МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМАКОЛОГІЇ ТА БОТАНІКИ

**ФАРМАКОЛОГІЯ.**

**САМОСТІЙНА РОБОТА. V семестр.**

**Загальна фармакологія. Лікарські засоби, які впливають на функції нервової системи та медіаторні процеси**

Сценарій онлайн-курсу самостійна робота

для студентів 3 курсу фармацевтичного факультету

Спеціальності 7.12020104 «Технологія парфумерно-косметичних засобів»

Запоріжжя

2018

**УДК 615.21**

**Ф 24**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ*

*Протокол № від « » 2018 р.*

*та рекомендовано для використання в освітньому процесі*

**Автори укладачі: доц. Тржецинський С.Д., доц.Гречана О.В., ас. Носуленко І.С., ас. Кулинич Р.Л., ас. Кініченко А.О., ас. Цикало Т.О..**

|  |  |
| --- | --- |
| ПІБ | Тема |
| к. фарм.н., доцент Гречана О.В., к. фарм.н., ас. Носуленко І.С | Новітні лікарські форми та системи доставки лікарських речовин (трансдермальні терапевтичні системи, спінхалери, спейсери, небулайзери та ін.) та вплив на ефективність лікарських засобів. |
| к. фарм.н., доцент Гречана О.В., к. мед.н., ас. Кулинич Р.Л. | Специфічна небажана (органотропна) дія лікарських засобів. |
| к. фарм.н., доцент Гречана О.В.,  ас. Кініченко А.О. | Нанофармакологія. Класифікація нанопрепаратів. Особливості механізму дії, токсикологія. |
| к. фарм.н., доцент Гречана О.В.,  ас. Цикало Т.О.. | Фармакологічні та токсичні аспекти наркоманії і токсикоманії. |

**Керівник проекту**: д.біол.н., **доц. Тржецинський С.Д.**

**Дизайнер проекту**: к.фарм.н., асистент кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки **Носуленко І.С.**

**Рецензенти: проф., д.фарм.н. Парченко В.В.; к. фарм.н., доцент Бурлака Б.С..**

Затверджено на засіданні кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки   
(протокол № від « » 2018 р.).

Завідувач кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки,

д.біол.н., доцент **Тржецинський С.Д.**

*Затверджено Цикловою методичною комісією з фармацевтичних дисциплін ЗДМУ Протокол № « » р.*

**Фармакологія. Самостійна робота. V семестр. Загальна фармакологія. Лікарські засоби, які впливають на функції нервової системи та медіаторні процеси** : сценарій онлайн-курсу для студентів ІII курсу фармацевтичного факультету спеціальності «ТПКЗ» / уклад. С.Д. Тржецинський, О.В. Гречана, І.С. Носуленко, Р.Л. Кулинич, А.О. Кініченко, Т.О. Цикало. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. – 78 с.

©Запорізький державний медичний університет, 2018.

**ВСТУП**

Фармакологія є однією з найважливіших дисциплін, яку вивчає студент під час свого навчання у будь-якому медичному навчальному закладі. Важливо, щоб майбутній фахівець, як вітчизняний, так і іноземний студент, орієнтувався у великій кількості лікарських препаратів, їх торгових назвах, різних формах випуску.

Вивчення такої дисципліни ґрунтується на знаннях з біології, анатомії та нормальної фізіології, патологічної фізіології та органічної хімії, латинської мови, біохімії та фармакогнозії, та закладає основи вивчення студентами клінічної фармакології, фармакотерапії, фармацевтичної та токсикологічної хімії. Метою викладання фармакології є вивчення процесів взаємодії між лікарським засобом і організмом на різноманітних рівнях його організації – молекулярному, клітинному, тканинному, органному та всього організму вцілому. Вивчення цих процесів повинно проходити з урахуванням особливостей організму, мінливих умов, особливостей лікарської форми та ін.

Вивчення дисципліни складає ться з аудиторної та позааудиторної (самостійної) роботи. На розгляд, в якості самостійної роботи, винесені теми, котрі відповідають робочій програмі з дисципліни «Фармакологія» серед яких, новітні лікарські форми та системи доставки лікарських речовин та вплив на ефективність лікарських засобів; нанофармакологія; фармакологічні та токсичні аспекти наркоманії і токсикоманії та інші.

Теоретичний матеріал, що наведений в онлайн-курсі може бути використаний студентами для підготовки до практичних занять та підсумкового модульного контролю.

**Тема 1**. **Новітні лікарські форми та системи доставки лікарських речовин (трансдермальні терапевтичні системи, спінхалери, спейсери, небулайзери та ін.) та вплив на ефективність лікарських засобів.**

1. Поняття про доставку лікарських речовин.

2. Причини та механізми доставки лікарських речовин.

3. Класифікація та види новітніх лікарських форм та систем доставки лікарських речовин.

**1.1. Мета:** - сформулювати поняття «доставка лікарських речовин»;

- ознайомитися з причинами, видами та основними механізмами доставки лікарських речовин;

- ознайомитись із способами коригуючої доставки лікарських речовин при різних патологіях;

- засвоїти фармакологію лікарських речовин, що використовують сьогодні;

- навчитись надавати порівняльну характеристику лікарським засобам за силою та тривалістю фармакологічної дії;

- навчитись пояснювати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості для надання інформації лікарям та пацієнтам з питань дозування, взаємозамінності та умов раціонального застосування нових та традиційних ліків.

**1.2. Перелік навичок. Студент повинен вміти:**

- працювати з номенклатурою лікарських засобів, поділяти препарати по фармакологічним групам;

- використовувати знання про фармакологічні ефекти, механізм дії, фармакокінетику ліків, принципи їх дозування для ефективної та безпечної фармакотерапії;

- орієнтуватися з питань взаємозаміни препаратів;

- знаходити в довідковій літературі нові лікарські препарати та проводити порівняльну характеристику з відомими аналогами.

- використовувати отриманні знання при складані ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація».

**1.3. Студент повинен знати**:

- класифікацію та номенклатуру, латинські назви лікарських засобів;

- механізм дії, фармакокінетику, фармакодинаміку, умови раціонального застосування, порівняльну характеристику ліків;

- принципи фармакотерапії основних патологічних станів, які розвиваються в результаті хвороб, що вимагають термінового або планового лікування, встановлювати механізм дії лікарських засобів;

- симптоми отруєння основними лікарськими препаратами та засоби першої медичної допомоги при цьому.

**1.4. Технічне забезпечення:** персональний ком’пютер або інше аналогічне обладнання з операційною системою Windows.

**1.5. Перелік нових понять і термінів:** лікарська речовина, лікарський препарат, трансдермальні терапевтичні системи, спінхалер, спейсер, небулайзер.

**Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань**

1. Які речовини легше  проникають крізь мембрану клітин:

(х) ліпофільні

() гідрофільні

2. Механізм проникнення лікарських речовин крізь мембрани шляхом активного транспорта:

() за градієнтом концентрації речовини

() крізь пори мембран за рахунок гідростатичного та осмотичного тиску без затрат енергії

(х) за допомогою транспортних систем при затраті енергії, що виникає за рахунок розкладу АТФ

() шляхом інвагінації мембрани з виникненням бульб та захватом крупних молекул

3. Механізм проникнення лікарських речовин крізь мембрани шляхом піноцитоза:

() за градієнтом концентрації речовини

() крізь пори мембран за рахунок гідростатичного та осмотичного тиску без затрат енергії

() за допомогою транспортних систем при затраті енергії, що виникає при розкладі АТФ

(х) шляхом інвагінації мембрани з виникненням бульб та захватом крупних молекул

4. Недоліки інгаляційного шляху введення:

(х) лікарські речовини надходять у кров у незміненому вигляді

() швидке отримання ефекту

() повільне отримання ефекту

(х) виникнення реакцій подразнення

5. Перевагами ЛФ для порожнини рота є:

() різне розподілення ЛФ у слині та ротовій порожнині

() видалення ефекта пресистемного метаболізма ЛЗ у печінці з підвищенням системної біодоступності

(х) попередження порушень ЛЗ у ШКТ під дією кислоти та травних ферментів

(х) швидкий початок дії

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Розробка і впровадження інноваційних лікарських форм (ЛФ) є пріоритетним завданням фарміндустрії. В даний час близько 25% світового обсягу продажів ліків займають препарати з поліпшеною системою доставки. Наявні на ринку препарати, як правило, продовжують дію і збільшують біодоступність лікарського засобу (ЛЗ), а також знижують можливі побічні ефекти, що розробляються і впроваджуються в даний час системи доставки володіють не тільки перерахованими вище корисними властивостями, але і забезпечують спрямований транспорт ліків до вогнища патологічного процесу. Нові препарати, підготовлені до випуску на ринок провідними фармацевтичними компаніями, як правило, вже оснащені транспортною системою. Це дозволяє не тільки в значній мірі збільшити ефективність використовуваного ЛЗ, а й істотно поліпшити його споживчі характеристики.

Основною метою пошуку нових технологій доставки ЛЗ є забезпечення контролю процесу надходження ЛВ в організм з можливістю впливу і / або управління цим процесом для підтримки ефективної концентрації ЛР в плазмі крові або тканинах протягом тривалого часу. Безпосередніми завданнями при створенні нових систем і засобів доставки ЛЗ є:

• підвищення біодоступності ЛЗ;

• забезпечення пролонгованої терапевтичного ефекту ЛЗ;

• забезпечення цілеспрямованої доставки лікарських засобів до фармакологічної мішені.

Для реалізації цих завдань створюються ЛФ з модифікацією швидкості і місця вивільнення ЛВ, розробляються нові системи і засоби цілеспрямованої доставки лікарських засобів. ЛФ з модифікованим вивільненням мають найширше застосування в кардіології (антагоністи кальцію, нітровазодилататори, антиаритмічні препарати, тромболітики), онкології (протипухлинні засоби), пульмонології (протиастматичні засоби), ендокринології (інсуліни), гінекології (контрацептиви), офтальмології та ін. Вони представляють собою пероральні, парентеральні, імплантаційні, інгаляційні, трансдермальні ЛФ, а також ЛФ для локального застосування (наприклад, очні).

Основними методами модифікації вивільнення і доставки ЛЗ є:

• фізичні (використання допоміжних речовин, що змінюють розчинність, всмоктування, розподіл або елімінацію; використання фізичних процесів і сил - дифузії, осмосу, електромагнітного поля і т.п.);

• хімічні (утворення солей, комплексів з речовиною-носієм, додавання або заміна функціональних хімічних груп в молекулі ЛР);

• технологічні (створення резервуарів, мікросфер, пелет, ліпосом, плівок, пластирів; мікрогранулювання і микрокапсулювання; створення лікарських терапевтичних систем).

Крім того, для створення сучасних систем доставки ЛЗ розробляються спеціальні технічні засоби і пристрої (дозуючі насоси і пристрої, автоматичні портативні системи введення, мікроголки і т.п.). Так, в 1990-і роки були розроблені інгаляційні засоби доставки (небулайзери), на початку ХХІ ст. - автоматичні системи для непервного введення інсуліну.

Класифікація ЛФ з модифікованим вивільненням

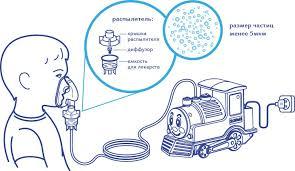
Існує кілька підходів до класифікації ЛФ з модифікованим вивільненням: за технологією створення, за механізмом вивільнення, по використовуваних носіїв, за фармакокінетичними і терапевтичним характеристикам.

За технологією створення розрізняють три типи ЛФ з модифікованим вивільненням:

• монолітні (матриксні) системи;

• резервуарні (мембранні) системи;

• насосні (осмотичні) системи.



Основу монолітної системи становить матрикс, який може мати різні фізико-хімічні властивості. Гідрофільний матрикс (наприклад, гідрогель) здатний вбирати велику кількість води і використовується для вивільнення гідрофільних ЛЗ. Гідрофобні матрикси нерозчинні в воді, але здатні до набухання в присутності рідини або біодеградації шляхом гідролізу або хімічних перетворень, при цьому в них з'являються мікропори, ерозії і мікроканали, через які вивільняється ЛР.

ЛР може бути пов'язаною з матриксом фізичним або хімічним способом, що також визначає механізм та кінетику вивільнення. ЛР може вивільнятися з матриксу шляхом дифузії або вимиванням з деградуючого матриксу. Дифузія ЛР через розчинний матрикс не може забезпечити кінетику "нульового порядка", тобто постійну швидкість вивільнення і стабільну концентрацію в крові. Якщо ж вивільнення контролюється не тільки дифузією ЛР, але і біодеградації матриксу, то кінетика "нульового порядку" може бути досягнута. Для досягнення цієї мети вдаються також до використання змішаних систем, які поєднують властивості систем матриксного і резервуарного типу.

Резервуарна система складається з оболонки (мембрани), яка утворює резервуар, і ядра, в якому знаходиться ЛР. Вивільнення ЛР контролюється властивостями оболонки і здійснюється головним чином дифузією через пори мембрани, що утворюються після зміни її проникності внаслідок розчинення, набухання або біодеградації. Якщо товщина мембрани не змінюється в процесі дії, то процес вивільнення ЛР описується кінетикою "нульового порядку".

Осмотичні системи доставки і вивільнення ЛЗ призначені для контрольованого вивільнення протягом тривалого часу. У резервуар з осмотичною речовиною через напівпроникну оболонку (мембрану) починає з певною швидкістю з навколишнього простору надходити вода, приводячи до розширення цієї речовини і збільшення тиску на резервуар з ЛР. В результаті видавлюється суспензія ЛР з постійною швидкістю, яка контролюється діаметром отвору і не змінюється аж до повного виходу ЛР. Дія системи програмується за допомогою моделювання площі поверхні резервуара з осмотичною речовиною. Воно залежить також від властивостей осмотичного речовини, товщини зовнішньої мембрани, її проникності для рідини, осмотичного тиску в системі, концентрації ЛР. Змінюючи ці фактори, можна досягти кінетики вивільнення "нульового порядку" практично для будь-якого ЛЗ. Генерична осмотична система в залежності від призначення і способу введення може бути різних розмірів: від величини звичайної таблетки до декількох сантиметрів довжини (для імплантації), а також різної тривалості дії (від кількох годин до кількох місяців).

За механізмом вивільнення ЛЗ розрізняють системи з контролем дифузії, осмосу, електромагнітних сил і ін. ЛЗ може вивільнятися дифузійно в розчинних системах, а також через напівпроникну оболонку (для резервуарних типів) або нерозчинний матрикс (для монолітних типів) після їх набухання або біодеградації. Осмотична система забезпечує вивільнення ЛЗ внаслідок утворення осмотичного тиску в резервуарі, оточеному напівпроникною мембраною. Вивільнення ЛЗ можливе під дією електромагнітних сил, що створюються при переміщенні до матриксу відповідних матеріалів.

За ступенем управління вивільненням виділяють апарати з контрольованим, пролонгованим або уповільненим, а також з пульсуючим вивільненням. ЛФ розрізняються також кінетикою вивільнення (безперервне, періодичне, відстрочене, кінетика "нульового порядку") і модифікацією терапевтичного ефекту (часу його настання, тривалості і вираженості).

ЛФ з контрольованим вивільненням характеризуються прогнозованою швидкістю вивільнення ЛЗ, що не залежить від біологічних умов. Вони повинні відповідати таким умовам: процес вивільнення ЛЗ повинен описуватися відомим видом математичної залежності; вивільнення ЛЗ має відбуватися за заданою швидкісною програмою; процес вивільнення не повинен залежати від впливу різних фізіологічних або патологічних факторів (прийом їжі, дія ферментів і т.п.), а повинен визначатися тільки параметрами самої системи. Таким чином, процес вивільнення ЛЗ характеризується передбачуваністю і точністю по швидкості, тривалості та місця вивільнення, що дозволяє прогнозувати розвиток терапевтичного ефекту. До таких ЛФ належать пероральні шлунково-кишкові терапевтичні системи, системи кінетики "нульового порядка" (zero-order kinetic, ZOK), трансдермальні терапевтичні системи-пластирі, диски), імплантаційні терапевтичні системи (мікрочіпи), системи безперервного підшкірного введення інсуліну (помпи). Якщо будь-яка з названих умов не виконується, то ЛФ відноситься до пролонгованих (ретардне).

ЛФ з пролонгованим, або уповільненим, вивільненням також повинні відповідати певним вимогам: забезпечувати оптимальну концентрацію ЛЗ без сильних коливань протягом тривалого часу; використовувані допоміжні речовини повинні повністю виводитися; використовувані технології повинні бути простими і доступними. До таких ЛФ відноситься більшість ретардних пероральних ЛФ і ЛФ для парентерального та імплантаційного введення (депо, ліпосоми).

ЛФ з пульсуючим, або переривчастим, вивільненням відрізняються здатністю до вивільнення ЛЗ в детермінований час або через певний період часу в необхідному місці і в необхідній кількості. Ці ЛФ забезпечують хронотерапевтичний підхід відповідно до циркадних ритмів функціонування фізіологічних і гуморальних систем організму або до патогенезу і клінічних особливостей деяких захворювань. У таких системах ЛЗ вивільняється відстрочено через латентний період або переривчасто порціями у необхідні періоди часу. Пульсуюче вивільнення ЛЗ забезпечується за допомогою матриксів (гідрогелів), оболонок (складних, багатошарових і ін.), осмотичних систем, мікрочастинок (пеллет), хрономодулюючих імплантуючих насосів на основі електромеханічних, магнітних та інших пристроїв (мікрочіпів). За методологією пульсуючого вивільнення розрізняють часзалежні, стимулзалежні і зовнішньорегуюючі системи. У часзалежних систем пульсуюче вивільнення ЛЗ регулюється латентними періодами (від 1 до 10 годин.) у стимулзалежних систем воно відбувається під дією різних фізичних або хімічних факторів (температура, рН, гідроксильні радикали, глюкоза та ін.), а у зовнішньорегульованих систем - під дією магнітних, ультразвукових або електричних стимулів.

Пероральні ЛФ з модифікованим вивільненням

Пероральний спосіб введення є одним з найпоширеніших в клінічній практиці, тому створення пероральних ЛФ з модифікованим вивільненням має важливе клінічне значення, і ці форми характеризуються найбільшим різноманіттям. Пероральні ЛФ з модифікованим вивільненням включають не тільки ЛФ, що забезпечують уповільнене, або пролонговане вивільнення, але і більш складні з кінетики вивільнення системи доставки.

При створенні ЛФ з модифікованим вивільненням враховують багато властивостей ЛЗ: місце, швидкість і механізм всмоктування в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), розчинність в шлунково-кишковому середовищі, особливості фармакокінетики (наявність пресистемного метаболізму, зв'язок швидкості всмоктування з концентрацією в плазмі крові), особливості фармакодинаміки (залежність ефекту від концентрації, ймовірність розвитку толерантності при постійному надходженні до організму).

Всмоктування ЛЗ, що призначаються всередину, обмежене бар'єрами ШКТ - морфологічними (шар слизу, мікроворсини і т.д.) і функціональними (рН, ферменти, специфічний транспорт, час транзиту). Для погано або повільно розчинних ЛЗ потрібен довший час для розчинення в шлунку, ніж час фізіологічного транзиту через шлунок. Для всмоктування високоліпофільним ЛЗ, які погано розчинні у водному середовищі шлунково-кишкового тракту, необхідні спеціальні ЛФ, що забезпечують їх дисперсію у водному середовищі. З метою підвищення всмоктування ЛЗ використовуються системи носіїв (різні мікрочастинки, мікроемульсії, везикули, міцелій і ін.).

ЛФ з модифікованим вивільненням дозволяють вирішувати всі основні завдання з оптимізації фармакотерапії: змінювати швидкість, тривалість і місце вивільнення ЛР, а також інтенсивність терапевтичного ефекту. Крім того, пероральні системи доставки ЛЗ мають додаткові властивості: вони захищають ЛЗ від деградації в шлунково-кишковому тракті під впливом соляної кислоти і травних ферментів, збільшують час транзиту по верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, покращують проникнення через епітеліальні бар'єри.

Модулювання інтенсивності дії буває необхідно для підвищення ефективності ЛЗ, що мають низьку біодоступність через неповне або повільне всмоктування в шлунково-кишковому тракті, а також для усунення піків концентрацій ЛЗ і пов'язаних з ними небажаних ефектів (НЕ). Останнє важливо для препаратів з вузьким терапевтичним коридором, що мають концентраційнозалежні токсичні НЕ (цитостатики, антиконвульсанти, хінідин, теофілін та ін.), і для препаратів з концентраційнозалежними НЕ, що зменшують переносимість терапії (нітрати, антагоністи кальцію, α-адреноблокатори).

Швидкорозчинні пероральні ЛЗ

Технології швидкорозчинних (ШРЛЗ) були створені для вирішення проблем, пов'язаних з ковтанням твердих речовин і рідин. Цільовий популяцією для використання ШРЛЗ є хворі похилого віку, діти і пацієнти з рядом станів і захворювань, які супроводжуються утрудненням чи неможливістю ковтання або запевняє ЛЗ водою (рецидивна блювота, особливо на тлі хіміотерапії, психічні захворювання, лежачі хворі та ін.). ШРЛЗ розчиняються в порожнині рота під дією слини протягом 2-60 с і не вимагають запивання рідиною. ШРЛЗ поєднують в собі переваги звичайних таблеток і рідких форм (дозволяючи точно дозувати ЛЗ на відміну від останніх).

ШРЛФ не тільки полегшують пероральний прийом ЛЗ, а й сприяють підвищенню біодоступності ЛЗ. Після дезінтеграції ШРЛФ в порожнині рота може початися всмоктування ЛЗ до надходження в шлунок, або ЛЗ може проковтуватися і всмоктуватися у ШКТ. Орофарингальне всмоктування залежить від фізико-хімічних властивостей ЛР (перш за все, розчинності) і може мати важливе значення для тих ЛЗ, які чутливі до рН або мають високий пресистемний метаболізм. В результаті орофарингального всмоктування біодоступність ЛЗ може підвищуватися, а ефекти посилюватися і розвиватися швидше.

У світі існує близько десятка технологій створення ШРЛФ: ліофілизація, або сухе заморожування; суха компресія ЛР у вигляді порошку або компресія гранул, оточених оболонкою; використання носіїв і додаткових речовин, що сприяють швидкому розпаду таблетки або потенціюють всмоктування. Ці ШРЛФ розрізняються механічної стійкістю і стабільністю, смаковими якостями, швидкістю розчинення / розпаду в порожнині рота, наявністю всмоктування в порожнині рота, впливом на біодоступність ЛЗ.

Традиційні пероральні форми зазвичай не вимагають маскування смаку, так як вони не розчиняються в порожнині рота; тільки рідкі ЛФ (суспензії, сиропи та ін.) можуть містити спеціальні добавки для поліпшення смаку. Для швидкорозчинних ЛФ дуже важливо маскування смаку ЛЗ. Якщо ЛЗ має нейтральний смак, то проблем з прихильністю пацієнтів виникати не буде, але якщо ЛЗ має неприємний смак, то після розчинення в порожнині рота воно може викликати негативну реакцію у пацієнта. Для таких ЛЗ необхідно використання технологій маскування смаку - додавання різних підсолоджувачів і речовин, які надають аромат (м'ятний, фруктовий і т.п.). Більш складні технології використовують вологе гранулювання або сухе розпилення для зменшення відкритої поверхні ЛР, покриття частинок або гранул з ЛР оболонками з різних матеріалів. Можуть також застосовуватися носії для ЛР, наприклад циклодекстрини - циклічні олігосахариди, всередині структури яких розміщують ЛР. Циклодекстрини не тільки забезпечують усунення смаку, але також можуть перешкоджати розчиненню і всмоктуванню ЛР в порожнині рота і навіть створювати ефект уповільненої вивільнення після проковтування.

Пацієнти, які приймають ШРЛФ, повинні бути навчені особливостям їх зберігання. Хворих необхідно інформувати про спосіб прийому, швидкості розчинення таблеток і більш швидкому настанні клінічного ефекту. До нових технологій створення БРЛФ відноситься швидкорозчинна плівка QuickDic, яка може мати товщину 1-10 мм і площа від 1см2 і розпадається після аплікації до язику протягом 5-10 с. ЛФ для порожнини рота представлені сублінгвальними і буккальними формами, які можуть використовуватися як для локальної дії безпосередньо в порожнині рота, так і для системного дії. Порожнина рота як шлях введення ЛЗ характеризується рядом важливих властивостей, таких як відносна проникність слизової оболонки, багатий кровотік, висока стійкість слизової оболонки до різних пошкоджень, регенераторна здатність, утворення слини.

Перевагами ЛФ для порожнини рота є:

• усунення ефекту пресистемного метаболізму ЛЗ в печінці зі збільшенням системної біодоступності;

• попередження руйнування ЛЗ в шлунково-кишковому тракті під дією кислоти і травних ферментів;

• швидкий початок дії;

• підвищення комплайнса пацієнтів (ЛФ більш зручні в прийомі - не вимагають запевняє і проковтування).

Недоліки ЛФ для порожнини рота різні в залежності від того, який ефект необхідно досягти - локальний або системний.

Недоліками ЛФ, що застосовуються з метою локальної дії, є неоднакове розподіл ЛЗ в слині і ротовій порожнини, а також швидка елімінація ЛЗ з порожнини рота внаслідок проковтування слини або прийому їжі, що може зменшувати тривалість локальної дії і вимагати збільшення частоти прийому препарату.

Головним недоліком ЛФ для порожнини рота, що застосовуються для отримання системного ефекту, є відносно невисока проникність слизової оболонки порожнини рота, яка має вирішальне значення для всмоктування і біодоступності ЛЗ. В першу чергу це відноситься до гідрофільних ЛЗ та макромолекул (пептиди, олігонуклеотиди, полісахариди). Висока молекулярна маса ЛЗ перешкоджає його проникненню через слизову оболонку, в зв'язку з цим використовуються додаткові технології, що потенціюють проникність (полімерні, мукоадгезивні речовини і ін.). Загальними недоліками всіх ЛФ для порожнини рота є: наявність в слині протеаз, що призводять до деградації ЛЗ і зниження їх стабільності (особливо важливо для ЛР пептидної природи), здатність до місцевоподразнюючої дії, необхідність корекції смакових характеристик і протипоказання до прийому при пошкодженнях слизової оболонки порожнини рота.

Проникнення ЛЗ через слизову оболонку ротової порожнини може здійснюватися двома механізмами: трансцелюлярним (через клітинні ліпофільні мембрани – властиве ліпофільним ЛЗ) і парацелюлярним (через гідрофільний міжклітинний простір - властиве гідрофільним ЛЗ). Вважається, що основний механізм при всмоктуванні в порожнині рота - пасивна дифузія. На всмоктування в порожнині рота впливають такі фізико-хімічні властивості ЛЗ як гідрофільність, молекулярна маса і полярність.

Сублінгвальні і буккальні ЛФ розрізняються анатомічним місцем всмоктування і проникністю для них різних відділів слизової оболонки порожнини рота. Сублінгвальна слизова оболонка локалізована на нижній поверхні язика і дні порожнини рота, вона характеризується високою проникністю, високою швидкістю всмоктування і задовільною біодоступністю для багатьох ЛЗ. Сублінгвальні ЛФ існують у вигляді бистророзпадаючих таблеток або м'яких желатинових капсул, що містять рідкі форми ЛЗ. Сублінгвальні ЛФ створюють високі концентрації ЛЗ у сублингвальній області.

Буккальна (защічна) область має меншу проникність для ЛЗ і не може забезпечувати настільки ж швидке всмоктування і добру біодоступність ЛЗ, тому буккальні ЛФ використовують для уповільненого вивільнення і всмоктування ЛЗ. Крім того, буккальна область містить дуже виражений м'язовий шар і менш рухливу слизову оболонку, що створює умови для застосування затримки (адгезивні) ЛФ, наприклад - пластирі. При цьому для поліпшення всмоктування ЛЗ у буккальній області використовують додаткові речовини.

Будова буккальних ЛФ мало відрізняється від загальних типів пероральних систем доставки. Вони можуть бути матриксного типу, в яких ЛР змішана, розчинена або диспергована в матриксі, і резервуарного типу у вигляді спеціального пластиру, що має кілька шарів - адгезивний, проміжний і шар (або порожнину) з ЛР. Буккальний пластир може забезпечувати одностороннє або двостороннє вивільнення ЛЗ. У першому випадку ЛР вивільняється через одну сторону пластиру: в сторону слизової оболонки - для системної дії (при цьому зовні пластир покритий захисним шаром) - або в ротову порожнину - для досягнення місцевого ефекту. У другому випадку ЛР вивільняється одночасно в бік слизової оболонки і в ротову порожнину.

Як і в інших пероральних системах доставки, у буккальній ЛФ можуть використовуватися додаткові технології: мукоадгезія (наприклад, в пластирах), уповільнене вивільнення (присутність в пластирах додаткового шару, який контролює швидкість вивільнення ЛР) і ін. Було вивчено буккальне застосування багатьох ЛЗ - анальгетиків, гормонів, антибіотиків, кардіоваскулярних препаратів і ін.

Пероральні ЛФ, що поліпшують розчинність, всмоктування і біодоступність ЛЗ

Ці цілі досягаються хімічними методами (наприклад, за допомогою утворення добре розчинних солей і комплексів ЛР) або іншими технологіями (наприклад, за допомогою оболонок, що дозволяють усувати вплив рН та запобігати передчасному вивільненню і інактивації ЛР в шлунку).

Окрему проблему представляє пероральне призначення ЛЗ, що мають вузьке "вікно всмоктування" - це поняття характеризує період часу і локалізацію всмоктування ЛЗ в шлунково-кишковому тракті. "Вікно всмоктування" залежить від фізіології шлунково-кишкового тракту і фізико-хімічних властивостей ЛР, найбільш важливі - стабільність і розчинність ЛР, проникність кишкового епітелію для даної ЛР і час транзиту тими відділами травного тракту, де відбувається максимальне всмоктування. Вузьке "вікно всмоктування" визначається коротким часом транзиту ЛЗ по верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, в яких відбувається максимальне всмоктування більшості ЛЗ. В результаті ЛЗ протягом короткого періоду (менше 6 ч) надходять в дистальні відділи шлунково-кишкового тракту, в яких всмоктування не відбувається. Наслідком стає зниження біодоступності препарату (навіть з ЛФ з уповільненим вивільненням) і його клінічної ефективності.

Збільшення часу перебування ЛЗ в шлунку може мати клінічне значення для препаратів, локально діючих в верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, - це відноситься до антацидам, препаратів для ерадикаційної антигелікобактерної терапії і т.п. Для підвищення всмоктування ЛЗ, що мають вузьке "вікно всмоктування", створюються спеціальні затримуються в шлунку ЛФ, які забезпечують продовження фази всмоктування з контрольованим або уповільненим вивільненням ЛЗ в шлунку. Технології створення затримки в шлунку ЛФ засновані на використанні збільшення в обсязі in vivo, зміні питомої щільності або застосуванні біоадгезивних матеріалів.

Основні вимоги до затримується в шлунку ЛФ:

• час затримки в шлунку має відповідати клінічної необхідності;

• ЛЗ має володіти здатністю розчинятися і всмоктуватися в шлунку;

• ЛФ не повинна впливати на моторику і слизову оболонку шлунка, а також надавати інші НЕ;

• ЛФ повинна бути зручного розміру для перорального прийому.

В основі дії збільшуються в обсязі ЛФ лежить набухання або розкриття in vivo. Набухання ЛФ досягається використанням суперпорообразуючих гідрогелів в якості матриксу або осмотичних систем. Суперпорообразуючі гідрогелі після надходження до них рідини протягом декількох хвилин утворюють цілу систему каналів з порами діаметром в декілька сотень мікрометрів, створюючи капілярний ефект. Це забезпечує швидке розширення ЛФ в шлунку, що перешкоджає евакуації через ворота. Розмір таких ЛФ після набрякання повністю визначає тривалість затримки в шлунку: прийняті після їжі ЛФ з розмірами 4-6 мм здатні затримуватися в шлунку на 4-10 год, ЛФ з розмірами 20-25 мм - до 16 год, при великих розмірах-до 24год.

Подальше збільшення осмотичної системи має зовнішню желатинову оболонку, зв'язуючу речовину і резервуар з ЛР. В якості сполучної речовини використовується рідина з температурою кипіння, близької до температури тіла, або високоосмолярний розчин. Після ковтання і розчинення желатинової оболонки до системи надходить рідина, приводячи до набухання зв'язуючі речовини і утворюює тиск у системі. Цей тиск діє в двох напрямках: в сторону резервуара, з якого з контрольованою швидкістю видавлюється ЛР, і в іншу сторону, в якій є розширюєма частина форми, що призводить до її збільшення. Після вивільнення ЛР система піддається біоерозіі, тиск падає і ЛФ, зменшившись в розмірі, евакуюється через ворота.

Іншими способами затримки ЛФ в шлунку служать технології зміни її щільності: системи низької щільності (флотуючі) і високої щільності.

Флотуючі ЛФ.

Механізм дії флотуючих систем доставки заснований на зміні об'ємної щільності ЛФ. Щільність менша, ніж щільність рідини в шлунку, дозволяє ЛФ плавати на поверхні, уникаючи наближення до воротаря і евакуації з шлунка. Збільшення часу перебування в шлунку сприяє підвищенню абсорбції і біодоступності ЛВ, а при поєднанні з технологіями уповільненої вивільнення підтримується стабільна концентрація препарату в плазмі крові.

Використовуються дві різні технології створення флотуючих систем доставки: на базі газообразуючих або інших речовин (наприклад, гідроколоїдів). За будовою це можуть бути матриксні і резервуарні (оболонкові) системи, що представляють єдину ЛФ, або велику кількість мікрочастинок (пеллет); особливе місце займають гідродинамічно балансуючі системи. Після завершення вивільнення ЛЗ флотуюча система піддається біоерозіі і біодеградації, після чого евакуюється зі шлунка.

Перевагами флотуючих систем доставки є:

• збільшення часу всмоктування ЛЗ з вузьким "вікном всмоктування", для яких навіть уповільнене вивільнення з ЛФ не забезпечує необхідної біодоступності через короткий час транзиту по верхніх відділах шлунково-кишкового тракту; додаткове використання технологій уповільнення вивільнення сприяє не тільки підвищенню біодоступності, а й забезпеченню контрольованого вивільнення (кінетики "нульового порядку");

• забезпечення цілеспрямованого вивільнення ЛЗ безпосередньо в шлунку для локальної дії і зменшення НЕ в інших відділах шлунково-кишкового тракту;

• флотуючі системи, що мають тривалий період затримки в шлунку, можуть сприяти зменшенню кратності призначення ЛЗ.

У літературі є дані про створення флотуючих систем для різних ЛЗ.

Пероральні мукоадгезивні системи доставки належать до технології, що дозволяють затримувати ЛФ в шлунково-кишковому тракті, збільшувати "вікно всмоктування" і біодоступність, а також вирішувати завдання цілеспрямованої доставки і всмоктування ЛЗ в різних відділах шлунково-кишкового тракту завдяки використанню специфічних механізмів. Адгезія таких систем доставки може здійснюватися за допомогою спеціальних біоадгезивних матеріалів (желатин, хітозан, лектин, полімери) безпосередньо до слизової оболонки шлунково-кишкового тракту або до шару слизу, вистилає її поверхню. Для забезпечення цілеспрямованої мукоадгезіі в певних відділах шлунково-кишкового тракту використовуються лігандподібні речовини, що вибірково взаємодіють з рецепторами мембран клітин (лектини).

Пероральні мукоадгезивні ЛФ мають різну будову (плівки, пластирі і т.п.), вони можуть складатися з мікрочастинок або мікросфер для збільшення площі мукоадгезіі і всмоктування ЛР. Шлунково-кишкові адгезивні пластирі використовуються для локального вивільнення ЛР в необхідному відділі шлунково-кишкового тракту і являють собою складні системи доставки ЛЗ. За будовою виділяють кілька їх видів: багатошарові пластирі, пластирі на основі гідрогелів, пластирі з включенням множинних мікрочастинок.

Перспективні пероральні мукоадгезівні ЛФ розробляються для інсуліну, інтерферонів, еритропоетину та інших ЛЗ.

Фармакокінетика ЛФ, що затримуються в шлунку

ЛФ, що затримуються в шлунку, можуть поєднуватися з різними технологіями уповільненого контрольованого чи пульсуючого вивільнення. Основний вплив на фармакокінетику даних ЛФ пов'язано зі зміною фази всмоктування ЛР в порівнянні зі звичайними ЛФ з негайним вивільненням і ЛФ з уповільненим вивільненням. У звичайних ЛФ коротка фаза всмоктування призводить до пікового підвищення сироваткової концентрації ЛЗ, що може стати причиною НЕ. За рахунок подовження часу всмоктування ЛР в шлунку для зростаючих ЛФ в більшості випадків зростають біодоступність і час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові, а сама максимальна концентрація, як правило, зменшується. В результаті фармакодинамічні ефекти стають стабільнішими, а ефективність лікування підвищується.

Клінічні переваги затримуючих в шлунку ЛФ

• зменшення коливань терапевтичного ефекту для ЛЗ з концентраційнозалежною дією і попередження розвитку концентраційнозалежних НЕ;

• продовження періоду підтримки терапевтичної концентрації для ЛЗ, що мають часзалежну фармакодинаміку (наприклад, у β-лактамних антибіотиків клінічна ефективність асоціюється не з піковою концентрацією, а з періодом часу, коли концентрація перевищує терапевтичний рівень);

• попередження небажаної активації контррегуляторних механізмів, феномена "рикошету" і толерантності завдяки повільному вивільненню і всмоктуванню;

• зменшення небажаного дії ЛЗ в товстій кишці, так як основне вивільнення відбувається у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (цей ефект важливий для попередження розвитку дисбактеріозу кишечника і резистентності мікроорганізмів до пероральних форм антибіотиків).

Головна небезпека при використанні збільшуються ЛФ полягає в накопиченні їх у шлунку. Для забезпечення безпеки дію таких ЛФ має бути повністю передбачуваним з контрольованим періодом затримки в шлунку; необхідно суворе дотримання режиму прийому чергової дози.

Методи доставки лікарських препаратів інгаляційним шляхом

Інгаляційна терапія застосовується для лікування захворювань легень протягом багатьох століть. Відомо, що інгаляції парів ментолу, евкаліпту використовувалися античними цивілізаціями Єгипту, Індії, Китаю, Середнього Сходу. Згадки про інгаляції духмяних димів різних рослин (беладони) зустрічаються в працях Гіпократа і Галена.

При захворюваннях легень інгаляційна терапія є найбільш логічною, так як лікарський препарат безпосередньо іде до місця, де він повинен діяти - в дихальні шляхи. Розглядаючи інші шляхи введення лікарських препаратів, що використовуються для терапії захворювань легень, звертає на себе увагу "нераціональність" такого вибору:

• для досягнення легень препарат повинен бути абсорбований з шлунково-кишковому тракту (ШКТ) і потрапити в системний кровотік;

• під час проходження через печінку препарат піддається активному метаболізму (т.н. ефект «first-pass»);

• до місця своєї дії препарат надходить через трахеобронхіальний кровотік, який становить лише близько 1% від серцевого викиду.

Можна виділити наступні переваги інгаляційного шляху введення в порівнянні з іншими:

• більш швидкий початок дії препарату;

• менша доза;

• менший ризик розвитку побічних ефектів.

Успішна інгаляційна терапія залежить не тільки від правильного вибору препарату, а й від адекватного способу доставки ліків до дихальних шляхів. В даний час існує декілька типів систем доставки:

• небулайзери - пристрої для розпилення (переведення рідини у аерозоль) різних лікарських препаратів і їх доставки в дихальні шляхи;

• індивідуальні дозуючі інгалятори (ДІ) - забезпечують інгаляцію певної дози суспензії лікарського речовини, що знаходиться в балончику під тиском;

• порошкові інгалятори - розпилювачі сухих форм лікарських препаратів (спінхалер, дискхалер, мультидіск, турбухалер, циклохалер).

Найтривалішу історію використання мають небулайзери - вони застосовуються вже більше 100 років. Перший дозований інгалятор з'явився лише в 1956 р, а перший порошковий інгалятор - в 1971 р Слово "небулайзер" походить від латинського "nebula" (туман, хмарина), вперше було вжито в 1874 р для позначення "інструменту, що перетворює рідку речовину в аерозоль для медичних цілей". Один з перших портативних "аерозольних апаратів" був створений J.Sales-Girons в Парижі в 1859 р Перші небулайзери використовували в якості джерела енергії струмінь пара і застосовувалися для інгаляції парів смол і антисептиків у хворих на туберкульоз. Сучасні небулайзери мало чим нагадують ці старовинні пристрої, проте вони повною мірою відповідають старому визначенню - продукції аерозолю з рідкого лікарського препарату.

В даний час в залежності від виду енергії, що перетворює рідину в аерозоль, розрізняють два основних типи небулайзерів:

• компресорні (струменеві, пневматичні) - використовують струмінь газу (повітря або кисень);

• ультразвукові - використовують енергію коливань п`єзокристала.

Струменеві небулайзери набули більшого поширення, ніж ультразвукові, тому більшу увагу приділено саме цього класу інгаляторів.

Пристрій і принцип дії

Небулайзерна система являє собою прилад, що складається з ємності для рідкого лікарського препарату (власне небулайзера), загубника або маски, тонких пластикових трубочок і джерела "робочого" газу - компресора (машини, що виробляє потік повітря) або стаціонарного джерела кисню або повітря (у клініках).

Принцип роботи струминного небулайзера заснований на ефекті Бернуллі (1732 р.) і може бути представлений таким чином: повітря або кисень (робочий газ) входить в камеру небулайзера через вузький отвір Вентурі. На виході з цього отвору тиск падає, і швидкість газу значно зростає, що призводить до засмоктування в цю область зниженого тиску рідини через вузькі канали з резервуара камери. Рідина при зустрічі з повітряним потоком розбивається на дрібні частинки розмірами 15-500 мікрон ("первинний" аерозоль). Надалі ці частинки стикаються з "заслінкою" (платівка, кулька і т.д.), в результаті чого утворюється "вторинний" аерозоль - ультрадрібні частки розмірами 0,5-10 мкм (близько 0,5% від первинного аерозолю), який далі інгалюється, а велика частка частинок первинного аерозолю (99,5%) осідає на внутрішніх стінках камери небулайзера і знову втягується в процес утворення аерозолю. Ультразвукові небулайзери для продукції аерозолю використовують енергію високочастотної вібрації п’єзокристала. Вібрація від кристала передається на поверхню розчину, де відбувається формування "стоячих" хвиль. При достатній частоті ультразвукового сигналу на перехресті цих хвиль відбувається освіту "мікрофонтана", тобто утворення аерозолю. Розмір частинок обернено пропорційна частоті сигналу. Як і в струменевому небулайзері, частки аерозолю зіштовхуються з "заслінкою", більші повертаються назад в розчин, дрібніші - інгалюються. Продукція аерозолю в ультразвуковому небулайзері практично безшумна і більш швидка порівняно з струминними. Однак їх недоліками є: неефективність виробництва аерозолю з суспензій і в'язких розчинів; як правило, більший залишковий обсяг; підвищення температури розчину під час небулізації з можливістю руйнування структури лікарського препарату.

Показання для застосування небулайзерів

Абсолютних показань до застосування небулайзерів відносно небагато, вони повинні використовуватися, коли:

• лікарська речовина не може бути доставленою до дихальних шляхів за допомогою інших інгаляторів, з причини існування великої кількості лікарських препаратів, для яких не створено дозованих або порошкових інгаляторів: антибіотики, муколітики, сурфактанти, анестетики та ін.;

• необхідна доставка препарату до альвеол (наприклад, пентамідин при профілактиці або лікуванні пневмоцистної пневмонії, препарати сурфактанту при синдромі гострого пошкодження легенів);

• стан пацієнта не дозволяє правильно використовувати портативні інгалятори.

Останнє показання є найбільш важливим і значущим при виборі інгаляційної техніки. Незважаючи на відомі переваги дозованих інгаляторів (ДІ) (малі розміри пристроїв, нижча вартість, швидкість використання), їх використання вимагає чіткої координації між вдихом хворого і вивільненням лікарського препарату, а також форсованого маневру. Дослідження показали, що лише 25-60% стабільних хворих з обструктивними захворюваннями легень здатні правильно користуватися ДІ. З огляду на тяжкість стану, виражене диспное, часте поверхневе дихання, стає зрозумілим, що інгаляційна терапія за допомогою ДІ практично неефективна у важких хворих. Значно поліпшити проблему координації дозволяє використання спейсерів і порошкових інгаляторів, однак, на жаль, не завжди. Похилий вік хворого часто є перешкодою для правильного використання всіх видів інгаляційної техніки, крім небулайзера. Небулайзер є також єдино можливим засобом доставки аерозольних препаратів у дітей до 3 років.

Об'єктивні критерії, що вимагають використання небулайзера для проведення інгаляцій:

• зниження інспіраторної життєвої ємності менш 10,5 мл / кг (наприклад, <735 мл у хворого масою 70 кг);

• нездатність затримати подих більше 4 секунд;

• рухові розлади, порушення свідомості.

Всі інші свідчення є відносними (тобто, небулайзер можна замінити іншими інгаляційними системами).

Необхідність використання великої дози препарату. Дози лікарських препаратів можуть залежати від функціональної важкості захворювання. У деяких ситуаціях доступні рецептори насичуються препаратом при використанні відносно низьких його доз: наприклад, при легкої бронхіальній астмі повна бронходилатація може бути досягнута у відповідь на 100-200 мкг сальбутамолу. З іншого боку, максимального відповіді при важкої бронхіальної обструкції можна здобути популярність лише при використанні високих доз, причиною чого можуть бути анатомічні перешкоди (слиз, спазм, набряк слизової) для доступу препарату до рецепторам і необхідність більшої пропорції доступних рецепторів для досягнення максимальної відповіді на терапію.

Практична зручність. При важкій бронхіальній обструкції, коли потрібна велика доза препаратів, використання небулайзера є практичнішим рішенням в порівнянні з іншими засобами доставки, коли потрібно до 50 (!) доз препарату. Незважаючи на те, що ефективність використання ДІ з спейсером і небулайзера приблизно однакові в багатьох ситуаціях, використання небулайзерів є простішим методом терапії, не вимагає навчання пацієнта дихальному маневру і контролю лікаря за технікою інгаляції. Небулайзер допомагає бути впевненим, що хворий отримує правильну дозу лікарського препарату.

Також слід нагадати інші позитивні сторони небулайзера в порівнянні з іншими засобами доставки: при необхідності під час інгаляції можна використовувати кисень; при небулізації немає вивільнення фреону, тобто використання небулайзерів відповідає вимогам екологічної безпеки.

Фактори, що визначають ефективність використання небулайзеров

Умовно всі фактори, що впливають на продукцію аерозолю, його якість і депозицію в дихальних шляхах пацієнта, тобто що визначають ефективність небулайзерної техніки, можна розділити на три великі групи:

• чинники, пов'язані з інгаляційним пристроєм;

• чинники, пов'язані з пацієнтом;

• чинники, пов'язані з лікарським препаратом.

Фактори, пов'язані з інгаляційним пристроєм

Завданням інгаляційної терапії за допомогою небулайзера є продукція аерозолю із високою пропорцією (> 50%) респірабельних частинок (менше 5 мкм) протягом досить короткого тимчасового інтервалу (зазвичай 10-15 хв). Ефективність продукції аерозолю, властивості аерозолю та його доставка у дихальні шляхи залежать від типу небулайзера, його конструкційних особливостей, обсягу наповнення і залишкового обсягу, величини потоку робочого газу, "старіння" небулайзера, поєднання системи компресор-небулайзер та ін.

Незважаючи на подібний дизайн і конструкцію, небулайзери різних моделей можуть мати значні відмінності. При порівнянні 17 типів струменевих небулайзеров було показано, що відмінності у виході аерозолю досягали 2 раз (0,98-1,86 мл), у величині респирабельної фракції аерозолю - 3,5 раз (22-72%), а в швидкості доставки частинок респирабельної фракції препаратів - 9 разів (0,03-0,29 мл / хв). В іншому дослідженні середня депозиція препарату в легенях розрізнялася в 5 разів, а середня орофарингеальна депозіція - в 17 разів.

Основним фактором, що визначає депозицію частинок в дихальних шляхах, є розмір частинок аерозолю. Умовно розподіл часток аерозолю в дихальних шляхах в залежності від їх розміру можна представити таким чином:

• більше 10 мкм - осадження в ротоглотці;

• 5-10 мкм - осадження в ротоглотці, гортані і трахеї;

• 2-5 мкм - осадження в нижніх дихальних шляхах;

• 0,5-2 мкм - осадження в альвеолах;

• менше 0,5 мкм - не осідають в легенях.

В цілому, чим менше розмір часток, тим більше дистально відбувається їх депозіція: при розмірі частинок 10 мкм відкладення аерозолю в ротоглотці дорівнює 60%, а при 1 мкм - наближається до нуля. Частинки розмірами 6-7 мкм осідають в центральних дихальних шляхах, в той час як оптимальні розміри для депозиции в периферичних дихальних шляхах - 2-3 мкм.

Типи струменевих небулайзерів:

• конвекційні з постійним виходом аерозолю;

• яка активується вдихом (Вентурі);

• синхронізовано з диханням (дозиметричні).

Конвекційний (звичайний) небулайзер є найпоширенішим. Такий небулайзер виробляє аерозоль з постійною швидкістю, під час вдиху відбувається залучення повітря через Т-трубку і розведення аерозолю. Аерозоль надходить в дихальні шляхи тільки під час вдиху, а під час видиху відбувається втрата більшої його частини (55-70%), що значно підвищує вартість терапії і експозицію лікарського препарату у медичного персоналу. Звичайні небулайзери для досягнення адекватного виходу аерозолю вимагають щодо високі потоки робочого газу (понад 6 л / хв).

Небулайзер, який активується вдихом (небулайзери Вентурі) також продукує аерозоль постійно протягом усього дихального циклу, проте вивільнення аерозолю посилюється під час вдиху. Такий ефект досягається шляхом надходження додаткового потоку повітря під час вдиху через спеціальний клапан в область продукції аерозолю, загальний потік збільшується, що веде і до збільшення освіти аерозолю. Під час видиху клапан закривається і видих хворого проходить за окремим шляху, минаючи область продукції аерозолю. Таким чином, співвідношення виходу аерозолю під час вдиху і вдиху збільшується, підвищується кількість вдихуваного препарату, знижується втрата препарату (до 30%), а час небулізації скорочується. Небулайзер Вентурі не вимагає потужного компресора (достатній потік 4-6 л / хв). Їх недоліками є залежність від струсу потоку пацієнта і повільна швидкість продукції аерозолю при використанні в'язких розчинів. У хворих на муковісцидоз було показано, що небулайзери Вентурі в порівнянні зі звичайними дозволяли домогтися вдвічі більшої депозиції препарату в дихальних шляхах: 19% проти 9%.

Небулайзери, синхронізовані з диханням (дозиметричні небулайзери) виробляють аерозоль тільки під час фази вдиху. Генерація аерозолю під час вдиху забезпечується за допомогою електронних сенсорів потоку або тиску, і теоретично співвідношення виходу аерозолю під час вдиху і видиху досягає 100: 0. Основною перевагою дозиметричного небулайзера стало зниження втрати препарату під час видиху. У практиці, однак, може відбуватися втрата препарату в атмосферу під час видиху, тому що не весь препарат відкладається в легенях. Дозиметричні небулайзери мають незаперечні переваги при інгаляції дорогих препаратів, тому що знижують їх втрату до мінімуму. Деякі дозиметричні небулайзери були створені спеціально для доставки дорогих препаратів, наприклад, небулайзер VISAN-9 призначений для інгаляції препаратів сурфактанта. Недоліками таких систем є більш тривалий час інгаляції та висока вартість.

Адаптивні пристрої доставки також відносяться до типу дозиметричних небулайзерів, хоча деякі фахівці вважають їх новим класом інгаляційних пристроїв. Їх принциповою відмінністю є адаптація продукції і вивільнення аерозолю з дихальним паттерном хворого. Прикладом небулайзера даного типу є Halolite. Пристрій автоматично аналізує інспираторний час і струс потік хворого (протягом 3 дихальних циклів), і потім забезпечує продукцію та вивільнення аерозолю протягом першої половини наступного вдиху. Інгаляція триває до тих пір, поки не досягається вихід точно встановленої дози лікарської речовини, після чого апарат подає звуковий сигнал і припиняє інгаляцію. Переваги пристрою: швидка інгаляція дози препарату (4-5 хв), високий комплаенс хворих до терапії, що проводиться, висока респірабельна фракція (80%) і дуже висока депозіція аерозолю в дихальних шляхах - до 60%.

**Практичні завдання**

1. Випишіть рецепти на ЛЗ за темою:

***Назософт, інгаміст, небутамол, небуфлюзон, будесонід, пульмозім, атровент, турбухалер****.*

2. Складіть таблицю на лікарські препарати за вивченою темою

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Назва препарату | Форма випуску | Дозування | Показники до застосування |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань**

1. Недоліками ЛФ для порожнини рота з метою локальної дії є:

(х) підвищення комплайнса пациентів (ЛФ зручніші у прийомі — не потребують запивання та ковтання).

(х) неоднаковий розподіл ЛЗ у слині та ротовій порожнині

(х) швидка елімінація ЛЗ з порожнини рота внаслідок ковтання слини або споживання їжі, що зменшить тривалість локальної дії та буде вимагати підвищення частоти прийому препарату

() швидкий початок дії;

2. Недоліками ЛФ для порожнини рота з метою системної дії є:

(х) відносно невелика проникність слизової оболонки порожнини рота, що має вирішальне значення для всмоктування та біодоступності ЛЗ.

(х) наявність в слині протеаз, що призводять до деградації ЛР та зниження їх стабільності;

(х) здатність до місцево подразнюючої дії;

(х) необхідність корекції смакових характеристик;

3. Перевагами флотуючих систем доставки ЛЗ є:

(х) підвищення часу всмоктування ЛЗ з вузьким “окном всмоктування”

(х) цільовий напрямок виходу ЛЗ безпосередньо у шлунку для локальної дії, зменшуючи дію ЛЗ на інші відділи ШКТ

(х) флотуючі системи, що мають довгий період затримки у шлунку, можуть призводити до зменшення кратності призначення ЛЗ

() необхідність корекції смакових характеристик;

4. Визначте переваги інгаляційного шляху введення в порівнянні з іншими:

(х) більш швидкий початок дії препарату;

(х) менша доза;

(х) менший ризик розвитку побічних ефектів.

() відносно висока вартість системи

5. Визначте типи струменевих небулайзерів:

(х) конвекційні з постійним виходом аерозолю;

(х) яка активується вдихом (Вентурі);

(х) синхронізовані з диханням (дозиметричні).

() тепло-парові

**Глосарій**

***"Вікно всмоктування"*** - це поняття характеризує період часу і локалізацію всмоктування ЛЗ в шлунково-кишковому тракті.

***Індивідуальні дозуючі інгалятори*** ***(ДІ)*** - забезпечують інгаляцію певної дози суспензії лікарського речовини, що знаходиться в балончику під тиском.

**Кінетика "нульового порядка"** – фізико-хімічний процес забезпечення постійної швидкості вивільнення і стабільної концентрації в крові лікарського засоба. ЛФ з контрольованим вивільненням характеризуються прогнозованою швидкістю вивільнення ЛЗ, що не залежить від біологічних умов.

***ЛФ з пульсуючим, або переривчастим вивільненням*** - здатні до вивільнення ЛЗ в детермінований час або через певний період часу в необхідному місці і в необхідній кількості.

***ЛФ з пролонгованим, або уповільненим, вивільненням*** забезпечують оптимальну концентрацію ЛЗ без сильних коливань протягом тривалого часу; використовувані допоміжні речовини повинні повністю виводитися; використовувані технології повинні бути простими і доступними.

***Матрикс*** - основа монолітної системи і може мати різні фізико-хімічні властивості. Гідрофільний матрикс (наприклад, гідрогель) здатний вбирати велику кількість води і використовується для вивільнення гідрофільних ЛЗ. Гідрофобні матрикси нерозчинні в воді, але здатні до набухання в присутності рідини або біодеградації шляхом гідролізу або хімічних перетворень, при цьому в них з'являються мікропори, ерозії і мікроканали, через які вивільняється ЛВ.

***Небулайзер*** - пристрій для розпилення (переведення рідини у аерозоль) різних лікарських препаратів і їх доставки в дихальні шляхи;

***Порошкові інгалятори*** - розпилювачі сухих форм лікарських препаратів (спінхалер, дискхалер, мультидіск, турбухалер, циклохалер).

***Флотуючі ЛФ*** - спосіб затримки ЛФ в шлунку за технологією зміни її щільності (системи низької щільності).

**Тема 2. Специфічна небажана (органотропна) дія лікарських засобів**

1. Поняття про побічну дію лікарських препаратів

2. Поняття про лікарські препарати та їх специфічні небажані (органотропні) дії.

3. Причини та механізм виникнення специфічної небажаної (органотропної) дії лікарських засобів.

4. Класифікація та види специфічної небажаної (органотропної) дії лікарських засобів.

**1.1. Мета:**- дати поняття «специфічна небажана (органотропна) дія лікарських засобів»;

- ознайомитися з причинами, видами та основними механізмами специфічної небажаної (органотропної) дії лікарських засобів.;

- засвоїти фармакологію лікарських речовин, що викликають специфічні небажані (органотропні) дії;

- навчитись надавати порівняльну характеристику лікарським засобам що викликають специфічні небажані (органотропні) дії;

- навчитись пояснювати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості для надання інформації лікарям та пацієнтам з питань дозування, взаємозамінності та умов раціонального застосування, подачі лікарських засобів для запобігання виникненню специфічних небажаних (органотропних) дій.

**1.2. Перелік навичок. Студент повинен вміти:**

- працювати з номенклатурою лікарських засобів, що можуть викликати специфічні небажані (органотропні) дії, поділяти їх за фармакологічними групами;

- використовувати знання про фармакологічні ефекти, механізм дії, фармакокінетику ліків, принципи їх дозування для ефективної та безпечної фармакотерапії та запобіганню специфічних небажаних (органотропних) дій;

- орієнтуватися з питань взаємозаміни препаратів;

- знаходити в довідковій літературі нові лікарські препарати та проводити порівняльну характеристику з відомими аналогами, бутив змозі передбачати їх специфічні небажані (органотропні) дії.

- використовувати отриманні знання при складанні ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація».

**1.3. Студент повинен знати**:

- вірогідність виникнення специфічних небажаних (органотропних) дій в лікарських препаратах;

- класифікацію, номенклатуру та латинські назви лікарських засобів;

- механізм дії, фармакокінетику, фармакодинаміку, умови раціонального застосування, порівняльну характеристику лікарських препаратів;

-принципи фармакотерапії основних патологічних станів, які розвиваються в результаті хвороб, що вимагають термінового або планового лікування, встановлювати механізм дії лікарських засобів;

**1.4. Технічне забезпечення:** персональний ком’пютер або інше аналогічне обладнання з операційною системою Windows.

**1.5. Перелік нових понять і термінів:** побічна дія ліків, толерантність, фармаконагляд, біотрансформація.

[**Тести для виявлення початкового рівня знань**](https://studio.zsmu.edu.ua/container/block-v1:ZSMU+KFGLB_F2_C007+2017_10+type@vertical+block@e878001083554087a5a288af5e7dca2d)

1. Як називають накопичення в организмі лікарського препарату при повторних введеннях його?

() Функціональна кумуляція

(х) Матеріальна кумуляція

() Сенсибілізація

() Тахіфілаксія

() Ідіосинкразія

1. Як називають зниження ефективності дії препарату при повторних застосуваннях?

() Ідіосинкразія

() Пристрасть

() Кумуляція матеріальна

(х) Толерантність

() Тахіфілаксія

1. Що складає визначення поняття «звикання» (толерантність)?

() Підсилення дії речовини при повторному прийомі

(х) Зниження дії речовини при повторному застосуванні

() Абстиненція

() Підвищеня чутливості до даного препарату

() Зниження ефективності дії препарату при повторних застосуваннях

1. Звикання до лікарського препарата може бути наслідками:

() Психічної залежності

(х) Підвищеного метаболізму в печінці

() Пригнічення виведення препарата нирками

() Активації молекули в печінці

() Зниження ефективності дії препарату при повторних застосуваннях

1. Звикання до лікарського препарата може бути наслідками:

*(*х) Індукції мікросомальних ферментів печінки

() Підвищення чутливості рецепторів

() Інгібування мікросомальних ферментів печінки

() Зниження канальцевої секреції у нирках

() Зниження ефективності дії препарату при повторних застосуваннях

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**



**Побічнa дія ліків (Пдл)**, або побічні ефекти (англ. *side effects*) — будь-яке виявлення небажаного, тобто невідповідного меті фармакотерапії, іноді небезпечного впливу ліків на організм, що виникає в діапазоні терапевтичних доз (рекомендованих для лікування, діагностики або профілактики захворювань). Пдл є антиподом головної дії, заради якої ЛП застосовуються. Пдл різнорідна за виявленням і частотою виникнення, тому потребує різноманітних методичних прийомів. Частота Пдл сягає 20% при амбулаторному лікуванні, до 5% хворих потребують госпіталізації для лікування її наслідків. Найчастіше в Україні реєструють Пдл при застосуванні антибактеріальних препаратів, кровозамінників, протизапальних, знеболювальних препаратів, препаратів кардіологічного профілю, анестетиків, вітамінів, протипухлинних засобів. Але статистика Пдл інколи відображає не стільки відповідні властивості тих чи інших ЛЗ, скільки частоту їх застосування.

Протидія зовнішньому медикаментозному впливу здійснюється організмом на всіх рівнях (організменному, системному, органному, клітинному, субклітинному, генному). Протидія порушувальному зовнішньому впливу препарату починається водночас з проявами його активності та має здатність кумулюватись, за рахунок чого є можливість її виявляти. Проте часто поступова реакція функціональної протидії маскується первинним (бажаним) ефектом засобу та виявляється вже тоді, коли дія засобу наближається до завершення або закінчується курс лікування.

Протидія організму описана як синдром толерантності (резистентності) або феномен вислизання – зменшення активності дії препарату. Коли ж лікарський засіб перестає діяти, така протидія проявляється як синдром відміни, феномен рикошету, феномен віддачі – повернення ефекту, на який відбувалась дія, подеколи ще вище вихідного рівня.

Реакція протидії організму є індивідуальною. Так, регулярне призначення таблеток ізосорбіду динітрату хворим на стабільну стенокардію (10-20 мг 4 рази на добу протягом 1 міс) супроводжується повною втратою ефекту (повне звикання) у 10-15% хворих, погіршенням лікувального ефекту (часткове звикання) у 60-70%, збереженням ефекту препарату лише у 10-15% пацієнтів. Це наводить на думку про роль генних механізмів у розвитку толерантності. Однак питання ще потребує досліджень.

**Толерантність** – зменшення тривалості та вираженості ефекту препарату за умов регулярного його застосування або потреба у збільшенні дози для досягнення того ж самого ефекту. Феномен толерантності (резистентності, вислизання) описаний для різних за механізмами дії препаратів: нітратів, β-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), аспірину, тієнопіридинових антитромбоцитарних засобів, адреноміметиків, резерпіну, наркотичних анальгетиків.

За механізмом формування толерантність може бути хибна (диспозиційна) та істинна (функціональна, клітинна). *Диспозиційна* толерантність є наслідком зміни фармакокінетики лікарського засобу, його резорбції, розподілу, біотрансформації чи екскреції. У цьому випадку дія препарату у стабільній постійній дозі буде супроводжуватись поступовим зниженням його концентрації у біологічній мішені. *Істинна* толерантність виникає внаслідок функціональної модифікації структур організму, зміни селективності рецепторів, ефекторних систем та адаптації клітин до інших умов внутрішнього середовища. Виникнення толерантності можливе за одним чи одночасно декількома механізмами.

**Послаблення резорбції** виникає внаслідок змін властивостей тканин-бар’єрів (шкіра, слизова оболонка шлунково-кишкового тракту чи дихальних шляхів).

**Активація метаболізму** зумовлена активацією ензимів, які мають невисоку субстратну чутливість і тому можуть змінювати біотрансформацію багатьох препаратів та ксенобіотиків. При цьому лікарський засіб сам виступає активатором індукції синтезу білків-ензимів, які відповідають за активний транспорт у печінці. Неспецифічний характер прискорення ниркового виведення препаратів з кислотними властивостями при їх повторному введенні описаний для пеніциліну. Цей самий ефект зумовлює перехресну толерантність до сульфаметоксипіридазину, парааміногіпурової кислоти, пробенециду.

**Кількісні та якісні зміни біологічних мішеней та ефекторних клітин** зумовлюють більшість випадків толерантності та включають збільшення чи зменшення кількості специфічних рецепторів на поверхні клітин, зміну їх просторової структури, зміну реактивності клітинних підсистем, які забезпечують ефекти. Так, тривале застосування β-агоністів супроводжується зменшенням чутливості адренорецепторів та їх кількості (на 22% за умови двотижневого курсу сальбутамолу). Важливо, що такий процес залежить від типу ефекторних клітин: десенситизація рецепторів лімфоцитів та тканинних базофілів суттєво перевищує таку ж у клітинах гладеньких м’язів бронхів.

Більш того, виникає зміна не тільки рецепторного апарату, який є точкою прикладення дії препарату. Описано, що кількість адренорецепторів на клітинах змінюється не тільки при інкубації з симпатоагоністами чи адреноблокаторами, але також з ІАПФ та колхіцином. Каптоприл збільшував щільність β-адренорецепторів на кардіоміоцитах та посилював відповідь на ізопротеренол. Інкубація культури клітин з теофіліном привела до зменшення експресії β-адренорецепторів на клітинах гладеньких м’язів, але не ендотелію. Наведені факти показують, що протидія організму лікам стає непередбачуваною та вкрай складною за умов одночасного застосування декількох лікарських засобів, що часто спостерігається у хворих з хронічною кардіологічною патологією.

Одним з механізмів протидії організму та лікарського засобу є **імунний**: синтез антитіл, які зв’язують та елімінують медикамент. Слід згадати, що протидія організму може виходити за рамки захисту сталості системи, ставати неконтрольованою та безпосередньо пошкоджувати власний організм, що стає пусковою ланкою автоімунних процесів. Окремим механізмом розвитку толерантності до деяких лікарських засобів є **виснаження запасів нейромедіаторів** внаслідок тривалого впливу синаптично активних засобів (ефедрин, інші адреноміметики, резерпін).

Класичним прикладом феномену *толерантності організму до препаратів* є толерантність до нітратів, відома з кінця ХІХ ст. Феномен толерантності до нітратів тим більше виражений, чим триваліше підтримується концентрація препарату в організмі. Толерантність часто виникає лише після декількох тижнів чи місяців застосування засобу. Тому під час призначення трансдермальних форм, які забезпечують стабільну концентрацію нітрату впродовж доби, звикання може наступати досить швидко. Подібне спостерігається при призначенні нітратів короткої чи помірно пролонгованої дії декілька разів на добу. Крім того, ефект толерантності до нітратів може розвиватись за типом тахіфілаксії, коли вже за 10-12 годин після початку внутрішньовенного введення спостерігається зменшення ефекту препарату. Толерантність до нітратів має зворотний характер, після відміни препарату досить швидко відновлюється чутливість до нього. Це враховується при обґрунтуванні методу переривчастого призначення.

Існує декілька гіпотез механізму розвитку толерантності до нітратів, жодна з яких повністю не пояснює феномен. В основі *метаболічної гіпотези* лежать зменшення внутрішньоклітинного вмісту сульфгідрильних груп, які необхідні для перетворення нітратів в активну форму – оксид азоту, та зменшення швидкості біоконверсії нітратів. *Гіпотеза нейрогормональної активації* побудована на тому, що тривалий прийом нітратів стимулює ендогенні вазоконстрикторні реакції організму, які проявляються як псевдотолерантність впродовж першої доби у відповідь на підвищення активності реніну плазми та збільшення внутрішньосудинного об’єму або як відтермінована істинна толерантність на 2-3 добу внаслідок збільшення чутливості вен та привідних артерій до вазоконстрикції за участю протеїнкінази С та зростання концентрації супероксиду в судинній стінці. Підвищений вміст супероксиду може призводити до інактивації оксиду азоту, гальмування базальної активності гуанілциклази, стимуляції вивільнення вазоконстрикторних простагландинів (PGF2a) та тромбоксанів (ТХА2), парадоксальному посиленню агрегації тромбоцитів. Запропоновані шляхи запобігання толерантності до нітратів не дозволяють повністю вирішити цю проблему.

В клінічній практиці досить часто спостерігається феномен *аспіринорезистентності*, відомий з кінця ХХ ст., надійних тестів для діагностики якого дотепер немає. Влучнішим терміном для цього феномену вважається «недостатність аспірину». За даними літератури, у 5-40% пацієнтів відсутній ефект аспірину, що проявляється повторними серцево-судинними подіями. Подібна резистентність описана також до тієнопіридину клопідогрелю (частота випадків становить 8-30%). Аспіринорезистентність частіше виникає в жінок, частота її зростає з віком, у курців, за умов високих значень холестерину крові та високих фізичних навантажень, а також при одночасному застосуванні з іншими нестероїдними протизапальними препаратами. Механізми розвитку резистентності до аспірину остаточно не окреслені. Виділяють різні типи аспіринорезистентності: фармакокінетична (зумовлює пригнічення тромбоцитарного тромбоксану *in vіvo*, але не *in vitro*), фармакодинамічна (пригнічення тромбоксану *in vіvo* та *in vitro*), псевдорезистентна (тромбоксанонезалежна активація тромбоцитів).

Феномен *резистентності до клопідогрелю* тісно корелює з певними параметрами вуглеводного обміну: інсулінорезистентністю та рівнем глікозильованого гемоглобіну. Останні публікації вказують на можливі механізми формування резистентності до клопідогрелю: підвищення реактивності тромбоцитів; збільшення кількості тромбоцитів за рахунок альтернативних шляхів їх активації.

Одним зі шляхів подолання резистентності до антитромбоцитарних препаратів вважалось одночасне призначення декількох засобів, хоча це також не вирішило проблему. Половина пацієнтів із аспіринорезистентністю виявилась резистентною і до клопідогрелю. Дослідження SYNERGY *(New Strategy of Enoxаparin Revascularisation and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors)* показало, що у пацієнтів із високим ризиком розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), незважаючи на потрійну терапію аспірином, клопідогрелем і блокаторами GР IIb/IIIa рецепторів, розвивались рецидиви інфаркту впродовж 100 днів.

Проявом толерантності до лікарського засобу є відомий **феномен вислизання**, описаний для ІАПФ у 90-х роках ХХ ст., при якому спостерігається зменшення ефективності лікування з часом. Однак механізми феномену вислизання ІАПФ дотепер не окреслені, хоча відомо, що у їх реалізації беруть участь ендотелін, антидіуретичний гормон, калій, магній, гістамін, кортикотропін.

Проявом протидії організму лікам після припинення їх дії, стає **синдром відміни** (феномен рикошету чи віддачі, синдром післядії, негативної післядії), описаний для цілої низки фармакологічних препаратів. Синдром відміни виникає як відповідь організму на припинення (завершення лікування) чи послаблення дії препарату (зменшення дози, короткочасна перерва) та проявляється ознаками погіршення перебігу хвороби.

Важливо, що більшість препаратів, які викликають толерантність, також викликають синдром відміни. Це дозволяє припускати, що у їх основі лежать однакові механізми, а обидва феномени є фазами одного й того ж процесу – протидії організму лікарському засобу.

Про існування **синдрому відміни нітратів** також відомо давно, хоча з приводу його клінічного значення тривалий час точилися наукові дискусії. Встановлено, що раптове припинення лікування нітратами може викликати погіршення самопочуття хворого, почащення чи появу нападів стенокардії, зменшення толерантності до фізичного навантаження. Такі зміни можуть виникати у періоди короткочасної відсутності препарату в організмі, зокрема, на фоні переривчастої схеми застосування або навіть після разового прийому. Цей синдром часто спостерігається при застосуванні трансдермальних форм чи при проведенні інтенсивної терапії. Описано виникнення синдрому рикошету через 5-6 годин після разового застосування перорального нітрогліцерину. Отже, виникає протиріччя в рекомендаціях стосовно терапії нітратами: для запобігання розвитку толерантності до препарату рекомендовані переривчасті курси лікування, які можуть викликати синдром рикошету. Важливо, що синдром рикошету не виникає після ізосорбіду динітрату та ізосорбіду мононітрату помірно пролонгованої та значно пролонгованої дії, що пояснюється повільним зменшенням концентрації цих препаратів. Тому ці лікарські засоби можна призначати переривчастими курсами.

Добре відомий синдром відміни і для β**-блокаторів**. Він проявляється у 10-50% хворих на 2-10 добу після раптового припинення терапії β-блокаторами, характеризується загостренням ішемічної хвороби серця (до ГКС) та вираженим підвищенням артеріального тиску, суправентрикулярними та шлуночковими аритміями, іноді з загрозою фібриляції шлуночків та раптової серцевої смерті. Безпечнішими є засоби тривалої дії (бісопролол). За потреби у відміні β-блокатора дозу знижують поступово (удвічі протягом 3-5днів).

У хворих з високим артеріальним тиском та/або ішемічною хворобою серця припинення застосування *блокаторів Са2+-каналів* викликає виражене підвищення артеріального тиску (гіпертензивний криз) та/або зменшення кровопостачання серцевого м’яза (ішемію міокарда).

Синдром відміни спостерігається і після застосування антикоагулянтів та *антитромбоцитарних препаратів*. Після терапії нефракціонованим гепарином та низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дельтапарин) виявляється реактивація процесів тромбоутворення, що призводить до збільшення частоти тромботичних ускладнень впродовж першої доби після відміни. Запропоновані шляхи профілактики на сьогодні є недостатньо ефективними.

Синдром рикошету описаний також для інших препаратів: інгаляційних симпатоміметиків внаслідок накопичення метаболітів медикаменту; сечогінних засобів (із розвитком анурії); інгібіторів протонної помпи та блокаторів Н2-гістамінорецепторів внаслідок підвищення рівня гастрину, гістаміну; психотропних препаратів (антидепресантів, снодійних, наркотичних анальгетиків); гормональних засобів (системних та топічних глюкокортикостероїдів, тироксину, пероральних контрацептивів).

**ФАРМАКОНАГЛЯД** (*pharmacovigilance*) ВООЗ визначає як науку та комплекс заходів щодо виявлення, оцінки, розуміння та попередження розвитку побічних ефектів або будь-яких інших несприятливих явищ, пов’язаних із застосуванням ліків.

Згідно з наказом МОЗ України від 27.12.2006 р. №898 Ф. — це державна система збору, наукової оцінки та контролю інформації про побічні реакції (ПР) ЛП в умовах їх звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень.

У більшості країн відповідальність за здійснення процесу контролю в післяреєстраційний період ЛП покладена на виробника, з одного боку, а з іншого — на державному рівні — на регуляторний орган, що контролює здійснення Ф. Система Ф. та збору даних ПР повинна існувати на кожному виробництві ЛП та в представництві, адже саме виробник несе відповідальність за наслідки застосування ліків.

Моніторинг Ф. містить такі поняття:

***Побічна дія (ПД)*** (***побічний ефект***)— будь-яка ненавмисна дія ліків, яка виходить поза межі їх очікуваної терапевтичної дії, зумовлена фармакологічними властивостями, що проявляється при застосуванні в рекомендованих дозах.

***ПР ліків***— будь-яка ненавмисна та шкідлива для організму людини реакція, яка виникла при їх застосуванні у звичайних дозах з метою профілактики, лікування, діагностики захворювання, модифікації фізіологічної функції. ПР ліків бувають передбаченими та непередбаченими.

***Передбачена ПР***— ПР, характер або тяжкість якої узгоджується з наявною інформацією про ЛП (напр. з інструкцією для медичного застосування чи з листком-вкладишем).

ПР ЛП за M.D. Rawling, J.W. Thompson, 1991 р. класифікують за такими типами:

*Тип А — залежать від дози*; поділяють на ПР, що залежать від надлишкової терапевтичної дії, пов’язаної власне з фармакологічними властивостями ЛП; токсичні ПР, що характерні для ЛП з вузькою терапевтичною дією, вторинні ПР, зумовлені після­дією ЛП;

*тип В — не залежать від дози*(імуноалергічні ПР,генетично детерміновані);

*тип С — наслідок тривалого застосування ЛП:*толерантність (нітрати, центральні α-адреноміметики), синдром відміни (глюкокортикоїди, β-адреноблокатори), медикаментозна залежність (окремі психотропні ЛП, наркотичні анальгетики), кумулятивний ефект (серцеві глікозиди, інгібітори МАО), пригнічення утворення гормонів (глюкокортикоїди);

*тип D — відтерміновані реакції* (мутагенні, канцерогенні (діетилстильбестрол), тератогенні (талідомід).

***Непередбачена ПР***—**ПР,**характер або тяжкість якої не узгоджується з наявною інформацією про ЛП, напр. з інструкцією для медичного застосування чи з листком-вкладишем, тобто йдеться про невідому реакцію на препарат.

***Серйозні ПР***— реакції, які сталися при застосуванні ЛП, що призвели чи являють собою:загрозу життю пацієнта; призвели до втрати працездатності; потребують госпіталізації чи подовження її термінів; призводять до смерті; викликають розвиток новоутворень; викликають вроджені аномалії розвитку.

***Несерйозні ПР***— будь-які ПРЛП, які не відповідають визначенню серйозної ПР.

За ступенем тяжкості клінічних проявів ПР класифікують на: *легкі* (свербіж, висипання) — симптоми зникають через 3 дні самостійно або після призначення антигістамінних ЛП; *середні* (кропив’янка, набряк Квінке, екзематозний дерматит, мультиформна еритема, лихоманка до 39оС, полі- чи моноартрит, токсико-алергічний міокардит) — симптоми зникають через 4–5 днів, потребують призначення антигістамінних ЛП, глюкокортикоїдів у середніх дозах — 20–40 мг; *тяжкі* (ексфоліативний дерматит, токсикоепідермальний некроліз (синдром Лайєлла), анафілактичний шок, що супроводжується  ураженням внутрішніх органів, напр., міокардит з порушенням ритму, нефротичний синдром, поліорганна недостатність) — симптоми зникають через 7–10 днів після комбінованого застосування антигістамінних ЛП, глюкокортикоїдів, адреноміметиків та ін.

Методи отримання повідомлень про ПР/ПД ЛП  класифікують за 5 типами.

1) *спонтанні повідомлення* — дають можливість залучити населення та здійснювати контроль за ПД усіх ЛП, які дозволені до медичного застосування в країні; термін вивчення ПД не обмежений; існує можливість розподілу пацієнтів за відповідними групами; істотно не порушується перебіг подій; незначні витрати на дослідження;

2) *активний моніторинг (у стаціонарах)* — базується на зборі демографічних, соціальних та медичних даних про всіх пацієнтів, які потрапляють до стаціонару;

3) *рецептурний моніторинг* — базується на систематичному зборі та аналізі рецептів, які виписуються на новий ЛП; водночас встановлюється контакт з лікарем, котрий особисто повідомляє про його дію;

4) *вивчення в группах* — принципово передбачає визначення групи пацієнтів, які застосовують відповідний ЛП та відомий ЛП у контрольній групі для проведення порівняння ефективності та безпеки фармакотерапії;

5) *порівняльне вивчення* — базується на відборі пацієнтів з характерною негативною реакцією на відповідний ЛП та пацієнтів, у яких відсутня така реакція на цей ЛП.

В Україні система Ф. існує з 1996 р. і здійснюється ДФЦ (далі — Центр), у структурі якого є Управління післяреєстраційного нагляду (далі — Управління). Сюди надходить, обробляється та аналізується інформація про ПР ЛП, які є на фармацевтичному ринку. До складу Управління входять регіональні відділення, співробітники яких співпрацюють з керівниками закладів охорони здоров’я та лікарями в усіх регіонах України. Система Ф. інтегрована у світову мережу з центром ВООЗ (м. Уппсала, Швеція).

Упровадження в Україні системи Ф. в 1996–2001 рр., гармонізованої за своєю правовою, регламентною базою та організаційними засадами з міжнародними вимогами (WHO, ЄС), стало суттєвим кроком вперед на шляху вдосконалення регуляторної системи та реалізаії державної політики щодо ліків. Основними напрямками роботи системи Ф. є: інформаційне та методичне забезпечення системи охорони здоров’я з питань безпеки ЛП; здійснення збору, аналізу та узагальнення інформації про безпеку та ефективність застосування ЛП, отриманої від лікарів, виробників, міжнародних організацій; здійснення контролю за функціонуванням Ф. в системі охорони здоров’я та виробництва (представництва) ЛП; підготовка пропозицій для МОЗ України про повну чи тимчасову заборону медичного застосування ЛП, внесення доповнень чи змін в інструкцію щодо застосування ліків; проведення спеціалізованої експертної оцінки перереєстраційних матеріалів стосовно безпеки ЛП.

Сьогодні основним джерелом інформації про ПР ЛП в Україні є лікар, який згідно з наказом МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 у разі виникнення ПР при застосуванні ЛП повинен заповнити карту-повідомлення та надіслати її до Управління. Протягом 1996–2009 рр. до Управління Центру надійшло понад 36000 повідомлень про ПР ЛП. Отримана інформація про ПР ЛП сприяє прийняттю відповідних рішень щодо подальшої їх долі на фармацевтичному ринку України та їх медичного застосування. Завдяки здійсненню Ф. в Україні приймаються такі регулярні рішення, як «заборонено медичне застосування» (фенацетин, циметидин, гемодез, препарати, що містять кава-кава), «обмежено медичне застосування» (метамізол натрію, нітрофурани, еуфілін, стабілізований етилендіаміном) та ін. Інформація, що надходить до Центру про ПР ЛП, є конфіденційною, а лікар жодних адміністративних утисків не зазнає навіть у випадку, коли ПР ліків є наслідком медичної помилки. З метою недопущення виявлених помилок іншими лікарями про них повідомляється в статтях в узагальненому вигляді без зазначення прізвищ та лікувально-профілактичних закладів. Створена нормативно-правова база щодо здійснення моніторингу ПР ліків та затверджена відповідними наказами МОЗ України (наказ МОЗ України від 24.07.2009 р. № 531 «Про затвердження порядку проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров’я»; наказ МОЗ України від 01.09.2009 р. №654 «Про затвердження порядку заходів щодо покращання, здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою та ефективністю лікарських засобів та моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров’я»).

**УСКЛАДНЕННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ**



**Токсичні** ускладнення називають також прямими токсичними реакціями або специфічними ускладненнями, бо вони залежать від властивостей ліків, клінічно виявляються типовими для них ефектами. До токсичної дії призводить абсолютне або відносне передозування ЛР. Випадки абсолютного передозування у вигляді гострих медикаментозних отруєнь, пов'язаних з одномоментним надходженням в організм надто великої (токсичної) дози препарату, зустрічаються рідко й найбільш вірогідні для ЛЗ, що мають невелику широту терапевтичної дії. В той же час відносне передозування можливе при дії ліків в терапевтичній дозі, накопиченню якої до токсичної можуть сприяти притаманні окремим препаратам матері­альна (дигітоксин, бромід натрію) або функціональна (етиловий спирт) кумуляція, генетично обумовлені особливості реакції тканинних рецепторів на ліки, а також незрілість (у дітей молодшого віку) або перевантаження (в осіб похилого та старечого віку)де активуючих систем організму (печінка, нирки). Прямий токсичний ефект можливий також при перевищенні швидкості введення ліків, особливо у вену, та при невиправдано тривалому лікуванні. Передозування та викликана ним токсична дія ліків (отруєння) небезпечні для організму, однак постійні увага та контроль за ефективністю й безпекою проводжуваного медикаментозного лікування по мінімуму знижують цей вид ускладнень.

Іноді ефект лікувальних засобів розповсюджується на життєво важливі процеси (антигіпертензивні можуть порушувати кровопостачання головного мозку, знижувати напруження кисню в крові та викликати гіпоксію) або на подібні клітинно - білкові структури (протипухлинні пригнічують кровотворення). В ряді випадків можливе накопичення в тканинах елементів, що увіходять до складу препаратів, наприклад, алюмінію (антациди) в слизовій оболонці шлунка, ртуті (діуретики) — в нирках, літію (психотропні) — в головному мозку. Нарешті, препарати з місцево подразнюючою дією можуть викликати небажані реакції у вигляді запалення слизових оболонок ШКТ (новурит, промерал) і навіть внутрішню кровотечу (ацетилсаліцилова кислота), флебосклероз (протипухлинні антибіотики) , деякі види міопатій, пов'язані з внутрішньо-м'язовими ін'єкціями деяких препаратів.

З 1961 p., коли на конгресі гінекологів у Кілі (ФРГ) було відзначене підвищення частоти народження дітей з деформаціями кінцівок та іншими каліцтвами (талідомідова трагедія), увага медичної громадськості постійно привернена до питання вивчення та контролю віддалених пошкоджуючи впливів ЛЗ. До них належить, в вершу чергу, токсична дія на плід у вагітних жінок. Розрізнюють ембріотоксичну, тератогенну та фітотоксичну дію ліків. Всі вони виникають внаслідок використання у вагітних препаратів у терапевтичних дозах, але в залежності від строку вагітності виявляються несприятливою дією, в якій з наближенням до пологів неспецифічні ефекти змінюються на специфічні.

Ембріотоксична дія полягає в пошкоджуючому впливі на зиготу й бластоцисту, що знаходяться в просвіті фаллопієвої труби або в порожнині матки, тобто до імплантації. В більшості випадків пошкоджені ембріони гинуть, але деякі імплантуються та розвиваються; в цьому випадку вагітність може закінчитися народженням дитини з важкими, нерідко багатьма вадами. Пошкодження та, як правило, загибель бластоциста викликають гормони (естрогени, гестагени, соматотропний гормон, дезоксикортикостерону ацетат), антиметаболіти (меркаптопурин, фторурацил), антимітотичні засоби (колхіцин), цитотоксичні (циклофосфамід), нестероїдні протизапальні засоби (аспірин, амідопірин), деякі антибіотики (рифампіцин), інгібітори вуглеводного (йоду ацетат) та білкового (актиноміцин) обмінів, барбітурати, сульфаніламіди, противірусні (ацикловір), флоровмісні речовини, кофеїн, нікотин.

Велика група ускладнень терапії ліками віднесена до так званих **вторинних ефектів** ліків, що можуть призводити до біологічно шкідливих впливів, а також викликати несприятливі генетичні й соціальні наслідки.

Ускладнення хіміотерапії інфекційних захворювань можуть бути пов'язані з підвищеною чутливістю мікроорганізмів до препаратів. Це — **реакція загострення,** яка може виникнути при застосуванні антибіотиків з бактерицидною дією або великих доз будь-яких бактеріостатичних засобів, що викликають бактеріолізис. Ендотоксини, що звільнюються при цьому, надходячи в великій кількості в кров, посилюють інтоксикацію, загострюючи перебіг хвороби. Щоб уникнути цього ускладнення, антибіотики та інші хіміотерапевтичні препарати, за винятком сульфаніламідів, не призначають в ударних дозах. При його виникненні антибактеріальний засіб відміняється, а через два-три дні продовжують лікування тим самим препаратом, але в значно меншій дозі.

Накопичена велика кількість спостережень **втручання** антибіотиків, сульфаніламідів та інших проти інфекційних засобів в природні **механізми** розвитку **імунітету.** Клінічно це виявляється пригніченням стійкості організму до інфекцій, розвитком вторинної інфекції (реінфекції), що ще більш ослаблює хворого. Щоб запобігти подібним ускладненням, слід уникати тривалого призначення хіміотерапевтичних засобів, одночасно з ними призначати засоби, що активують імуногенез та цим підвищують опірність організму інфекціям, а також більш уважно ставитися до вибору показань для протимікробних засобів, виключаючи бактеріоносіння та легкі захворювання.

До **соціальних** наслідків дії ЛЗ належать результати розвитку наркоманії, тератогенезу, безконтрольного застосування психотропних засобів, а також розповсюдження стійких видів мікроорганізмів.

**Наркоманія** — загальна назва хвороб, які проявляються патологічним потягом до постійного приймання в зростаючих кількостях наркотичних лікарських препаратів внаслідок стійкої психічної та фізичної залежності від них, з розвитком абстиненції після припинення їх прийому. Наркоманія виникає при повторному застосуванні алкалоїдів опію, етилового спирту, кокаїну, фенаміну, кофеїну, нікотину, транквілізаторів бензодіазепінової структури, барбітуратів. Наркоманія являє собою хронічне отруєння цими речовинами, при якому порушу­ється не тільки соматичний стан організму, але виникають і глибокі зміни особистості у вигляді інтелектуальної деградації, втрати почуття обов'язку та громадянської відповідальності. Такі хворі можуть стати соціально небезпечними, учиняючи незаконні дії. Крім того, батьки-наркомани прирікають своїх нащадків на розумову та фізичну неповноцінність, що становить окремий випадок тератогенезу.

Соціальні наслідки **тератогенезу** полягають перш за все в підвищенні смертності серед новонароджених або в народженні дітей-інвалідів. Поряд з цим так званий поведінковий тератогенез, порушення дітородної функції в жінок та чоловіків, що виявляється в репродуктивному віці, та інші функціональні відхилення, які виявляються в дорослих людей, ослаблюють людське суспільство та його нащадків.

Поява в арсеналі ЛЗ препаратів **психотропної** дії, відомих серед широких верств населення як засоби «покращення настрою», створює небезпеку зміни емоціональної сфери та порушення спілкування між людьми. Такі зміни дезорієнтують не лише окремі особистості, але й цілі колективи, порушують трудовий ритм та продуктивність праці.

За перевагою клінічних синдромів виділяють медикаментозні ускладнення у вигляді ото токсичності (аміноглікозиди, хінін) та порушення рівноваги (анальгетики, гіпотензивні, барбітурати, протисудорожні, протиаритмічні), ураження печінки (парацетамол, саліцилати, барбітурати, тетрацикліни, протипухлинні, рифампіцин, ізоніазид, ПАСК, метилдофа, синтетичні естрогени, андрогени), нирок (напівсинтетичні пеніциліни, сульфаніламіди, рифампіцин, аміноглікозидні антибіотики, рентген контрастні засоби, каптоприл, сулема, морфін та багато інших), крові (протиепілептичні, сульфаніламіди, тетрацикліни й левоміцетин, похідні піразолону та ін.), легенів (протипухлинні, аміодорон, пеніциламін, протитуберкульозні засоби, опіати), ендокринної системи (нейролептики, алкалоїди раувольфії, трициклічні антидепресанти, опіоїди, етанол, пероральні анти діабетичні засоби, проти аритмічні засоби), серця (протипухлинні антибіотики, глюкокортикоїди).

Ризик розвитку побічної дії ліків підвищений в осіб похилого віку, жінок дітородного віку, при наявності алергії ванамнезі, порушеннях функції печінки, нирок, спадкових ензимопатіях, одночасному введенні кількох ліків.

**ВІКОВІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ: ОСОБЛИВОСТІ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЛІКІВ В РІЗНІ ВІКОВІ ПЕРІОДИ**

**ДИТЯЧИЙ ВІК**

Розвиток організму людини – **онтогенез** – поділяється на два періоди: пренатальний (внутрішньоутробний) та постнатальний (позаутробний).

Постнатальний період триває від народження до смерті індивідуума і поділяється на періоди:

    новонародженості (1-10 днів);

    грудний (10 днів-1 рік);

    раннє дитинство (1-3 роки);

    перше дитинство (4-7 років);

    друге дитинство (8-12 років);

    підлітковий (пубертатний) (13-16 років);

    юнацький (17-21 рік);

    зрілий – I період (22-35 років), II період (36-60 років);

    літній (61-74 роки);

    старечий (75-90 років);

    довголіття (90 років і більше).

В житті дитини виділяють декілька періодів, під час яких фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів істотно відрізняються: антенатальний, інтранатальний період пологів, неонатальний (до 4 тижнів), до 1 року, від 1 року до 3 років. Після 5 років основні клініко-фармакологічние параметри у дітей мало відрізняються від таких у дорослих.

Багато питань клінічної фармакології у дітей мало вивчено, тому педіатри нерідко із зайвою обережністю підходять до призначення лікарських засобів. Такий підхід певною мірою обґрунтований і знижує ризик можливих ускладнень, але він часто не приносить особливої користі і заважає розвитку дитячої клінічної фармакології. Противагою йому повинен стати науковий підхід, заснований на вивченні процесів всмоктування лікарських речовин, їхнього розподілу, біотрансформації і виведенння у дітей.

**Всмоктування лікарських речовин**

***Всмоктування в шлунково-кишковому тракті.*** На всмоктування лікарських речовин впливають багато чинників, у тому числі физико-хімічних властивостей препаратів і особливості організму дитини (рН шлункового соку, тривалість перебування їжі в шлунку, зміст жовчних кислот, бактерійна флора шлунково-кишкового тракту, супутні захворювання).

Розчинність і ступінь іонізації лікарської речовини визначаються рН шлунка і дванадцятипалої кишки. При зниженні рН краще всмоктуються слабкі кислоти, оскільки в кислому середовищі вони знаходяться в менш іонізованій, тобто більш жиророзчинній формі. Напроти, підвищення рН (як, наприклад, при ахлоргідрії) полегшує всмоктування слабких підстав і затримує всмоктування слабких кислот. В перші годинники після народження рН шлункового соку звичайно коливається від 6 до 8, тобто близька до нейтрального, але через декілька годин падає до 1,5-3,0. Зниження рН шлункового соку дуже вариабельно і залежить як від гестаційного віку, так і маси тіла дитини при народженні. Після 6 тижнів рН шлункового соку звичайно не перевищує 4,0. Гипохлоргидрія (рН більше 4,0) наголошується у 19% новонароджених тижневого віку, 16% - 2-тижневого віку і 8% - 3-тижневого віку.

Лікарські речовини всмоктуються в основному в тонкій кишці, тому швидкість спорожнення шлунка до певної міри впливає на цей процес. Швидкість спорожнення шлунка у новонароджених нижче, ніж у дорослих, проте протягом 1-8 міс вона підвищується. Моторіка шлунка знижується у недорозвинених дітей, за наявності респіраторного дистрес-синдрома, природжених захворюваннях серця. Евакуація їжі з шлунка залежить і від її складу. Материнське молоко збільшує швидкість спорожнення шлунка, тоді як при підвищенні калорійності їжі і змісту жирних кислот з довгими ланцюгами вона знижується. В цілому у дітей в перші 6 міс життю всмоктування лікарських речовин відбувається повільніше, ніж у дорослих.

Швидкість синтезу і загальний об'єм солей жовчних кислот у новонароджених знижені; в результаті зменшуються швидкість і ступінь всмоктування жиророзчинних лікарських речовин, вітамінів D і Е. Вміст бактерійної флори в шлунково-кишковому тракті залежить від гестациійного віку, типу пологів, характеру живлення. Зміна бактерійної флори протягом неонатального періоду має значення для гідролізу конъюгатов лікарських речовин, які виводяться з жовчю. Клінічне значення цих фізіологічних змін залишається невизначеним.

Всмоктування лікарських речовин може істотно змінюватися за наявності у дітей різних супутніх захворювань, які впливають на секрецію соляної кислоти в шлунку (проксимальная резекція кишечника), спорожнення шлунка (пілоростеноз, застійна серцева недостатність), моторику кишечника (захворювання щитовидної залози), секрецію солей жовчних кислот (холестаз), площу всмоктуючої поверхні (синдром укорочення кишечника).

***Всмоктування лікарських речовин при внутрішньом'язовому введенні***. Парентерально лікарські речовини доцільно вводити при неможливості ентерального застосування при різкому порушенні кишкового всмоктування. Внутрівенне введення переважно внутрішньом'язового. Ліпофільность лікарського препарату сприяє дифузії його в капіляри. Водорастворімость лікарських речовин може знижуватися при фізіологічній рН за рахунок преципітації в місці ін'єкції. Наприклад, натрієва сіль фенітоїна всмоктується в основному в кислому середовищі і стає нерозчинною в м'язі, що пояснює низьку всмоктуваність фенитоина при внутрішньом'язовому введенні. В той же час фенобарбітал і бензилпеніцилін добре всмоктуються при внутрішньом'язовому введенні. Обидва препарати є слабкими кислотами і не утворюють преципітату в місці ін'єкції.

На швидкість і ступінь всмоктування лікарських речовин при внутрішньом'язовому введенні роблять вплив кровотік в місці ін'єкції (він знижується при серцевій недостатності і респіраторному дистрес-синдромі), м'язова маса і активність (всмоктування сповільнюється у недорозвинених новонароджених і дітей, що знаходяться в нерухомому стані). Краще і повніше всмоктуються лікарські засоби при введенні їх в стегно, ніж в м'яз сідниці.

***Черезшкірне всмоктування.*** Багато хімічних речовин легко проникають через шкіру новонароджених і можуть викликати важке отруєння. В літературі є повідомлення про токсичну дію деяких лікарських засобів (гідрокортизон) і хімічних речовин (пентахлорфенол, міститься в пральному порошку; дезинфекційні розчини, що містять анілін), що попадали на шкіру новонародженого. Черезшкірне всмоктування обернено пропорційно до товщини зернистого шару і прямо пропорціонально гідрофільності шкіри. Зернистий шар у новонароджених тонко, ніж у дорослих. Шкірний покрив доношених дітей до моменту народження володіє бар'єрними функціями, проте ставлення площі поверхні тіла до маси тіла у доношених новонароджених більше, ніж у дорослих. Теоретично, якщо на шкіру новонародженої дитини і дорослої людини нанести лікарський препарат в однаковій дозі, розрахованій на поверхню тіла, то доза на 1 кг маси тіла у новонародженого виявиться в 2-3 разу більше, ніж у дорослого. У недорозвинених дітей виявлена відсутність природжених бар'єрних функцій, що знижують черезшкірне всмоктування.

Здатність шкіри новонароджених до всмоктування лікарських речовин може бути використана для проведення системної терапії. Наприклад, при нанесенні на шкіру геля з теофіліном недорозвиненим новонародженим (гестаційний вік від 26 до 30 тижнів) у віці від 1 до 20 днів концентрація теофиллина в сироватці крові в межах від 4 до 12 мг/л зберігалася понад 72 ч. При збільшенні постнатального віку наголошується істотне зниження концентрації теофиллина в крові, що примушує сумніватися в можливості використання даної колії його застосування.

***Ректальне всмоктування.*** Ректально лікарські засоби вводять, якщо дитина не може приймати їх через рот, внутрівенне введення нездійсненне. Нижній і середній ректальні вени безпосередньо впадають в нижній порожнистий відень, тому кров попадала в системний кровотік, минувши печінку. Це особливо важливо для деяких препаратів, наприклад, лідокаїну і пропранололу, які при пероральному застосуванні піддаються пресистемному метаболізму. На ректальное всмоктування впливають ті ж чинники, які обговорювалися вище відносно всмоктування препаратів при прийомі їх всередину. Ліпофільниє лікарські засоби (барбитурати, бензодиазепин) є ідеальними засобами для ректального застосування, оскільки вони знаходяться в основному в неіонізованій формі і легко проникають через клітинну мембрану. Ректальне введення тіопенталу або бензодуазепаму може бути використано для швидкої анестезії при неможливості внутрівенних інфузій або за наявності судорожного нападу. Після ректального введення діазепама (0,25-0,5 мг/кг) дітям у віці від 2 тижн. до 11 років його концентрація в сироватці крові порівнянна з концентрацією при внутрівенному введенні. Пік сироваткової концентрації наголошується через 6 мін після введення. Потенційно ефективна протисудомна концентрація в сироватці крові може підтримуватися від 1 до 3 год у більшості хворих.

**Зв’язування з білками і розподіл лікарських речовин**

Зв'язуюча здатність білків у новонароджених і дітей першого року життя понизила в результаті перевантаженості білків ендогенними продуктами метаболізму (билирубин, вільні жирні кислоти), зменшення змісту альбумінів в крові, якісних змін структури білка. Після народження зміст білка в крові і аффинность альбумінів до лікарських засобів поступово підвищуються, хоча у віці 10-12 мес не завжди досягають норми для дорослих. Скріплення деяких лікарських речовин у новонароджених і дорослих істотно відрізняється (позначені зірочкою). Альбумін не єдиний білок плазми, який зв'язує лікарські речовини. В цьому процесі беруть участь і інші білки, включаючи кислий а1-гликопротеин. Зниження його концентрації є однією з основних причин низької зв'язуючої здатності білків у новонароджених. В плазмі здорових доношених новонароджених рівень кислого а1-гликопротеина в 3 разу нижче, ніж в плазмі матір.

Багато ендогенних речовин, які зв'язуються з білками плазми крові, можуть витісняти лікарський препарат з комплексу з білком і тим самим підвищувати об'єм його розподілу. Клінічне значення цей факт набуває тільки в тому випадку, якщо лікарський засіб зв'язується з білком на 80-90%, а кліренс його залежить від скріплення з білком. За рахунок витіснення препарату підвищується кількість вільної лікарської речовини в крові, що може навести до скороминущого посилення фармакологічної дії. Проте потім лікарський засіб, що знаходиться у вільному стані, піддається біотрансформації і виводиться з організму.

Вільні жирні кислоти оборотно зв'язуються з альбумінами і присутні у відносно високих концентраціях в плазмі крові новонароджених. Істотне порушення скріплення білками саліцилової кислоти, фенилбутазону, дикумаролу спостерігається при підвищенні рівня вільних жирних кислот в сироватці крові приблизно до 200 мекв/л або при підвищенні співвідношення вільні жирні кислоти/альбумін до 3,5. Відзначено вплив вільних жирних кислот на рівень вільної фракції діазепама у новонароджених. Існує лінійна залежність між змістом незв'язаного фенітоїну і співвідношенням вільних жирних кислот і альбумінів у новонароджених.

Багато лікарських речовин, зокрема сульфаніламіди, саліцилати, можуть витісняти білірубін з комплексу з альбуміном, що створює ризик розвитку жовтяниці у новонароджених.

В той же час і сам білірубін може витісняти лікарський препарат з комплексу з альбуміном, викликаючи підвищення фармакологічної активності лікарського засобу і об'єму його розподілу. Так, виявлено пряму кореляцію між концентрацією вільної фракції фенітоїну і концентрацією білірубіну у новонароджених.

На розподіл лікарського засобу впливають об'єми водних камер організму, які відрізняються у дітей і дорослих.

У новонароджених вміст рідини в організмі вищий, ніж у дорослих, проте з віком він поступово знижується і до пубертатному періоду досягає рівня у дорослих.

Лікарські засоби, що розподіляються в основному в рідкому середовищі (аміноглікозиди, атропін), необхідно призначати новонародженим і дітям в більшій дозі на 1 кг маси тіла в порівнянні з такою у дорослих.

**Біотрансформація лікарських речовин**

Біотрансформація лікарських засобів відбувається переважно в печінці, а також наднирниках, нирках, кишечнику, шкірі. В результаті біотрансформації утворюються полярніші молекули, які швидко виводяться з організму з сечею або жовчю. Проте в процесі метаболізму деякі препарати перетворюються на фармакологічно активні речовини.

В організмі дитини з лікарськими речовинами відбуваються ті ж біохімічні зміни, що і у дорослих, проте інтенсивність метаболічних процесів може істотно відрізнятися. Зокрема, у новонароджених швидкість окислювальних реакцій з участю цитохрома Р450 і НАДФ-цитохром-С-редуктази знижена удвічі, тому біотрансформація лікарських речовин, в основі якої лежать ці реакції, сповільнюється. Через відносно невисокі швидкості і біотрансформацію лікарських речовин, збільшується їхнє виведення в незміненому вигляді.

Стан інших ферментних систем метаболізму (крім окислювальних) у дітей менш вивчена. Реакції кон'югації з сульфатами і гліцином протікають так само, як у дорослих. В той же час активність глюкуронілтрансферази, алкогольдегідрогенази, естерази у новонароджених знижені. Виведення препаратів, у біотрансформації яких беруть участь перераховані ферменти, у новонародженого сповільнюється, а період їхнього напіввиведення збільшується. Подібні препарати можуть піддаватися дії інших ферментів, активність яких є вищою. Так, у 2-3-денних доношених дітей понижен кон'югація парацетамола з глюкуроновою кислотою, проте препарат активно кон'югується з сульфатами.

У дітей в перші роки життя порушена також глюкуронидизация салициламида, хлорамфеникола. Фенобарбітал може індукувати активність глюкуронилтрансферази у новонароджених.

Біотрансформація деяких лікарських речовин у новонароджених відрізняється від такої у дорослих. Так, реакція метилирования у плоду і новонародженого має важливе функціональне значення, тому теофилін не деметилюється як у дорослих, а метилюється у кофеїн.

**Виведення лікарських засобів**

Більшість лікарських речовин і/чи їх метаболітів виводяться нирками. Функція нирок у новонароджених знижена, тому виведення з сечею багатьох речовин відбувається менш інтенсивно, ніж у дорослих.

Нирковий кровотік з віком наростає в результаті збільшення хвилинного об'єму серця і зменшення загального периферичного судинного опору. Нирковий кровотік у новонароджених складає 5-6% від хвилинного об'єму серця, тоді як у дорослих він досягає 15-25%. При народженні нирковий кровотік дорівнює 12 мл/хв (0,72 л/год), а до 1-му року зростає до 140 мл/хв (8,4 л/год).

У тварин підвищення ниркового кровотоку супроводиться внутрішньонирковим його перерозподілом у бік кори. Клінічне значення перерозподілу ниркового кровотоку не ясне, але примушує передбачати, що найважливішими є зовнішні клубочки.

При народженні рівень клубочкової фільтрації прямо пропорційний гестаційному віку. Швидкість клубочкової фільтрації у всіх доношених новонароджених до моменту народження складає 2-4 мл/хв., у недоношенних-1 мл/хв. В перші 2-3 дня після народження вона підвищується відповідно до 8-20 мл/хв. і 2-3 мл/хв. Рівня дорослих клубочкова фільтрація досягає до 2,5-5 міс. Підвищення швидкості клубочкової фільтрації після народження обумовлено поряд причин: підвищенням хвилинного об'єму серця і АТ, зменшенням загального периферичного судинного опору, збільшенням площі поверхні, здібної до фільтрації, розмірів пор мембран.

Функція канальців нирок у новонароджених також знижена (малі розміри канальців і кількість функціонуючих клітин, низький кровотік у зовнішній частині коркової речовини, незрілість енергозабезпечуючих процесів). Канальцевий апарат дозріває пізніше клубочкового. Виведення парааміногіпурану, який секретується проксимальними канальцями протягом першого року життя, збільшується в 10 раз, досягаючи рівня дорослих до 8 мес. До лікарських засобів, які виводяться з організму шляхом канальцевої секреції, відносять аміноглікозиди, цефалоспорини, пеніцилін, дігоксин, фуросемід. Застосовувати їх потрібно особливо обережно за наявності порушення функції нирок.

**Фармакокинетіка лікарських препаратів окремих груп**

***Серцеві глікозиди***. Дігоксин широко використовується для лікування аритмій у дітей. Всмоктування, метаболізм і сцеплення його з білком у новонароджених мало відрізняються від таких у дорослих. В рідкій формі дігоксин всмоктується на 72%, що еквівалентно венному введенню. Швидкість, але не ступінь всмоктування дігоксина залежить від присутності їжі в шлунково-кишковому тракті. Інактівация дигоксина і його метаболитів, ймовірно, починається під дією кишкової флори, пригноблення якої може підвищити біодоступність дігоксина. В калі деяких новонароджених після 1 тижн життя виявляли високий вміст бактерій, метаболизуючих дігоксин. Проте редуковані метаболіти дігоксина не виявляли в сечі дітей у віці до 8 мес. Ці дані примушують передбачати, що кишечник новонароджених, починаючи з перших днів життя, заселяється бактеріями, здатними метаболізувати дігоксин. Процес біотрансформації препаратів йде поволі, тому у новонароджених, одержуючих антибактеріальну терапію, біодоступність дігоксина не змінюється.

Дігоксин швидко розподіляється по тканинах. Період його напіврозподілення коливається від 20 до 60 хв, а повний розподіл досягається через 4-6 год після прийому препарату. Препарат зв'язується альбуміном приблизно на 20%, причому однаковою мірою у дітей і дорослих.

Основний шлях виведення дігоксина у новонароджених - клубочкова фільтрація. У дітей кліренс дігоксина може виявитися вищим, ніж у дорослих. Пояснити це можна значним підвищенням ниркового кліренса у віці від 3 до 4 мес. Передбачають, що в розподілі дігоксина велику роль грає нирковий шлях виведення, проте в педіатрії немає даних для підтвердження цього припущення. Період напіввиведення дігоксина у недорозвинених новонароджених складає приблизно 57 год (коливання від 38 до 88), а у доношених - 37 год (коливання від 17 до 52). В сироватці новонароджених дітей, що не одержували серцеві глікозиди, як і їхній матері, виявляли дигоксинподібні імунореактивні речовини, наявність яких утрудняла визначення концентрації дігоксина. Такі речовини виявляють також у хворих з нирковою недостатністю, артеріальною гіпертонією, у вагітних жінок. Можлива наявність дігоксинподібних речовин в крові новонародженого, що примушує шукати нові більш специфічні методи визначення концентрації дігоксина, оскільки результати звичайних методів можуть виявитися завищеними.

Передозування серцевих глікозидів у новонароджених виявляється порушеннями ритму і змінами на ЕКГ, які включають передсердно-желудочкову блокаду, брадикардію.

Дігоксин може взаємодіяти з іншими лікарськими речовинами. Спіронолактон знижує нирковий кліренс і об'єм розподілу дігоксина у дорослих хворих, що може привести до інтоксикації дігоксином при застосуванні його в звичайних дозах. Проте у дітей не виявлено клінічно значущу взаємодію спіронолактона з дігоксином. Хинідин також знижує нирковий кліренс і об'єм розподілу дігоксина. Відзначено двократне підвищення концентрації дігоксина в сироватці крові у дітей, що одержували його разом з хінідином. При застосуванні двох препаратів потрібно знижувати дозу дігоксина на 50% і регулярно визначати його концентрацію в крові.

Індометацин звичайно використовується у новонароджених для консервативного закриття артеріального протоку. Цей препарат викликає підвищення концентрації дігоксина в крові на 50% у недорозвинених новонароджених. Отже, дозу дігоксина необхідно зменшити удвічі у таких пацієнтів.

***Метилксантини***. Теофілін у новонароджених використовується в основному для лікування апноэ, оскільки при метилировании препарату утворюється кофеїн. При прийомі натщесерце теофиллин швидко всмоктується і через 2 годдосягає максимальної концентрації в крові. Їда зменшує швидкість всмоктування, але не впливає на ступінь його. Максимальна концентрація теофиллина в крові у недорозвинених новонароджених при прийомі його натщесерце створюється через 1,7 ч, а при прийомі після їжі - через 4,7 ч, проте клінічна ефективність в обох випадках однакова. Цей факт має значення для визначення часу огорожі крові при терапевтичному моніторингу теофиллина, вживаної всередину.

Середній об'єм розподілу теофілина у дітей рівний 0,45 л/кг; у тижневих розвинених новонароджених він вищий - 0,69 л/кг, що пояснюється підвищеним вмістом позаклітинної рідини і зниженим скріпленням з білком.

Близько половини теофиліна у недорозвинених новонароджених виводиться з сечею в незмінному вигляді (у дорослих - лише 10%). Ниркоподібний клиренс вільного теофиліна залежить від клубочкової фільтрації, тому при підборі дози необхідно враховувати функцію нирок.

Період напіввиведення і загальний кліренс теофиліна у новонароджених складають 19,9-35,5 і 17,6-39 мл/кг год відповідно; у дітей у віці від 1 до 4 років 100 мл/кг год. У недорозвинених новонароджених фармакокінетика теофиліна не залежить від дози, тоді як така залежність виявляється у доношених новонароджених у віці до 1 місяця.

Теофіллін надає дію на ЦНС, серцево-судинну систему, шлунково-кишковий тракт, обмін речовин. Препарат викликає сонливість, збудження, тремор, гіперрефлексію, эпилептиформние припадки. Останні звичайно не спостерігаються, якщо сироваткова концентрація теофиллина не перевищує 15-20 мг/л. Побічні реакції теофиллина у новонароджених включають також синусовую тахікардію, пароксизмальную наджелудочковую тахікардію, блювоту, некротічний ентероколіт, підвищення рівня глюкози.

***Кофеїн***. Широко використовується для лікування апноэ у недорозвинених новонароджених. При прийомі через рот цитрат кофеїну (містить 50% кофеїну) повністю всмоктується, пік сироваткової концентрації наголошується через 0,5-2 ч. Об'єм розподілу кофеїну у недорозвинених новонароджених рівний 0,78 л/кг (від 0,47 до 1,01 л/кг).

У дорослих кофеїн деметилюється у 1,7-диметилксантин і 1,3-диметилксантин (теофилін); менше 2% його виводиться нирками в незміненому вигляді. У недорозвинених новонароджених кофеїн перетворюється в теофилін, при цьому сироваткова концентрація теофиліна досягає 10-15% від концентрації кофеїну. Проте близько 85% введеного препарату може виводитися з сечею в незміненому вигляді.

Період напіввиведення кофеїну у недорозвинених новонароджених складає 65-103 годин. Кліренс кофеїну - 8,9 мл/кг/год.

Переносимість кофеїну у більшості недорозвинених новонароджених добра. Побічні реакції звичайно не зустрічаються при концентрації його в крові нижче 50 мг/л. Симптоми інтоксикації включають збудження, тахипноэ, тремор кінцівок, опистотонус, тоникоклонічние судороги, мимовільні рухи щелеп і губ. При підвищенні сироваткової концентрації більше 100 мг/л розвиваються тахікардія і невелика глюкозурия. При швидкому внутрівенному введенні кофеїн викликає зниження ПЕКЛО, тому його потрібно вводити поволі - протягом 15-20 мін.

Вважають, що кофеїн запобігає апное у недорозвинених новонароджених при сироватковій концентрації 5-20 мг/л.

Щоденна підтримуюча доза кофеїну 2,5 мг/кг венно або всередину дозволяє підтримувати концентрацію препарату на необхідному рівні.

***Індометацин***. Індометацин застосовується переважно для фармакологічного закриття відкритого артеріального протоку. Ця дія пов'язана із здатністю індометацина пригнічувати циклооксигеназний колію і впливати на синтез простагландинов.

При застосуванні через рот індометацин всмоктується в невеликій кількості і його дія непередбачуваний; об'єм всмоктування коливається від 10 до 20% у новонароджених, одержуючих індометацин як перорально, так і венно. Проте ці відмінності можуть бути зумовлені нестабільністю індометацина в багатьох розчинах. Так, наприклад, спостерігається зростання всмоктування індометацина при розчиненні його у фосфатному буфері. На додаток до низького ступеня абсорбції індометацина при пероральному його застосуванні наголошується також низька швидкість всмоктування: пік концентрації досягається через 4 годпісля прийому препарату.

Індометацин у новонароджених зв'язується з білками на 98%. В терапевтичних дозах індометацин не витісняє білірубін з місць звязування з білком.

Об'єм розподілу для індометацина коливається від 0,262 до 0,35 л/кг у недорозвинених немовлят. Такий діапазон об'єму розподілу не може бути пояснений різним станом гидратації.

На жаль, дані про шляхи метаболізму і елімінації індометацина у новонароджених відсутні. У дорослих індометацин піддається О-деметилюванню і N-деацилюванню до неактивних метаболитів. Приблизно 60% дози у дорослого екскретується з сечею у вигляді вільних метаболитів або конюгованих з глюкуронидами, і 40% дози еліминується шляхом білиарної екскреції як продуктів печінкової біотрансформації. Тільки невеликий відсоток дози екскретується з сечею в незміненому вигляді. Незрілість цієї метаболічної колії у новонароджених є причиною низького кліренса індометацина, що виявляється у новонароджених в порівнянні з дорослими. Виходячи з цього положення, Т1/2 у новонароджених із значним пошкодженням печінки збільшується.

Ефективність використання індометацина для закриття артеріального протоку була продемонстрована в різних клініках. При вільних спостереженнях, з 149 немовлят, яким вводився індометацин, у 79% проток закрився через 48 год, порівнюючи з 28% (з 270 немовлят), у яких закриття протоку відбулося на тлі традиційній терапії. У 26% всіх лікованих немовлят відбулося повторне відкриття протоку, проте тільки у 8% лікованих дітей потребувало оперативного втручання. В контрольній групі (тільки традиційна терапія) 65% немовлят було прооперовано в порівнянні з 21% в групі лікованих індометацином (у 13% індометацин виявився спочатку неефективним і у 8% відбулося повторне відкриття артеріального протоку).

Ефективність лікування індометацином не залежала ані від маси при народженні, ані від гестаційного віку. Проте вона була значно вищою, якщо лікування починалося після 5-го дня життя. Автори не виявили відмінності сироваткової концентрації індометацина у немовлят з артеріальним протоком, що закрився, і у немовлят, у яких лікування індометацином виявилося неефективним.

Описують залежність ефективності терапії індометацином від його концентрації в сироватці крові. Виявлена взаємозалежність між закриттям протоку і площею кривої концентрації індометацина і незалежність від максимальної концентрації останнього в сироватці крові.

Побічні реакції. Ускладнення на введення індометацина у новонароджених включають патологію нирок і шлунково-кишкового тракту (перфорації кишечника і, можливе, некротічний ентероколіт, виразки) і кровотеча в результаті дисфункції тромбоцитів. На справжній момент представляється вірогідним, що між розвитком побічних реакцій на індометацин і його концентрацією в сироватці немає взаємозв'язку. Можливо, застосування індометацина приводить до збільшення кількості випадків розвитку ретинопатій у недорозвинених новонароджених. Описано зниження діурезу більш ніж на 50% у немовлят масою менше 1500 г, які лікувалися індометацином, і відзначено підвищення рівня сироваткового креатину більш ніж 15 мг/л. Виявлено зниження діурезу на 56%, клубочкової фільтрації на 27% і клиренса води на 66%. Фракційна екскреція натрія також знижувалася, проте за рахунок порушення клиренса вільної води концентрація натрія і осмомолярность знижувалися значно. Всі значення, включаючи рівень клубочковой фільтрації і концентрацію натрія, повертаються до норми через 1-2 тижн після відміни індометацина.

Більшість дослідників описують побічну дію індометацина на шлунково-кишковий тракт при ентеральному прийомі. Проте вичленувати випадки дійсно побічної дії достатньо важко, оскільки описувані важкі стани можуть бути супутніми, наприклад, некротичний ентероколіт.

Поки неясна дійсна частота кровотеч у дітей, що одержували індометацин.

***Фенітоїн***. Існують суперечні дані по всмоктуванню фенитоина при оральному застосуванні. При введенні новонародженим фенітоїна в дозі 5 мг/кг добу в крові підтримується концентрація 26 мг/л. Якнайкраще всмоктування спостерігається при прийомі суспензії, коли сироваткова концентрація фенітоїна дорівнюється 11 мг/л у немовлят у віці до 8 діб, якщо давати препарат через рот в дозі 8 мг/кг. Добу. Так, у фекаліях новонароджених виявляється менше 3% оральної дози фенітоїна або у вигляді незмінених ліків, або у вигляді його метаболитів. Крім того, подібний механізм і ступінь екскреції є характерною і для венного застосування фенітоїна. Ця модель екскреції аналогічна тій, яку описують у дорослих. Таким чином, ступінь абсорбції фенвтоїна при пероральному застосуванні залежить від лікарської форми, майже повне всмоктування спотерігається при застосуванні суспензії фенітоїна.

Фенітоїн зв'язується з білком на 74-90% у новонароджених (у дорослих на 90%). Фракція вільного фенітоїна в сироватці може бути в межах необхідного терапевтичного рівня, тоді як загальна концентрація фенітоїна в сироватці, яка звичайно визначається лабораторними методами, може бути розцінена як субтерапевтічна.

Фенітоїн розподіляється швидко і інтенсивно. Середній об'єм розподілу фенітоїна у новонароджених складає 0,73-1,2 л/кг в порівнянні з 0,6 л/кг у дорослих. Підвищення об'єму розподілу у немовлят зв'язано як із зниженим зціпленням з білками, так і із збільшеним вмістом загальної води в організмі. Фенітоїн швидко проникає в головний мозок, причому створює там концентрації в 1,3 разу перевищуючі концентрації в плазмі.

Фенітоїн у новонароджених піддається метаболізму монооксигеназним шляхом печінковим цитохромом Р-450 в обмеженому об'ємі. Основний метаболіт, виявляється в сечі дорослих і новонароджених, 3-гідроксифенітоїн. Більш ніж 90-95% цього неактивного метаболіта екскретується з сечею у вигляді конюгатів з глюкуронідами.

Істотні зміни, які зазнає кліренс фенітоїна у міру зростання дитини в поєднанні з різкими індивідуальними коливаннями Т1/2 і кліренса, створюють труднощі в дозуванні.

***Фенобарбітал***. Фенобарбітал, що приймається перорально, вбирається в тонкій кишці. Хоча дослідження біодоступності не проводилися у новонароджених, відносно зрозумілий процес абсорбації. Присутність їжі подовжує час всмоктування, але не впливає на ступінь останнього.

Розподіляється фенобарбітал у дітей швидко і у великому об'ємі, що обумовлено швидше за все його ліпофильними властивостями.

Період полураспределения фенобарбитала у немовлят складає приблизно 1,3 годпісля внутрівенного введення. Концентрація в тканинах мозку знаходиться в лінійній залежності від концентрації в сироватці: співвідношення концентрацій фенобарбитала в мозку і плазмі рівно 0,71±0,21, що приблизно однаково і у немовлят, і у дорослих. Співвідношення дещо підвищується з підвищенням гестациійного віку, але тут можливі варіанти. Описані однакові концентрації фенобарбитала в сірій і білій речовині мозку.

У немовлят у віці від 1 до 8 днів фенобарбитал зв'язується з білком на 10-30% (у дорослих - на 45-50%). Як результат у мозку новонародженого виявляють вищі концентрації вільного фенобарбитала в порівнянні з мозком дорослого. Співвідношення концентрацій загального фенобарбитала в тканинах мозку і в плазмі крові дорівнюється 0,67±0,2, тоді як співвідношення концентрацій вільної фракції фенобарбитала в тих же середовищах - 0,82±0,002, це показує, що основна маса вільного фенобарбитала у немовлят проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Фенобарбітал гідроксилюється мікросомальною системою Р-450 до неактивного метаболита гідроксифенобарбітала. У новонароджених і дорослих 16-17% дози екскретується в незміненому вигляді і 9-10% у вигляді гідроксиметаболіта. Проте істотні відмінності все ж таки є. Так, у дорослих з сечею екскретувалось 15% конюгованого з глюкуронідами метаболіта, а у новонароджених присутня недостатня здатність до гідроксилювання фенобарбітала. Екскреція з сечею незміненого фенобарбітала залежить від pH і може підвищуватися в лужній сечі, екскретованій новонародженими.

У новонароджених з асфіксією період напіввиведення може бути подовжений до 148±55 ч.

Сироваткова концентрація фенобарбітала, ефективна для лікування нападу, коливається в межах 15-40 мг/л. Звичайно сироваткова концентрація 12-30 мг/л достатня для запобігання нападу. Оскільки токсична дія фенобарбитала рідко виявляється при сироватковій концентрації нижчою за 30 мг/л, необхідно підтримувати сироваткову концентрацію на рівні 15-30 мг/л. Проте, якщо дози не дозволяють досягти ефекту, перед тим, як позмінювати препарат або ввести додаткові антиконвульсанти, необхідно дати таку дозу фенобарбитала, яка створює сироваткову концентрацію вище 30 мг/л. Ці рекомендації грунтуються на тому, що високі концентрації фенобарбитала можуть давати добрий терапевтичний ефект, не викликаючи токсичні явища. Такий варіант можливий при постійному мониторному контролі за сироватковою концентрацією, оскільки дози, що створюють сироваткові концентрації понад 40 мг/л, можуть викликати глибоку летаргію. Доза навантаження 20 мг/кг безпечна для новонароджених. Ураховуючи об'єм розподілу, рівний приблизно 1 л/кг, рівень сироваткової концентрації після розподілу досягає 20 мг/л. Оскільки акумуляція фенобарбитала може спостерігатися протягом першого тижня життя при підтримуючій дозі 5 мг/кг.добу, але ніколи не наголошується при підтримуючій дозі 2,5-4,0 мг/кг.добу, можна рекомендувати підтримуючу дозу 3-5 мг/кг.добу з першим прийомом через 12-24 год після дози навантаження, введення може здійснюватися венно або внутрішньом'язово.

***Аміноглікозіди***. Аміноглікозіди є високополярними молекулами, які погано всмоктуються після орального застосування. Вони швидко всмоктуються при внутрішньом'язовому введенні, проте повторні введення можуть навести до рубцювання тканин і нестійкого всмоктування.

Аміноглікозіди розподіляються в основному в позаклітинній рідині. Як обговорювалося вище, об'єм позаклітинної рідини зменшується від 65% маси тіла на ранніх стадіях гестації до 44% маси тіла на 40-й тиждень гестації. У новонароджених до 32 тижн гестациійного віку, народжених з низькою масою, об'єм розподілу гентаміцина дорівнює 0,5 л/кг. Аміноглікозіди в невеликому відсотку зв'язуються з білком і не створюють ефективних концентрацій в спинномозковій рідині.

Аміноглікозіди елімінуються з організму шляхом клубочкової фільтрації. Гломерулярна фільтрація залишається відносно постійною на низькому рівні до 34 тижн гестації відповідно до закінчення формування гломерул. Підвищення клубочкової фільтрації після народження більше залежить від постконцептуального, ніж постнатального віку. Є кореляція між нирковим кліренсом гентаміцина і гестаційним віком, хоча є відомості про наявність більш чіткої лінійної залежності між постконцептуальним віком і нирковим кліренсом гентаміцина.

Період напіввиведення аміногликозидів змінюється обернено пропорційно до ниркового кліренсу, гестациійного і постконцептуального віку. Період напіввиведення гентаміцина рівний 8,9 год при постконцептуальному віці 30 тижн і менше, 6,6 год при постконцептуальному віці 30-37 тижн і 5,1 год при віці 37 тижн і більше.

Встановлено два найвідоміші ускладнення від застосування аміногликозидів- ототоксичність і пошкодження функції проксимальних ниркоподібних канальцев. Ототоксичність може виявлятися в поразці чутливого нерва або у вигляді вестибулярних розладів. Неоміцин, стрептоміцин і канаміцин частіше ушкоджують чутливий нерв, тоді як гентамицин і тобраміцин викликають вестибулярні дисфункції. Вичленувати випадки ототоксичності аміногликозидів у немовлят дуже складно, оскільки звичайно є цілий ряд причин, таких як асфіксія у пологах, гипербилирубинемія, конкурентне використання інших ототоксичних агентів, як фуросемід. Більше того, остаточно не вирішено питання, з чим більше пов'язана потенційна ототоксичність аміноглікозидів: з максимальними концентраціями в сироватці або із загальною площею під кривою концентрації в плазмі. Скороминущі протеїнурія та циліндрурія можуть наставати при тривалому застосуванні аміноглікозидів, це є найімовірніше результатом пошкодження проксимальних канальців.

Дослідження у дорослих показали, що нефротоксичність аміноглікозидів пов'язана з постійною сироватковою концентрацією понад 2 мг/л, підтримуваною протягом довгого часу. Нефротоксичність гентаміцина неоднакова у немовлят і не має прямої залежності від перевищення концентрації понад 2 мг/л. Максимальної сироваткової концентрації від 4 до 10 мг/л достатньо для лікування більшості грамнегативних кишкових бактерійних інфекцій. Був проведений аналіз між сироватковою концентрацією гентаміцина і інтервалами між введеннями у недорозвинених немовлят. Діти з постконцептуальним віком 30,5±0,6 тижн одержували 2,4 мг/кг через кожні 12 год, тоді як інша група немовлят з постконцептуальним віком 29,2±0,7 тижн одержували 2,4 мг/кг через кожні 18 год. При цьому максимальні сироваткові концентрації були аналогічні (8,04 і 9,1 відповідно), проте постійна концентрація препарату в крові відрізнялася істотно у немовлят, що народилися з масою понад 1000 г(2,92 і 2,08 мг/л). Постійна ж концентрація у немовлят з масою менше 1000 г складала 3,3 мг/л. Ці дані примушують передбачати, що інтервал в 18 год також дуже малий для новонароджених з масою при народженні нижче 1000 г (гестациійний вік менше 28-30 тижн).

***Фуросемід***. Фуросемід у новонароджених зв'язується з білками на 97% і конкурує з білірубином за точки скріплення з альбуміном. По ступеню витіснення білірубина із зв'язку з альбуміном фуросемід дорівнюється або перевершує сульфафуразол (сульфизоксазол). Проте в клініці ніколи не застосовують такі дози фуросеміда.

Об'єм розподілу фуросеміда у новонароджених коливається в широких межах і складає 0,2 л/кг для недорозвинених новонароджених (постконцептуальний вік 32 тижн) і 0,52 л/кг для доношених новонароджених (постконцептуальний вік 39 тижн).

Хоча основна частина ухваленого фуросеміда виводиться з сечею в незміненому вигляді, частина його метаболизується до кислих метаболитів (2-аміно-4-хлоро-5-сульфамоїлантранілова кислота) або конюгуються з глюкуронідами. Протягом 24 год 84,4% введеної венно разової дози фуросеміда виводиться з сечею. У відсотковому співвідношенні на незмінений фуросемід доводиться 55,4%, на конюгат з глюкуронідами - 23,3% і на кислий метаболіт - 21,2%.

Фуросемід фільтрується і активно секретується проксимальними канальцями шляхом парааміногіпурової кислоти. Доказом канальцевої секреції може служити отримане у дорослих зменшення плазмового кліренса і екскреції з сечею після конкурентного надання пробенецида.

Період напівелімінації фуросеміда у доношених і недорозвинених новонароджених подовжений в порівнянні з старшими дітьми і дорослими.

Період напіввиведення фуросеміда значно подовжений у новонароджених, що зв'язано, передусім, з незрілістю функцій нтрок, і, якщо повторні дози будуть вводитися через короткий інтервал часу, ліки можуть накопичуватися.

Основна побічна дія фуросеміда в порушенні електролітної і рідинної рівноваги і втраті слуху. Втрата слуху звичайно скороминуща, але може потенціюватися одночасним прийомом інших ототоксичних препаратів. У дорослих оборотна втрата слуху звичайно пов'язана як з дозою фуросеміда, так і із швидкістю венної инфузії. Інші побічні ефекти можуть полягати в придушенні кісткового мозку, дисфункції печінки, інтерстиціальному гепатиті, панкреатиті і появі висипань на шкірі. Нефрокальциноз, повторний гіперпаратиреоїдизм і захворювання кісток пов'язані з гіперкальциурічним ефектом фуросеміда і були чітко виявлені у недорозвинених немовлят, що одержували фуросемід протягом довгого часу. Описані ниркові кальцифікати у недорозвинених новонароджених, протягом довгого часу одержуючих фуросемід в дозі 2 мг/кг день (як мінімум протягом 12 днів). Ці немовлята виділяли в день 15-30 мг/кг кальція в порівнянні з новонародженими, не лікованими діуретиками, які виділяли 0,6-3,7 мг/кг. добу. Описано, що хлортіазид ефективний для запобігання нефролітіаза, що викликається гіперкальциурією, якщо хлортіазид даний на додаток до фуросеміду. Хлортіазид зменшує ниркову екскрецію кальція шляхом посилення його реабсорбції. Первинна доза гіпотіазида для запобігання або лікування нефролітіаза для венного введення 5-10 мг/кг один раз в день або через 12 год. Проте може знадобитися доза 20 мг/кг для отримання достатнього зниження екскреції кальція. Для орального застосування хлортіазида звичайно рекомендують дозу 20-40 мг/кг один раз в день або через 12 год.

Екскреція кальція з сечею або співвідношення в сечі кальція з креатиніном, або обидва цих показника повинні контролюватися для управління терапії тіазидами. Нормальна екскреція кальція у пацієнтів, не одержуючих діуретічної терапії, повинна бути нижче 4-6 мг/кг.добу і нормальне співвідношення кальція і креатиніна в сечі нижче 0,2.

Фуросемід за рахунок його стимуляції простагландинів Е2 може потенціювати відкриття артеріальної протоки, оскільки простагландини Е2 є вазодилататорами для артеріальної протоки. Було виявлено підвищення частоти відкриття артеріальної протоки у недорозвинених новонароджених, одержуючих фуросемід з приводу респіраторного дистрес-синдрома, в порівнянні з недорозвиненими новонародженими, одержуючими хлортіазид, діуретик, не стимулюючий синтез простагландинів. Екскреція з сечею фуросеміда влаштовується від 1 до 5 днів в групі немовлят, одержуючих фуросемід.

Терапію фуросемідом можна починати з 2 мг/кг орально або 1 мг/кг венно. Максимальна разова доза не повинна перевищувати 6 мг/кг венно або 12 мг/кг орально. Повністю доношеним немовлятам можна повторювати дозу кожні 6-8 год, але недорозвиненим немовлятам фуросемід не можна вводити частіше ніж через 12 год, це обумовлено подовженням у них періоду напіввиведення. Вияв діуретічного ефекту є через 30 хв після венного введення, максимальний ефект виявляється між 1 і 2 год після введення. Після орального застосування початок ефекту і максимальний ефект більш відстрочений за часом.

**Фармакодинаміка лікарських засобів** Механізм дії деяких лікарських речовин у новонароджених (у тому числі у недорозвинених) і дітей перших років життя має певні особливості. У дітей старших за 3-5 років фармакодинаміка більшості препаратів не відрізняється від такої у дорослих. Відмінності у фармакодинаміці пов'язані з повільним дозріванням рецепторних систем у дітей в ранній період життя. Прикладом може служити виражена гіперкатехоламінемія, розвивається у новонароджених і не приводить до несприятливих наслідків, що можна пояснити недорозвиненістю β-адренорецепторів, блокадою їх аденозином або реакцією на простагландини. У дітей, страждаючих бронхіальною астмою, відзначена менша ефективність β-адреномиметічних засобів, ніж у дорослих хворих.

Відомо, що деякі антагоністи кальція, які широко використовуються у дорослих для купірування пароксизмальної тахікардії, у новонароджених можуть викликати важкі побічні реакції (шок, артеріальна гіпотонія, асистолія).

Допамін мало впливає на скоротливу функцію лівого шлуночка і АТ у новонароджених, але може надати парадоксальну дію.

В даний час необхідне проведення ретельно організованого дослідження фармакодинаміки різних лікарських засобів у дітей. З цією метою потрібно передусім використовувати неінвазивні методи - ехокардіографію, пневмотахографию і т.д.

**ПОХИЛИЙ ВІК**

У людей похилого і старечого віку змінюється реакція організму на лікарські засоби в результаті фізіологічного старіння органів і тканин і наявності різних сочетанних захворювань. З віком збільшується частота побічних реакцій на лікарські речовини. Цей факт особливо важливий, оскільки близько половини споживаних лікарських препаратів доводиться саме на людей старших вікових груп.

У людей похилого віку змінюється секреторна і моторна функція шлунково-кишкового тракту, що приводить до підвищення рН в шлунку, уповільнення швидкості його спорожнення, активної абсорбції. В результаті знижується біодоступність багатьох лікарських речовин (наприклад, дігоксина). Зменшення вмісту в крові альбуміну супроводиться порушенням скріплення лікарських препаратів. Особливе значення має зниження швидкості біотрансформації речовин в печінці в результаті зменшення активності ферментів. Слідством цього є уповільнення метаболізму ряду лікарських препаратів, що підвищує ризик ускладнень фармакотерапии. Змінюється також виведення лікарських речовин унаслідок зменшення ниркоподібного кровотоку (атеросклероз і артеріолосклероз), маси нирок і числа функціонуючих клубочків. До 65 років їх число знижується на 30%. Крім того, сповільнюється канальцева екскреція. Зниження маси тіла за рахунок м'язової тканини і підшкірно-жирової клітковини приводить до зміни об'єму розподілу лікарських препаратів. Мабуть, може порушуватися і функція рецепторного апарату, проте особливості фармакодинаміки лікарських засобів у похилих людей мало вивчені.

Найбільш часто в старшій віковій групі використовують препарати, що надають дію на серцево-судинну систему, зокрема серцеві глікозиди. Ознаки їхнє передозувала виявляють принаймні в 1/3 випадків. Це пов'язано із зменшенням об'єму розподілу і загального (у тому числі і ниркового) кліренса препаратів, підвищенням чутливості хворих до дігоксину. Можливість швидкого розвитку передозувала потрібно ураховувати при призначенні серцевих глікозидів похилим людям, особливо при зниженні функції нирок. За даними ВООЗ, для лікування людей похилого і старечого віку краще використовувати дігоксин, об'єм розподілу і період напіввиведення якого не міняються при порушенні функції нирок.

В даний час немає переконливих доказів сприятливого впливу препаратів метаболічної дії при так званому “старінні серця”.

Украй обережно потрібно застосовувати гипотензивние засоби, оскільки різке зниження АТ у похилих людей може бути причиною порушень кровотоку в склерозированних судинах життєво важливих органів. При тривалому перебігу артеріальної гіпертонії недоцільно у всіх випадках прагнути повної нормалізації АТ. Вимагає подальшого вивчення питання про лікування легкої і помірної артеріальної гіпертонії, ризик наслідків якої в похилому віці, мабуть, не перевищує ризик лікарських ускладнень.

Всмоктування пропранолола у людей похилого віку знижується, хоча біодоступність його залишається достатньо високою за рахунок падіння інтенсивності метаболізму і кліренса. Виявлено також зменшення кліренса новокаїнаміда, що пов'язано з порушенням функції нирок. Чутливість до діуретиків у похилих людей підвищена, тому може швидко розвинутися гипокаліємія.

Відомості про фармакокінетику еуфілина у похилих людей суперечливі. Виявлено уповільнення виведення його при збільшенні концентрації в крові, хоча подібна залежність в похилому віці відсутня. Потрібно дотримувати обережність при призначенні великих доз препарату і по можливості визначати його концентрацію в крові для уникненя побічних явищ.

Підстав для тривалого застосування гіполіпідемічних засобів у людей похилого і старечого віку немає, оскільки ефективність подібних препаратів при профілактиці коронарного атеросклерозу продемонстрована лише у хворих середнього віку.

Застосовувати антикоагулянти і антиагреганти для попередження коронарного і церебрального тромбозу потрібно лише під ретельним контролем, оскільки в похилому і старечому віці змінюються фармакокінетика і фармакодинаміка цих препаратів. Так, варфарин набагато сильніше гальмує синтез вітамін K-залежних чинників згортання крові у похилих людей, тому дози непрямих антикоагулянтів необхідно зменшувати в 1,5-2 рази. Є дані про сповільнене виведення ацетилсаліцилової кислоти і фенилбутазона у людей похилого і старечого віку.

Широке використання в гериатрічній практиці препаратів, поліпшуючих мікроциркуляцію і церебральний кровотік, вряд чи виправдано, оскільки вони не запобігають розвитку старечого недоумства.

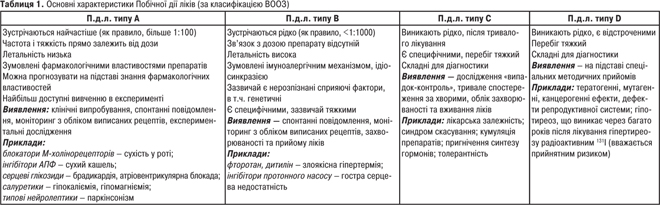
У похилих людей міняється фармакокінетика антибіотиків. Напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини набагато повільніше виводяться з організму, при цьому концентрація їх в крові виявляється підвищеноюй. Ці зміни, мабуть, пов'язані із зниженням функції нирок. Встановлено пряму залежність між концентрацією в крові деяких антибіотиків (дибекаїн, тобраміцин, нетилміцин, доксациклін, ампіцилін), їхнім розподілом і виведенням і функцією нирок у людей похилого і старечого віку. Дози таких препаратів необхідно зменшити при низькій клубочковій фільтрації.

В старості нерідко розвиваються порушення психіки і сну, для корекції яких використовують психотропні засоби, зокрема бензодіазепіни. Останні викликають побічні реакції у похилих людей в 40% випадків, якщо не ураховуються вікові особливості хворого. Деякі автори рекомендують зменшувати удвічі дозу бензодіазепинів для людей похилого і старечого віку. Фармакокинетіка бензодіазепинів, які зв'язуються з глюкуроновою кислотою (оксазепам, нітразепам, лоразепам, темазепам), у старих не відрізняється від такої у молодших людей. В той же час виведення хлордіазоксида, діазепама в похилому віці сповільнюється в результаті пригноблення окислювального метилювання.

З трициклічних антидепресантів тільки виведення іміпраміну і дезипраміну порушується у людей похилого віку.

Поширено думку, що організму старих людей властивий дефіцит різних вітамінів і мінералів. Проте в даний час немає даних, що переконливо свідчили про необхідність призначення вітамінів похилим людям, хоча й існує цілий ряд спеціально створених для них препаратів. Подібні препарати містять вітаміни і інші речовини з розрахунку добової потреби дорослої здорової людини. В даний час чітко доведена необхідність призначення заліза і кальцію людям похилого і старечого віку.

Згідно з міжнародною класифікацією, Пдл підрозділяється на реакції типу А, В, С і D. За механізмом виникнення вона може бути *неалергічного* і *алергічного походження*. Пдл неалергічного походження переважно включена до групи А, зустрічається найчастіше (до 75% всіх випадків). Вона зумовлена фармакологічними властивостями ЛП, є передбачуваною, залежить від дози препарату (прямо пропорційно), може вивчатися експериментальним шляхом. Подібні види побічних ефектів найбільш типові для ЛП невибіркової дії, а підвищення селективності сприяє зменшенню Пдл. Напр., блокатори β1,2-адренорецепторів — пропранолол, окспренолол, піндолол та ін. при використанні з гіпотензивною, антиангінальною, протиаритмічною метою (для цих ефектів необхідна блокада β1-адренорецепторів у міокарді) часто викликають підвищення тонусу та секреції бронхів, що зумовлено блокадою β2-адренорецепторів. Кардіоселективні препарати: ацебутолол, небіволол, бісопролол та ін. — зазвичай позбавлені цієї Пдл. Індометацин, ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗЗ — невибіркові ЦОГ 1-го і 2-го типів пригнічують синтез цитопротекторних простагландинів у шлунку, тому часто викликають гастропатію (подразнення слизової оболонки). На відміну від них, селективні та специфічні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід, мелоксикам, целекоксиб та ін.) спричиняють гастропатію значно рідше. Діазепам — транквілізатор, що стимулює ГАМК-ергічні процеси завдяки активації бензодіазепінових рецепторів, може стати причиною небажаної сонливості та міорелаксації при лікуванні тривожних розладів, але анксіоселективний препарат афобазол позбавлений цього виду Пдл*.* Лікарську залежність здатні викликати ЛП, що спричиняють ейфорію або галюцинації — кетамін та ін. До нечастих виявів Пдл неалергічної природи належить *ідіосинкразія*, тобто природжена підвищена чутливість до ліків. Напр., у осіб з генетичним дефектом (низькою активністю) ферменту холінестерази в крові деполяризуючий міорелаксант дитилін може викликати дуже тривале — до декількох годин — розслаблення скелетних м’язів з порушенням дихання. Причини та механізми ідіосинкразії вивчає *фармакогенетика*.

[](http://www.pharmencyclopedia.com.ua/wp/wp-content/uploads/2010/09/25232.jpg)

До Пдл належать небезпечні ефекти, що виникають при застосуванні ЛЗ у вагітних у зв’язку з проникненням лікарських речовин та/або їхніх метаболітів із судинного русла матері в зародок або внутрішньоутробний плід. Це ембріотоксична, тератогенна та фетотоксична дія. *Ембріотоксична дія* є ушкодженням зиготи чи зародка, що знаходиться в просвіті маткової труби або порожнини матки, тобто до імплантації — в перші 3 тиж після запліднення. Ушкодження і навіть загибель зародка можуть викликати, зокрема, естрогенні, гестагенні гормональні препарати, дезоксикортикостерону ацетат, соматотропний гормон, саліцилати, барбітурати, сульфаніламіди, цитостатики і ряд інших ксенобіотиків, напр. нікотин.

*Тератогенна дія* (від лат. *teras* — виродок) — виникнення вад розвитку внутрішніх органів, ЦНС, кінцівок у зародка, тобто потворності. Небезпека тератогенної дії ліків стала очевидною в кінці 50-х рр. ХХ ст. після того, як в Західній Європі у жінок, що вживали седативний і снодійний препарат талідомід, народилося близько 7 тис. дітей з вадами розвитку кінцівок (унаслідок порушення синтезу колагену в кістковій тканині), ШКТ, гемангіомами на обличчі та ін. Частіше тератогенна дія розвивається в І триместр, особливо від початку 4-го до кінця 8-го тижня вагітності, тобто в період закладки органів. Конкретний вид вади залежить від терміну вагітності — від того, які саме органи закладаються та інтенсивно формуються під час застосування ліків. Вірогідність його розвитку визначається не тільки препаратом, що застосовується, але й віком вагітної (ризик підвищується у віці ≤17 або ≥ 35 років, коли частіше зустрічається пренатальне ушкодження яйцеклітин), станом здоров’я жінки (особливо захворювання органів, які елімінують ліки та їхні метаболіти — печінки, нирок, а також серцево-судинної та ендокринної системи), генетичними особливостями батьків і внутрішньоутробного плоду, дозою препарату, тривалістю його застосування. Серед причин вроджених вад розвитку до 25% становлять генетичні порушення, близько 10% — інфекції (корова краснуха, грип та ін.), опромінювання, травми. Приблизно у 65% випадків причини залишаються нез’ясованими, і значна їх частина пояснюється дією ліків або ксенобіотиків. За ступенем небезпеки тератогенної дії ліки поділяють на 3 групи (табл. 2). Важливо, що тератогенна дія може виникати не тільки внаслідок трансплацентарного надходження ліків (ксенобіотиків) в організм плоду, але й внаслідок їх дії на організм батька напередодні зачаття, що може викликати генетичні аномалії сперматозоїдів, порушення їхньої життєздатності, рухливості. Потрапляючи з сім’яною рідиною в статеві шляхи жінки, лікарська речовина може діяти локально, порушуючи ранні етапи вагітності.

*Фетотоксична дія* (від лат. *foetus* — плід) — це несприятливий вплив ліків на стан внутрішньоутробного плоду (частіше — в останні тижні вагітності) та новонародженого. Так, β2-адреноміметики (партусистен), вживані з метою зниження скоротливої активності матки, провокують гіперглікемію плоду та як наслідок — стимуляцію секреції інсуліну, який повільно виводиться з організму внутрішньоутробної й новонародженої дитини, сприяє гіпоглікемії в неонатальний період. Ці препарати можуть викликати також метаболічний ацидоз, гіпербілірубінемію, гіпокальціємію, непрохідність кишечнику. Сульфат магнію, що теж застосовують з токолітичною метою, внаслідок пригнічення ЦНС плоду здатний викликати м’язову слабкість, порушення дихання й смоктання у новонародженого.

Аміноглікозидні антибіотики (стрептоміцин, гентаміцин та ін.) уражують внутрішнє вухо, що може порушити слух аж до глухоти. Індометацин та інші НПЗЗ, що гальмують синтез простагландинів, сприяють передчасному закриттю артеріальної протоки; це порушує кровообіг і стає причиною серцевої недостатності та навіть загибелі плоду, а після народження провокує у дитини легеневу гіпертензію. Крім того, препарати цієї групи знижуючи сечоутворення у внутрішньоутробного плоду, зменшують кількість амніотичної рідини, що гальмує рухову активність і затримує розвиток дитини, а також легко викликають кровотечу у плода і новонародженого. При використанні ЛП матерями, що годують грудьми, можливі виявлення Пдл у дитини, в організм якої препарат потрапляє з материнським молоком. Зокрема, антикоагулянти в таких випадках можуть викликати кровотечу, сульфаніламіди — гемоліз.

Одним з видів Пдл є мутагенна дія, тобто здатність викликати зміни спадкової інформації — мутації — в статевих і соматичних клітинах. Дослідження мутагенності нових АФІ і допоміжних речовин проводиться на етапі доклінічного вивчення безпеки їх застосування з використанням комплексу методів на різних тест-об’єктах. Зокрема, здійснюється облік хромосомних аберацій або мікроядер у клітинах кісткового мозку ссавців і облік генних мутацій у мікроорганізмів або дрозофіл, а перед другою фазою клінічних випробувань — вивчення здатності ЛП індукувати мутації в зародкових клітинах мишей (домінантний летальний тест). У разі отримання неоднозначних результатів в окремих тестах досліджується рівень хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові хворих, що одержували препарат.

Тестуванню на мутагенну активність піддаються оригінальні ЛП, створені хімічними, біотехнологічними, генно-інженерними та іншими способами, зокрема з сировини природного походження. Нові фіксовані комбінації лікарських речовин при структурній схожості компонентів з відомими мутагенами, канцерогенами або їх метаболітами також потребують випробування на мутагенність. Висновок про наявність мутагенних властивостей у досліджуваного ЛП роблять у разі, якщо мутагенний ефект зареєстровано хоча б в одному тесті.

До небезпечних проявів Пдл належить також канцерогенна дія (від лат. Cancer — рак), тобто здатність викликати злоякісні пухлини. Вона тісно пов’язана з мутагенними властивостями ліків. Клінічні випробування і впровадження у виробництво нових ЛП і допоміжних речовин здійснюються за наявності результатів оцінки його потенційних канцерогенних властивостей. Обов’язковому експериментальному тестуванню на канцерогенність піддаються новостворювані ЛП, призначені для застосування як лікувально-профілактичні, косметичні, репелентні, контрацептивні, для застосування тривалими повторними курсами, в дитячій практиці, у період вагітності і годування грудьми, для безрецептурного відпуску. Дослідження на канцерогенність дуже важливе за наявності у препаратів цитостатичних, гормоноподібних властивостей, здатності стимулювати проліферацію клітин. Крім того, такі дослідження необхідні за наявності клініко-епідеміологічних даних про канцерогенний ризик при використанні в лікувальній практиці їх аналогів, у разі мутагенних властивостей або здатності до ковалентного приєднування до ДНК.

[](http://www.pharmencyclopedia.com.ua/wp/wp-content/uploads/2010/09/2232.jpg)

П.д.л. може бути *первинною* і *вторинною*. Первинна є прямим наслідком впливу препарату на певну мішень (нудота, біль в епігастрії та інші прояви диспепсії при подразненні слизової оболонки шлунка). Вторинна Пдл виникає непрямим шляхом (напр. гіповітаміноз при антибіотикотерапії внаслідок пригнічення кишкової мікрофлори, що синтезує вітаміни). Пдл алергічної природи виявляється у вигляді сенсибілізації організму завдяки антигенним властивостям ЛП та/або їх метаболітів, комплексів лікарських речовин з білками крові, компонентами клітинних мембран та ін. з подальшим розвитком алергічних реакцій. До числа найбільш алергонебезпечних ліків належать, зокрема, антибіотики, кровозамінні препарати, вітаміни. Алергічні прояви Пдл є дозонезалежними: їх тяжкість не завжди корелює з дозою препарату, і навіть невисока доза може стати такою, що викликає дуже тяжку реакцію аж до анафілактичного шоку. Алергічні реакції І типу (кропив’янка, судинний набряк, риніт, бронхоспазм, анафілактичний шок) досить часто викликають пеніциліни, сульфаніламіди; ІІ типу — метамізол, або анальгін (агранулоцитоз), метилдопа (гемоліз), хінідин (тромбоцитопенія); ІІІ типу (так звана сироваткова хвороба — кропив’янка, біль у суглобах, лімфаденопатія, лихоманка) — пеніциліни, сульфаніламіди, йодиди; IV типу (контактний дерматит) — різні ліки при місцевому застосуванні. Можлива перехресна алергія, коли в сенсибілізований організм уводиться речовина, хімічно близька до тієї, що викликала сенсибілізацію, і тому здатна взаємодіяти з імуноглобулінами, індукуючи алергічну реакцію. Перехресні алергічні реакції викликають, зокрема, β-лактамні антибіотики (різні представники пеніцилінів, пеніциліни з цефалоспоринами), сульфаніламіди, похідні сульфонілсечовини. Для профілактики алергічних виявів Пдл необхідний ретельний збір алергологічного анамнезу, проведення спеціальних проб. За клінічними проявами до алергічних реакцій близькі псевдоалергічні, які реалізуються у вигляді шкірного свербіння, кропив’янки і виникають при прийомі ліків, що володіють властивостями лібераторів гістаміну або активаторів системи комплементу. Прикладами є морфін, тубокурарин, йодовмістні рентгеноконтрастні препарати, ампіцилін, ванкоміцин. Особливість механізму псевдоалергічних реакцій полягає в тому, що вивільнення гістаміну з тучних клітин зумовлене не сенсибілізацією та участю імуноглобулінів, як при алергії, а активацією системи комплементу або безпосереднім вивільненням медіаторів гіперчутливості негайного типу за рахунок біохімічних реакцій. Не потребуючи сенсибілізації, псевдоалергічні реакції виникають вже при першому введенні ЛП, що володіє відповідними властивостями. Псевдоалергічні реакції на ампіцилін особливо вірогідні у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз або цитомегаловірусну інфекцію, проявляються плямистим (рідше папульозним) висипом на внутрішній поверхні кінцівок, який зазвичай зникає самостійно протягом декількох днів, незважаючи на подальше застосування препарату. Клінічно відрізнити псевдоалергічні реакції від алергічних дуже важко. При їх появі доцільно припинити застосування ліків та використати антигістамінні препарати. Головну та Пдл необхідно розглядати в контексті тієї патології, для лікування якої призначені ЛП. Напр., головна дія атропіну, що застосовується при синусовій брадикардії, полягає в прискоренні серцевого ритму, а Пдл може виявлятися у вигляді непотрібного в даному випадку пригнічення шлункової секреції. Але у хворого на гастрит з підвищеною секреторною функцією головним стає антисекреторний ефект, а тахікардія — побічним. Причини та чинники виникнення Пдл можуть бути пов’язані з віком (у дітей до 1 року і в похилому віці ризик зазвичай підвищується), статтю (у жінок відмічають частіше), генетичними особливостями пацієнта. Серед чинників, що сприяють проявам Пдл, необхідно відзначити стан здоров’я. Зокрема, у хворих на бронхіальну астму висока реактивність бронхів провокує легке виявлення відомого побічного ефекту блокаторів β-адренорецепторів — бронхоспазму. При подагрі гідрохлоротіазид і фуросемід значно частіше викликають підвищення рівня сечової кислоти в крові, ніж за відсутності цієї фонової патології. Дуже велике значення має стан органів елімінації ксенобіотиків, насамперед, печінки та нирок. При недостатності їх функції значна кількість ліків протипоказана або потребує особливого режиму дозування. Пдл може посилюватися при їх використанні на тлі шкідливих звичок — куріння або вживання алкоголю. Зокрема, пероральні контрацептиви несумісні з курінням унаслідок підвищеного ризику тромбозу судин головного мозку і серця. Алкоголь різко підсилює пригнічення ЦНС клофеліном, нейролептиками, бензодіазепіновими транквілізаторами, барбітуратами та іншими депримуючими препаратами, збільшує гепатотоксичність парацетамолу.

Має значення також *їжа*. Вона може впливати на фармакокінетику або на фармакодинаміку багатьох ЛП і таким чином провокувати Пдл. Так, грейпфрут або його сік сприяє порушенню метаболізму астемізолу, ніфедипіну, циклоспорину та інших ЛП, тому значно збільшує вірогідність Пдл з боку серцевого ритму. Низьке споживання кухонної солі уповільнює виведення бромідів, що створює умови для прояву їх Пдл. Їжа та напої, багаті на тирамін (сир, копчене м’ясо чи риба, банани, пиво та ін.), сприяють значному підвищенню концентрації моноамінів у головному мозку під час дії антидепресантів групи інгібіторів МАО, тому можливий «сирний синдром» — гіпертонічний криз, судоми. Прикладів небезпечного поєднання ліків та їжі багато*.* Відомі приклади виявлення Пдл, коли пацієнт після застосування певного препарату переходить на вживання іншого, що містить ту саму активну речовину в однаковій дозі, але випускається іншим виробником — так звані багатоджерельні ЛП. Найчастіше це спостерігається при лікуванні протиепілептичними препаратами, блокаторами β-адренорецепторів, блокаторами кальцієвих каналів. Причини прояву Пдл у подібних випадках можуть бути пов’язані з різницею біодоступності та інших фармакокінетичних параметрів, якістю субстанції, ефектами допоміжних речовин. Вірогідність Пдл збільшується при тривалому лікуванні: тривале використання антибіотиків значно підвищує ризик дисбіозу та інших побічних ефектів, НПЗЗ при захворюваннях суглобів, гіпоглікемічні препарати при цукровому діабеті та ін. При туберкульозі велике значення має гепатотоксичність більшості препаратів, що застосовуються в комбінації протягом кількох місяців (особливо піразинамід, ізоніазид, рифампіцин); при розвитку гепатиту прийом протитуберкульозних ЛП треба припинити, що інколи загрожує смертю тяжкохворого і потребує призначення найменш гепатотоксичних стрептоміцину та етамбутолу.

Чинником розвитку Пдл може бути *шлях і швидкість введення ЛП,* зокрема, у випадках швидкого створення високої концентрації ЛЗ в крові — при в/в введенні, коли біодоступність становить 100%. Завдяки здатності вивільняти гістамін при швидкому в/в введенні глікопептидний антибіотик ванкоміцин викликає небезпечний синдром «червоної людини» — почервоніння обличчя та верхньої половини тіла зі зниженням АТ, тахікардією, болем за грудниною, тому його інфузію треба робити повільно крапельно — протягом щонайменше 60 хв. Побічні ефекти можуть виникати і посилюватися при невдалому поєднанні ліків у разі їх несумісності. В організмі вона реалізується завдяки фармакокінетичній або фармакодинамічній взаємодії. Напр. надмірна брадикардія, порушення провідності серця, зниження його скоротливості можливі при одночасному застосуванні блокатора кальцієвих каналів верапамілу та блокаторів β-адренорецепторів (усі вони пригнічують роботу серця та його провідну систему), особливо при парентеральному введенні. В цьому разі побічні ефекти взаємно посилюються, потенціюються. У разі поєднання блокаторів β-адренорецепторів і дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів, таких як ніфедипін, амлодипін, лацидипін та ін., що більше впливають на судини й менше — на серце, ризик цих проявів П.д.л. практично відсутній. Силденафіл (віагра) особливо легко викликає серцево-судинні ускладнення (колапс, серцева недостатність) при поєднанні з нітратами, оскільки обидва препарати підвищують рівень NO в організмі, тому їх сумісне застосування загрожує потенціюванням нітроксидергічних ефектів. Комбінація протигрибкових препаратів з групи азолів (кетоконазол, ітраконазол та ін.) і протиалергічних препаратів з групи блокаторів Н1-гістамінорецепторів ІІ покоління (астемізол, кларитин та ін.) надзвичайно небезпечна у зв’язку з підвищеним ризиком порушень серцевого ритму. НПЗЗ сприяють зменшенню вираженості сечогінної дії та підвищенню нефротоксичності діуретиків. Левоміцетин вкрай небезпечно використовувати на фоні або після прийому цитостатиків чи променевої терапії через збільшення ризику пригнічення кісткового мозку і функціонального стану печінки. У будь-якому випадку доцільно утримуватися від поліпрагмазії, яка значно збільшує вірогідність Пдл. Варто уваги, що ще в 1853 р. професор Горянінов писав про «те правило фармакології, що слід знати багато, вживати якомога менше». Для зниження ризику Пдл використовують комбіновані препарати, що містять коригуючий компонент (петльові або тіазидні діуретики з калійзберігаючими — фурезис, тріампур, модуретик; тетрациклін у поєднанні з ністатином), що особливо зручно з точки зору комплаєнсу, або призначають коректори окремо (мізопростол для зменшення подразнення шлунка НПЗЗ, циклодол для зниження ризику паркінсонізму при лікуванні типовими нейролептиками — аміназином, галоперидолом та ін.; піридоксин разом з ізоніазидом для зменшення нейротоксичності). ДД та фітопрепарати, про вживання яких пацієнт часто не повідомляє лікаря, також можуть викликати побічні ефекти, до того ж вони здатні вступати у взаємодію з ліками та сприяти розвитку Пдл. Напр., добавки, що містять гінкго або часник, збільшують ризик кровотечі під час використання ацетилсаліцилової кислоти та інших препаратів, що зменшують здатність до тромбоутворення. Пдл є одним з чинників, що впливає на комплаєнс: якщо ЛП викликає побічні ефекти, пацієнт може відмовитись від його вживання. Пдл необхідно відрізняти від ефектів, що спостерігаються при передозуванні. У дозах, що перевищують терапевтичні, ліки викликають *токсичні ефекти*, прояви яких з урахуванням спільності механізмів розвитку нерідко нагадують Пдл, але виражені більше, тобто відмінності мають кількісний характер. Напр., передозування блокаторів β-адренорецепторів у зв’язку з різким ослабленням симпатоадреналових і переважанням парасимпатичних впливів на провідну систему супроводжується значними порушеннями провідності серця аж до повної атріовентрикулярної блокади, тоді як в діапазоні терапевтичних доз ці препарати лише трохи уповільнюють передсердно-шлуночкову провідність. Інсулін у високих дозах викликає значно глибшу, ніж в терапевтичних, гіпоглікемію й нейроглікопенію з розвитком коматозного стану. Цей вияв токсичної дії використовується для лікування шизофренії у разі стійкості до дії нейролептиків. Іноді токсичні ефекти якісно відрізняються від Пдл. У терапевтичних дозах саліцилати можуть викликати компенсований респіраторний алкалоз у зв’язку з прямим збудженням дихального центру і підвищеним утворенням СО2 у тканинах. Але при передозуванні саліцилатів можливий розвиток метаболічного ацидозу, а також нетипове для терапевтичних доз підвищення температури тіла.

Деякі держави відносять питання безпеки ліків і ДД, які тісно пов’язані з Пдл, до проблем національної безпеки. В Україні з 1995 р. вивченням Пдл займається Фармакологічний комітет (з 1999 р. — відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру, нині — Державний експертний центр МОЗ). Діє наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898, що затверджує порядок здійснення нагляду за побічними реакціями на ЛП. Для виявлення побічних ефектів у всіх країнах світу, зокрема, в Україні, основне значення має метод спонтанних повідомлень, що відповідає вимогам закону України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР «Про лікарські засоби». Медичні працівники всіх спеціальностей добровільно інформують відповідні контролюючі органи — регіональні та національний центри служби контролю безпеки ліків (фармакологічного нагляду). Фармакологічний нагляд — це державна система збирання, наукової оцінки та контролю інформації про Пдл в умовах їх звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень щодо зареєстрованих у державі ЛП. Подібні рішення можуть бути прийнятими на етапі клінічних випробувань ЛП. Метод спонтанних повідомлень особливо ефективний у виявленні Пдл, зумовленої фармакологічними властивостями (механізмом дії) препаратів і імунноалергічними механізмами. Існує спеціальна форма карти-повідомлення, що містить інформацію про пацієнта, опис П.д.л. (час настання, ЛП, які зстосовували, результати обстеження, заходи корекції, наслідки). Лікувальні заклади щорічно подають загальний звіт про Пдл. Такі відстрочені вияви побічної дії, як гепатит, ретиніт та ін., репродуктивні дефекти, мутагенні, тератогенні, канцерогенні ефекти, що виникають іноді через місяці або роки після лікування, особливо складні для виявлення та вивчення. Проблема Пдл є надзвичайно непростою. Через множинність механізмів і виявів Пдл існують певні труднощі її класифікації, виявлення, попередження. Неоднозначними є навіть питання термінології. Напр., у науковій і довідковій літературі, нормативних документах нерідко пропонується розрізняти Пдл та побічні реакції, хоча критерії кожного з цих явищ не є чіткими, а клінічні прояви та заходи корекції фактично збігаються. Інколи побічні ефекти є незвичайними та несподіваними, тому важко підозрювати їх зв’язок із застосуванням ЛП. Пдл може нагадувати спонтанне захворювання або виникати через тривалий час після застосування ліків, а клінічна картина хвороби може бути дуже складною та маскувати Пдл. Подальший розвиток медицини і фармації, безумовно, сприятиме вдосконаленню знань про Пдл.

Для зменшення Пдл необхідні постійне підвищення кваліфікації медичного та фармацевтичного персоналу, раціональне використання існуючих препаратів, уникнення поліпрагмазії, суворе урахування протипоказань, санітарна освіта та усвідомлення небезпеки самолікування широкими верствами населення, створення та впровадження більш безпечних нових ліків, особливо таких, що мають селективну дію. У запобіганні Пдл особливо великою є роль фармацевтичних працівників. Під час відпуску пацієнтові як безрецептурних, так і рецептурних препаратів фармацевт виступає в ролі консультанта, тому повинен добре орієнтуватися в питаннях Пдл і сумісності ЛП. Будь-які заходи щодо своєчасної профілактики, виявлення та корекції Пдл є необхідними та становлять основу підвищення безпеки фармакотерапії.

**Практичні завдання**

1. Дати характеристику типам побічної дії ліків (А, В, С, Д).

2. Подати приклади побічної дії лікарських препаратів до кожної вищезазначеної групи у вигляді таблиці:

|  |  |
| --- | --- |
| Вид побічної дії | |
| Лік. препарат | Ознаки побічної дії |
|  |  |

3. Дати характеристику основним видам протидії при явних ознаках побічної дії ліків.

**Тести для виявлення кінцевого рівня знань**

1. Як називають явище, коли відміна препарата визиває важкі психічні та соматичні порушення, повязані з розладами функціонування багатьох систем організма, що може привести аж до смерті?

() Синдром віддачі

() Сенсибілізація

(х) Абстиненція

() Ідіосинкразія

() Фармацевтична взаємодія

1. До побочної дії відносять:

(х) Мутагенну дію

() Рефлекторну дію

() Місцеву дію

() Центральну дію

() Резорбтивну дію

1. Тератогенна дія - це

() Токсична дія на печінку

(х) Негативна дія на ембріон та плід, що призводять до вроджених каліцтв

() Токсична дія на кровотворення

() Токсична дія на нирки

() Токсична дія на вищу нервову діяльність

1. Мутагенна дія препарата – це:

() Дія на серцево-судинну систему

() Дія на мікросомальні ферменти печінки

(х) Дія на статеві клітини зі змінами у генетичному апараті

() Дія на основний обмін речовин

() Токсична дія на нирки

1. Яку дію препарата не відносять до негативного впливу на організм?

() Алергічні реакції

() Тератогенну дію

(х) Бажану (основну) дію

() Гепатотоксичну дію

() Токсична дія на нирки

**Глосарій**

***Побічнa дія ліків (Пдл)***, або побічні ефекти (англ. *side effects*) — будь-яке виявлення небажаного, тобто невідповідного меті фармакотерапії, іноді небезпечного впливу ліків на організм, що виникає в діапазоні терапевтичних доз (рекомендованих для лікування, діагностики або профілактики захворювань).

***Толерантність*** – зменшення тривалості та вираженості ефекту препарату за умов регулярного його застосування або потреба у збільшенні дози для досягнення того ж самого ефекту.

***Фармаконагляд*** (*pharmacovigilance*) ВООЗ визначає як науку та комплекс заходів щодо виявлення, оцінки, розуміння та попередження розвитку побічних ефектів або будь-яких інших несприятливих явищ, пов’язаних із застосуванням ліків.

***Біотрансформація*** лікарських засобів відбувається переважно в печінці, а також наднирниках, нирках, кишечнику, шкірі. В результаті біотрансформації утворюються полярніші молекули, які швидко виводяться з організму з сечею або жовчю. Проте в процесі метаболізму деякі препарати перетворюються на фармакологічно активні речовини.

**Список літератури**

***Основна:***

1. Закон України “Про лікарськi засоби” № 123/96 ВР від 04.04.1996 р.

2. Наказ МОЗ України “Про правила виписування рецептів на лікарські засоби та вироби медичного призначення” № 117 від 30.06.94 р.

3. Наказ МОЗ України “Про організацію подання інформації про побічну дію лікарських засобів” № 51 від 08.02.2001 р.

4. Наказ МОЗ України “Про внесення доповнень у Додаток 3 пункту 5.1 Інструкції про здійснення нагляду за побічними реакціями/діями лікарських засобів” № 52 від 08.02.2001 р. 5. Наказ МОЗ України “Перелік лікарських засобів, дозволених для застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів” № 360 від 20.10.2005 р.

5. Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: Підруч.-довід. — Харків: Вид. центр “ХАІ”, 2006. — 480 с.

6. Бобирєв В. М., Крилов В. В., Чекман І. С. Фармакологія. — К.: Здоров’я, 1996. — 416 с.

7. Дроговоз С. М. Фармакология на ладонях (справочник). — Харьков, 2006. — 116 с.

8. Машковский М. Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей: В 2 т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО Изд-во “Новая Волна”, 2002. — 1148 с.

9. Фармакологія: Підручник / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, В. А. Туманов та ін.; За ред. І. С. Чекмана. — К.: Вища шк., 2001. — 495 с.

10. Скакун М. П., Посохова К. А. Фармакологія: Підручник. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — 740 с.

11. Харкевич Д. А. Фармакология: Учеб. для мединститутов. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2002. — 661 с.

***Додаткова:***

12. Стефанов О. В., Вікторов О. П., Мальцев В. І. Побічні дії лікарських засобів і система фармакологічного нагляду // Лікування та діагностика. — 2002. — № 3. — С. 53–60.

13. Верстакова О. Л., Рудаков А. Г. О безопасности применения препаратов, содержащих парацетамол // Клин. фармакол. и терапия. — 1998. — № 1. — С. 47.

14. Астахова А.В., Лепахин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. — М. – 2004. – 200 с.

15. Астахова А.В., Лепахин В.К., Брайцева Е.В. Методы выявления неблагоприятных побочных реакций лекарств // Безопасность лекарств. — 2000. — № 2 – С. 5-16.

16. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Виторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. — К.: МОРІОН. – 2007 - 240 с.

17. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии: Справочное пособие для врачей и фармацевтов / Л.В.Деримедведь, И.М.Перцев, Е.В.Шуванова, И.А.Зупанец, В.Н.Хоменко; под ред. И.М.Перцева, -Х.: Изд-во “Мегаполис”, 2001. - 784 с.

18. Фармакодинамика или ученіе о действіи и употребленіи врачебныхъ средствъ. Ч. 2 / сост. П. Горяниновъ. – СПб. : Типографія Д. Кесневиля, 1853. – 552 с

**Тема 3. Нанофармакологія. Класифікація нанопрепаратів. Особливості механізму дії, токсикологія.**

1. Поняття про нанофармакологію

2. Причини та механізм роботи нанопрепаратів.

3. Класифікація та види нанопрепаратів.

4. Лікування захворювань та характеристика деяких лікарських нанопрепаратів.

**1.1. Мета:**- дати поняття «нанофармакологія»;

- ознайомитися з причинами, видами та основними механізмами роботи нанопрепаратів;

- ознайомитись із способами немедикаментозного та медикаментозного застосування нанопрепаратів для корекції патологій;

- засвоїти фармакологію лікарських речовин, що використовують для застосування нанопрепаратів;

- навчитись надавати порівняльну характеристику лікарським засобам за силою та тривалістю фармакологічної дії;

- навчитись пояснювати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості для надання інформації лікарям та пацієнтам з питань дозування, взаємозамінності та умов раціонального застосування нових та традиційних ліків.

**1.2. Перелік навичок. Студент повинен вміти:**

- працювати з номенклатурою лікарських засобів, поділяти препарати по фармакологічним групам;

- використовувати знання про фармакологічні ефекти, механізм дії, фармакокінетику ліків, принципи їх дозування для ефективної та безпечної фармакотерапії;

- орієнтуватися з питань взаємозаміни препаратів;

- знаходити в довідковій літературі нові лікарські препарати та проводити порівняльну характеристику з відомими аналогами.

- використовувати отриманні знання при складані ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація».

**1.3. Студент повинен знати**:

- класифікацію та номенклатуру, латинські назви лікарських засобів;

- механізм дії, фармакокінетику, фармакодинаміку, умови раціонального застосування, порівняльну характеристику ліків;

- принципи фармакотерапії основних патологічних станів, які розвиваються в результаті хвороб, що вимагають термінового або планового лікування, встановлювати механізм дії лікарських засобів;

- симптоми отруєння основними лікарськими препаратами та засоби першої медичної допомоги при цьому.

**1.4. Технічне забезпечення:** персональний ком’пютер або інше аналогічне обладнання з операційною  системою Windows.

**1.5. Перелік нових понять і термінів:** наночастки, дендримери, нанотрубки та фулерени, неорганічні наночастки, квантові крапки, полімерні міцели, ліпосоми перфторвуглецеві наночастки.

**Тести для перевірки вхідного контролю**

1. Для профілактики якої хвороби можуть використовуватись наночастки золота?

(х) рак

() туберкульоз

()хвороба Альцгеймера

() гемофілія

2. Які нанообєкти планують у майбутньому використовувати як можливі носії лікарських препаратів?

(х) ліпосоми

() наноконтейнери з ДНК

() нанокапсули

() дендримери

3. Що представляють собою наноносії

(х) саме наночастини

(х) нанокапсули

() спінхалери

() тунельні мікроскопи

4. Поганорозчинні ЛР як суспензія нанокристалів поводить себе аналогічно розчину і може бути використана у вигляді:

(х) аерозолю

() пасти

() супозиторіїв

() примочки

5.Інєкційне введення нанокристалів дозволяє:

(х) довше утримувати ЛР у місці введення

(х) контролювати біорозподіл ЛР у організмі

(х) дозволяє уникнути поглинання ЛР фагоцитуючими клітинами

() нанокристали інєкційно не вводяться

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Початок XXI століття час бурхливого розвитку нанотехнологій в багатьох областях промисловості, в тому числі і фармацевтичної. В даний час вони успішно розвиваються в різних напрямках, від створення суперкомп'ютерів до відтворення нових «штучних» форм життя.

Сам термін «нанотехнологія» вперше в науковий обіг ввів у 1974 році японський вчений Норіо Тонігучі. Найбільший прорив у розвитку нанотехнологічних досліджень був зроблений в 1982 році, коли Г. Бінінг і Г. Рорер створили перший тунельний мікроскоп, який став одним з основних інструментів нанотехнологів. В результаті розвитку подібних аналітичних методів і приладів з 80-х років минулого століття в лабораторіях світу проводяться дослідження на нанорівні, засновані на маніпуляції молекулами і атомами в хімії, біології, фізиці, стала розвиватися молекулярна медицина, потім - геноміка і протеоміка.

***Нанотехнологія*** - фундаментальна і прикладна наука, що має справу з сукупністю теоретичного обгрунтування, практичних методів дослідження, аналізу і синтезу, а також методів виробництва і застосування продуктів із заданою атомною структурою шляхом контрольованого маніпулювання окремими атомами і молекулами.

В даний час всі медичні прилади, матеріали та лікарські засоби виробляються з речовин, що складаються з мільярда і більше атомів. Якісним стрибком, що забезпечує точність і ефективність їх створення, є перехід від маніпуляції з речовиною до маніпуляції окремими атомами і молекулами.

Наночастки - це тверді колоїдні частинки, розмір яких складає від 10 до 1000 нм (1 мкм). Вони складаються з макромолекулярних матеріалів і містять активний інгредієнт, який може бути розчинений, інкапсульований або сорбований у наночастки або хімічно пов'язаний з її основою.

Серед методів отримання наночасток можна виділити метод електроіскрової ерозії, розпорошення, осадження з газової фази, механічне розмелювання, хімічні методи, скловолоконну технологію і ін. Важливе місце займають плазмові методи отримання нанокомпозитних матеріалів.

Найближчим часом передбачається створення наноліків, які будуть доставлятися в кров безпосередньо до хворого органу людини, що збільшить ефективність його використання і знизить побічні ефекти.

За оцінкою фахівців, основними сферами медицини і фармації, яких торкнеться нанотехнологія, стануть доставка лікарських засобів, створення штучних тканин організму, діагностика і індикація препаратів.

**Нанофармакологія**

***Нанофармакологія*** є складовою частиною теоретичної, молекулярної, експериментальної та клінічної фармакології з урахуванням власної методології (конструювання і отримання наноструктури і завантаження її традиційними ліками). При постачанні наноструктур (ліпосоми і інш.) «молекулярним компасом» вони направлено транспортуються, проникають через біологічні мембрани і досягають уражених органів, клітин і субклітинних структур і взаємодіють з рецепторами та іншими молекулами (нуклеїнові кислоти, білки, ферменти і інш.).

Реакційна здатність (наноструктури або наноструктури і лікарського препарату) при взаємодії з біологічними молекулами визначається інтенсивністю первинної фармакологічної реакції і наступними за нею змінами біохімічних і фізіологічних дій, що визначають механізм їх дії в організмі. Отже, використовуючи нанотехнологічний підхід у вирішенні фармакологічних проблем, можна якісним чином змінити медичну науку, тактику і стратегію лікування хворих наноліками.

Переваги використання нанотехнологій в виготовленні лікарських препаратів:

1. розробка лікарських засобів з адресною доставкою;

2. поліпшення фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик ліків, при використанні нанотехнологій;

3. підвищення ефективності при зниженні діючих доз ліків;

4. зниження токсичності лікарських засобів;

5. трансфекція генів при різних захворюваннях з метою корекції генетичних дефектів в геномі.

Сумарний ефект нанотехнологій в фармакології:

Сумарний ефект нанотехнологій в фармакології це принципово новий підхід, який складається з наступних складових компонентів:

1. лікарські засоби застосовуються в дозах, значно менших за фармакопейні;

2. препарат упакований або пов'язаний з мембраною наноструктури і в такому вигляді досягає органу-мішені;

3. метаболічна трансформація препарату сповільнюється, і він надає більш тривала і сильна дія в організмі хворого;

4. деградація наноструктури відбувається не відразу, а протягом певного часу, а його ефект підсумовується;

5. наноструктура, сама по собі, володіє біологічною активністю, так як розмір і заряд наноструктури (ліпосоми, фулерени та ін.) впливають на енергію зв'язків і взаємодія з клітинними і молекулярними структурами;

6. фармакокінетичні параметри для кожного конкретного препарату, упакованого в наноструктури, значно змінюються.

**Переваги наносомальних лікарських форм**

Різноманіття форм:

Найважливішою гідністю наносомальних лікарських форм є їх універсальність - вони придатні практично для будь-яких методів введення.

Можливість оптимізації несприятливих фармакологічних, фізико - хімічних властивостей речовини, тому створення наносомальних форм найбільш перспективно для препаратів, що відрізняються недостатньою селективністю дії, високою неспецифічної токсичністю, несприятливим біорозподіленням, низькою розчинність або нестабільністю.

Гнучкість:

Володіння різноманітними методами отримання наночасток, використання цілого спектру фармацевтичних полімерів і допоміжних речовин дозволяють розробляти наносомальні форми для лікарських речовин з різними фізико-хімічними властивостями, в тому числі і для важкорозчинних субстанцій.

Практична цінність:

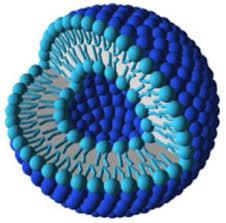
- Для розробки наносомальних форм застосовуються виключно фармацевтичні інгредієнти,

- Процеси отримання наночастинок легко масштабуються,

- Наносомальні форми придатні для ліофілізації і стійкі при зберіганні.

**Наночастки**

**Ліпосоми**

**Фармакологія вже має в своєму арсеналі наночастинки, які містять лікарські засоби і можуть доставляти їх в клітини.

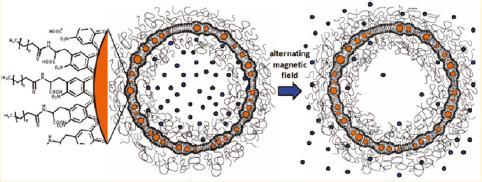
Ці частинки являють собою ліпосоми - сферичні двошарові мембрани, що містять всередині лікарські речовини. Історія ліпосом починається з 60-х років ХХ століття, коли англійський учений Алек Бенгхем разом з колегами, проводячи дослідження поведінки фосфоліпідів у водних середовищах, на електронних мікрофотографіях побачив шароподібні частки, схожі з мембранними структурами клітин. Подальші дослідження показали, що неорганічні іони, присутні в розчині, включаються всередину цих частинок і утримуються там тривалий час. Так вперше було встановлено, що фосфоліпіди, які є основними компонентами клітинних мембран, здатні самі утворювати в воді замкнуті мембранні оболонки, які захоплюють частину навколишнього водного розчину, а утворююча їх фосфоліпідна мембрана має властивості напівпроникного бар'єру.

Фармакотерапевтичні переваги ліпосом зумовлені низкою факторів, серед яких природна біосумісність матеріалу ліпосом, вибірковість депонування щодо клітин, які перебувають у стані гіпоксії, можливість регулювати ліпідний склад ліпосом і, тим самим змінювати, їх фармакокінетику і фармакодинаміку.

Змінюючи ліпідний склад ліпосом можна цілеспрямовано змінювати їх фармакологічні ефекти.

Кілька препаратів на основі ліпосом вже виробляються: «Ліподокс» (ліпосомний доксорубіцин), «Ліпін» (протигіпоксичний), «Ліаолів» (гепатопротекторний). Клінічні випробування проходять два протипухлинних препарати: «Цисплатин» і «Фторурацил». Починаються клінічні випробування ще трьох препаратів: «Антиліпошок» (антигеморагічний), «Баларпан» (ранозагоювальний) і «Хлорофіліпт» (протизапальний). Біологічні випробування проходять «Амінофосфатід» (проти гемолітичної хвороби новонароджених), «Бетус» (антимеланомний), «ФОТОС» (протипухлинний), «Рифамицин» і «Ізоціанід» (протитуберкульозні).

**Магнітні ліпосоми для керованої доставки ліків**

**

Вивільнення препарату відбувається при руйнуванні ліпосом, наприклад, під дією температури, яка зазвичай близька до температури тіла. Такий підхід не дуже зручний, тому що ліпосоми починають руйнуватися відразу після введення в організм, не дійшовши до бажаного місця, тому вчені намагаються придумати різні хитрощі, щоб мати можливість ініціювати вивільнення вантажу на вимогу. Наприклад, можна впровадити в ліпосоми плазмонів наночастинки золота, які будуть нагріватися під дією світла і приводити до руйнування ліпосом, проте в цьому випадку природним обмеженням є прозорість тканин. Цікавішим способом є впровадження в ліпосоми суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза, які здатні нагріватися під дією змінного магнітного поля, але такі ліпосоми, як правило, схильні до агрегації і виявляються нестабільні в колоїдному стані.

Здатність ліпосом вивільняти вантаж була випробувана на флуоресцентному барвнику флуорексону. Вчені визначили, що ліпосоми з суперпарамагнітними наночастками в мембрані працюють значно ефективніше за ті, щоі містять їх усередині порожнини. Таким чином, виділення речовини можна не тільки керовано включати, але і вимикати, тобто контролювати дозу і тривалість терапії.

**Ліпосомні наночастинки для вакцинації**

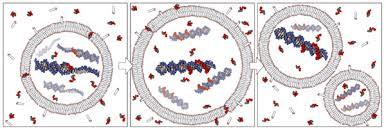
Інженери розробили новий тип наночасток, які могли б ефективно і безпечно доставляти вакцини.

Частки складаються з концентричних сфер, які можуть нести синтетичні версії білків, вироблених вірусами. Тим самим вони викликають сильну імунну відповідь, яку можна порівняти з відповіддю на вакцини на основі живих вірусів, але при цьому - набагато безпечніші. Принцип дії вакцин заснований на впливі інфекційного агенту, що «привчає» імунну систему швидко реагувати на майбутні атаки цього патогена. У багатьох випадках (при поліомієліті і віспі), використовують мертві або пошкоджені форми вірусів. В інших препаратах (від дифтерії) застосовують синтетичні версії білка або інших речовин, що виробляються патогеном.

У разі захворювань, при яких збудник залишається всередині клітин (ВІЛ), потрібна потужна відповідь від Т-лімфоцитів. Найкращий спосіб спровокувати ці клітини полягає в використанні мертвих або недієздатних вірусів, але ВІЛ надзвичайно важко зробити нешкідливим. Щоб обійти небезпеку використання живих вірусів, вчені працюють над створенням синтетичних вакцин проти ВІЛ та інших вірусних інфекцій (того ж гепатиту B). Одне погано: ці препарати не провокують належну Т-лімфоцітну реакцію. Останнім часом фахівці намагалися «обернути» вакцини липосомами - тобто створити імітацію вірусу, однак ліпосоми не володіють стабільністю при надходженні в кров.

Вчені вирішили поміщати вакцину не в краплі, а концентричні сфери ліпосом. Як тільки вони зливаються разом, їх стінки хімічним чином «зшиваються» один з одним, що робить структуру більш стабільною. І навпаки: коли наночастинки поглинаються клітинами, вони швидко розчиняються, випускаючи вакцину і провокуючи Т-лімфоцити.

**Протоклітини**

**

Об'єднавши нанотехнологічні методи з результатами медичних досліджень, вчені Національної лабораторії і лікувального онкологічного центру розробили ефективну стратегію використання наночастинок для знищення ракових клітин.

Наночастки і навколо їх утворені з ліпосом мембрани, практично аналогічні клітинним, разом складають комбінацію, яку можна розглядати як «протоклітини»: мембрана «замикає» смертоносний вантаж і модифікується молекулами (пептидами), специфічно зв'язується з рецепторами на поверхні ракових клітин. Наночастинки забезпечують стабільність мембрани і містять терапевтичний (або діагностичний, наприклад, квантові крапки) вантаж, вивільняючи його всередині клітини.

**Нанокапсули**

**Нанокапсули мають сферичну порожнисту частку, що складається з полімерів або фосфоліпідів (в цьому випадку вона називається ліпосоми або наносоми), всередині якої знаходиться низькомолекулярних речовин. Оболонка нанокапсул може бути виготовлена також з інших матеріалів, наприклад, гідроксиапатиту або силікату кальцію, а також певним чином організованих молекул ДНК. Нанокапсули повинні бути хімічно стабільні, біоактивні, біосумісні з організмом, захищати капсульовану речовину від небажаного впливу, наприклад, розчинення в рідинах. Розміри нанокапсул зазвичай не виходять за межі 100 нм, а мікрокапсул - 600 нм. Вони мають високу проникаючу здатність і можуть проходити навіть у такі «закриті» зони організму, як головний мозок. Малий розмір робить їх невидимими для клітин імунної системи, що дозволяє нанокапсулам тривалий час циркулювати в кровотоці.

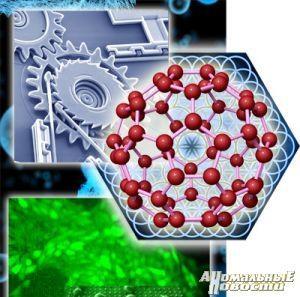
Нанокапсули застосовують для контрольованого введення інкапсульованих біологічно активних речовин: лікарських препаратів (в тому числі нерозчинних у воді або нестабільних), пептидів і білків (що мають функції гормонів та цитокінів), а також генетичних конструкцій, що несуть гени ферментів, гормонів і цитокінів. Діапазон капсульованих речовин широкий від засобів протипухлинної терапії і морфогенетичних білків кісткової тканини до засобів косметології. Для цільової доставки поверхня нанокапсул може бути модифікована специфічними антигенами, рецепторами або лігандами. Мембрана ліпосом складається з природних фосфоліпідів, що визначає її здатність за певних умов поглинатися клітинами. Мембрана ліпосом може зливатися з клітинної мембраною, що призводить до внутрішньоклітинної доставки їх вмісту. Перспективними також представляються підходи доставки нанокапсул всередину еритроцитів або бактерій.

**Антибіотики, поміщені в нанокапсули, ефективні в боротьбі з** **мікроорганізмами, стійкими до дії ліків**

Можливість переміщувати антибіотики в нанокапсули дозволяє знищувати бактерії, які стійкі до дії лікарських препаратів.

За словами авторів досліджень, запропонована ними методика вигідна тим, що вона досить швидко здатна стати способом лікування пацієнтів, які страждають від бактеріальної інфекції, не чутливої до дії часто вживаних лікарських засобів.

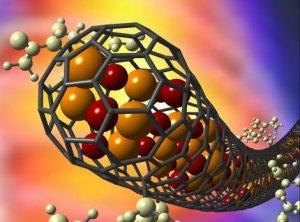
**Пористі нанокапсули із гідрокcиапатита**

Для доставки лікарських засобів до потрібного місця організму можуть бути використані мініатюрні капсули з нанопорами. Вже випробовуються подібні мікрокапсули для доставки і фізіологічно регульованого виділення інсуліну при діабеті 1-го типу. Використання пор з розміром близько 6 нм вдається захистити вміст капсули від впливу **імунної системи організму. Це дає можливість поміщати в капсули інсулін - продукт клітин тварин, які інакше були б знищені організмом.

Гідроксиапатит (ГАП) і силікат кальцію останнім часом викликають величезний інтерес у зв'язку з їх використанням в якості біоматеріалів. Вони хімічно стабільні, біоактивні, біосумісні і можуть застосовуватися для конструювання кісткової тканини і доставки ліків. Наноструктуровані порожнисті частки на основі цих матеріалів можуть бути навантажені різними речовинами, наприклад, протизапальними препаратами, колагеном або кістковими морфогенетичними білками, які сприятимуть зціленню кісткових ушкоджень.

**Нанокапсули для дистанційно магнітно - ініційованої доставки ліків**

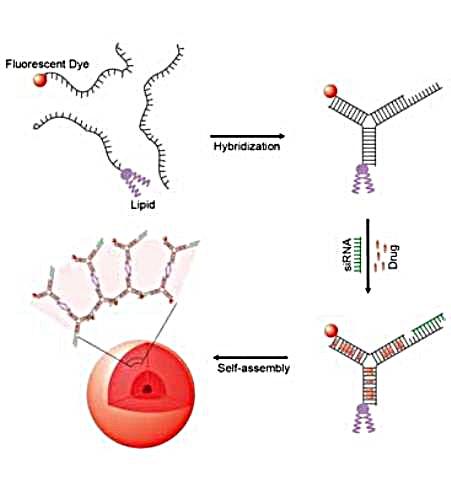
Магнітні нанокапсули давно розглядаються як носії ліків. Вчені знову запропонували один з варіантів створення таких капсул. Як серцевини капсули вони взяли наночастинки оксиду заліза і термочутливий блоксополімер плюронік F68. Роль оболонки відіграє ультратонка плівка оксиду кремнію, регулююча вихід ліків з капсули до і після впливу магнітного поля.

**

На першому етапі магнітні наночастинки змішували з гідрофобними ліками в органічному розчиннику для формування однорідної маси. Потім з використанням мініемульсії, застосовуючи в якості сполучника плюронік і полівініловий спирт, були отримані самоорганізовані нанокомпозити. Завдяки тому, що плюронік є амфіфільним, магнітні наночастки відділялися від гидрофобних ліків в окремі агломерати. Після поступового випаровування органічного розчинника стається інкапсуляція наночасток і ліків внаслідок виникнення водневих зв'язків і диполь - дипольних взаємодій між гідроксильними групами плюроніка і поверхнею оксиду заліза. Після цього отримані нанокомпозити були покриті шаром оксиду кремнію за допомогою гідролізу і конденсації тетраетоксисилану.

У роботі варіювали кількості плюроніку і наночастинок, щоб вивчити вплив складу на термочутливість. Капсули мають середній діаметр близько 76 нм і покриті оболонкою товщиною близько 7 нм. На кожну капсулу доводиться 2-5 наночастинок, а полімерна матриця займає більшу частину обєму, але надає достатньо місця для завантаження ліків. Покриття з оксиду кремнію щільне і протяжне. Захисна «шкаралупа» досить добре запобігає передчасному виходу вмісту капсули назовні.

**ДНК – соми**

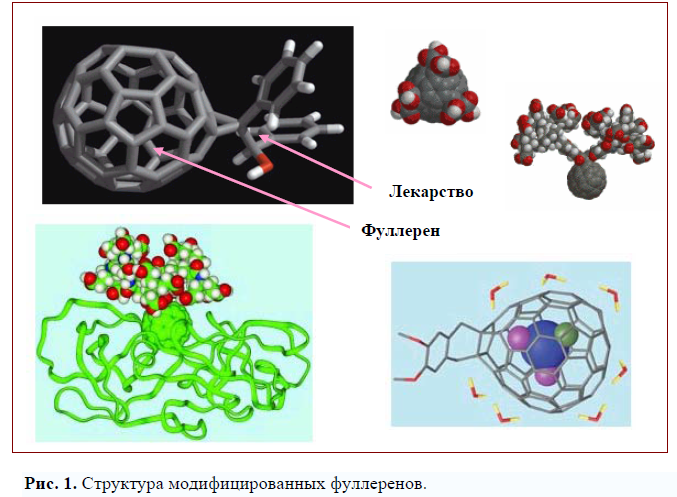
**

Вчені створили багатофункціональні наночастки, здатні водночас доставляти в клітини кілька лікарських препаратів і молекули для придушення експресії генів - малі інтерферуючі РНК. Частки названі ДНК – сомами, так як їх будівельні блоки є короткими ланцюжками синтетичної ДНК

ДНК – соми можуть нести різні препарати, а також молекули РНК, розроблені для специфічного придушення експресії генів. Їх ефективність значно вище, ніж у таких систем доставки, як ліпосоми (крихітні «обгортки» з фосфоліпідних молекул, складових природної клітинної мембрани) або полімерні наночастки. Крім того, ДНК – соми менш токсичні для клітин.

**Наночастки як ліки**

В період 1998-2005 р.р. опубліковано понад 200 наукових робіт, які демонструють ефективність застосування фулеренів (фулерени - молекулярні сполуки вуглецю, які перебувають у вигляді наночастинок, нанотрубок, наношарів і дендримерів) при лікуванні цілого ряду захворювань, включаючи рак, склероз, вірусні та бактеріальні інфекції (менінгіт і ВІЛ).



Різноманітність технологій виробництва фулеренів та їх похідних дозволяє планувати істотне розширення спектру застосування наночасток як ліків.

Дослідження протягом тридцяти років призвели до створення наноліків - препарату **«Фосфоглів»**. Також розроблена ін'єкційна форма лікарського препарату «Фосфоглів» з використанням наночастинок.

Наносистема лікарського засобу «Фосфоглів» являє собою частинки діаметром не більше 50 нм і містить соєвий фосфатидилхолін і гліциризинову кислоту. При клінічному застосуванні препарату відзначається його інгібуюча дія на реплікативну активність вірусів гепатиту В і С, а також позитивний вплив на імунний інтерфероновий статус. Ремісія при лікуванні гепатиту С з використанням препарату склала 70%.

«Фосфоглів» володіє дуже низькою токсичністю, не викликає алергічних реакцій, стійкий при зберіганні. Отримують препарат емульгуванням активних компонентів у водному розчині мальтози під тиском 1500 атм. Потім слідують процесії ультрафільтрації та ліофілізації розчину в флаконах. Отримано також зображення частинок препарату за допомогою АСМ. Основна маса частинок має розміри близько 40 нм.

Зараз «Фосфоглів» - сертифікований лікарський препарат з групи гепатопротекторів, володіє також противірусною активністю.

Фосфатидилхолін в складі препарату, діє на зразок «мембранного клею», відновлює структуру пошкоджених мембран гепатоцитів, відновлюючи функцію печінки. Гліциризинова кислота у вигляді натрієвої солі пригнічує репродукцію вірусу в печінці та інших органах за рахунок стимулюючої дії на продукцію інтерферону, збільшення активності природних кілерів та ін.

Препарат показаний при гострих і хронічних гепатитах (А, B, C і D), дегенеративних змінах печінки, при лікарському і алкогольному ураженні печінки, при псоріазі, екземі та бронхіальній астмі.

**Препарати у стадії розробок**

Деякі нанопрепарати знаходяться на етапі клінічних випробувань та розробок, так наприклад препарат АВР-560

Розроблюваний препарат АВР-560 є інгібітором нового класу, кардинально відрізняється від усіх відомих розроблених у даний час препаратів проти гепатиту і володіє значним експортним потенціалом.

Гепатит С - захворювання печінки, викликане вірусом гепатиту С (ВГ С), входить до переліку соціально значущих захворювань і переліку захворювань, які становлять небезпеку для оточуючих. Потрапляючи в організм, вірусна інфекція пошкоджує основні функціональні клітини печінки (гепатоцити) і в більшості випадків призводить до розвитку хронічної форми захворювання. За даними МОЗ близько 150 мільйонів людей хронічно інфіковані вірусом гепатиту С, і щорічно більше 350 000 чоловік вмирають від пов'язаних з гепатитом С хвороб печінки.

АВР-560 пригнічує поширення інфекції ВГС в культурі клітин не тільки за допомогою секреції вірусних частинок, але також і поширення інфекції, здійснюване через тісний клітинний контакт. Дана властивість є принципово важливою перевагою, тому що поширення вірусної інфекції через клітинний контакт відіграє велику роль у підтримці інфекції в печінці при хронічному гепатиті С.

У проведеному в 2013 році клінічному дослідженні Фази I на здорових добровольцях було оцінено безпеку, переносимість та фармакокінетика одноразового прийому АВР-560 в дозах 50, 100 і 150 мг. Було продемонстровано, що препарат добре переноситься і сприятливим профілем безпеки. Отримані дані дозволили обгрунтовано продовжити клінічні дослідження.

**Наноліки від раку**

Ліки - точніше, діюча речовина - доцетаксел. Це, взагалі, давно відомий препарат рослинного походження, що пригнічує рост ракових клітин, тобто цитостатик. Як і абсолютна більшість використовуваних в хіміотерапії раку речовин, доцетаксел має масу побічних ефектів укупі з переліком особливих вказівок на пару сторінок  але, на жаль, придушити зростання одних клітин і не нашкодити іншим практично неможливо. Можна лише спробувати зменшити побічний ефект, і ось тут-то на сцену виходять нанотехнології. Їх принцип, викладений окремо від усіх технологічних нюансів, досить простий. Молекули доцетаксела завантажують до мікроскопічних капсул, капсули покривають антитілами до пухлинних білків. Антитіла теж  є білками, які прилипають лише до своєї мішені, так що крізь здорові тканин і органи такі нанокапсули повинні проходити без затримки, причепившись лише до клітин пухлини. Зливаючись з раковими клітинами капсули вивільняють доцетаксел адресно і замість килимового бомбардування ми отримуємо точкову «поліцейську операцію» зі знищенням тільки пухлини, без ураження здорових нирок або слизових оболонок шлунка.

Адресна доставка ліків прямо до клітин-мішеней за допомогою наносистем: напрямок, в якому ведуться дуже активні роботи по всьому світу. Різні групи вчених і лікарів намагаються підібрати склад частинок, саме діюча речовина і спосіб доставки. У клініках вже випробовується понад десятка подібних препаратів, а число перевіряються на клітинних культурах і тварин комбінацій зовсім обчислюється сотнями.

**Наноліки для продовження молодості**

Вчені створили перші в світі наноліки, основне завдання яких продовжити життя людству. Ці наноліки здатні продовжити життя до 200 років. Продовжити життя на такий тривалий термін вдалося завдяки відкритій ними можливості наноструктур боротися з агресивними вільними радикалами, які утворюються в організмі людини, а також відновлювати нервові клітини прямо на місці.

У теперішній час настільки корисний винахід проходить велике тестування. Якщо вони будуть успішними, то багато фармацевтичних та IT-компанії готові вкласти в розвиток розробки багатомільйонні суми. Як кажуть фахівці, тестування вже показує досить хороші результати. В ході тестування вченим вдалося повернути молодість 104-річному добровольцю зі штату Айдахо, правда, вигляд чоловіка зазнав деяких змін. В майбутньому планується продовжити розробки, потенціал яких дозволяє навіть восхрещати вчасно заморожені тіла.

**Практичні завдання**

1. Дайте характеристику фізико-хімічних властивостей наночасток у вигляді таблиці

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Позиція | Характеристика | Що є позитивним у цій позиції | Де застосовується |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

2. Дати характеристику та виписати у рецептах 4 нанопрепарати, що мають дозвіл до застосування в Україні.

**Тести для перевірки виходного контролю**

1. Переваги використання нанотехнологій в виготовленні лікарських препаратів:

(х) розробка лікарських засобів з адресною доставкою;

(х) поліпшення фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик ліків, при використанні нанотехнологій;

(х) підвищення ефективності при зниженні діючих доз ліків;

(х) зниження токсичності лікарських засобів;

2. Визначте вимоги до нанокапсул:

(х) хімічна стабільність

(х) біоактивність

(х) захист капсульованої речовини від небажаних впливів;

(х) біосумісність з організмом.

3. Фактори, що зумовлюють фармакотерапевтичні переваги ліпосом:

(х) природна біосумісність матеріалу ліпосом

(х) вибірковість депонування щодо клітин, які перебувають у стані гіпоксії

(х) можливість регуляції ліпідного складу ліпосом

() ліпосоми не мають переваг

4. У звязку з досягненнями нанотехнології та впровадженням їх до фармакології зявились:

(х) нові показники до застосування лік. препаратів

(х) нові дози лік. препаратів

(х) нові терміни введення ліків хворим лік. препаратів

() повна відмова від препаратів з нанотехнологіями.

5. Ліпосоми можна розділити на категорії:

(х) Магнітні ліпосоми для керованої доставки ліків

(х) ДНК-соми

(х) Протоклітини

(х) Нанокапули

.

**Глосарій**

***Наночастки*** - ферменти, молекули ДНК та РНК, рібосоми, клітинні везікули, віруси та ін., що мають відмінну особливість – здатність їх до агрегації та самоорганізації.

***Дендримери*** - унікальний клас полімерів з сильно розгалуженою структурою, що отримують з мономерів.

Вуглецеві наночастки - ***нанотрубки та фулерени*** – найвідоміші наноструктури. Нанотрубки мають підвищену спорідненість до ліпідних структур. Вони при цьому здатні утворювати стабільні комплекси з пептидами, ДНК - олігонуклеотидами та інкапсулювати ці молекули, що визначає їх застосування при  створенні систем доставки вакцин та генетичного матеріалу.

***Неорганічні наночастки*** - наноструктури, отримані на основі оксида кремнія або різноманітних металів (золото, серебро, платина). Часто така наночастка має кремнієве ядро та зовнішню оболонку, сформовану атомами метала.

***Квантові крапки*** - напівпровідникові нанокристали, що є найдрібнішими частками, зіставні за розмірами з молекулами білків та нуклеїнових кислот. При збудженні зовнішнім світлом вони дають практично безперервну палітру чітких кольорів.

***Полімерні міцели*** - наноразмірні колоїдні частки, що мають гідрофобну внутрішню частину (ядро) та гідрофільну поверхню (оболонку). Лікарські препарати та контрасні агенти можуть або розташовуватись у ліпідному ядрі міцели, або ковалентно звязуватися з її поверхнею.

***Ліпосоми*** - наночастки шароподібної форми, обмежені біліпідною мембраною, в порожнині якої є водне середовище. Активна речовина може розташовуватись у ядрі ліпосом (водорозчинні речовини) або в її ліпідній оболонці (жиророзчинні речовини).

***Перфторвуглецеві наночастки*** - ядро, яке складається з рідкого перфторвуглеця та фосфоліпидної оболонки. Вогни нелеткі, біологічно інертні, хімічно стабільні, не розпадаються в організмі.

**Список літератури**

1. Наноновини nanonewsnet.ru [Электронный ресурс]. – Єлектрон. дан. – Режим доступа: <http://www.nanonewsnet.ru/articles/2013/desyat-tomskikh-razrabotok-kotorye-mogli-izmenit-mir>

2. [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.iihr.ru/i-news/detail.php?ID=2617>

3. Нанотехнології. Сучасний стан та перспективи. "Нові інформаційні технології". Тези доповідей XII Міжнародної студентської школи-семінару / C.Б. Нестеров // МГІЕМ. - 2004. - C. 21-22.

4. Gholam, A. Micro- and nanoparticulates / A. Gholam // Advanced Drug Delivery Reviews. - 2005. - V.57. - P. 2047-2052.

5. Наномедицина ru.wikipedia [Електронний ресурс]. - Електрон. дан. - Режим доступу: http://ru.wikipedia.org/wiki/Наномедицина

6. Наноліки elibrary.ru [Електронний ресурс]. - Електрон. дан. - Режим доступу: http://elibrary.ru/query\_results.asp

7. АВР-560 rusnanonet.ru wikipedia [Електронний ресурс]. - Електрон. дан. - Режим доступу: http://www.rusnanonet.ru/news/99802/

8. Алфимова М.М. Цікаві нанотехнології. - М .: Біном, 2011. - С. 96.

9. Ерліх Г. Малі об'єкти - великі ідеї. Широкий погляд на нанотехнології .. - М .: Біном, 2011. - С. 254.

10. Nanotechnology in Medicine and the Biosciences, by Coombs RRH, Robinson DW. 1996 року

11. Wagner V, Dullaart A, Bock AK, Zweck A. (2006). «The emerging nanomedicine landscape». Nat Biotechnol. 24 (10) – Р. 1211-1217.

12. Ерліх Г. Малі об'єкти - великі ідеї. Широкий погляд на нанотехнології .. - М .: Біном, 2011. - С. 254.

**Тема 4. Фармакологічні та токсичні аспекти наркоманії і токсикоманії.**

1. Поняття про наркотичні лікарські препарати.

2. Причини та механізм виникнення наркоманій.

3. Причини та механізм виникнення токсикоманій.

3. Класифікація та стадії наркоманії.

4. Лікування захворювання та характеристика деяких лікарських препаратів.

**1.1. Мета:**- дати поняття «наркоманія», «токсикоманія»;

- ознайомитися з причинами, видами та основними механізмами розвитку;

- ознайомитись із способами немедикаментоої та медикаментозної корекції патології;

- засвоїти фармакологію лікарських речовин, що використовують для лікування хворобливих станів наркоманії і токсикоманії;

- навчитись надавати порівняльну характеристику лікарським засобам засилою та тривалістю фармакологічної дії;

- навчитись пояснювати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості для надання інформації лікарям та пацієнтам з питань дозування, взаємозамінності та умов раціонального застосування нових та традиційних ліків.

**1.2. Перелік навичок. Студент повинен вміти:**

- працювати з номенклатурою лікарських засобів, поділяти препарати по фармакологічним групам;

- використовувати знання про фармакологічні ефекти, механізм дії, фармакокінетику ліків, принципи їх дозування для ефективної та безпечної фармакотерапії;

- орієнтуватися з питань взаємозаміни препаратів;

- знаходити в довідковій літературі нові лікарські препарати та проводити порівняльну характеристику з відомими аналогами.

- використовувати отриманні знання при складані ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація».

**1.3. Студент повинен знати**:

- класифікацію та номенклатуру, латинські назви лікарських засобів;

- механізм дії, фармакокінетику, фармакодинаміку, умови раціонального застосування, порівняльну характеристику ліків;

-принципи фармакотерапії основних патологічних станів, які розвиваються в результаті хвороб, що вимагають термінового або планового лікування, встановлювати механізм дії лікарських засобів;

- симптоми отруєння основними лікарськими препаратами та засоби першої медичної допомоги при цьому.

**1.4. Технічне забезпечення:** персональний ком’пютер або інше аналогічне обладнання з операційною системою Windows.

**1.5. Перелік нових понять і термінів:** лікарська речовина, лікарський препарат, зловживання лікарськими препаратами, наркоманія, токсикоманія, реабілітація.

**Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань**

1. Наркотичні засоби за медичними цілями призначають:

(х) онкологічним хворим

(х) у післяопераційний період

() при зубному болю

2. Наркотичні препарати - це:

() ті, що у складі містять спирт

(х) препарати конопель, опію

() галюциногени

() препарати валеріани

3. Вкажіть засоби з наркотичною дією:

(х) гашиш

(х) героїн

(х) морфін

() атропін

4. Наркотик - це:

() речовина, що викликає абстиненцію при однократному застосуванні

(х) препарат, що включено до списку постійного комитета з контролю наркотиків

() знеболювальний препарат

5. Соціальний компонент наркоманії означає:

(х) використання наркотиків у немедичних цілях

(х) соціальні проблеми

(х) зростання злочинності

() покращення стану економіки

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Серед багатьох проблем, що стоять сьогодні перед українським суспільством, проблема наркоманії, як глобальна загроза здоров'ю населення країни і національної безпеки, займає одне з перших місць. Загрозливими темпами йде зростання наркоманії серед молоді. Показники молодіжної наркоманії б'ють все нові і нові рекорди.

За даними офіційної статистики в Запорізької області фіксується рівень захворюваності на наркоманію в 364,11 випадків на 100 000 населення. В реальності цифра набагато вища, бо зазначений вище рівень відображає число виявлених осіб та осіб, які звернулися за медичною допомогою. Медики також констатують, що за останні роки значно знизився віковий поріг першої проби наркотиків - з 18 до 12 років.

Співробітники Держнаркоконтролю відзначають стрімкий розвиток хімічної промисловості, що дозволяє в короткі терміни не тільки розробляти, але і виробляти у великих кількостях речовини, що викликають залежність. Подібні «новинки» найчастіше проникають до нас з-за кордону.

Тому яскравий приклад - курильна суміш «спайс», яка у нас в Запоріжжі дуже популярна серед молоді. Найчастіше оперативно оцінити вплив шкоди на організм людини не завжди можливо з ряду причин. На думку молоді вони, нібито не викликають звикання і не є наркотиком. Насправді - наявність в них наркотичних засобів доведено.

Дані СНІД-центру приводять ще одну страшну статистику - з 500 тисяч ВІЛ інфікованих - 80% заразилися СНІДом при внутрішньовенному введенні наркотиків. Практично всі 100% - молодь, працездатне населення, майбутнє країни.

Таким чином, проблема наркозалежності та вживання психоактивних речовин має на сьогоднішній день величезну соціальну значимість. У зв'язку з цим необхідно вести роботу на всіх етапах - починаючи від пропаганди здорового способу життя та закінчуючи роботою з тими, хто вже вступив на шлях залежності від наркотиків.

**Поняття і причини наркоманії та токсикоманії.**

Наркоманія - це стан періодичної або хронічної інтоксикації, викликаної вживанням наркотичних речовин і медичних препаратів, які включені в список наркотичних лікарських форм, затверджений Міністерством охорони здоров'я України.

Токсикоманія - зловживання тими речовинами, які не входять до списку наркотиків. Це різні хімічні, біологічні та лікарські речовини, що викликають звикання і залежність.



З практичної точки зору всі речовини, які впливають на центральну нервову систему і психіку людини, можна поділити наступним чином.

1. Речовини типу опіуму (морфін, героїн, синтетичні аналоги морфіну);

2. Кокаїну та препарати з нього («крек»);

3. Речовини, що видобуваються з індійської коноплі (смолистий сік квітучих верхівок - гашиш, анаша, пилок - «план», марихуана та інші частини рослини);

4. Снодійні, це в першу чергу похідні барбітурової кислоти (ноксирон, адалін, бромурал);

5. Стимулятори центральної нервової системи, до цієї групи препаратів відносять також кофеїн, чифір, ефедрин, допінги, що застосовуються в спорті;

6. Транквілізатори, які при тривалому застосуванні у великих дозах викликають наркотичне сп'яніння і непереборне прагнення до подальшого прийому препарату мепрабомат, димедрол;

7. Псіхомиметичні засоби, найголовніший і найнебезпечніший препарат цього ряду, найбільш діючий - ЛСД - діетиламід лізергінової кислоти, який навіть після одноразового застосування може сприяти розвитку психозів і стійкої залежності;

8. Органічні розчинники та засоби побутової хімії;

9. Атропіновмісні препарати - атропін, беладона, це група, яка включає також лікарські препарати, що містять атропін, який застосовують в психіатричній практиці для лікування шизофренії та психозів - циклодол, арту, рампаркін, галоперидол;

10. Ненаркотичні анальгетики - верозон, пірафен, новоцефальгін;

11. Нікотиновмісні препарати.

Найпопулярніший наркотик в молодіжних клубах - це «екстазі». «Екстазі» - наркотик, що володіє збудливою і галюціогенною дією, який випускається у формі таблеток.

Діагноз «полінаркоманія» встановлюється при поєднанні вживання двох або більше препаратів за умови виникнення наркотичної залежності до обох речовин. При «ускладненій наркоманії» крім основного наркотичного засобу застосовується інший лікарський засіб або речовина, не віднесена до наркотичних.

Політоксікоманія - зловживання двома або більше психоактивними речовинами, не віднесеними до наркотиків.

Єдиної причини розвитку наркоманії та токсикоманії не існує, їх безліч і у кожної людини своя.

Мотиви наркоманії і токсикоманії:

- Задоволення цікавості щодо дії наркотичної речовини;

- Випробування почуття приналежності з метою бути прийнятим певною групою;

- Вираз незалежності, а іноді ворожого настрою по відношенню до оточуючих;

- Пізнання приносить задоволення нового, хвилюючого або таїть небезпеку досвіду;

- Досягнення «ясності мислення» чи «творчого натхнення»;

- Досягнення почуття повного розслаблення;

- Відхід від чогось гнітючого.

Однією з причин прагнення до відходу від дійсності за допомогою наркотиків і ПАР є нестабільна економічна ситуація, що характеризується зниженням життєвого рівня більшої частини населення України, зменшенням ділової активності, істотним рівнем безробіття в ряді регіонів, відсутністю розуміння і усвідомлення людьми умов для швидкого поліпшення ситуації, призводить до стану так званої соціальної депресії, відсутності почуття особистої перспективи і значимості.

Відсутність цілісної інформаційної стратегії, яка орієнтує молоде покоління країни на збереження власного здоров'я та працездатності, як основного і обов'язкового чинника свого життєвого благополуччя.

Необережне і часто легковажне поводження з матеріалами про наркотики в окремих засобах масової інформації приводить до формування нездорового інтересу до споживання і позитивного ставлення до них.

Недостатньо розроблена молодіжна політика, відсутність у молоді реальних форм індивідуального самовираження, скорочення позитивних форм дозвілля, зайва комерціалізація дозвільних та освітніх установ.

Значна роль серед етіологічних чинників, що призводять до формування адиктивної поведінки у неповнолітніх, традиційно відводиться сім'ї. Вплив найближчого оточення в більшості випадків є основним патогенним чинником у генезі наркологічних захворювань. Алкоголізм одного чи обох батьків в сучасних умовах є більш значущим фактором ризику вживання наркотиків і ПАР підлітками. Недостатня інформованість батьків у питаннях формування антинаркотичних установок у свідомості дітей, дисгармонійні відносини в родині, тощо.

Вживання психоактивних речовин, і зокрема що відносяться до наркотичних, може бути зумовлене різними психологічними (або психіатричними) причинами. Мають значення особистісні особливості (інфантилізм, пасивність, залежність, демонстративність, емоційна нестійкість). Велику роль відіграють певні соціальні фактори: низький рівень освіти і професійної кваліфікації, що супроводжується відсутністю інтересу до навчання, роботи, безідейність і бездуховність; невміння зайняти своє дозвілля, вплив навколишнього мікросередовища, неблагополучна обстановка в родині, недоліки у виховній роботі; низький рівень медико-освітньої роботи.

Наркоманія - це хвороба колективна. Якщо наркоман потрапляє в компанію, він може «заразити» також інших, тому що наркомани прагнуть до того, щоб і оточуючі спробували наркотик, теж долучилися до цього захоплення. Важко і покинути компанію наркоманів, тому що вони не дають нікому вибитися з їх стада, переслідують, всіляко намагаються допомогти повернутися до наркотизації. Наркоманія - це хвороба молодих, тому що до старості вони просто не доживають.

А починають вживати наркотики частіше в підлітковому віці, найбільше схильному до негативного впливу. Підлітковий вік - це період самоствердження, заперечення загальноприйнятих авторитетів, вибору власних цінностей, коли особливий вплив робить середовище товаришів авторитетним лідером «своєї групи». Почуття своєрідного колективізму, прагнення не відстати від однолітків, часом просто цікавість і бажання покуштувати заборонений плід, неробство і нудьга - ось деякі з причин залучення підлітків і молодих людей до наркотиків.

Діагноз «наркоманія» встановлюється тільки в тому випадку, якщо наявний певний комплекс клінічних ознак захворювання:

1. Непереборний потяг до прийому наркотиків (пристрасть до них);
2. Тенденція до підвищення дози прийнятої речовини (підвищення толерантності);
3. Психічна та фізична залежність від наркотиків.

Психічна залежність виникає у всіх випадках систематичного вживання наркотичних речовин. Найчастіше спостерігається так звана негативна прихильність, при якій наркотик приймають з метою позбавлення від поганого самопочуття, напруги і дискомфорту. Позитивна прихильність відзначається тоді, коли наркотик вживають для отримання приємного ефекту (ейфорії, почуття бадьорості, припливу сил).

Фізична залежність означає тяжкі, болісні відчуття в організмі, викликані перериванням наркотизації. Виявляється фізична залежність абстинентного синдрому - синдромом утримання від наркотику, який виникає в основному через 12-48 годин після припинення прийому наркотику. Наркоман не може переносити цей стан, що доставляє йому страждання, і буде намагатися будь-якими шляхами дістати наркотик.

Клінічна картина морфінізму яскраво показує всі етапи розвитку наркоманії, від початкових проявів до результату. Уже при одноразовому прийомі опію або морфію виникає ейфорія (підвищений безхмарний настрій, все уявляється в рожевому світлі, відчуття тепла в тілі), що і є приводом до подальшого вживання цих речовин. Опій наркомани або вдихають при палінні, додаючи в сигарети, або вживають всередину, або - в ін'єкціях. Морфін і його аналоги використовують тільки у вигляді підшкірних і внутрішньовенних вливань. Доза прийнятого препарату швидко наростає.

Явища абстиненції виникають через 8-18 годин після прийому наркотику, якщо він не приймався повторно. Спочатку з'являється слинотеча, сльозливість, позіхання, пітливість. Потім приєднується тремор, «гусяча» шкіра, розширюються зіниці, зникає апетит. Через 36 годин після останнього прийому наркотичного засобу починається озноб, підвищується артеріальний тиск, частішає серцебиття, з'являється ломота в суглобах, нудота і блювота. Підвищується тонус м'язів черевної стінки (живіт, як «дошка», іноді імітує картину гострого живота), виникають судоми м'язів кінцівок.

Максимально виражені симптоми залежності від наркотику на 3-4 день, а поступово стихають вони до кінця другого тижня. Перебуваючи в такому стані, хворий збуджений, агресивний, злісний, вимагає наркотиків або намагається їх дістати будь-якими шляхами (іде навіть на злочин). Прийом певної дози морфію або опію знімає ці явища, і хворому на деякий час стає легше. Спочатку наркомани роблять 1 ін'єкцію в день, потім 2-3 вливання.

При хронічній інтоксикації наркотичними препаратами змінюється зовнішній вигляд людини. Відзначається різке схуднення, волосся і нігті стають ламкими, обличчя одутлим, шкіра сухою з землистим відтінком. Зуби вражає карієс. На шкірі в місцях вливань препарату - сліди уколів, рубці, нагноєння. Поступово змінюється характер (особистісна деградація).

Наркомани стають все більш грубими, егоїстичними, втрачають інтерес до роботи, не виконують сімейних обов'язків. Спочатку вони приховують свою пристрасть до наркотиків, а потім починають приймати їх відкрито. Для покупки наркотиків продають речі з дому, скоюють крадіжки, обманюють близьких і знайомих. Видобуток наркотику стає метою їх життя.

**Коротка характеристика наркоманії і токсикоманії, пов'язаних з вживанням стимуляторів ЦНС.**

Викликають психічну і рідко, фізичну залежність.

**Кофеїн**. Більшість людей не вважають його фармакологічно активним. Проте з віком починають відчувати несприятливу дію кофеїну на сон і серцевий ритм після надмірно випитого кави.

Механізм дії. Перший механізм. Ендогенний аденозин збуджує власні рецептори і пригнічує аденілаціклазу. Синтез цАМФ в клітинах - мішенях знижується. Кофеїн блокує ці рецептори і запобігає інгібуючу дію аденозину на синтез цАМФ.

Другий механізм. Кофеїн блокує фосфодіестеразу, запобігаючи розпад цАМФ. Таким чином, під впливом кофеїну в органах - мішенях (наприклад, в серці) підвищується рівень цАМФ і розвивається фармакологічний ефект (наприклад, тахікардія).

Синдром відміни кофеїну реєструється у людей, які систематично вживали 6 і більше чашок кави в день (600 мг кофеїну / день). Після припинення вживання реєструється летаргія, дратівливість, головний біль.

**Нікотин.** Застосовують у формі: 1) куріння тютюну; 2) понюшок (нюхальний тютюн); 3) жувального тютюну. Всі вони в однаковій мірі небезпечні в плані виникнення раку.

**Нікотин** – найбільш підступний засіб,який викликає пристрасть. Тому, що при викурюванні сигарети курець не відчуває сильних приємних відчуттів. Однак при спробі кинути палити виникає тривала тяга до відновлення куріння.

Дія нікотину: збудження ЦНС, ейфорія, викид катехоламінів з закінчень периферичних адренергічних нейронів.

Толерантність. Розвивається швидко.

Відлучення курця від тютюну:

1) заміна тютюну нікотином в формі нікотиновмісних жувальних гумок;

2) заміна тютюну нікотином в формі повільно вивільняє нікотин ТТС. (Ці підходи реалізують під медичним наглядом з поступовим зниженням дози).

Варіанти зловживання амфетаминами.

1) Інгаляційно.

2) Внутрішньовенно.

Інгаляційно: при лікуванні нежиті, при викурюванні кристалів метамфетаміну.

1) Інгаляційно при лікуванні нежиті.

Зловживання **амфетаміном** з'явилося в 1940-х роках. Його включали в великих дозах в інгалятори для лікування нежиті. У багатьох розвинулася наркоманія.

2) Інгаляційно при викурюванні кристалів метамфетаміну.

При курінні в мозок швидко надходять великі дози наркотику. За швидкістю і силі ефект нагадує внутрішньовенне введення. Інтоксикація після одного куріння триває кілька годин.

3) Внутрішньовенно.

У 1960-х роках частіше стали застосовувати метамфетамін внутрішньовенно.

Повторні внутрішньовенні введення метамфетаміну виробляють для отримання "rush" - стану, що нагадує оргазм, за яким настає почуття психічного підйому і виражена ейфорія.

Механізм дії амфетамінів:

1) збільшення викиду катехоламінів з нейронів;

2) інгібування МАО (слабке)

3) можливо є агоністами катехоламінів.

Залежність: психічна та фізична.

Синдром відміни. Триває кілька днів. Реєструються ознаки, протилежні дії амфетамінів: сонливість, підвищення апетиту, відчуття спустошеності, депресія.

Толерантність. Розвивається швидко. Доза зростає.

Проблеми амфетамінових наркоманів.

1. Параноїдний психоз, який нагадує шизофренію. При хронічному застосуванні великих доз, з'являється відчуття повзання мурашок під шкірою (розчухи шкіри). Потім настає виснаження, викликане безсонням, відсутністю прийому їжі. Лікування: нейролептики, антидепресанти (перед або під час скасування).

2. Інфекційні ускладнення (при користуванні забрудненими шприцами).

3. Некротичний артеріїт з великими крововиливами в мозок і нирковою недостатністю. Механізм: амфетаміни підсилюють викид норадреналіну в синапс. Медіатор збуджує α1 - адренорецептори судин і вони довго спазмуються. Лікування - β-адреноблокатори.

4. Умови та термін (рідко призводить до смерті). Лікування - **галоперидол**.

**Кокаїн.** Його застосовують аборигени південноамериканських Анд вже протягом 1200 років в формі жування листя коки, що містять кокаїн. Місцевий анестетик.

**Кокаїн** можна розглядати як високоактивний амфетамін («Superspeed») з усіма, але посиленими ефектами останнього. Викликає більш виражену залежність, ніж амфетаміни. Можливі смертельні передозування.

Способи застосування:

1. Вдихання носом дози, загорнутої в папір («line»);
2. Викурювання кристалів («crack»); (Примітка. При викурюванні ефекти сильніше і розвиваються швидше);
3. У вену. Застосовують рідко через небезпеку передозування. Чистота і активність навісок кокаїну широко варіюють. Ефект однієї дози триватиме 1 годину. Тому введення кокаїну з метою отримання ейфорійного переживання можуть повторюватися багато разів протягом доби.

Кокаїн застосовують:

1. спорадично (наприклад, під час вечірок)
2. регулярно (наприклад, рок-музиканти)
3. Наркомани, яких лікують **метадоном**, не отримують ефекту від героїну [**метадон** зайняв опіоїдні рецептори]. Вони перемикаються на кокаїн. Його ейфорізуюча дія не знімається **метадоном**.

Механізм дії. **Кокаїн** блокує зворотний нейрональний захват дофаміну і норепірефріну за рахунок зв'язування з їх переносником.

Механізм розвитку залежності до кокаїну.

Дофамін грає важливу роль у функціонуванні, "системи нагороди" мозку. Тому збільшення його вмісту в синапсах ЦНС викликає залежність.

Проблеми кокаїнових наркоманів.

1. "Кокаїнові діти" - підвищення внутрішньоутробної захворюваності і смертності потомства у жінок - наркоманок.
2. Важка гостра гіпертензія (Механізм - звуження судин).
3. Інсульти та інфаркти (причина та сама).
4. Судоми (через місцевоанестезуючі властивості).

Смертельні передозування через розвиток аритмій, пригнічення дихання, судоми. Порятунок: **діазепам**, **пропранолол**, блокатори Са2+ - каналів.

**Опійна наркоманія (морфінізм, героїноманія).**

Можливе отримання напівсинтетичних і синтетичних алкалоїдів: героїн, кодеїн, метадон, лікарські препарати ряду морфіну. В даний час домінують хворі, які вживають героїн, що і складає більше 90% всіх випадків зареєстрованої наркотичної залежності. Вважається, що 40% осіб, «які спробували» в / в вливання героїну, переходять до його хронічного вживання. Серед споживачів героїну переважають міські жителі, частіше чоловіки, ніж жінки (3: 1). В останні роки почався розвиток опійної залежності і носить, як правило, цілком усвідомлений і навмисний характер,що вкрай рідко обумовлено якими-небудь соматичними причинами. Але на клініці захворювання це не позначається.

**Симптоми**. У зв'язку з тим, що кількість домішок в героїні визначити неможливо, передозування і ускладнення легко допустимі. Найнебезпечніше - западання язика внаслідок сильної м'язової релаксації, яке може статися «на голці». Смерть від подальшої задухи настає через кілька хвилин. При вдиханні або курінні визначити дозу ще важче і передозування в цьому випадку призводить до набряку легенів і подальшого шоку.

Парентеральне введення препарату викликає аналгезії, сонливість, затуманення свідомості, відчуття теплоти і тяжкості в кінцівках і сухість у роті. Потім відчувається ейфорія, яка триває 10-30 хв і змінюється седативний ефект.

**Картина гострого отруєння (передозування) опіатами** характеризується появою спочатку ейфорії і збудження, які змінюються різкою слабкістю, запамороченням, уповільненням дихання, зниженням температури і артеріального тиску, звуженням зіниць, наростаючою сонливістю, що переходить в стан оглушення і коми. Класична тріада при передозуванні опіатів: кома, зіниці типу «шпильки головки» (при сильному передозуванні зіниці розширені) і пригнічення дихання.

**Фізіологічною протиотрутою морфіну** є атропін (в / в 0,5-1 мл 0,1% -ного розчину). У лікувальних цілях повторно (через короткочасної дії) вводять антагоніст опіатів - налоксон 0,4 мг в / в (або налорфін 2 5 мл). Ін'єкції слід повторювати через кожні 2-3 хв, поки не відновиться функція дихання. При необхідності проводять штучну вентиляцію легенів. З аналептиків використовують сульфокамфокаїн, з стимуляторів - кофеїн.

Факторами розвитку в останні роки героїноманів є різні види психічної нестійкості, патологічна цікавість, став більш доступним наркотик, а також такий важливий фактор, як «мода на наркотик».

При переході зловживання в стадію хвороби розвиваються своєрідні зміни особистості (брехливість, грубість, егоїзм, звуження інтересів на добуванні наркотика) і соматичні порушення (розлад апетиту і травлення, схуднення, пітливість, парестезії, поява екземи, пригнічення статевої функції), у багатьох виявляється гепатит С, а також постійний мейоз. Героїнова наркоманія характеризується стислими термінами формування основних клінічних симптомів і синдромів з більшою вагою медико-соціальних наслідків.

**Прогноз** в хронічних запущених випадках, особливо при наявності психопатичних особливостей особистості, несприятливий.

**Синдром відміни** (так звана «**ломка**») при раптовому позбавленні наркотику - патогномонічна ознака наркоманії - починає формуватися вже після 3-4-го введення препарату на тлі 1-2-тижневої постійної інтоксикації. Перші ознаки абстиненції (позіхання, сльозо- і слинотеча, свербіння в носі і носоглотці, гіпергідроз) виникають через 6 18 і після останнього прийому. На 2-у добу з'являються ломота та болі в суглобах, судоми м'язів кінцівок, занепокоєння, безсоння, озноб, тахікардія, підвищується артеріальний тиск. Найбільшої вираженості всі ці явища (які наркоман може аггравіровать) досягають на 2-4-у добу і потім протягом 5- 11 днів поступово вщухають.

Психози при цьому виді наркоманії трапляються рідко і проявляються у формі істеричного сутінкового стану з баченням привидів або епілептиформних нападів. Якщо розвивається психоз, то частіше внаслідок полінаркотизму, а також при вживанні кустарно виготовлених наркотиків із застосуванням високотоксичних речовин і часто в поєднанні з прийомом димедролу виникає психоз.

**Лікування**. Головним принципом терапії повинна бути добровільність (в іншому випадку це - проформа), в зв'язку з чим не становить складності і діагностика - хворий сам про все розповість. В інших випадках вдаються до експрес-діагностики факту вживання наркотиків. Абстинентні стани рекомендують лікувати тільки в умовах стаціонару: проводять консультації терапевта і невропатолога, загальні аналізи крові та сечі, а також біохімічний аналіз крові, дослідження крові на ВІЛ, ЕКГ. Оптимальним методом детоксикації вважається плазмаферез.

Найбільш ефективними засобами купірування опійного абстинентного синдрому є також клонідин (клофелін), тіаприд (тиапридал) і трамал. Комплексне застосування цих препаратів дозволяє ефективно купірувати основні прояви абстиненції. При стійкому безсонні в перші дні можна додати снодійні препарати. Ноотропні засоби застосовують у великих дозах: пірацетам до 2,0-2,4 м на добу, енцефабол до 200-300 мг, аминалон до 1,5-3,0 м і ін. Після ліквідації абстинентних проявів зазвичай розвивається депресивний синдром , з приводу якого призначають мелипрамін (краще - крапельно), амітриптилін, анафраніл, паксіл.

Придушення потягу до наркотику - важке завдання; нейролептики (в / в або в / м введення 5-10 мг галоперидолу в поєднанні з 50 мг аміназину і 2 мл кордіаміну; неулептил, сонапакс) послаблюють потяг тільки до тих пір, поки застосовуються. При постійному потязі до наркотику його одномоментне купірування не вдається. У таких випадках краще застосування атипового нейролептика зіпрекса (оланзапін) 5-10 мг / на добу (він більш ефективний і викликає менше побічних дій, ніж галоперидол) або еглонілу в дозі 400-600 мг / добу. Як оланзапін, так і еглоніл призначають курсом до декількох місяців. Ефективні та протисудомні препарати: фінлепсин (600-800 мг / добу) і конвулекс (450-900 мг / добу) курсом до декількох місяців.

**Профілактика**. Основні труднощі починаються після закінчення інтенсивного лікування, бо якщо не вдасться створити хворому новий мікроклімат, оптимальне мікросередовище і захопити якоюсь справою або людиною, то настає рецидив. На цьому етапі лікування крім спеціальних психотерапевтичних програм рекомендується медикаментозна підтримка антидепресантами: азафен, міансан, амітриптилін, анафранил, людіоміл, коаксил, тразодон. Поява такого препарату, як антаксон (налтрексона гідрохлорид), що володіє здатністю блокувати фармакологічний ефект екзогенно введених опіатів, може зробити комплексне лікування наркоманії більш успішним. Протягом всього курсу лікування не слід забувати також про тривалу раціональну і підтримуючуї психотерапію, включаючи групову сімейну.

В якості первинної профілактики доцільно впровадження в шкільні програми, починаючи з першого класу, вже розроблених курсів антинаркотичного виховання школярів. Не слід переоцінювати значущість лекцій, які читають лікарі-наркологи школярам випускних класів.

**Кокаїнова наркоманія (кокаїнізм)** Цей вид наркоманії переживає зараз в нашій країні друге народження (перший пік був на початку століття, коли кокаїн вільно продавався в аптеках) за рахунок появи «крека» - стійкого до високої температури гідрохлориду кокаїну, який можна курити, а також здешевлення процесу виготовлення наркотику. Кокаїн блокує зворотне захоплення норадреналіну, приводячи до його накопичення в постсіноптичних зонах рецепторів. Це накопичення сильно активізує адренергічну систему, сприяючи розвитку гострих ефектів препарату.

**Симптоми**. При одноразовому прийомі кокаїну настає ейфорія, людина стає балакучою, надмірно активною, відчуває прагнення до діяльності. На початку захворювання відзначається об'єктивне поліпшення виконання розумових і фізичних завдань. Підвищення настрою нерідко досягає ступеня манії або навіть екстазу, змінюється сприйняття навколишнього: все здається інтригуюче цікавим, кольору - більш яскравими, музика - глибше сприймається. Після в / в або інтраназального введення такий стан триває відповідно 15-20 хв. або 1-1,5 і. (Пероральний прийом практично не використовується, бо наркотик в значній мірі інактивується шлунковим соком.) Через 2-3 год. і настає стан слабкості, апатії і дратівливості, що супроводжується тремором, зниженням м'язового тонусу і тахікардією.

Кокаїн зазвичай нюхають, вводять в вену і курять. Залежно від способу введення уражається носова перетинка (некроз або прорив), «паляться» вени або може розвинутися набряк легенів. Період формування фізичної залежності становить 4 роки для дорослих і 1,5 року для підлітків, однак психічна залежність формується вже після кількох прийомів. Кокаїн можна вважати «криміногенним наркотиком»: на відміну від млявих і пасивних опійних наркоманів кокаїністи нахабні, самовпевнені і агресивні.

Деградація особистості ще більш глибока, ніж при морфінізмі. Порушення сну приймає стійкий характер, короткочасні періоди сну супроводжуються жахливими сновидіннями. Країни, що розвиваються психотичні спалахи носять характер маячних ідей ревнощів, переслідування або супроводжуються страхітливими галюцинаціями; характерними для кокаїнізму тактильний галлюциноз - хворим здається, що під шкірою повзають жучки, черви, клопи і т.д.

У разі передозування смерть настає від паралічу дихального центру. Пік синдрому відміни настає на 2-4-й день після припинення прийому.

**Діагноз гострої інтоксикації** встановлюють:

1. при наявності не менше одного з таких психічних симптомів:
2. ейфорія з почуттям припливу енергії,
3. тенденції до переоцінки власної особистості, грандіозності планів,
4. конфліктність, агресивна поведінка,
5. афективна нестійкість,
6. слухові, зорові або тактильні ілюзії,
7. галюцинації при збережерому орієнтуванні,
8. параноїчні ідеї,
9. зниження розумової продуктивності і продуктивності праці;
10. при наявності не менше двох з наступних соматичних симптомів:
    1. тахікардія (іноді брадикардія),
    2. аритмія серця,
    3. артеріальна гіпертензія (іноді гіпотонія),
    4. чергування профузного поту з відчуттям холоду,
    5. нудота,блювота,
    6. втрата ваги,
    7. розширення зіниць,
    8. психомоторне занепокоєння (іноді адинамія),
    9. м'язова слабкість,
    10. болю в грудях,
    11. судомні напади.

**Лікування**. Легкість абстиненції дозволяє відразу позбавляти хворого наркотику і проводити загальнозміцнювальне і дезінтоксикаційне лікування, контролюючи показники серцевої діяльності. Важку абстиненцію лікують в стаціонарі: переривають крапельним вливанням амітриптиліна і сібазона (седуксену). На виході абстиненції може розвинутися депресія з суїцидальними думками, пригнічений неспокій.

Психотична симптоматика копіюється транквілізаторами і снодійними засобами: нитразепам, тазепам, феназепам, тіопентал натрію. При наявності судом в / в вводять реланіум (5-10 мг), який також показаний при наявності тривоги з артеріальною гіпертензією і тахікардією. Можливо також введення антагоніста сімпатомімегічного ефекту кокаїну - пропранололу (щохвилини в/в 1 мг до 8 хв), хоча він і не забезпечує захист від тяжкого передозування. При тривалій перерві в наркотизації психічна залежність зникає.

**Профілактика нарко- і токсикоманії серед учнів**.

Хімічна залежність (наркоманія, токсикоманія) - це прояв адиктивної (залежної) поведінки, обумовлена вживанням психоактивних речовин. Профілактика різних видів хімічної залежності включає в себе діагностику; збір та аналіз інформації; інформування; навчання; сприяння у вирішенні соціальних і психологічних проблем; контроль (поточний, поетапний).

Діагностика. Займаючись профілактикою хімічної залежності неповнолітніх, соціальний педагог діагностує та визначає наявність і рівень розвитку наступні фактори ризику:

- об'єктивні умови життя (економічний стан сім'ї, житлові умови);

- здоров'я членів сім'ї (наркоманія, алкоголізм, інвалідність), склад сім'ї, освіта підлітка.

- рівень розумового розвитку підлітка, його соціального інтелекту (рівень включеності в систему суспільних відносин), а також основних індивідуально-психологічних характеристик.

На підставі спостереження і аналізу документів психолог робить висновки про методи та якість виховання батьками своїх дітей.

Збір і аналіз інформації. Психологові спільно з іншими фахівцями необхідно відповісти на ряд питань: «Що відбувається?», «Де відбувається?», «Чому відбувається?» «Що потрібно робити?», «Що буде далі, якщо...?»

Інформування. Інформування становить невід'ємну частину профілактики хімічних залежностей. Психолог організовує інформаційні заходи, визначає періодичність і місце їх проведення, визначає зміст таких заходів, запрошує фахівців (інспекторів ПДН, медичних працівників, наркологів, юристів).

Навчання. В ході соціально педагогічної взаємодії психолог забезпечує засвоєння неповнолітніх необхідними соціальними знаннями, уміннями, навичками.

Навчання організовується з урахуванням особистісного розвитку підлітків (при необхідності психолог рекомендує помістити молоду людину в реабілітаційний центр, залучає до участі у відповідних програмах). Він може проводити навчальні ігри, тренінги з метою розвитку одного або декількох соціальних навичок.

Вирішення соціальних та психологічних проблем. Працівники соціально-психологічної служби школи здійснюють патронаж, який включає в себе безпосередню допомогу у вирішенні конкретних проблем, посередницьку діяльність (контактування з органами соціального захисту, судами, біржами праці, адміністраціями) та контроль за виконанням рішень, прийнятих на різних рівнях щодо неповнолітніх та їх батьків.

Контроль. Контроль може бути як поточними, так і поетапним. Він будується на фіксації (включаючи спеціальну діагностику) змін, що відбуваються з неповнолітнім і його оточенням.

Профілактика наркоманії може бути ефективною тільки тоді, коли вона здійснюється комплексно і системно, а не є розрізненими програмами, різними за концептуальними основами та структурами.

Тому першою і основною профілактичною стратегією є розвиток концептуального системного підходу до профілактики. Друга стратегія - розвиток і апробація пропонованої моделі профілактики. Третя- розвиток і впровадження комплексу навчальних програм профілактики. Четверта - розвиток мережі фахівців та лідерів в області профілактики з числа лікарів, психологів, вчителів середніх шкіл, інспекторів у справах неповнолітніх, підлітків та їхніх батьків. П'ята - розробка механізмів розвитку соціальної системи профілактичного антинаркотичного впливу, підготовка груп фахівців та волонтерів, які організовують і проводять роботу з профілактики вживання наркотиків і інших психоактивних речовин.

У загальну структуру профілактичної активності, об'єднаної основною концептуальною програмою профілактики, входять конкретні приватні підпрограми. До них необхідно віднести перш за все спеціальні програми для дітей дошкільного віку, школярів молодшого, середнього та старшого підліткового віку, програми підготовки лідерів з числа школярів, програми підвищення антинаркотичної компетенції для шкільних вчителів і батьків, програми медико-психологічної роботи з батьками в рамках первинної профілактики вживання психоактивних речовин і, нарешті, програми підготовки фахівців в області первинної профілактики. За тривалістю і інтенсивністю- це різні програми, але реалізовуватися вони повинні комплексно, хоча розробляти їх доведеться поетапно, з урахуванням результатів необхідних для цього науково-практичних досліджень.

Перерахуємо існуючі програми профілактики:

1. Програми формування мотивації на зміну поведінки.
2. Навчальні та розвиваючі програми формування протективного ресурсу особистості і поведінкових стратегій.
3. Корекційні, модифікаційні програми.
4. Програми підготовки фахівців і субспеціалістів в галузі профілактики.
5. Програми соціального розвитку підтримують мережі (сім'я, школа, неформальні групи, мережа анонімних наркоманів).

Профілактика залежності від наркоманії і токсикоманії може бути первинною, вторинною та третинною.

До технологій первинної профілактики відносять соціальні та педагогічні структури - мета технології надати об'єктивну інформацію і мотивацію на здоровий спосіб життя, створити мережу соціальної підтримки. Методи здійснюються впливом засобів масової інформації, програм дитячо-підліткової та молодіжної активності, загальних технологій альтернативних засобів до вживання наркотиків.

Медико-психологічні – мета яких полягає у подоланні соціально-психологічного стресу, адекватної психологічної адаптації до вимог соціального середовища. Методи здійснюються розвитком особистісних ресурсів, формування соціальної та персональної компетентності, формування функціонально ролі сім'ї.

Медико-біологічні - мета полягає у проведенні технологій визначення генетичних і біологічних контингентів ризику. Методи здійснення технологій - корекція ризику на медичному рівні.

До технологій вторинної профілактики відносять. Соціальна технологія-мета профілактика розвитку залежності, психологічна і соціальна адаптація. Методи здійснення технології формування мотивації на повне припинення вживання наркотиків, формування мотивації на зміну поведінки.

Медико - психологічна технологія - мета вироблення мотивації на зміну життєвого стереотипу і подолання формування залежності. Методи здійснення технології в усвідомленні подолання бар'єрів емоційних станів, аналіз, усвідомлення і розвиток особистісних якостей і середовищних ресурсів; подолання проблеми формує залежності від психоактивних речовин.

Медико - біологічна технологія – мета - нормалізація фізичного та психічного розвитку, біохімічного і фізіологічного гомеостазу.

Медико-психологічні та психотерапевтичні - мета технологій - це профілактика рецидивів, усвідомлення, зміна їх. Методи здійснення технологій: проводиться тренінг профілактики рецидивів, тренінг емпатії, комунікативної і соціальної компетентності, тренінг когнітивного розвитку.

Соціальні та педагогічні - мета формування соціально підтримуючого середовища. Методи здійснення технології терапевтичні спільноти, соціальні програми, альтернативні до вживання наркотиків.

Медико - біологічна технологія - мета нормалізувати біологічне функціонування, фізичний і психічний розвиток. Метод здійснення технології психофармакотерапія.

Розкриваючи основні методи, технології профілактики наркоманії та токсикоманії, ми виявили, що на їх основі розроблено та апробовано програми для дітей і підлітків, програми підвищення антинаркотичної компетентності для шкільних вчителів і батьків, програми медико-психологічної підготовки шкільних педагогів до проведення профілактики наркоманії та інших психосоціальних розладів. Програми адаптовані до сучасних умов.

Лікування проводиться тільки в спеціалізованому стаціонарі. Перш за все хворого позбавляють наркотику, або відразу, або поступово в залежності від тривалості захворювання і величини прийнятої дози. Такі наркотики як морфій, опій, барбітурати зазвичай скасовують, поступово зменшуючи дози. Для купірування явищ абстиненції проводять дезінтоксикаційну терапію, застосовують психотропні засоби (нейролептики, транквілізатори), ноотропіл, пирроксан. Необхідно лікувальне харчування, вітамінотерапія.

Якщо хворий у період абстиненції відчуває себе добре, то є підстави підозрювати його в прихованому прийомі наркотиків. Необхідна психотерапія, трудова і соціальна реабілітація. Перш за все слід відмовитися від колективу наркоманів, докорінно змінити життєві установки.

Це дуже складно, бо «дружки» не дають спокою. Іноді необхідно поміняти місце проживання, змінити роботу, професію. Лікування від наркоманії - процес тривалий. Після перебування в стаціонарі не менше 2 місяців потрібна ще тривала амбулаторна підтримуюча терапія. Тільки бажання позбутися від хвороби і установка на здоровий спосіб життя можуть привести до сприятливого результату.

За останній час наркоманія в Україні зросла майже в десять разів. Особливу небезпеку стурбованості викликає поширення наркоманії серед підлітків. Кожен другий неповнолітній у віці 16 - 18 років може легко назвати знайомих або друзів, які вживають ті чи інші наркотичні або психоактивні речовин.

Зіткнувшись вперше з серйозною проблемою своєї наркозалежності, підліток не знає, як йому вчинити. Пробуючи або приймаючи наркотики, він аж ніяк не бажає собі шкоди. Для більшості дітей це лише цікавий експеримент зі своєю свідомістю, який, як вважають початківці наркомани, в будь-який момент можна припинити. Але в своїх іграх з розумом вони часто заходять занадто далеко, і навіть тоді, коли дуже хочуть зупинитися, вже не можуть знайти дорогу назад.

Саме їх ми не повинні кидати напризволяще. Кожна людина має право на помилки, тим більше, якщо вона їх надалі усвідомила. Потрібно створювати і підтримувати вже існуючі реабілітаційні центри для таких людей.

**Практичні завдання**

1. Виписати у рецептах 4 лікарських препарати, що мають побічну дію звикання :

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |

2. Дати фармакологічну характеристику антидотів у вигляді таблиці

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Форма випуска, дозування | Показання до застосування | Протипоказання до застосування |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань**

1. Стадія виснаження при наркоманії складається з:

() кахексії

() абстиненції

(х) повної деградації

() виразкової хвороби шлунка

2. Соматичі розлади в наркоманів виникають:

() у начальній стадії

() у стадії виснаження

(х) постійно

() у розгорнутій стадії

3. Абстинентний синдром - це ознака:

() стадії виснаження

(х) наркоманічної стадії

() психологічної залежності від наркотиків

4. Деградація особистості при наркоманії розвивається:

(х) при прийманні наркотиків

() у розгорнутій стадії

() у стадії виснаження

5. До ознак наркоманії відносять:

(х) невтримну болтливість

(х) зміну звичайної поведінки

() гіпертонію

() лихоманку

**Глосарій**

**Наркоманія** - це стан періодичної або хронічної інтоксикації, викликаної вживанням наркотичних речовин і медичних препаратів, які включені в список наркотичних лікарських форм, затверджений Міністерством охорони здоров'я України.

**Полінаркоманія** - поєднання вживань двох або більше препаратів за умови виникнення наркотичної залежності до обох речовин.

**Політоксікоманія** - зловживання двома або більше психоактивними речовинами, не віднесеними до наркотиків.

**Синдром відміни** (так звана «**ломка**») при раптовому позбавленні наркотику - патогномонічна ознака наркоманії - починає формуватися вже після 3-4-го введення препарату на тлі 1-2-тижневої постійної інтоксикації.

**Токсикоманія** - зловживання тими речовинами, які не входять до списку наркотиків. Це різні хімічні, біологічні та лікарські речовини, що викликають звикання і залежність.

**Література**

***Основна:***

1. Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підручник - довідник / С. М. Дроговоз – Х.: 2013. - 480 с.

2. Фармакологія : підруч. для студ. мед. фак. вищ. мед. навч. закл. / І. С. Чекман [та ін.]. - 3-є вид., випр. и доп. - Вінниця : Нова книга, 2016. - 784 с.

3. Скакун М. П. Фармакологія : підручник / М. П. Скакун, К. А. Посохова – Т.: Укрмедкнига, 2003. – 740 с.

4. Харкевич Д. А. Фармакология: учебник / Харкевич Д. А. – 8-е изд., перераб., доп. и испр. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 2005. – 736 с.

***Додаткова:***

5. Дроговоз С.М. Фармакология «Cito!» : учебник / под ред. С. М. Дроговоз. – Х.: СИМ, 2008. – 236 с.

6. Фармакология: рук. для внеаудиторной и аудиторной работы студентов / С. М. Дроговоз, И. М. Рыженко, В. П. Вереитинова [и др.]; под. ред. С. М. Дроговоз. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2002. – 272 с.

7. Дроговоз С. М. Фармакология на ладонях: учеб. пособие. / С. М. Дроговоз – Х.: «ПП «Плеяда», 2008. – 112 с.

8. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология: учеб. для студентов мед. вузов / Ю. Б. Белоусов, В. К. Лепахин, В. С. Моисеев – 3-е изд., перераб. и доп. – Спб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2002. – 520 с.

9. Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М. Д. Машковский – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.

10. Фармакология: учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 2004. – 592 с.

11. Клиническая фармакология : учебник / под ред. В. Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 2006. – 944 с.

12. Бертрам Г. Кацунг. Базисная и клиническая фармакология : учеб. пособие пер. с англ. в 2 т. в 2-х т. / Бертрам Г. Кацунг – М., СПб.: Бином-Невский Диалект, 2007. – 1278с.

13. ВАІС С.Б. - Наркоманія і алкогольна залежність, практичний посібник з реабілітації дітей та підлітків. Вид: СПб. Наука і техніка, 2008. --272с.

14. Галагузова М.А. Л.В.Мардахаєва - Методика і технології соціального педагога : Видавничий центр «Академія», 2008. - 192с.

15. Єременко Н.І. - Профілактика шкідливих звичок. Вид. «Панорама» 2006. - 48с.

16. Коробкіна З.В. Попов В.А. Профілактика наркотичної залежності у дітей і молоді. Вид: «Академія», 2002. - 192с.

17. Шакурова М.В. Методика і технологія роботи соціального педагога. М: Видавничий центр «Академія», 2008 - 272с.

18. Нейк А. - Наркотики. Вид: М: Сікач, 2001. - 128с.

19. Профілактика алкогольної і наркотичної залежності у підлітків в школі: практичне керівництво для педагогів і батьків. М: ТЦ. Сфера, 2002. - 64с.

20. Сирота М.А. Ялтонський В.М. - Профілактика наркоманії та алкоголізму М: Изд. центр «Академія», 2007. - 176с.

21. Прихована профілактика наркоманії: практичне керівництво для педагогів і батьків. М: ТЦ.Сфера, 2002. - 64с.

22. Хажіліна І.І. - Профілактика наркоманії: моделі, тренінги, сценарії. М: Изд. Інституту Психотерапії, 2002. - 228с.

23. Ціпоркіна І.В. Кабанова Е.А. - Практична психологія для підлітків, або вся правда про наркотики. М: АСТ - Пресс Книга, 2008. - 288с.

***Інформаційні ресурси:***

24.Сайт ЗДМУ:www.zsmu.edu.ua

25. Сторінка бібліотеки на сайті ЗДМУ:[www.zsmu.edu.ua|tip134](about:blank)

**Зміст**

|  |  |
| --- | --- |
| Вступ | 3 |
| **Тема 1. Новітні лікарські форми та системи доставки лікарських речовин (трансдермальні терапевтичні системи, спінхалери, спейсери, небулайзери та ін.) та вплив на ефективність лікарських засобів**….....……………………… | 4 |
| Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань…………………………… | 4 |
| Інформаційний матеріал……………………………………………………………….. | 5 |
| Практичні завдання…………………………………………………………………….. | 17 |
| Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань……………………………… | 17 |
| Глосарій…………………………………………………………………………………. | 18 |
| **Тема 2. Специфічна небажана (органотропна) дія лікарських засобів**......……. | 19 |
| Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань…………………………… | 20 |
| Інформаційний матеріал……………………………………………………………….. | 21 |
| Практичні завдання…………………………………………………………………….. | 48 |
| Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань……………………………… | 48 |
| Глосарій…………………………………………………………………………………. | 49 |
| **Тема 3. Нанофармакологія. Класифікація нанопрепаратів. Особливості механізму дії, токсикологія**.................................................................................... | 50 |
| Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань…………………………… | 51 |
| Інформаційний матеріал……………………………………………………………….. | 51 |
| Практичні завдання…………………………………………………………………….. | 60 |
| Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань……………………………… | 60 |
| Глосарій…………………………………………………………………………………. | 61 |
| Література………………………………………………………………………………. | 61 |
| **Тема 4. Фармакологічні та токсичні аспекти наркоманії і токсикоманії**......…. | 62 |
| Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань…………………………… | 63 |
| Інформаційний матеріал……………………………………………………………….. | 63 |
| Практичні завдання…………………………………………………………………….. | 75 |
| Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань……………………………… | 75 |
| Глосарій…………………………………………………………………………………. | 76 |
| Література………………………………………………………………………………. | 76 |
| Зміст……………………………………………………………………………………... | 78 |