походження, 6 – спричинені найпростішими, решта – вірусами. Змінились погляди на етіологію деяких давно відомих хвороб. Зокрема, доведено роль мікроорганізмів у розвитку виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, атеросклерозу, хвороби Крона, деяких психічних захворювань (К.А. Посохова, О.П. Вікторов, 2005).

У зв'язку з цим застосування АБ у клінічних умовах потребує глибоких знань їх основних клініко-фармакологічних параметрів із урахуванням розвитку резистентності мікроорганізмів, проявів ПР, ускладнень фармакотерапії тощо.

Слід взагалі відмітити, що розвиток різних ПР на ЛЗ, у тому числі й АБ, відбувається в організмі за певними механізмами, що принципово відбиває нещодавно запропонована зведена класифікація ускладнень фармакотерапії.

Класифікація ускладнень фармакотерапії (А.Б. Збровський, І.М. Тюрєнков, Ю.Б. Білоусов, 2008):

1. Побічні (небажані) ефекти, зумовлені:

- механізмом дії ЛЗ;
 - особливостями фармакокінетики ЛЗ;
 - особливостями фармакодинаміки ЛЗ;
 - фізико-хімічними властивостями ЛЗ;
 - індивідуальною чутливістю організму;
 - взаємодією з іншими ЛЗ, їжею.
2. Токсичні ефекти (зворотні та незворотні), зумовлені:
 - а) абсолютним передозуванням ЛЗ:
 - введенням високої дози;
 - кумуляцією.
 - б) відносним передозуванням ЛЗ:
 - уповільненням біотрансформації (метаболізму, інактивації);
 - уповільненням виведення ЛЗ або його активних метаболітів;
 - віддаленими токсикологічними ефектами (тератогенний, канцерогенний).
 3. Алергічні (імунологічні) реакції негайного та уповільненого типів.
 4. Толерантність до хіміотерапевтичних, психотропних засобів, опіатних анальгетиків, нітратів, послаблювальних засобів тощо.
 5. Суперінфекція та дисбактеріози.
 6. Медикаментозна залежність, пристрасть (психічна, фізична, вегетативна, наркоманія, токсикоманія).
 7. Синдром відміни (спостерігається після відміни тривалого застосування деяких ЛЗ).
 8. Тератогенна, мутагенна, канцерогенна дія ЛЗ.
 9. Ідіосинкразія (реакції, які пов'язані з різними ферментопатіями).
 10. Парадоксальні ефекти ЛЗ.

Препарати різних за походженням АБ не є винятком серед інших фармакологічних груп ліків, і тому різноманітні ПР, які вони здатні викликати, повністю відповідають майже всім пунктам наведеної класифікації;

Крім класифікації за біологічним та хімічним походженням останнім часом прийнято розподіляти АБ на дозозалежні та часозалежні, що має суттєве значення для розуміння деяких процесів, пов'язаних із ПР на них. До перших належать аміноглікозиди, фторхінолони, метронідазол, амфотерицин В, до других – β -лактами, глікопептиди, макроліди, лінкозаміди.

Антибактеріальний ефект дозозалежних препаратів прямо залежить від їх концентрації в інфекційному вогнищі. Відповідно, найвищу ефективність вони виявляють у високих дозах, які близькі до токсичних. Тому для засобів із дозозалежним ефектом, зокрема аміноглікозидів, більш доцільним є їх одноразове введення у високій дозі (напочатку лікування – 6-7 мг/кг, з

наступною корекцією [після повторних визначень] концентрації препарату). Оскільки, за класифікацією ВООЗ, розвиток ПР на певну групу ЛЗ залежить від дози, врахування лікарями зазначених особливостей є обов'язковим при проведенні антибіотикотерапії.

Зараз не викликає сумнівів, що існує взаємозв'язок між частотою призначень ЛЗ та негативними наслідками у вигляді ПР на їх застосування (А.П. Вікторов и соавт., 2007; О.П. Вікторов, 2008). Лідерами з продажу препаратів антибіотиків є представники β-лактамних похідних (пеніциліни), макроліди та лінкозаміди, комбіновані антибактеріальні засоби. Домінуючі позиції посідають цефтріаксон, амоксицилін/клавуланат, цефазолін, азитроміцин, мідекаміцин, амоксицилін, цефотаксим, ко-тримоксазол. У структурі ПР на ЛЗ, які виявляються в нашій країні, на частку АБ припадає майже 26%. За даними проведеного в Україні аналізу, в 1996-2008 рр. серед зареєстрованих випадків ПР під час медичного застосування антибіотиків домінували ускладнення фармакотерапії, спричинені цефалоспоринами й пеніцилінами.

Аналіз повідомлень, отриманих ДФЦ МОЗ України протягом 1996-2008 рр., свідчить, що за частотою ПР серед пеніцилінів переважали амоксицилін та ампіцилін, серед цефалоспоринів – цефтріаксон та цефазолін, серед фторхінолонів – ципрофлоксацин і офлоксацин, серед аміноглікозидів – гентаміцин та стрептоміцин, а серед макролідів – мідекаміцин.

Слід звернути увагу на зростання кількості повідомлень про ПР на застосування АБ в Україні за останні роки. Щодо ампіциліну – порівняно з 2005 р. їх кількість у 2008 р. збільшилося в 0,43 рази, амоксициліну – у 2,1 рази, цефотаксиму – в 3,47 рази, цефтріаксону – в 3,36 рази, ципрофлоксацину – майже у 10 разів. Останнє свідчить, з одного боку, про зростання уваги з боку лікарів і керівників закладів охорони здоров'я до раціональної фармакотерапії антибіотиками, а з іншого – про збільшення призначень цих ЛЗ. Одночасно слід відзначити зменшення кількості повідомлень про ПР під час застосування деяких препаратів, наприклад, цефазоліну (29,1% у 2008 р. порівняно з 45,37% у 2005 р.). Можливо, це пов'язано з обмеженням призначень цефазоліну у зв'язку із широким застосуванням цефалоспоринів останніх генерацій.

Для препаратів різних груп АБ характерні різноманітні за проявами системні ПР

Алергічні реакції	14,89
Анафілактичні реакції	0,94
Анафілактичний шок	0,91
Ангіоневротичний набряк	0,48
«Вислизання» ефекту	0,03
Синдром Лаєла	0,11
Синдром Стівенса – Джонса	0,08
Смерть	0,03
Лихоманка, гіпертермічний синдром	1,80
Набряк Квінке	2,01
Запальні явища в місці введення	2,07
Зміни показників «білої крові»	0,05
Зміни кількості тромбоцитів і показників системи гемостазу	0,08
Зміни показників «червоної крові»	0,03
Зміни шкіри та її похідних	53,89
Зміни, пов'язані з механізмами резистентності	0,05
Колагенози	0,03

Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів	0,56
Порушення зору	0,05
Порушення скелетно-м'язового апарату	0,08
Порушення з боку органів дихання	0,54
Порушення з боку сечовидільної системи	0,27
Порушення слуху та вестибулярного апарату	0,46
Порушення з боку центральної та периферійної нервової системи	3,41
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	15,18
Серцево-судинні порушення	1,69
Екстракардіальні судинні порушення	0,27
Фармакотоксичні ускладнення	0,03

На алергічні реакції в Україні припадає найбільша частка серед інших системних уражень, спричинених ЛЗ. Відомо, що питома вага алергічних реакцій на антибіотики в загальній структурі ПР на ЛЗ, за даними літератури, незначна (Л.В. Богун, І.Г. Березняков, 2007). Наприклад, реакції з боку шкіри, які є найпоширенішими під час антибіотикотерапії, становлять 2,2% від усіх ПР. Водночас зазначені ускладнення належать до тяжких ПР, оскільки супроводжуються високою захворюваністю та смертністю. Крім того, за сукупністю клінічних ознак вони домінують над іншими системними ПР.

Клінічні прояви алергічних реакцій на антибіотики дуже різноманітні за симптоматикою, важкістю перебігу та системними розладами і залежать від властивостей препарату, особливостей захворювання у пацієнта та його імунологічного стану.

Контрольні питання:

1. Взаємодія протипухлинних ЛЗ з іншими групами ЛЗ (антиоксидантами, гепатопротекторами, антигіпертензивними, антиагрегантами, кардіотоніків і т.д.)
2. Гостре отруєння протипухлинними ЛЗ, заходи першої допомоги.
3. Побічні реакції протипухлинних ЛЗ. Медикаментозна корекція.
4. Терапевтичний моніторинг при терапії гормональних ЛЗ
5. Поняття про токсикодинаміку і Токсикокінетику гормональних ЛЗ. Фактори, що визначають токсичність і впливають на токсичність гормональних ЛЗ.
6. Клінічні, біохімічні та функціональні прояви токсичної дії гормональних ЛЗ.
7. Визначення токсичних доз / концентраціях гормональних ЛЗ.
8. Взаємодія гормональних ЛЗ з іншими групами ЛЗ (антиоксидантами, гепатопротекторами, антигіпертензивними, антиагрегантами, кардіотоніків і т.д.)
9. Взаємодія гормональних ЛЗ з харчовими продуктами і алкоголем. Дієта при терапії гормональних ЛЗ
10. Гостре отруєння гормональними ЛЗ, заходи першої допомоги.
11. Побічні реакції гормональних ЛЗ. Медикаментозна корекція.
12. Поняття про токсикодинаміку і Токсикокінетику антибіотиків і сульфаніламідів. Фактори, що визначають токсичність і впливають на токсичність антибіотиків і сульфаніламідів.
13. Клінічні, біохімічні та функціональні прояви токсичної дії антибіотиків і сульфаніламідів.
14. Визначення токсичних доз/концентраціях антибіотиків і сульфаніламідів.
15. Взаємодія антибіотиків і сульфаніламідів з іншими групами ЛЗ (антиоксидантами, гепатопротекторами, антигіпертензивними, антиагрегантами, кардіотоніків і т.д.)
16. Взаємодія антибіотиків і сульфаніламідів з харчовими продуктами і алкоголем. Дієта при терапії антибіотиками і сульфаніламидами.
17. Гостре отруєння антибіотиками і сульфаніламидами, заходи першої допомоги.
18. Побічні реакції антибіотиків і сульфаніламідів, медикаментозна корекція.

Самостійна робота

ЗАВДАННЯ 1.

Заповніть таблицю

Моніторинг побічних реакцій протипухлинних і гормональних ЛЗ

препарат	ЕД 50/ ЛД ₅₀	Кардіо-маркери	Маркери згортання крові та кровотворення	Маркери метаболізму

Азатиоприн				
Золадекс				
Андрокур				
Тамоксифен				
Доксорубіцин				
Циклофосфан				
Преднізолон				

ЗАВДАННЯ 2

Деякі протипухлинні ЛЗ піддаються біотрансформації шляхом ацетилювання в печінці за допомогою ферменту N-ацетилтрансферази. Як необхідно перераховувати вищу разову таких препаратів у хворих, які є «швидкими ацетиляторами». Обґрунтуйте свою відповідь.

ЗАВДАННЯ 3

Описати кардіотоксичні ефекти доксорубіцину, механізм їх розвитку. Намітити заходи, які зменшують розвиток кардіотоксичності.

ЗАВДАННЯ 4

Описати механізм побічного ефекту метотрексату, обумовленого дефіцитом фолієвої кислоти. Намітити план заходів для зниження явищ інтоксикацій

ЗАВДАННЯ 5

Описати механізми розвитку побічних реакцій циклоспорину з боку серцево-судинної системи. Намітити план заходів для зменшення проявів побічних ефектів.

ЗАВДАННЯ 6

Описати механізм імунотоксичної дії противобластомних антибіотиків. Намітити план заходів для зменшення проявів побічних ефектів

Ситуаційна задача 1.

Хворий Л. 25 років, з діагнозом пневмонія було призначено внутрішньом'язове введення пеніциліну. Через кілька хвилин після ін'єкції другої дози препарату з'явилося відчуття печіння в усьому тілі, свербіж, нудота, запаморочення, загальна слабкість, набряк повік і губ. Незабаром вона втратила свідомість, з'явилася блювота, піна з рота, виявилися ознаки гострого порушення серцево-судинної діяльності: посиніли шкірні покриви, на обличчі виступив холодний липкий піт. Артеріальний тиск різко впав. Потім з'явилися судоми м'язів обличчя, кінцівок. Пояснити механізм розвитку реакції на введення бензілпеніциліна і намітити необхідні заходи допомоги.

Завдання 2. Хворий І. 26 років, будучи на роботі, відчув помірну біль у нижніх відділах живота, двічі був рідкий стілець. За порадою друзів став приймати сульфадимезин по 0,5 г три рази на день. На наступний день після прийому другої таблетки відчув «тяжкість в язичку», через що було важко говорити і відкривати рот. З'явилася значна набряклість верхньої губи. Був викликаний лікар швидкої допомоги, який виявив у хворого підвищену температуру тіла, виражений набряк обличчя, особливо губ, повік, набряклість мови, висип на шкірі у вигляді червоних плям різної величини, місцями зливається і утворює ділянки гіперемованої поверхні величиною до дитячої долоні. Пояснити чим обумовлена реакція організму на введення сульфадимезину? Заходи допомоги.

Завдання 3. Хвора А. 36 років, пройшла курс лікування мономіцином з приводу пієлонефриту. Через рік настав загострення хвороби і, не звертаючись до лікаря, їй стали вводити мономіцин повторно. Через 10 днів у хворої настала абсолютна втрата слуху. Чим викликана поява глухоти? Перерахувати побічні ефекти, викликані мономіцином.

Завдання 4. Хлопчик Т. 14 років, захворів на гостре респіраторне захворювання. Батьки стали давати тетрациклін по 100 тис. ОД 4 рази на день протягом 7 днів. Хлопчик одужав. Через 1 місяць він був вакцинований проти черевного тифу. Реакція супроводжувалася підвищенням температури тіла і батьки повторно почали давати тетрациклін протягом чотирьох днів. Температура тіла знизилася, але з'явився геморагічний висип на шкірі. Через 2 дні температура тіла підвищилася до 39 ° С. З'явився головний біль, стала наростати слабкість, з'явилося носова кровотеча. Аналіз крові показав різке зниження числа нейтрофілів, базофілів, еозинофілів. Після пункції кісткового мозку був поставлений діагноз «гіпопластична анемія, викликана тетрацикліном». Перерахувати всі можливі побічні явища, викликані тетрацикліном. Поясніть механізм ПД. Намітити заходи допомоги.

5. Больному з черевним тифом був призначений антибіотик. Після відміни препарату залишався головний біль, нудота, періодичні болі в епігастрії. Контрольний аналіз крові показав агранулоцитоз, тромбоцитопенію, апластичну анемію. Який антибіотик був призначений хворому? Намітити заходи профілактики і лікування ускладнення антибіотикотерапії.

6. При призначенні норсульфазола при лікуванні пневмонії у хворої через три дні виникли явища ниркової недостатності: олігурія, кисла реакція сечі, азотемія. Яке ускладнення розвинулося у хворої, яка причина його виникнення? Які заходи допомоги слід зробити?

7. В результаті туберкульозного процесу в надниркових залозах у хворого розвинулася хронічна недостатність кори надниркових залоз (хвороба Аддісона), яка характеризувалася гіпотонією, адинамією, нудотою, блювотою, підвищеною дратівливістю, головними болями, безсонням. Шкіра пігментована. На ЕКГ - ознаки гіпокаліємії. Хворому були призначені: ДОКСА, преднізолон, аскорбінова кислота. Визначити: вид і принципи гормонотерапії даного захворювання; якими препаратами можна замінити призначені лікарем засоби. Обґрунтувати.

8. Мастер спорту з важкої атлетики самостійно використовував в дозах, що перевищують середні терапевтичні, лікарські препарати, віднесені до групи допінгових засобів і заборонені до застосування в спортивній медицині. Через деякий час він змушений був звернутися до лікаря зі скаргами на імпотенцію. Які препарати могли викликати вказане ускладнення? Опишіть механізм побічної реакції.

9. У хворого на цукровий діабет при порушенні схеми лікування, запропонованої лікарем, з'явилася слабкість, головний біль, спрага, рясне сечовиділення, нудота, блювота, запах ацетону з рота, свербіж шкіри, тахікардія, зниження артеріального тиску. У крові високий рівень цукру і кетонових тіл. Які засоби необхідно призначити хворому? Які принципи замісної гормонотерапії були порушені і призвели до гіперглікемії?

10. В лікарню доставили хворого в тяжкому стані: свідомість відсутня, тремтіння кінцівок, що змінюються клонічними судомами. Шкірні покриви бліді, холодний піт, дихання 22 в хв., Поверхнєве, пульс 100 в хв., Малий, АТ 90/60 мм рт. ст., гіпоглікемія, гіпокаліємія. Пояснити механізм розвитку симптомів передозування препарату, намітити план невідкладної допомоги, виписати рецепти.

11. Жінці, що приймає з метою запобігання вагітності таблетки, призначені лікарем, через 2 тижні відчула нудоту, головний біль, напругу грудних залоз,

невеликі кров'янисті виділення. З цими скаргами вона звернулася до лікаря. Прийомом яких препаратів можуть бути обумовлені перераховані симптоми? Яка тактика лікаря? Які ускладнення можуть виникнути при тривалому застосуванні цих засобів?

Тести для перевірки кінцевого рівня знань

1. Хворому, що страждає на гострий лейкоз призначено протипухлинний засіб з групи антиметаболітів – антагоніст фолієвої кислоти. Який препарат призначено?

1. Фторурацил
2. Метотрексат
3. Міелосан
4. Меркаптопурин
5. Синестрол

2. В основі протипухлинної дії алкілювальних засобів лежить їх вплив на клітинні ДНК і РНК, які у зв'язку з цим втрачають здатність до редуплікації. Які найбільш ранні ускладнення від застосування цих препаратів можуть виникнути?

1. Гематотоксичні
2. Виразковий стоматит
3. Кардіотоксичні
4. Нефротоксичні
5. Нейротоксичні

3. Протипухлинний препарат з групи антиметаболітів використовується для лікування гострого лейкозу у дітей, а також у дорослих для лікування солідних пухлин. Визначте препарат.

1. Сарколізин
2. Колхамін
3. Метотрексат
4. Рубоміцин
5. Преднізолон

4. Хворий тривало приймав глюкокортикоїди. Після різкої відміни препарата скаржиться на міалгію, підвищену втомлюваність, емоційну нестабільність, головний біль, безсоння, втрату апетиту, нудоту. Розвинувся синдром відміни глюкокортикоїдів. Призначення яких препаратів показане для корекції даного стану?

- A. АКТГ.
- B. Глюкокортикоїди.
- C. Мінералокортикоїди.
- D. Адреналін.
- E. Кортикостероїди.

5. При тривалому застосуванні препарату у хворого розвинулись ускладнення: остеопороз, ерозивні виразки слизової оболонки шлунка, набряки, підвищення артеріального тиску, безсоння. При проведенні лабораторних досліджень виявлено гіпернатріємію, гіпокаліємію, гіперглікемію. Який препарат було застосовано?

- A. Преднізолон.
- B. Гіпотіазид.
- C. Дигоксин.

D. Индометацин.

E. Резерпін.

6. У хворого, що тривалий час приймав глюкокортикоїди, в результаті відміни препарату виникло загострення, зниження артеріального тиску, слабкість. Чим можна пояснити ці явища?

A. Звиканням до препарату.

B. Сенсibiliзацією.

C. Гіперпродукцією АКТГ.

D. Виникненням недостатності наднирників.

E. Кумуляцією.

7. Хвора на бронхіальну астму приймала протягом 2-х місяців преднізолон у таблетках. Внаслідок значного покращення стану раптово припинила його прийом. Розвиток якого ускладнення найбільш імовірно у цьому випадку?

A. Гіпотонія.

B. Ожиріння верхньої половини тулуба.

C. Синдром відміни.

D. Шлункова кровотеча.

E. Синдром Іценко-Кушінга.

8. Для лікування артриту хворому призначили лікарський засіб, якому властива така фармакологічна характеристика: підвищує продукцію ліпомодуліну, знижує активність фосфоліпази А2, знижує синтез продуктів метаболізму арахідонової кислоти (циклічних ендоперекисів, простагландинів). Який це препарат?

A. Преднізолон.

B. Ізадрин.

C. Адреналіну гідрохлорид.

D. Бутадіон.

E. Глібенкламід.

9. У жінки 70 р. діагностовано рак молочної залози. Який із перерахованих гормонпрепаратів доцільно призначити в данній ситуації?

A. Синестрол.

B. Тестостерону пропіонат.

C. Преднізолон.

D. Тамоксіфен.

E. Ретаболіл.

10. Породіллі зі слабкістю пологової діяльності було призначено препарат пітуїтрин. Які гормони входять до складу цього препарату?

A. Окситоцин і вазопрессин.

B. Окситоцин і кортикотропін.

C. Вазопрессин і тиреотропін.

D. Вазопрессин і кортикотропін.

E. Окситоцин і соматотропін.

11. Хворий 55 р. поступив в ендокринологічне відділення зі скаргами на постійну спрагу, поліурію. Лабораторні дослідження не виявили підвищення рівня глюкози у крові та сечі. Встановлено діагноз нецукрового діабету. Вкажіть препарат для лікування цього захворювання.

A. Кортикотропін.

- В. Окситоцин.
- С. Інсулін.
- Д. Глібутид.
- Е. Адіурекрин.

Практичне заняття №5.

Тема. *Терапевтичний моніторинг при застосуванні ЛЗ, що впливають на серцево-судинну систему. Моніторинг терапевтичних доз. Клінічні, біохімічні та функціональні прояви токсичної дії цих препаратів. Принципи специфічної і не специфічної терапії лікарської інтоксикації*

Безпека лікарських засобів завжди була, перебуває й буде перебувати в сфері публічних інтересів суспільства, оскільки охоплює найбільш широке коло питань, пов'язаних з життєдіяльністю людини та існуванням соціуму.

Ще в першому десятиріччі ХХ ст. М.Д. Стражеско у своїй роботі «Строфантин как сердечное средство» (Київ, 1910) звертав увагу колег на побічні реакції дигіталісу.

На початку 80-х років ХХ ст. ВООЗ сформулювала основні вимоги до сучасного лікарського засобу (Викторов А.П. и соавт. (ред.), 2007) — ефективність, безпека, доступність і прийнятність для пацієнта.

Ефективність і безпека лікарських засобів мають першочергове значення при їх виборі для терапії при відповідних захворюваннях. При цьому існує правило — в першу чергу призначають препарат з найменшою кількістю побічних реакцій, при відсутності адекватної реакції на лікарські засоби — з більш високим ступенем ризику (Лоуренс Р. и соавт., 2002).

В основі практичної реалізації вищенаведеного лежить дотримання співвідношення користь/ризик, що є головним критерієм при проведенні раціональної індивідуальної фармакотерапії відповідно до принципів доказової медицини.

Під поняттям ризик/користь розуміють користь від застосування лікарського засобу, що може визначатися ступенем зниження тяжкості і перебігу захворювання (Викторов А.П. и соавт. (ред.), 2007).

Користь від застосування лікарського засобу

Визначається за такими параметрами:

- ступінь лікування (одужання), поліпшення загального стану пацієнта, зменшення вираженості симптомів захворювання, з приводу якого застосовували лікарський засіб;
- інтенсивність реакції-відповіді організму на введення лікарського засобу;
- тривалість дії лікарського засобу.

Групи ризику хворих, пов'язані з розвитком побічних реакцій лікарських засобів

Відповідно до міжнародних підходів (ВНО, Директиви ЄС) ці групи включають (Викторов А.П. и соавт. (ред.), 2007):

- дітей раннього віку (особливо недоношених і немовлят), осіб похилого і старечого віку (паспортний вік не завжди відповідає біологічному), період вагітності;
- хворих з ураженням органів біотрансформації та екскреції лікарських речовин або їх активних метаболітів; пацієнтів з обтяженим анамнезом (алергологічним або ін.);
- хворих, яким проводився тривалий курс фармакотерапії;
- пацієнтів, що застосовують одночасно >4 лікарських засобів (при цьому фармакодинамічні і фармакокінетичні процеси стають непрогнозованими);
- хворих, що застосовували лікарські засоби, які викликають подібні побічні реакції.

При поліморбідних станах застосування лікарських засобів у кардіологічних хворих може призводити до небажаних побічних реакцій.

Таким чином, виникнення побічних реакцій можливе при одночасному застосуванні супутніх лікарських засобів, тобто не тільки серцево-судинних препаратів у комплексі із коригуючими їх дію засобами. Суттєве значення має також вживання їжі та прийом інших лікарських засобів.

У зв'язку із зазначеним вище інформація щодо вищезгаданих можливих ускладнень фармакотерапії та необхідність відповідного контролю з боку лікаря є одним із головних напрямків при здійсненні всього комплексу лікувальних заходів.

На сьогодні зниження ризику серцево-судинних ускладнень розглядається як головне завдання раціональної фармакотерапії в кардіології.

У зв'язку з тим, що практично всі серцево-судинні захворювання мають у своїй основі потенційний ризик небезпечних для життя ускладнень, принципово важливим є питання, які з цих препаратів здатні знизити цю небезпеку. Дані доказової медицини свідчать про те, що лише деякі з них демонструють можливість покращувати прогноз життя хворих (табл. 6.2, 6.3), інші лікарські засоби не здатні мати такого впливу, незважаючи на те, що можуть суттєво впливати на той чи інший показник (наприклад антиаритмічні лікарські засоби).

Побічні реакції лікарських засобів

1. Серйозні (становлять загрозу для життя пацієнта; зумовлюють втрату працездатності; вимагають збільшення періоду госпіталізації; призводять до смерті; викликають розвиток пухлин; викликають вроджені аномалії).
2. Несерйозні (кожна з побічних реакцій, що не відповідає по визначенню «серйозної»).
3. Очікувані (побічні реакції, характер або тяжкість яких узгоджується з наявною інформацією про лікарські засоби, наприклад з інструкцією/листом-вкладишем для медичного застосування лікарських засобів).
4. Несподівані (побічні реакції, характер або тяжкість проявів яких не узгоджується з наявною інформацією про лікарські засоби, наприклад з інструкцією/листом-вкладишем для медичного застосування лікарських засобів).

Розрізняють 3 ступеня тяжкості перебігу побічних реакцій:

- Легкий (свербіж, кропив'янка) — симптоми зникають через 3 дні після початку застосування антигістаміних лікарських засобів.
- Середній (кропив'янка, набряк Квінке, екзематозний дерматит, поліморфна еритема, лихоманка до 39 °С, полі- або моноартрит, токсикоалергічний міокардит) — симптоми усуваються через 4–5 днів після застосування протигістамінних препаратів, ГКС у середніх дозах 20–40 мг.
- Тяжкий (анафілактичний шок, ексfolіативний дерматит, синдром Лайєлла, приєднуються ураження внутрішніх органів, наприклад міокардит з розладами ритму, нефротичний синдром) — усі симптоми зникають через 7–10 днів після поєднаного застосування

антигістамінних препаратів, ГКС, адреноміметичних та інших лікарських засобів.

Для різних фармакологічних груп серцево-судинних лікарських засобів характерна своя специфіка проявів побічних реакцій. За даними В.Г. Кукеса (1993) лікування серцевими глікозидами зумовлює інтоксикацію у 26–29% пацієнтів, побічні реакції розвиваються у випадках застосування строфантину, ланатозиду С, ацетилдигітоксину, дигоксину. Маючи високий подразнюючий ефект, серцеві глікозиди при їх застосуванні викликають порушення функції ШКТ. З'являється втрата апетиту, можливий розвиток анорексії, нудота, блювання, діарея, біль у животі, епігастральній області. За даними R. Fowler і співавторів (1970) при застосуванні серцевих глікозидів у дітей блювання виникає в 93%. Глікозиди викликають порушення сну у 81% хворих, а при тривалому застосуванні препаратів наперстянки можливий розвиток психозів або психічних розладів. Іноді ці препарати викликають розлади кольорового зору, а у тяжких випадках — ретробульбарні паралічі, ураження зорового нерва, порушення слуху, розвиток невралгії трійчастого, сідничного, ліктьового нервів, люмбалгії. Серцеві глікозиди проявляють токсичну дію на функцію нирок — можливий розвиток ниркової недостатності.

Найбільш часті порушення при передозуванні серцевих глікозидів розвиваються з боку серцево-судинної системи. Так, препарати наперстянки у 10% хворих викликають відчуття давлячого болю в області серця.

Під впливом серцевих глікозидів порушується електролітний обмін, до якого чутливий, у першу чергу, серцевий м'яз, причому розвиток гіпокаліємії і гіперкальціємії є основним моментом у виникненні розладів серцевого ритму. Порушення серцевого ритму проявляються у вигляді брадикардії, екстрасистолії, тахікардії синусової, пароксизмальної, передсердної, шлуночкової. Тяжким ускладненням дигіталісної терапії є фібриляція шлуночків, що часто призводить до летального кінця. При лікуванні серцевими глікозидами у $\frac{3}{4}$ хворих розвивається брадикардія, більше ніж у $\frac{1}{2}$ — АВ-блокада. Дуже часто у дітей реєструють випадання пульсу (87%).

Алергічні ускладнення, що викликані серцевими глікозидами, розвиваються вкрай рідко і мають легкий характер. Можлива поява шкірного висипу — еритематозного, папульозного, уртикарного, розвиток кропив'янки і набряку Квінке, свербіжну шкіри. У осіб з підвищеною чутливістю іноді відзначають озноб, блідість шкіри, похолодіння кінцівок.

Контрольні питання:

1. Гостре отруєння антигіпертензивними ЛЗ, заходи першої допомоги.
2. Побічні реакції антигіпертензивних ЛЗ. Медикаментозна корекція.
3. Терапевтичний моніторинг при терапії ЛЗ, що впливають на згортання крові і кровотворення.
4. Поняття про токсикодинаміку і токсикокінетику ЛЗ, що впливають на згортання крові і кровотворення.
5. Фактори, що визначають токсичність і впливають на токсичність ЛЗ, що впливають на згортання крові і кровотворення.
6. Клінічні, біохімічні та функціональні прояви токсичної дії ЛЗ, що впливають на згортання крові і кровотворення.
7. Визначення токсичних доз / концентрації ЛЗ, що впливають на згортання крові і кровотворення.
8. Взаємодія ЛЗ, що впливають на згортання крові і кровотворення з іншими групами ЛЗ (сечогінними, НПЗЗ, антигіпертензивними і т.д.)
9. Взаємодія ЛЗ, що впливають на згортання крові і кровотворення з харчовими продуктами і алкоголем. Дієта при терапії ЛЗ, що впливають на згортання крові і кровотворення.
10. Гостре отруєння ЛЗ, що впливають на згортання крові і кровотворення, заходи першої допомоги.
11. Побічні реакції ЛЗ, що впливають на згортання крові і кровотворення. Медикаментозна корекція.
12. Поняття про токсикодинаміку і токсикокінетику антиангінальних ЛЗ.
13. Фактори, що визначають токсичність і впливають на токсичність антиангінальних ЛЗ.
14. Клінічні, біохімічні та функціональні прояви токсичної дії антиангінальних ЛЗ.
15. Визначення токсичних доз / концентрацій антиангінальних ЛЗ.
16. 21. Взаємодія антиангінальних ЛЗ з іншими групами ЛЗ.
17. Взаємодія антиангінальних ЛЗ з харчовими продуктами і алкоголем. Дієта при терапії антиангінальних ЛЗ.
18. Гостре отруєння антиангінальними ЛЗ, заходи першої допомоги.
19. Побічні реакції антиангінальних ЛЗ. Медикаментозна корекція.

Самостійна робота

ЗАВДАННЯ 1.

Заповніть таблицю

Моніторинг побічних реакцій антигіпертензивних ЛЗ

препарат	ЕД ₅₀ / ЛД ₅₀	функціональні показники	алергічні маркери	маркери метаболізму
Анаприлін				

Ніфедипін				
Каптоприл				
Нітропруссид				
Клофелин				

Заповніть таблицю

Моніторинг побічних реакцій аденоблокаторів

	клінічні	біохімічні	функціональні
Бета-1-блокада			
Бета-2-блокада			
Альфа-1-блокада			

Заповніть таблицю

Моніторинг фармакокінетики блокаторів рецепторів АТІІ

Препарат	біодоступність, %	T _{max} (г)	T _{1/2} (г)	Екскреція,%	
				ниркова	печінкова
Лосартан					
Волсартан					
Кандесартан					
Епросартан					

Заповніть таблицю

Моніторинг взаємодії інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів АТІІ з іншими ЛЗ

Групи ЛЗ	Характер взаємодії	Лабораторний та клінічний	необхідні заходи

		контроль	
протидіабетичні ЛЗ			
діуретики			
препарати калію			

Заповніть таблицю

Моніторинг взаємодії діуретиків з іншими ЛЗ

Групи ЛЗ	Характер взаємодії	Лабораторний та клінічний контроль	необхідні заходи
Аміноглікозиди			
НПЗП			
серцеві глікозиди			

Ситуаційна задача 1.

В результаті передозування лікарського засобу при лікуванні гіпохромної анемії у хворого було виявлено симптоми інтоксикації: відчуття тепла, металевий присмак у роті, печіння мови, серцебиття, порушення дихання, метаболічний ацидоз, падіння артеріального тиску, згущення крові, нудота, блювота, кольки, діарея. Чим викликано отруєння і який механізм виникнення симптомів? Виписати специфічний антидот і пояснити механізм його лікувальної дії.

Ситуаційна задача 2

Хворий 67 років, що страждає на ІХС, з метою профілактики розвитку інфаркту міокарда приймає ацетилсаліцилову кислоту, покриту кишковорозчинною оболонкою. Чи буде в цьому випадку зменшено несприятливу дію препарату на слизову шлунка? Обґрунтуйте відповідь.

Ситуаційна задача 3. Хворому з гіпертонічним кризом лікар швидкої допомоги ввів антигіпертензивний засіб. Артеріальний тиск знизився. Хворий встав з ліжка, але відразу зблід, у нього закрутилася голова, і він

втратив свідомість. Пацієнта поклали в ліжку. Через 2 години несприятливі симптоми зникли. Яка причина виниклого ускладнення? Які препарати мають подібну дію? Назвіть до яких груп вони відносяться?

Ситуаційна задача 4. Хворий Х, 70 років, поступив у відділення зі скаргами на нудоту, багаторазове блювання, біль в животі, бачення оточуючих предметів в жовто-зеленому кольорі, судоми в литкових м'язах. Об'єктивно: пульс 44, ритм неправильний (часта політопна екстрасистолія по типу бігеминії), АТ 100/80 мм.рт.ст. Зі слів родичів відомо, що протягом 5 днів до госпіталізації хворий самостійно приймав "якісь сердечні таблетки" по 6 - 8 разів на день. Визначити, чим викликаний стан хворого, пояснити механізм розвитку симптомів і намітити комплекс необхідних фармако-терапевтичних заходів.

Ситуаційна задача 5. Хворий, що страждає стенокардією, відчув гостру біль за грудиною і прийняв кілька таблеток лікарського препарату. Приступ болю пройшов, але відразу ж з'явилися запаморочення, слабкість і хворий втратив свідомість. При вимірюванні артеріального тиску виявлено гостра гіпотензія. Який препарат прийняв пацієнт? Який механізм його дії? Що стало причиною розвитку побічного ефекту і як можна його попередити?

Ситуаційна задача 6. Хворому 52 років, що надійшов в стаціонар з діагнозом "ішемічна хвороба серця, пароксизмальна шлуночкова тахікардія"; внутрішньовенно струменево був введений 10% розчин новокаїнамідів в обсязі 10 мл. Через 2 хвилини після ін'єкції поряд з усуненням аритмії відзначалося падіння артеріального тиску до 60/20 мм.рт.ст. Пояснити механізм розвитку гіпотонії і визначити тактику її фармакотерапії.

Ситуаційна задача 7. У жінки 58 років, яка тривалий час страждає на гіпертонічну хворобу, різко підвищився артеріальний тиск, досягнувши 180/120 мм.рт.ст. Відзначалися: тахікардія, різкий головний біль, неприємні відчуття за грудиною. Лікарем на дому була надана необхідна допомога, після введення гіпотензивного засобу тиск швидко знизився, зникли за грудинні болі. Однак після спроби встати з ліжка у хворої закрутилася голова, потемніло в очах, наступила тимчасова втрата свідомості. Чим обумовлено погіршення стану? Назвіть необхідні заходи допомоги.

Ситуаційна задача 8. Хворий на гіпертонічну хворобу тривалий час отримувал лікарський засіб, який нормалізував показники артеріального тиску і покращував самопочуття хворого. Через деякий час він звернувся до лікаря зі скаргами на болі в області шлунка, нудоту. Після обстеження був поставлений попередній діагноз - гастрит. Який препарат, який надає

гіпотензивний ефект міг спровокувати гастрит або виразкову хворобу шлунка? Яка тактика лікаря?

Ситуаційна задача 9. Хворий при виникненні болю в області серця приймав препарат у таблетках під язик. Болі слабшали на короткий термін, але повністю не знімалися. Оскільки напади болю повторювалися часто, го хворий приймав цей препарат багато разів в день. Через деякий час він відчув неприємні відчуття в області язика, які посилювалися при кожному прийомі препарату. За рекомендацією лікаря даний препарат був замінений іншим, який усуває болі в області серця і застосовується також у таблетках під язик. Напади болю знімалися при цьому відразу, явищ стоматиту не виникало. Який препарат хворий приймав спочатку, і яким він був замінений в подальшому? Яка причина побічної дії початково застосовуваного препарату?

Ситуаційна задача 10. Хворій, яка страждає на ішемічну хворобу серця призначений курс аміодарону. Болі в серці поступово припинилися. Однак через 5 днів хвора стала відзначати нежить, сльозотечу, надлишкову саливацію. Що могло стати причиною описаного ускладнення після прийому даного препарату? Намітьте заходи допомоги. Які ще побічні ефекти викликає аміодарон?

Тести для перевірки кінцевого рівня знань

1. При гіпертонічному кризі хворому ввели магнію сульфат, в результаті чого настало різке зниження артеріального тиску. Введенням якого препарату можна запобігти побічні ефекти сульфату магнію?

А. Кальцію хлорид. **В.** Калію хлорид. **С.** Трилон Б. **Д.** Натрію бромід. **Е.** Натрію сульфат.

2. У хворого відмічено різке підвищення артеріального тиску. З метою невідкладної допомоги хворому внутрішньовенно ввели препарат, що викликав короткочасне підвищення АТ, який потім знизився. Визначте препарат.

А. Клофелін. **В.** Гігроній. **С.** Магнію сульфат. **Д.** Дибазол. **Е.** Саралазин.

3. Хворому на гіпертонічну хворобу з супутнім обструктивним бронхітом призначили гіпотензивний засіб. Через деякий час у пацієнта почали з'являтися напади ядухи, розвинулась виражена брадикардія. На ЕКГ відмічались ознаки порушення атріовентрикулярного проведення. При призначенні якого препарату найбільш імовірна поява подібних ефектів?

А. Анаприлін. **В.** С. Клофелін. **Корданум.** **Д.** Верепаміл. **Е.** Резерпін.

4. Хворому з гіпертонічною хворобою призначено каптоприл. Який механізм дії даного препарату?

А. Пригнічення активності ангіотензинперетворюючого ферменту. **В.** Блокада бета-

адренорецепторів. **С.** Блокада альфа-адренорецепторів. **Д.** Блокада рецепторів ангіотензину II. **Е.** Периферична вазодилатційна дія.

5. Хворому з гіпертензивною кризою ввели внутрішньовенно клофелін. Який механізм лежить в основі антигіпертензивної дії клофеліну?

А. Стимуляція центральних постсинаптичних альфа₂-адренорецепторів. **В.** Блокада периферичних альфа₁-адренорецепторів. **С.** Блокада бета-адренорецепторів. **Д.** Блокада Н-холінорецепторів симпатичних гангліїв. **Е.** Пряма міотропна дія на судини.

6. Для корекції артеріального тиску при колаптоїдному стані хворому було введено мезатон. Який механізм дії препарату?

А. Стимулює альфа-адренорецептори. **В.** Стимулює бета –адренорецептори. **С.** Блокує альфа-адренорецептори. **Д.** Блокує бета-адренорецептори. **Е.** Стимулює альфа- і бета-адренорецептори.

7. Хворий з діагнозом феохромоцитома страждає від підвищеного артеріального тиску, який переростає в гіпертонічні кризи. Яка група препаратів допоможе хворому в даній ситуації?

А. Альфа-адреноблокатори. **В.** Бета-адреноблокатори. **С.** Гангліоблокатори. **Д.** Симпатолітики. **Е.** Блокатори кальцієвих каналів.

8. Хворому на гіпертонічну хворобу був призначений препарат для зниження артеріального тиску з групи адренотропних засобів. Через деякий час у хворого тиск нормалізувався, але розвинулася брадикардія до 50 ударів на хвилину та атріо-вентрикулярна блокада II ступеню. Який препарат було призначено хворому?

А. Анаприлін. **В.** Празозин. **С.** Клофелін. **Д.** Мезатон. **Е.** Верапаміл.

9. У хворого гостра судинна недостатність, викликана передозуванням резерпіну. Яка із запропонованих речовин придатна для її купірування?

А. Норадреналін. **В.** Кофеїн. **С.** Кордіамін. **Д.** Ефедрин. **Е.** Дофамін.

10. Основний спосіб купірування гіпертонічного кризу – швидке і суттєве зниження судинного опору. Ін'єкційні препарати якої групи адренергічних речовин придатні для цього?

А. Альфа-адреноблокатори. **В.** Неселективні бета-адреноблокатори. **С.** Кардіоселективні бета-адреноблокатори. **Д.** Симпатолітики. **Е.** –

11. Хворому гіпертонічним кризом був введений гангліоблокатор – бензогексоній. Яких явищ слід оберігатися після введення препарату?

А. Ортостатичної гіпотензії. **В.** Синдрому відміни. **С.** Пригнічуючої дії на центральну нервову систему. **Д.** Порушення смакового відчуття. **Е.** Діареї.

12. Пацієнт 45 років з гіпертонічною хворобою, що 4 дні лікується антигіпертензивним препаратом відмічає нормалізацію артеріального тиску, але скаржиться на сонливість і загальмованість. Який препарат приймає хворий?

А. Клофелін. **В.** Празозин. **С.** Каптоприл. **Д.** Еналаприл. **Е.** Апресин.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА.

Основна:

1. Побочное действие лекарств. (Логика безопасности лекарств) : учебник-справочник для студ. высших учеб. заведений / С. М. Дроговоз [и др.] ; под ред. С. М. Дроговоз. - Х. : СИМ, 2010. - 480 с.

2. Побічні реакції серцево-судинних засобів : посіб. для студ. вищ. мед. та фарм. навч. закл. IV рівня акредитації / І. С. Чекман [та ін.] ; за ред.: І. С. Чекмана, О. П. Вікторова. - К. : [б. в.], 2010. - 88 с.
3. Побічна дія лікарських засобів / І. С. Чекман, О. П. Вікторов, І. А. Мазур, І. Ф. Беленічев. - Київ, 2007.-77 с.

Додаткова:

1. Змушко Е. И. Медикаментозные осложнения : справочное издание / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров. - СПб. : Питер, 2001. - 448 с.
2. Купчинская Ю. К. Побочное действие лекарств : монография / Ю. К. Купчинская, Б. И. Василюк, В. В. Кемпинская. - М. : Медицина, 1972. - 384 с.
3. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.- М. : Медпрактика, 1996. - 784 с.
4. Северова Е. Я. Лекарственная непереносимость.- М. : Медицина, 1977. - 198 с.
5. Чекман И.С. Осложнения фармакотерапии : монография / И. С. Чекман. - К. : Здоров'я, 1980. - 236 с.
6. Астахова А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств : руководство по фармаконадзору / А. В. Астахова, В. К. Лепяхин. - М. : Когитоцентр, 2004. - 200 с.
7. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных лекарственных средств первичной и вторичной нейропротекции : метод. рекомендации / И. С. Чекман [и др.] ; МЗ Украины, ГП "Гос. экспертный центр МЗ Украины". - К. : Юстон, 2016. - 82 с.