

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Кафедра клінічної фармакології, фармації,
фармакотерапії і косметології**

**Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О.
М.П. Красько**

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

(Змістовний модуль 1, VIII семестр)

Навчально-методичний посібник для підготовки до практичних занять для студентів 4 курсу фармацевтичного факультету спеціальності «Фармація»

Запоріжжя – 2018

УДК 615.2(075.8)

Ф 24

*Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол № 5 від « 24 » травня 2018 р.)*

Автори:

Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О., Красько М.П.

Рецензенти:

І. М. Фуштей - д.мед.н., професор, проректор з наукової роботи

ДЗ «ЗМАПО»

*С. Я. Доценко - д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3
ЗДМУ;*

Клінічна фармація. Модуль 1, VIII семестр: навч.-метод. посіб. для студентів вищ. навч. за-кладів. / О. В. Крайдашенко, О.О. Свинтозельський, М.П. Красько – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2018. – 118 с.

У навчально – методичному посібнику, відповідно до програми з клінічної фармації, на сучасному рівні представлені основні поняття та визначення клінічної фармації та фармакології. Види побічної дії та її профілактика. Сучасні підходи до медикаментозного лікування в педіатрії, геріатрії, у жінок під час вагітності та в період лактації. Посібник призначений для студентів фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів, провізорів, клінічних провізорів, фармацевтів.

©Колектив авторів, 2018.

©Запорізький державний медичний університет, 2018.

Зміст

Введення.	4
1. Вступ до клінічної фармації. Основні поняття та визначення клінічної фармації.	6
1.1. Зміст і задачі клінічної фармації.	6
1.2. Медична етика та деонтологія.	8
1.3. Загальні відомості про хворобу людини	11
1.4. Методи діагностики і лікування	16
1.5. Види фармакотерапії	23
1.6. Фармацевтична опіка. Загальні питання.	24
1.7. Оригінальні та генеричні лікарські препарати.	28
1.8. Самолікування та фармацевтична опіка	30
2. Основні принципи та положення клінічної фармакології.	39
2.1. ФАРМАКОКІНЕТИКА	41
2.1.1. Предмет і задачі фармакокінетики	42
2.1.2. Основні фармакокінетичні параметри	43
2.1.3. Молекулярні основи транспорту лікарських речовин.	44
2.1.4. Всмоктування ліків в організмі людини	46
2.1.5. Розподіл ліків в організмі людини	47
2.1.6. Біотрансформація ліків в організмі людини	49
2.1.7. Екскреція ліків в організмі людини	50
2.2. ФАРМАКОДИНАМІКА	51
2.2.1. Загальні питання фармакодинаміки	51
2.2.2. Механізми дії ліків	52
2.2.3. Дозування ліків	54
2.2.4. Повторне застосування ліків	55
2.3. ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ	56
2.3.1. Фармакокінетична взаємодія	56
2.3.2. Фармакодинамічна взаємодія	58
2.3.3. Взаємозамінюваність ліків, препарати вибору	60
3. Побічна дія ліків. Класифікація і профілактика.	66
3.1. Класифікація побічної дії ЛЗ	68
3.2. Супутні фармакодинамічні небажані реакції.	68
3.3. Токсична дія ЛЗ.	69
3.4. Вторинні побічні ефекти.	70
3.5. Ідіосинкразія	70
3.6. Алергічні реакції.	71
3.7. Медикаментозна залежність.	71
3.8. Мутагенні, ембріотоксичні, тератогенні реакції.	72
3.9. Синдром «відміни»	73
3.10. Синдром «обкрадання».	73
4. Фактори, що впливають на клінічну ефективність ліків. Хронофармакологія.	77
5. Вікові аспекти клінічної фармації. Клінічна фармація в педіатрії.	93
6. Вікові аспекти клінічної фармації. Клінічна фармація в геріатрії.	100
7. Клініко-фармацевтичні підходи до лікування жінок під час вагітності та в період лактації.	106
Література	115

ВВЕДЕННЯ

Стратегічним напрямом розвитку охорони здоров'я в усьому світі є спрямування всіх галузей медицини на потреби пацієнта. Це положення закріплене в документах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і лежить в основі Програми дій з основних лікарських препаратів, затвердженої Європейським регіональним бюро ВООЗ.

За цією стратегією докорінно змінюється роль фармацевта в системі охорони здоров'я. Основною метою його професійної діяльності є не стільки збільшення асортименту і якості лікарських препаратів на ринку, скільки підвищення ефективності та безпеки лікарської терапії конкретного хворого. Для здійснення цієї мети Міжнародна фармацевтична федерація (МФФ) зобов'язує всіх практикуючих фармацевтів забезпечити кожному хворому належну якість фармацевтичної опіки.

Поняття "фармацевтична опіка" означає в першу чергу залучення фармацевта разом з лікарем до активної діяльності для збереження здоров'я і запобігання захворюваності населення. Фармацевт зобов'язаний і на нього покладається обов'язок забезпечити пацієнта не тільки якісними ліками і виробами медичного призначення, але й сприяти їхньому раціональному використанню. Для цього фармацевт повинен надати хворому повну інформацію про ліки, лікарські форми й особливості їх застосування, вплив на фармакодинамічні ефекти препарату віку, статі, захворювань нирок, печінки тощо, взаємодію ліків з іншими лікарськими препаратами та їжею, можливий несприятливий вплив ліків на організм хворого.

Для здійснення належної фармацевтичної опіки необхідно, щоб провізор володів достатнім обсягом медичних знань, що дозволять йому взаємодіяти з лікарем на рівні "рівноправного терапевтичного партнерства", проводити контрольну функцію з виявлення серед відвідувачів аптеки осіб із «загрозливими» симптомами, які потребують обов'язкового відвідування лікаря, надавати консультативну допомогу хворому при під час відпуску безрецептурних препаратів для самолікування.

Теоретичною базою при проведенні консультативної роботи серед лікарів та населення з питань раціональної лікарської терапії й при здійсненні провізорами фармацевтичної опіки пацієнтів є клінічна фармація.

Клінічна фармація — інтегративна прикладна наука, що поєднує фармацевтичні та клінічні аспекти лікознавства, головним завданням якої є формування надійних теоретичних основ і методологічних підходів до раціонального застосування лікарських препаратів.

Участь провізора в проведенні лікарської терапії сприяє своєчасному забезпеченню хворого лікарськими засобами оптимальної якості, встановленню максимально раціональних шляхів та режимів введення, запобіганню призначенню несумісних лікарських препаратів, зниженню побічної дії ліків, а також зменшенню поліпрагмації.

У процесі вивчення клінічної фармації на основі теоретичного матеріалу, одержаного на кафедрах фізіології, патологічної фізіології, біохімії, мікробіології, фармакології, поєднуються знання з етіології, патогенезу основних нозологічних одиниць в клініці внутрішніх хвороб, принципів їх лікарської терапії. Під час практичних занять, що проводяться безпосередньо в клініці, студенти мають можливість ознайомитися із структурою вітчизняної охорони здоров'я, основною медичною документацією, оволодіти навичками з медичної етики та деонтології. На основі теоретичних знань з фармакології, фармакотерапії та внутрішніх хвороб студенти оволодівають теоретичними та практичними навичками в галузі клінічної фармакології основних фармакологічних груп лікарських препаратів, вчаться проводити корекцію лікарської терапії та вибір найбільш раціональних лікарських препаратів і їх комбінацій для конкретного хворого. Саме клінічна фармація надає провізору необхідні знання та навички для здійснення фармацевтичної опіки.

Включення клінічної фармації в систему вищого фармацевтичної освіти пов'язано з нагальною потребою часу і відображає світові тенденції модернізації підготовки фахівців для фармації.

1. ВВЕДЕННЯ В КЛІНІЧНУ ФАРМАЦІЮ. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ.

I. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

1.1.Зміст і задачі клінічної фармації. Її зв'язок з суміжними дисциплінами.

У 1994 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняла резолюцію “Роль фармацевта у здійсненні переглянутої стратегії ВООЗ в галузі лікарських засобів”. У ній відзначена ключова роль провізора у суспільній охороні здоров'я й, особливо, в лікарських засобах і їх призначенні. Асамблея закликала фармацевтів і їх професійні асоціації в усьому світі “надавати інформативну й об'єктивну консультативну допомогу по лікарських засобах і їх використанню населенням”.

Клінічна фармація — це інтегративна прикладна наука, що поєднує фармацевтичні і клінічні аспекти лікознавства, головною задачею якої є створення надійних теоретичних основ і методологічних підходів раціонального застосування лікарських препаратів.

Участь провізора в проведенні медикаментозної терапії сприяє вчасному доведенню до хворого лікарських засобів оптимальної якості, встановленню максимально раціональних шляхів та режимів введення, попередженню призначення несумісних лікарських препаратів, зведенню до мінімуму побічної дії ліків, а також зменшенню поліпрагмазії.

Клінічна фармація як предмет має своєю метою підготовку спеціалістів-провізорів, що володіють достатнім обсягом теоретичних знань та практичних навичок для проведення сумісно з лікарем роботи із забезпечення максимально раціональної лікарської терапії у конкретного хворого, а також для здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів в аптеці.

Задачі вивчення дисципліни:

- засвоєння синдромів та клінічних симптомів найпоширеніших захворювань в клініці внутрішніх хвороб;
- засвоєння основних принципів симптоматичної медикаментозної терапії

захворювань і патологічних станів, при яких можливе самолікування;

- засвоєння загальної методології та принципів вибору лікарських препаратів для ефективної та безпечної медикаментозної терапії, враховуючи функціональний стан хворого та фармакологічні особливості препарату;

- придбання необхідних теоретичних знань та навичок для здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів;

- вивчення факторів ризику розвитку та клінічних проявів побічної дії лікарських засобів та їх комбінацій;

- засвоєння принципів оцінки ефективності та безпечності застосування конкретних фармакологічних груп та лікарських препаратів під час проведення їх клінічної апробації;

- засвоєння навичок придбання, аналізу та подання інформації про фармакологічні властивості лікарських препаратів;

- ознайомлення з принципами медичної деонтології, етичними нормами поведінки провізора в клініці, взаємовідносинами провізора та лікаря, провізора та хворого;

- ознайомлення з основними видами медичної документації та методами клінічного обстеження хворих.

Клінічна фармація як навчальна дисципліна базується на вивченні студентами біології з основами генетики, нормальної фізіології, анатомії людини, мікробіології з основами імунології, патологічної фізіології, фармакології. Вона закладає основи теоретичних знань та практичних навичок в клінічній медицині та клінічній фармакології для проведення корекції лікарської терапії, здійснення вибору найраціональніших лікарських препаратів та їх комбінацій для конкретного хворого, сприяє формуванню уміння застосувати знання з клінічної фармації для здійснення фармацевтичної опіки у професійній діяльності. Крім того, дисципліна закладає основи здорового способу життя та профілактики порушення функцій організму в процесі життєдіяльності.

На сьогоднішній день на світовому фармацевтичному ринку представлено більше 500 тис лікарських препаратів, з них на початок 2016 року більше 15 тис.

zareestrowano w Ukraini. Щорічно росте число препаратів на ґрунті нових субстанцій. У середньому - 29 субстанцій на рік.

Ріст виробництва тісно пов'язаний з вжитком. Об'єм продажу ліків на 13 ведучих лікарських ринках світу щорічно зростає. Такі глобальні зміни в сфері економіки, фармації і психології споживача змінили взаємовідносини в нерозривно зв'язаній системі лікар – хворий – провізор.

У 1950 – 1960 рр. вся відповідальність за лікування лежала на лікареві. Пацієнт терпеливо чекав допомоги, повністю йому довіряв, пасивно відносився до свого здоров'я. Престиж провізора не був високим. У 1970 р. надається увага факторам ризику - потрібно уникати всього: нікотину, цукру і т.д. У 1980 р. спрямовується активний підхід до здоров'я - біг, дієта, мінеральні води, вітаміни, часник і т. д. У 1990 р. появляється тенденція до збереження балансу між впливом несприятливих факторів сучасного життя і оздоровчих заходів. Зростає зацікавлення методами оздоровлення, профілактичними лікарськими заходами, люди захоплюються фітотерпією і гомеопатією. Зменшилась доля екстемпоральних засобів, з'явилась категорія безрецептурних ліків. Зросла роль провізора.

З однієї сторони, лікар не встигає оволодіти колосальним об'ємом інформації і проявляє вимушений консерватизм у фармакотерапії. З іншого боку, грамотний, вимогливий до свого здоров'я, насичений засобами масової інформації пацієнт, що не має лишнього часу для лікаря, все частіше звертається до провізора, минаючи лікаря. Провізор починає займати ключову позицію в системі самолікування.

1.2. Медична етика та деонтологія.

Тому кожен фармацевтичний працівник повинен бути знайомий як із загальною етикою, так і з професійною медичною і фармацевтичною етикою та деонтологією.

Найважливіший принцип медичної етики бів сформульований майже 2500 років тому Гіппократом у його клятві, де було написано, що медик зобов'язується робити все відповідно до його можливостей і знань на користь хворого й утримуватися від того, що принесе шкоду.

Вимоги медичної деонтології мають важливе значення при клінічних випробуваннях лікарських засобів, бо проводяться на людях. Тому медико-юридичні й медико-деонтологічні проблеми мають особливе значення в клінічній фармакології. Саме тому для захисту прав людини розроблений ряд етичних кодексів, які керуються в першу чергу інтересами пацієнта. Ще у 1947 році Міжнародний військовий трибунал розробив Нюрнбергський кодекс, у 1964 році – Хельсінська декларація з рекомендацій для лікарів по біомедичних дослідженнях на людях і цілий ряд інших документів.

Фармацевтична етика як частина загальної етики є наукою про моральну цінність вчинків фармацевтичних працівників всіх ланок, їх поведінку у сфері своєї діяльності. Це обумовлюється особливостями їх практичної діяльності, положенням і роллю в суспільстві.

Фармацевтична етика відрізняється як від лікарської, так і від торгової. Особливо це торкається відносин з хворим, виробництва і збуту лікарських препаратів. Специфіка фармацевтичної етики полягає в тому, що аптечні працівники не лікують хворого, не роблять призначень, а лише прагнуть допомогти йому швидким і точним приготуванням і відпуском потрібних ліків, психотерапією, вселяючи у хворого віру в одужання, в позитивну дію препарату, фармацію і медицину в цілому.

Деонтологія (deon - належне, logos - вчення) - це розділ етики, в якому розглядаються проблеми обов'язку і належної поведінки як специфічної для моральності форми прояву соціальної необхідності. Фармацевтична деонтологія вивчає норми поведінки провізора, спрямовані на максимальне підвищення ефективності медикаментозної терапії й створення сприятливого клімату у взаємостосунках з хворим, лікарем, колегами по роботі. Вона розглядає вимоги і правила поведінки фармацевтичного працівника, що забезпечують виконання ним професійного обов'язку, питання його совісті, честі й гідності, які служать показником високої цивільної відповідальності.

Важливими проблемами фармацевтичної етики й деонтології є розробка етичних основ управління аптечним колективом і вдосконалення морально-психо-

логічного клімату в ньому, вивчення специфіки етичних відносин в аптечних колективах, суперечностей, які виникають в них, і пошук шляхів їх вирішення.

Витоки становлення фармацевтичної етики і деонтології нерозривно пов'язані з лікарською етикою і деонтологією, оскільки на певному історичному етапі функції лікування і приготування ліків були нероздільні один від одного.

Враховуючи важливість проблеми, у 1997 році Радою Міжнародної фармацевтичної федерації був прийнятий Етичний кодекс фармацевтів. У ньому сформульовані принципи, які визначають зобов'язання і відповідальність фармацевтичних працівників.

До основних принципів етики фармацевта слід віднести наступні: його головний обов'язок - піклуватися про благополуччя кожного клієнта (пацієнта), однаково ставитися до кожного з них, поважати право особи на свободу вибору виду лікування. Фармацевт повинен поважати й гарантувати право особи на конфіденційність. У професійних відносинах він повинен поводитися відкрито і чесно, служити потребам людини, громадськості і суспільства.

Важливим елементом фармацевтичної етики і деонтології є етичні правила, регулюючі взаємовідносини провізорів і лікарів, які повинні виходити з принципів гуманізму і високого усвідомлення кожним свого громадянського обов'язку. Ці відносини повинні будуватися на основі взаєморозуміння і взаємоповаги, підтримки авторитету один одного в очах хворого, бути дружніми, діловими, у формі товариської співпраці і взаємодопомоги.

Головним у взаємовідносинах медичних і фармацевтичних працівників є загальна мета - збереження здоров'я і благополуччя пацієнтів. При цьому лікар несе навантаження, пов'язане з постановкою діагнозу і призначенням ліків. Задачею ж провізора є допомога лікарю у виборі необхідного препарату, надання повної інформації про його властивості, синоніми і аналоги, сумісність з іншими ліками й ін. Таким чином, лікар і провізор повинні працювати як колеги, з повагою відноситися до досвіду і знань один одного.

Лікарі і фармацевтичні працівники не повинні допускати нетактовних висловів на адресу один одного, принижувати гідність один одного, допускати негативні вислови на адресу один одного у присутності хворого.

В обов'язки провізора входить систематична інформація лікарів про лікарські препарати, їх наявність, використовувані аналоги, інформація про нові лікарські препарати.

При зверненні в аптеку лікаря провізор зобов'язаний дати йому професійно-вичерпну інформацію про лікарський препарат. Неповна або неправильна відповідь може підірвати авторитет провізора у лікаря.

Аптечні працівники згідно своєї професійної діяльності постійно спілкуються з хворими і їх родичами. Необхідність прояву по відношенню до них особливої чуйності, увага і терпіння диктуються тим, що йдеться про здоров'я і навіть життя хворого, а також тим, що у хворого порушене адекватне сприйняття оточуючого. Звідси і витікає основне завдання провізора - укріпити віру хворого в необхідності прийому ліків відповідно до розпоряджень лікаря, вселити надію на одужання. Слід пам'ятати, що оптимістична інформація беззастережно приймається хворим на віру. Для цього провізор повинен мати високі професійні й моральні якості, правильно будувати й регулювати свої взаємовідносини з відвідувачами аптеки, використовуючи методи психологічного впливу на хворого.

Моральні й правові аспекти взаємовідносин провізора і хворого вимагають збереження в таємниці деяких несприятливих відомостей про захворювання, а також про те, при якому захворюванні застосовуються ті чи інші ліки. Це сприяє збереженню психічної рівноваги хворого, сприятливо впливає на лікування, даючи можливість мобілізувати фізичні і духовні сили на боротьбу з хворобою.

Таким чином, дотримання принципів фармацевтичної етики і деонтології є свого роду мистецтвом перемагати хвороби не тільки ліками, але і словом, співчутливим відношенням. А щоб серце і відчуття не підвели і підказали правильне рішення, є хороше правило деонтології, сказане в XVII столітті англійським лікарем Сейднемом: треба поставити себе в положення хворого і обходитися з ним так, як би ти хотів, щоб відносилися до тебе в аналогічній ситуації.

1.3. Загальні відомості про хворобу людини

Хвороба виявляється в порушенні цілісності організму, пристосування його до навколишнього середовища і в зміні самопочуття. Іншими словами, хвороба є

реакцією організму на його ушкодження. Місцеве ушкодження відображається на діяльності всього організму, хвороба виникає не як пряма відповідь на дію зовнішнього чинника (фізичного, хімічного, інфекційного), а як реакція на ушкодження, на зміну структури і функцій організму. Отже, хвороба – це порушення життєдіяльності організму, що відбувається під впливом зовнішніх факторів (травми, інтоксикації тощо), а також змін, що відзначаються в самому організмі (несприятлива спадковість, зниження опірності захисних сил тощо).

Хвороба є не тільки біологічним, але й соціальним явищем. Вона спричинює не лише фізичне, але й психічне страждання. Хвороба є загальною реакцією організму, що регулюється нервовою і гормональною системами. Під час будь-якого захворювання в процес втягується весь організм. Наприклад, внаслідок інфаркту міокарда відбуваються зміни в серці й водночас порушуються дихальна функція, функції печінки, нирок, наднирників тощо.

Виокремлюють 4 періоди розвитку хвороби: прихований (латентний, інкубаційний); продромальний - проміжок між виникненням перших симптомів захворювання і повним розвитком хвороби; повного розвитку захворювання; одужання.

За характером перебігу захворювання може набувати гострої, підгострої та хронічної форм. Гостра форма захворювання характеризується раптовим виникненням, швидким розвитком клінічних проявів і порівняно коротким періодом перебігу (грип, інфекційний гепатит, кір тощо). Гостра форма захворювання може перейти в хронічну, наприклад, гепатит, бронхіт, характерну періодами ремісії й загострення, тривалим, іноді багаторічним перебігом. Перебіг хронічного захворювання характеризується такими проявами: ремісія, рецидив, ускладнення і кінець.

Ремісія - це поліпшення стану хворого під час хронічного перебігу захворювання, коли прояви хвороби відсутні. Рецидивом називається повторна поява ознак захворювання після більш або менш тривалого періоду їх відсутності (загострення виразки шлунка навесні і восени). Як наслідок того чи іншого захворювання можуть виникнути ускладнення, наприклад, прорив шлунка у хворих на виразкову хворобу або переродження виразки в рак шлунка. Кінець захворювання може бути різним: одужання, тривала ремісія, виздоровлення з дефектом (наприклад, пневмонія переходить у цироз легені), перехід у хронічну форму гострого захворювання, смерть.

Правильне лікування захворювань неможливе без діагностики – науки, про розпізнавання різних хвороб. Щоб відрізнити (віддиференціювати) одне захворювання від іншого, треба вміти віднайти у хворого найбільш характерний, ведучий синдром чи симптом хвороби і співставити його з ознаками інших захворювань.

У світі існує більше 30 тисяч захворювань, число яких постійно збільшується. Крім того, вони також можуть змінювати свій перебіг. Тому в діагностичному процесі беруть участь лікарі багатьох професій, використовуються інструментальні, лабораторні методи дослідження.

Кожна хвороба має свої причини (етіологію), механізми розвитку (патогенез), клінічні й лабораторні прояви, про які для правильної діагностики, а отже і лікування, провізори повинні знати.

Етіологія – це вчення про причини та умови виникнення хвороб. Існують зовнішні і внутрішні причини їх розвитку. До зовнішніх причин виникнення хвороб належать такі чинники:

фізичні – переохолодження, перегрівання, зміна атмосферного тиску. Внаслідок переохолодження організму можуть виникнути ангіна, трахеїт, бронхіт, пневмонія. Місцева дія холоду призводить до обмороження. Перегрівання тіла може спричинити тепловий удар, зміна атмосферного тиску під час піднімання на висоту 3,5 км і вище - висотну хворобу;

хімічні, зокрема різноманітні хімічні речовини (концентровані розчини кислот, основ), які у випадках місцевої дії зумовлюють тяжкі опіки. Бойові токсичні речовини спричиняють ураження центральної нервової та дихальної систем, серця та інших органів. Промислові отрути (свинець, ртуть) уражають центральну нервову систему (ЦНС), печінку, нирки;

механічні. До них належать струс мозку, поранення, переломи кісток, вивихи суглобів. Механічні ушкодження можуть стати причиною розвитку тяжких станів, наприклад, перелому хребта, ушкодження кровоносних судин з наступною кровотечею;

біологічні — це хвороботворні збудники (мікроби, гриби, віруси), які спричиняють розвиток грипу, ангіни, скарлатини, дизентерії, туберкульозу та інших

хвороб, а також кровоносні комахи (воші, комарі, мухи, кліщі), що переносять збудників тифу, малярії, дизентерії, та глисти й найпростіші, які уражають внутрішні органи та шкіру;

психогенні, які впливають на ЦНС і психіку людини, можуть призвести до розвитку захворювань серця, шлунка, кишечника. На важливу роль цих чинників у розвитку порушень вищої нервової діяльності вказував російський фізіолог І. П. Павлов;

соціальні, оскільки важливу роль у виникненні та розвитку захворювань відіграє соціальне середовище. Тяжка виснажлива праця, антисанітарні житлові умови, безробіття, голод і злидні призводять до зростання захворюваності серед окремих верст населення.

До внутрішніх причин розвитку хвороб належать спадкові чинники, що зумовлюють виникнення таких захворювань, як атеросклероз, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет тощо. Вплив спадкових чинників можна зменшити, створивши відповідні умови праці, побуту, харчування.

Патогенез – це механізм розвитку захворювання. Наприклад, пневмонія виникає під впливом пневмококів чи інших мікроорганізмів та переохолодження організму. Внаслідок розвитку патологічного процесу спочатку в альвеолах легенів утворюється серозний випіт (ексудат), а потім у нього проникають лейкоцити, еритроцити, фібрин, що призводить до порушення дихальної функції легень. Патогенез розкриває шляхи ушкодження окремих органів і систем протягом перебігу захворювання. Знаючи патогенез ревматизму, можна пояснити, чому ушкоджуються клапани серця, порушуються кровообіг і функції легень, печінки, нирок.

Симптоми і синдроми. Здорова людина не відзначає у себе якихось неприємних відчуттів. У хворої людини виникають різні патологічні прояви: біль, нудота, блювання, підвищення температури тіла тощо. Характерні прояви захворювання називаються симптомами. Симптоми поділяють на суб'єктивні та об'єктивні. До суб'єктивних симптомів відносять певні відчуття, які виникають в організмі хворого і відчуваються ним внаслідок змін, що відбулися (наприклад, біль, нудота). Симптоми, виявлені під час обстеження хворого (жовтяниця, збільшення печінки, наявність білка або крові в сечі тощо), є об'єктивними.

Синдром – сукупність симптомів, споріднених спільними патогенетичними коренями. Найчастіше симптоми будь-якого захворювання виникають не ізольовано, а в поєднанні один з одним. Зокрема, у разі розвитку уремії, у хворих з тяжкими нирковими захворюваннями відзначаються нудота, блювання, пронос, свербіж шкіри, втрата маси тіла, зниження зору, зміни показників крові, сечі, кровотечі тощо.

Діагноз – це короткий лікарський висновок про характер і суть захворювання. Існують попередній, диференціальний та остаточний діагнози.

У міру розвитку захворювання, особливо у продромальному, початковому періоді, коли ще не всі класичні ознаки розвинулися, хвороба може мати невизначений характер. Тоді лікар виставляє попередній діагноз. Це діагноз при поступленні в стаціонар, при першому огляді лікарем. Протягом кількох днів обстеження, коли до ознак суб'єктивних і об'єктивних методів дослідження приєднуються дані лабораторного, інструментального досліджень, лікар має більше інформації про хворобу, що дає можливість поставити клінічний діагноз. Його обґрунтовують шляхом проведення диференціального діагнозу, коли співставляються симптоми і синдроми подібних за перебігом до патології хворого захворювань. Наприклад, захворювання з високою гарячкою і висипаннями на шкірних покривах – кір, скарлатина, вітрянка й інші інфекційні хвороби віддиференційовуються між собою, а також з алергічною кропив'янкою, сифілісом чи іншими хворобами, що супроводжуються висипкою й гарячкою, тощо. Кінцевий (остаточний) діагноз є складним і складається з основного захворювання, з приводу якого хворий лікується; ускладнень основного захворювання і супутніх захворювань. *Наприклад, основний діагноз – Ішемічна хвороба серця: гострий інфаркт міокарда (дата виникнення); ускладнення – Гостра аневризма лівого шлуночка. Пароксизмальна шлуночкова тахікардія. Приступ гострої лівошлуночкової недостатності: СН II А III ФК; супутні захворювання: Хронічний холецистит в ст. ремісії.*

Наука, яка вивчає методи обстеження хворого з метою розпізнавання захворювання, називається діагностикою. Обстеження хворих поділяють на суб'єктивне та об'єктивне. Дані обстеження записують в історію хвороби, відомості про перебіг

хвороби у щоденник. Відтак складають план обстеження і лікування хворого. Історія хвороби завершується написанням епікризу, де зазначають особливості захворювання і результати проведеного обстеження та лікування. На титульній сторінці історії хвороби записують паспортні дані хворого, повний діагноз, який складається з визначення основного захворювання, а також супутніх захворювань і ускладнень.

1.4. Методи діагностики і лікування

Для раціональної і безпечної фармакотерапії насамперед необхідне правильне розпізнавання хвороби і її причини, визначення особливостей організму хворого і перебігу захворювання.

Вчення про методи розпізнавання хвороб носить назву діагностики. Діагностика (від грецьк. *diagnostikos* – здатний розпізнавати) – розділ медичної науки, що використовує методи дослідження для розпізнавання захворювання і стану хворого з метою призначення необхідного лікування і профілактичних заходів. Терміном «діагностика» позначають весь процес обстеження пацієнта, досліджень і спостережень лікаря для виявлення хвороби і визначення стану хворого.

Діагноз – короткий лікарський висновок про суть захворювання і стан хворого, виражений у термінах сучасної медичної науки. Розрізняють *diagnosis morbi* – позначення хвороби згідно з прийнятою класифікацією і *diagnosis aegroti* – визначення індивідуальних особливостей організму хворого. Розпізнавання хвороби ґрунтується на дослідженні хворого і вивченні проявів, або симптомів, захворювання. Діагностика як наукова дисципліна складається з 3 основних розділів:

- 1) вивчення методів спостереження і дослідження хворого – лікарська діагностика;
- 2) вивчення діагностичного значення симптомів хвороби – семіотика;
- 3) вивчення особливостей мислення при розпізнаванні захворювання – методика діагнозу. Підсумком діагностичного дослідження хворого є визначення діагнозу хвороби.

Діагностичний процес починається з виявлення ознак або симптомів хвороби. Для цього проводиться обстеження (*examen*) хворого, яке складається з двох основних розділів: опитування і об'єктивного дослідження. Останнє, у свою чергу,

розділяється на фізикальне (здійснюється за допомогою органів чуття лікаря) і лабораторно-інструментальне.

Спочатку з'ясовують відомості про хворого – прізвище, ім'я, по-батькові, вік, місце народження, професію. Вік має значення в розвитку тільки деяких захворювань, наприклад, ішемічна хвороба серця (ІХС), злоякісні новоутворення частіше виникають в осіб похилого і старечого віку. Якщо хворий виглядає значно старшим за свої роки, можна передбачити, що він або переніс серйозні захворювання, або проживає у важких умовах, або зараз важко хворий. У той же час при призначенні лікування хворому обов'язково враховується віковий аспект як у застосуванні ліків (особливо в педіатрії і геронтології), так і в їх дозуванні. Знання професії хворого і соціально-побутових умов його життя нерідко дозволяє з'ясувати причину і умови, що сприяли захворюванню (наприклад, професійні шкідливості, застуди).

Опитування (interrogatio) часто називають суб'єктивним дослідженням, проте це не зовсім правильно, оскільки симптоми, що виявляються шляхом розпитування, часто можуть бути встановлені лікарем і об'єктивно, наприклад, задишка, набряки, порушення ритму серця. Розпитування є важливим методом діагностики, яким повинні володіти як лікар, так і провізор.

При опитуванні хворого необхідно з'ясувати:

- 1) скарги;
- 2) історію захворювання – anamnesis morbi (anamnesis – спогад, morbus - хвороба);
- 3) історію життя (anamnesis vitae).

При розпитуванні про скарги слід уникати питань: “Що у Вас болить?”, “На що скаржитесь?”. Краще почати з питання: “Що вас турбує в даний час?”, “Що Вас змусило звернутися до нас?” Скарги можуть бути і дуже різноманітними, багаточисленними і, навпаки, дуже скупими. За ходом викладу скарг треба намагатися розділити їх на дві великі групи: головні (пов'язані з основним захворюванням, що характеризують особливий стан хворого) і додаткові (пов'язані з супутніми захворюваннями). Крім того, потрібно виділяти скарги під час поступлення хворого до

лікувальної установи і на момент курації, відображаючи їх динаміку. В ході розповіді хворого формується перша діагностична гіпотеза щодо того, яке захворювання є у даного пацієнта або яка система уражена. Після скарг слідує розпитування по конкретних системах. На наш погляд, найбільш зручним є розпитування хворого за принципом – зверху донизу: нервова система, органи чуття, дихальна, серцево-судинна, травна, сечостатева, ендокринна, кістково-суглобово-м'язова системи.

Наступним етапом є збирання анамнезу хвороби (*anamnesis morbi*), потім анамнезу життя (*anamnesis vitae*).

При розпиті анамнезу захворювання слід описати перебіг хвороби в хронологічному порядку – коли захворів, як розпочалося захворювання, як перебігало, рецидиви і періоди ремісії, їх тривалість, методи обстеження і лікування, які проводились, ефект лікування, причина звертання до лікувальної установи.

Анамнез життя збирають за такою схемою: рік і місце народження, в якій сім'ї народився, трудовий анамнез, побутові умови, режим харчування, шкідливі звички (скільки часу вживав і в якій кількості алкоголь, паління, наркотики), перенесені захворювання (травми, операції вказуванням року і діагнозу), сімейно-статевий анамнез, військова служба, хвороби найближчих родичів, переносимість лікарських препаратів, алергічні реакції.

Теперішній стан хворого (*Status praesens*)

На підставі огляду робиться висновок про стан хворого.

Огляд (*inspectio*) – це метод діагностичного обстеження хворого, заснований на зоровому сприйнятті лікаря. Для отримання цінних і достовірних результатів при огляді необхідне дотримання певних правил.

Огляд краще всього проводити при денному освітленні або при лампах денного світла, що дають освітлюваному об'єкту білий колірний тон. Інше штучне освітлення дає багато жовтих променів, при яких набагато важче помітити, наприклад, жовтяничне забарвлення шкіри й склер, а також різну пігментацію шкіри. Огляд необхідно проводити при прямому і бічному освітленні, а також використовуючи природне світло.

Первинна оцінка важкості стану хворого здійснюється передусім за оцінкою стану свідомості, психіки, положення хворого у ліжку.

Загальний стан хворого може бути: задовільним (у практично здорових осіб, що обстежуються, наприклад, призовників), відносно задовільним (при неважких загостреннях хронічних захворювань), середньої важкості (при виражених загостреннях, наприклад, бронхіальної астми, гіпертонічної хвороби), важким (при розвитку ускладнень основного захворювання, наприклад, при інфаркті міокарда, кровотечі при виразці шлунка), украй важким (при порушенні життєво важливих функцій – дихання, кровообігу, свідомості).

Свідомість хворого може бути ясною: контактний, по суті, добре орієнтований в місці, в часі, збережена критика до свого стану. При деяких захворюваннях буває затьмарена свідомість: ступор, сопор, кома.

При **ступорі** (психомоторна загальмованість) хворий слабо орієнтується в тому, що його оточує, мляво відповідає на поставлені запитання, тут же починає дрімати, впадає в стан заціпеніння. Ступор може виникнути у хворих на шизофренію, після гострої психічної травми, при важких соматичних захворюваннях.

Сопор – це стан, що характеризується втратою свідомості при збереженні деяких рефлекторних форм діяльності. Людина, що знаходиться в сопорі, може реагувати на словесні звернення, сприймати зовнішні збудження (світло, больові дії), але після їх закінчення знову впадає в попередній стан. Хворий не реагує на навколишнє оточення, не виконує ніяких завдань, не відповідає на запитання. З сопорозного стану хворого удається вивести із великими зусиллями, застосовуючи грубі больові дії (щипки, уколи тощо), при цьому у хворого з'являються мімічні рухи, що відображають страждання, можливі й інші рухові реакції як відповідь на больове подразнення.

Кома (коматозний стан) – важкий патологічний стан, що гостро розвивається, характеризується прогресуючим пригніченням функцій ЦНС з втратою свідомості, порушенням реакції на зовнішні подразники, наростаючими розладами дихання, кровообігу й інших функцій життєзабезпечення організму. У вузькому сенсі поняття “кома” означає найбільший ступінь пригнічення ЦНС (за яким слідує вже смерть мозку), що характеризується не лише повною відсутністю свідомості, але також арефлексією і розладами регуляції життєво важливих функцій організму.

При комі спостерігається розслаблення м'язів, втрата чутливості і рефлексів, відсутні реакції на будь-які подразники (світлові, больові, звукові).

Галюцинація (від латів. *hallucinatio* – видіння) – обман відчуттів, при якому уявлення, що відобразилося в пам'яті, чисто суб'єктивний душевний процес приймається за реальність. При галюцинаціях хворий сприймає предмети, які насправді не існують, як реальні об'єкти навколишнього світу. Розрізняють слухові, зорові, смакові, нюхові галюцинації й галюцинації загального відчуття. Частіше спостерігаються різноманітні слухові галюцинації. Хворі чувають дзвони, стук, окремі неясні звуки, слова, фрази, розмови одного або декількох осіб. Галюцинації подібні до ілюзій, оскільки як ті, так і інші включають помилкові сприйняття; проте ілюзія, на відміну від галюцинації, викликається реальним об'єктом.

Також визначається положення хворого в ліжку: активне, пасивне, вимушене. Активне положення – положення, коли хворий може вільно міняти своє положення в ліжку і ходити. Пасивне положення – положення, коли хворий лежить нерухомо, не реагуючи на навколишні події. Вимушене положення – положення, що полегшує стан хворого. Вимушене положення хворий приймає для послаблення або припинення хворобливих відчуттів, що є у нього (болю, кашлю, задишки). Наприклад, вимушене сидяче положення, так зване ортопное, зменшує важкість задишки при недостатності кровообігу.

При сухому плевриті больові відчуття зменшуються при лежанні на хворому боці завдяки обмеженню рухів плевральних листків. При переломах ребер хворий навпаки, лежить на здоровому боці, оскільки притиснення ураженої сторони до ліжка підсилює біль. Положення на боці із закиненою головою і приведені до живота зігнутими в колінних суглобах ногами спостерігається при цереброспінальному менінгіті.

Вимушене стояче положення має місце у випадках нападів стенокардії. Лежаче положення на спині зустрічається при сильному болю в животі (гострий апендицит, проривна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки). Вимушене лежаче положення на животі спостерігається у хворих на пухлину хвоста підшлункової залози, виразкову хворобу (при локалізації виразки на задній стінці шлунка). При ви-

пiтному перикардитi або сильному болю в черевнiй порожнинi, обумовленому тиском пухлини на сонячне сплетення, спостерiгається вимушене колiнно-лiктьове положення.

Будову тiла пацiєнта характеризує конституцiя, рiст i маса тiла пацiєнта. Iснує 3 конституцiйних типи статури: нормостенiчний, гiперстенiчний i астенiчний. Для нормостенiчного типу статури характеризується пропорцiйнiстю основних розмiрiв i правильним iх звiдношенням. У представникiв гiперстенiчного (широкiсткового) типу статури поперечнi розмiри тiла значно бiльшi, нiж у нормостенiкiв i особливо астенiкiв. Iх кiстки товстi i важкi, плечi, грудна клiтка i стегна широкi, а ноги короткi. У людей, що мають астенiчний (тонкокiстковий) тип статури, поздовжнi розмiри переважають над поперечними: кiнцiвки довгi, тонкi кiстки, шия довга, тонка, м'язи розвиненi порiвняно слабо. Також обов'язково при оглядi враховується iндекс маси тiла або iндекс Кетле, що базується на звiдношеннi маси тiла i його довжини (зросту). $IMT = \text{маса (кг)} / \text{зрiст (м}^2\text{)}$. Нормальнi показники при оцiнцi iндексу маси тiла знаходяться в таких iнтервалах – для жiнок: 19,1 – 25,8; для чоловiкiв 20,7– 26,4.

Вираз i зовнiшнiй вигляд обличчя хворого вiдображають його стан, переживання i є при деяких захворюваннях важливим дiагностичним чинником. Так, наприклад, при хворобi Iценка-Кушинга обличчя мiсяцеподiбне; при тиреотоксикозi – молоде, перелякане (“застиглий жах”), спостерiгається екзофтальм, при гiпотиреозi – навпаки, обличчя набрякле, iз застиглою мiмiкою i байдужим поглядом.

Розрiзняють бадьорий, спокiйний, страждальний, апатичний, маскоподiбний вираз обличчя, хорею, посiпування (тiки).

При обстеженнi шкiрного покриву хворих звертають увагу на його забарвлення, наявнiсть висипань, рубцiв, виразок, потертостей, тургор шкiри, вологiсть, стан придаткiв шкiри (волосяного покриву i нiгтiв). Так, блiдiсть шкiрних покривiв зазвичай характерна для анемiї, гiперемiя шкiрних покривiв спостерiгається при гарячкових станах, iнтотоксикацiях, жовтяничнiсть з'являється при хворобах печiнки, онкопатологiї, гемолiтичнiй анемiї тощо. Пiдвищена вологiсть шкiри (за вiдсутностi жару, фiзичних зусиль) може свiдчити про вегето-судинну дистонiю, тиреотоксикоз, клiмакс тощо. Тургор – складка шкiри на тильнiй поверхнi долонi знижений

при зневодненні, у літніх людей і людей похилого віку.

За наявності набряків (скупчення рідини в тканинах) необхідно врахувати їх локалізацію, ступінь вираженості й консистенцію. Набряк виявляється шляхом надавлювання пальцем на шкіру, при цьому в місці натискання залишається заглиблення. За наявності не різко вираженої набрякості (пастозність) натискають пальцем на кістку в ділянці гомілки, внаслідок чого утворюється швидко зникаюче поглиблення. Як правило, локальні набряки зумовлені місцевими процесами (лімфостаз, варикозна хвороба, травми, запальний процес). Причиною суцільних набряків є декомпенсація серцевої діяльності, важкі захворювання нирок, обмінні захворювання. Серед суцільних набряків виділяють асцит і анасарку.

Асцит – це скупчення рідини в черевній порожнині. Виникає найчастіше внаслідок портальної гіпертензії при цирозі печінки, застійній серцевій недостатності, тромбозі гілок ворітної вени або стисненні її стовбура; рідше унаслідок ураження очеревини (ракове, туберкульозне обсіменіння тощо), грудної лімфатичної протоки, а також як прояв набрякового синдрому при хворобах нирок, аліментарній дистрофії.

Анасарка – різкий набряк ніг, тулуба і статевих органів внаслідок затримки рідини в організмі; часто зустрічається при застійній серцевій недостатності, а також при деяких видах ниркової недостатності.

Пальпація (від лат. *palpatio* – обмацування) – це метод дослідження хворого шляхом послідовного обмацування шкіри, промацування внутрішніх органів, лімфатичних вузлів тощо з метою вивчення фізичних властивостей тканин і органів, топографічних співвідношень між ними, їх чутливості, а також виявлення деяких функціональних явищ в організмі.

Перкусія (від лат. *percusio* – вистукування) – це метод дослідження внутрішніх органів шляхом вистукування різних ділянок тіла. Метод перкусії запровадив у 1761 р. Ауенбругер. За характером звуку, що виникає під час вистукування, можна визначити розміри й положення органів, а також характер їх ураження. Тканини й органи під час постукування починають коливатись, а це передається у навколишнє повітря і сприймається вухом як звук. Властивості перкуторного звуку

залежать головним чином від кількості повітря в органі, а також від його еластичності й напруження. Усі щільні органи, в яких немає повітря, а також рідини дають зовсім глухий перкуторний звук. Найвиразнішим є стеговий звук, що утворюється під час постукування по стегну. Щільні органи, такі, як печінка, селезінка, нирки, стиснута безповітряна легеня, а також рідина, які не містять у собі повітря, не можна відрізнити один від одного за допомогою перкусії.

Аускультация (від лат. *ausculto* – вислуховую) – метод дослідження хворих за допомогою вислуховування. Аускультацию вперше запровадив французький лікар Рене Лаенек (1781-1826).

Аускультацию проводять за допомогою стетоскопа або фонендоскопа. У приміщенні повинно бути зовсім тихо. Хворий повинен роздягнутися до пояса, бо за наявності одягу можуть виникати додаткові шуми. Фонендоскоп треба щільно прикладати до тіла, інакше він, ковзаючи по тілу, створює додатковий шум.

Аускультацию застосовують для дослідження легенів, серця, судин, черевних органів.

1.5. Види фармакотерапії

Існує кілька напрямків лікування хворого

1. **Етіологічне** (етіотропне) – лікування, направлене на усунення причини захворювання.

2. **Патогенетичне** – лікування, що має на меті дію на механізм хвороби.

3. **Симптоматичне** – лікування, направлене на усунення окремих проявів захворювання, без дії на його причину або механізм розвитку хворобливого процесу.

4. **Замісне** – лікування, направлене на відшкодування природних біологічно активних речовин при їх недостатності.

Розумне поєднання всіх цих видів терапії є необхідною умовою отримання найбільш сприятливого ефекту.

Отже, основний зміст фармакотерапії складають знання принципів медикаментозного лікування, заснованих на знанні механізмів дії ліків в різних стадіях

захворювання, способів і правил застосування ліків в лікарській практиці. Базуючись на теоретичних положеннях класичної фармакології, з одного боку, на закономірностях виникнення і перебігу патологічних процесів – з іншою, фармакотерапія є основою сучасної клінічної фармакології.

Адекватне і повноцінне використання лікарських засобів (ЛЗ) є головною і непорушною умовою раціональної фармакотерапії.

Сучасна фармакотерапія повинна бути строго індивідуалізованою і вибірковою. Золоте правило «Лікувати хворого, а не хворобу», яке до недавнього часу було лише добрим побажанням, за допомогою нині використовуваного арсеналу ЛЗ стає все більш реально здійснимим. Разом з тим нерідко індивідуальні особливості хворих не завжди враховуються при лікуванні, особливо в амбулаторній практиці. Хворі отримують стандартні дози медикаментів, лікування проводиться шаблонно. Ще зустрічаються випадки рекомендації того або іншого ЛЗ «про всяк випадок». Такий підхід не можна вважати раціональним.

Крім того, слід застерегти від надмірного захоплення новими, широко рекламованими «модними» препаратами, які часто рекомендуються не стільки за клінічними свідченнями, скільки з прагнення проявити власну обізнаність. Тим часом, досвід свідчить про те, що немає хороших і поганих, слабких і сильних препаратів, а є препарати, які найбільш ефективні при даному конкретному стані, в даний момент, у даного конкретного хворого, тобто лікування повинно проводитися за строго обгрунтованими клінічними свідченнями.

Проте лікарська терапія не повинна бути у всіх випадках основним методом, хоча медикаментозна терапія серед інших видів лікарської допомоги, згідно даних ВООЗ, складає 90%. Її необхідно поєднувати з іншими методами лікування – дієтою, режимом, фізіотерапією, психотерапією, лікувальною фізкультурою тощо.

1.6. Фармацевтична опіка. Загальні питання.

Фармацевтична опіка (ФО) – це частина медичного забезпечення, яке в рамках своєї компетенції здійснюють фармацевти, покращуючи якість життя пацієнтів.

Збільшення тривалості життя в державі, збільшення затрат на медичне забезпечення при невисоких економічних показниках сприяють самолікуванню – лікуванню легких захворювань або підтримці здоров'я за допомогою безрецептурних ліків зі своєї ініціативи, при цьому відповідальність лягає на пацієнта, який може звертатися за консультацією до лікаря або фармацевта. Щоб клієнт (пацієнт), затративши мінімальні засоби, одержав максимальну користь, фармацевту треба бути консультантом і контролером самолікування, тобто здійснювати фармацевтичну опіку (ФО).

У рамках ФО фармацевт є дистриб'ютором ліків, надає фармакотерапевтичні консультації і здійснює нагляд за побічними ефектами.

Головною метою діяльності фармацевтів є оптимізація ефективного лікування пацієнтів, особливо хворих ризик-груп і тих, що потребують тривалого медикаментозного лікування. Важливо знати при цьому фармакодинамічні й фармакокінетичні властивості препаратів для досягнення найкращих результатів при підборі індивідуального лікування хворих. Адже терапія хворих з хронічними захворюваннями (особливо серцево-судинними) є тривалою і не обмежується монотерапією.

У процес лікування втягуються спеціалісти різних профілів як на госпітальному, так і на амбулаторному етапі. Тому якість надання медичної допомоги дуже залежить від передачі опіки і відповідної інформації між медичними професіоналами.

По закінченні госпітального стану ідеальними є 2 шляхи опіки:

1) клінічний фармацевт або фармацевтичний сервіс клініки, де лікувався пацієнт, продовжує опіку над ним;

2) опіка делегується амбулаторній групі спеціалістів, включно і фармацевту.

Тобто створюється система фармацевтичної опіки хворих. Така система функціонує в США. В Європі вона впроваджується у різних країнах по-різному. Особливої уваги надають фармацевтичній опіці при відпуску безрецептурних препаратів.

Обставини, які знижують ефективність ФО:

– дефіцит часу фармацевта;

- недостатні навички спілкування фармацевта з клієнтом;
- недостатні знання фармацевта і клієнта;
- невпевненість фармацевта у своїх знаннях;
- негативне відношення лікарів до фармацевтичної опіки;
- недосконала структура первинного медичного забезпечення;
- недостатнє вироблення вітчизняних препаратів;
- невідповідність цін на ліки рівню доходів населення;
- практично не контрольована реклама;
- керівництво аптеками осіб без спеціальної фармацевтичної освіти;
- безрецептурний продаж майже усіх препаратів;
- думка, що комерційний інтерес вище всього.

У нашій державі доступність фармацевтичного забезпечення і його якість проблематичні. На сьогоднішній день існує формулярна система - спеціальні методичні рекомендації, що визначають концепцію лікування захворювань і вживання безрецептурних засобів для самолікування. Але лікарі й фармацевти не мають некомерційної інформації про ліки, комерційна – не повна і не об'єктивна. Треба покращити співробітництво між лікарями і фармацевтами.

Відпускаючи будь-які ліки, особливо для самолікування, фармацевт зобов'язаний інформувати пацієнта про правильне вживання, попереджувати про можливі побічні явища і дії пацієнта при їх появі.

Фармацевти разом з іншими працівниками охорони здоров'я повинні зміцнювати здоров'я народу. Це полягає в кампаніях по зведенню до мінімуму зловживань ліками і їх неправильного вживання.

Вони повинні підтримувати зв'язок з лікарем пацієнта при тривалому лікуванні, давати належні розумні поради, включаючи направлення пацієнта до лікаря.

При прийомі рецепта фармацевт повинен оцінити його за терапевтичними аспектами (фармація і фармакологія, чи потрібен призначений засіб даному пацієнту, чи нема протипоказів до призначення і чи нема взаємодії його з іншими ЛЗ), соціальні, правові й економічні аспекти.

При виявленні проблем необхідна бесіда з лікарем, котрий призначив лік. Фармацевт як член співтовариства медпрацівників зобов'язаний забезпечити, щоб

інформація подана ним, співпадала з інформацією лікаря, який лікує пацієнта. Це забезпечить безпечне, правильне і ефективне використання ліків. Інформація повинна бути представлена у письмовому вигляді. Разом з тим треба поінформувати відвідувача аптеки про протипоказання, взаємодію з іншими ЛЗ й побічні ефекти відповідно для конкретного пацієнта, тобто провізор повинен надати належну інформацію про ЛП, здійснюючи фармацевтичну опіку відвідувачів аптек. Фармацевт має все зробити так, щоб у пацієнта і людей, що його оточують, не виникло сумнівів щодо препарату і його дії.

Фармацевт має докласти зусиль, щоб не було ніяких сумнівів відносно дії препарату, впливу на певні симптоми і способу застосування. Потрібно попередити хворого чи його родину, коли і чому не можна приймати лік, про тривалість лікування, чому не можна його приймати довше, про можливі побічні ефекти і як їх розпізнати. При відпуску безрецептурних ліків провізор надає інформацію про препарат,

До речі, чоловіки і жінки всіх вікових груп найчастіше використовують ліки від болю голови. Жінки приймають ліки в два рази частіше, більше приймають вітамінів і мінеральних речовин. З віком споживання ліків збільшується.

Список ОТС-препаратів, що добре продаються, виглядає таким чином: корвалол, гематоген, валідол, аскофен, активоване вугілля, аспірин, аскорбінова кислота (дешеві!). Симптоми і синдроми, які вимушують звертатися – це простудні захворювання, нервозність і безсоння, порушення травлення, незначні шкірні проблеми, біль голови, втома і закрепи. Тому найпопулярнішими є фармакотерапевтичні групи для лікування ГРЗ (27%) – кашель, нежить, біль в горлі, підвищена температура, біль голови. Кожна доросла людина має ГРЗ 1-2 рази в рік, діти – 6-8 разів на рік.

Крім того, провізор повинен проводити далі спостереження за ефективністю терапії за допомогою пацієнта.

У аптеці ще можливе консультування з питань самолікування без вживання медикаментів, наприклад, зі здорового харчування, харчових додатків, предметів догляду, з допоміжних засобів і пристосувань, засобів догляду за шкірою і діагностичних заходів.

1.7. Оригінальні та генеричні лікарські препарати.

Лікарські засоби (ЛЗ) – це речовини або їх суміші природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, які застосовуються з метою запобігання вагітності, лікування, попередження чи діагностики захворювання у людини або тварини або зміни стану й функцій організму.

Це фармакологічні засоби, дозволені уповноваженим на те органом відповідної країни (Державним фармакологічним центром МОЗ України) в установленому порядку для застосування. Для позначення речовин, ще не дозволених до застосування в якості лікарських препаратів, використовують термін «фармакологічна речовина» - речовина з фармакологічною активністю, яка досліджується.

ЛЗ характеризуються наступними поняттями: «хімічна назва» - це хімічна назва діючої речовини (субстанції). Діючими речовинами (субстанціями) є біологічно активні речовини, які можуть змінювати стан та функції організму і мають профілактичну, лікувальну або діагностичну дію й використовуються для виробництва готових лікарських засобів. За своєю суттю вона є «міжнародною непатентованою назвою» засобу, затвердженою ВООЗ. На сьогоднішній день для позначення ЛЗ використовують міжнародну непатентовану назву, яка використовується у національних і міжнародних фармакопеях – збірниках стандартів і положень, що є нормативами якості лікарських засобів. Для точного позиціонування фармацевтичних препаратів також прийняті коди міжнародної Анатомо-Терапевтично-Хімічної системи класифікації (коди АТХ). По-англійськи це звучить Anatomical Therapeutic Chemical (АТС). Але ядром інформації про фармацевтичний препарат є МНН (Міжнародна Непатентована Назва) його активної речовини (або речовин). Використання МНН (INN - International Nonproprietary Names) значно допомагає лікарям і фармацевтам орієнтуватися в асортименті фармацевтичної продукції, що постійно збільшується, полегшує процес відбору лікарських препаратів і проведення фармакоеконімічних і маркетингових досліджень з метою закупівлі лікарських препаратів медичними установами. Кожен лікарський засіб як продукт певної фармацевтичної фірми може мати свою торгіву і фірмову назву, які є їхньою комерційною власністю.

Сучасний ринок фармацевтичної продукції України характеризується надзвичайною різноманітністю. Тому під час вибору необхідного ЛЗ споживач орієнтується насамперед на його назву. Так, наприклад, парацетамол має таку ж МНН, у США торгова назва його ацетамінофен, а у Великобританії – парацетамол, інші (торгові) назви його – тайленол, панадол, панамакс, пердолан і ряд інших, а хімічна назва субстанції N-(4-гідроксифеніл)-ацетамід.

Провізор повинен враховувати не тільки фармакологічні властивості препарату, але і його вартість. Тому провізор повинен мати чітку уяву про характерні особливості оригінальних (брендівих) і генеричних препаратів.

Оригінальний або брендівий препарат – це власність компанії, що його розробила, або компанії-володаря і ліцензії на його продаж. Активна речовина має патент, одержаний в установленому законом порядку. До закінчення терміну дії патенту ніяка інша фармацевтична компанія не має права синтезувати і використовувати цю активну речовину в комерційних і некомерційних цілях.

Не слід сплутувати з цим поняттям інше – „оригінальна (торгова) назва лікарського препарату” – запатентовану назву з метою захисту права його виключного використання тільки компанією, що володіє торговою маркою або патентом на назву (але не активну речовину). За назвою можна ідентифікувати певний препарат.

На відміну від патенту на активну речовину, власність на оригінальну торгову назву зберігається і по закінченні терміну дії патенту на активну речовину. Навіть законодавством багатьох держав дозволяється зберігати торгову марку при заміні допоміжних речовин і навіть активних речовин у комбінованих препаратах.

Брендіві препарати – найбільш вивчені препарати. Фірма зацікавлена у зборі повної інформації про них. Це дуже дорогі препарати.

Український ринок лікарських засобів - це ринок генериків.

Генеричні ліки - це еквіваленти оригінальних лікарських препаратів, які можуть надійти на ринок після закінчення терміну їх патентної охорони. Генеричні ліки включають тотожну діючу речовину, яка відповідає тотожним вимогам при розробці, виробництві і при контролі безпечності, мають таку ж якість, безпечність і ефективність, як оригінальні марочні ліки.

Генеричні ліки можуть виходити на ринок як фірмові, з власною зареєстрованою торговою маркою, наприклад: Ібалгін®, який включає діючу речовину - ібупрофен, або як немарочні, які в назві вживають спрощену назву діючої речовини (наприклад: диклофенак чи метформін), мають ту ж лікарську форму.

В чому полягає головне значення генеричних еквівалентів? Генеричні ліки дешевші, а тому вони доступніші для всіх. Генеричні еквіваленти реалізуються за ціну, яка на 20% - 80% нижча, ніж оригінальні ліки. Причому якість, ефективність і безпечність у генеричних ліків відповідає якості, ефективності і безпечності оригінальних препаратів. Еквіваленти сприяють інновації і змаганням, чим створюють конкуренцію оригінальним продуктам. Якби оригінальні ліки займали постійну монополію, не було б причин для інновації.

Між генеричними і оригінальними ліками немає суперечності. Ширше використання генеричних еквівалентів приводить до економії коштів, які потім можна використати на дорожчі оригінальні ліки там, де це дійсно потрібно.

Чому генеричні еквіваленти дешевші, ніж оригінальні ліки? Оригінальні ліки знаходяться в монопольній позиції, коли охороняються патентом, а тому мають можливість утримання вищих цін. Для генеричних еквівалентів при розробці не треба знову повторювати всі доклінічні й клінічні випробування, але можна посилатися на існуючі клінічні дані оригінального препарату. А тому розробка препарату набагато дешевша.

1.8. Самолікування та фармацевтична опіка

Оскільки у світі докорінно змінилася роль фармацевта в системі охорони здоров'я, основною метою його професійної діяльності стає не стільки збільшення асортименту й якості лікарських препаратів на ринку, скільки підвищення ефективності і безпечності медикаментозної терапії конкретного хворого. Для здійснення цієї мети Міжнародна фармацевтична федерація (МФФ) зобов'язує всіх практикуючих фармацевтів забезпечити кожному хворому належну якість фармацевтичної опіки.

Зміни в професійній діяльності провізора тісно пов'язані з розвитком концепції самолікування.

Самолікування – це використання споживачем лікарських препаратів, що є у вільній продажі, для профілактики і лікування порушень самопочуття і симптомів, розпізнаних ним самим. На практиці поняття самолікування включає також лікування членів сім'ї і знайомих.

Таке визначення самолікування дане в документах ВООЗ. Ключовою характеристикою його є відповідальність хворого за своє здоров'я, тому у 1994р. Європейська асоціація виробників безрецептурних препаратів (AESGP) термін самолікування перетворила у “відповідальне самолікування”.

Важливо зазначити, що вживання ліків, які не є у вільному продажі, під власну відповідальність, але без кваліфікованого контролю (за порадою друзів), не слід вважати самолікуванням, а є цілком недопустимим явищем, хоча і дуже розповсюдженим у реальному житті.

Поняття “самодопомога” передбачає випадки, коли необхідно полегшити свій стан при недомаганнях у момент загострення хронічного захворювання до відвідин лікаря, здійснити до прибуття лікаря першу медичну допомогу.

Самопрофілактика захворювань полягає у прийнятті населенням заходів щодо зменшення ризику виникнення захворювання, виявленні симптомів захворювання на дуже ранній стадії для попередження розвитку хвороби або для легшого його перебігу, заходів із попередження рецидивів захворювання, покращення якості життя хворого.

Об'єктивними причинами розвитку концепції самолікування в сучасних умовах є зменшення участі держави в питаннях охорони здоров'я населення у зв'язку з подорожчанням системи охорони здоров'я, збільшення тривалості життя, а, отже, переважання хронічних захворювань і збільшення частки людей похилого віку. Важливе значення має подорожчання медичних послуг і ріст загальноосвітнього й життєвого рівня людей, а також збільшення номенклатури безрецептурних лікарських препаратів і їх активна реклама в засобах масової інформації.

З однієї сторони, лікар не встигає оволодіти колосальним об'ємом інформації і проявляє вимушений консерватизм в фармакотерапії. З другої сторони, грамотний, вимогливий до свого здоров'я, насичений засобами масової інформації паці-

ент, що не має лишнього часу для лікаря, все частіше звертається до провізора, минаючи лікаря. Провізор починає займати ключову позицію в системі самолікування.

Самолікування – це не альтернатива лікарській терапії. Воно має межу там, де картина хвороби і її причини незрозумілі для непрофесіонала, а використання ліків на свій страх і ризик може нанести шкоду.

Людині треба пояснити, коли можна займатися самолікуванням, а коли – звертатися до лікаря. Якщо шляхом самолікування через 2-3 дні симптоми не усунулись, звертатися до лікаря необхідно. Або звертання необхідне при появі „загрозованих” симптомів, інформацію про які пацієнт повинен одержати у провізора, коли одержує ліки.

Позитивними моментами самолікування є:

- економія часу і грошей пацієнтів;
- зменшення навантаження поліклінік;
- запотребованість спеціаліста нового покоління – клінічного провізора;
- активне впровадження в практику аптек фармацевтичної опіки;
- збільшення прибутку аптек;
- активна участь лікарів і провізорів у формуванні номенклатури ОТС-препаратів.

Від’ємні сторони самолікування:

- небезпека несвоєчасного звернення до лікаря;
- високий ризик ускладнень захворювань;
- високий ризик побічних дій.

Препарати безрецептурного відпуску – ОТС – препарати (від англ. over the counter) - це обширна група ліків, які пацієнт може купити для самолікування прямо в аптеці без рецепта лікаря. Це невід’ємна складова частина й необхідна умова успішного розвитку концепції самолікування.

ОТС-препарати - це різні фармакологічні групи: анальгетики, жарознижувальні, антациди, антигістамінні, протикашльові тощо, які можуть давати серйозні побічні ефекти.

Перелік препаратів відрізняється в кожній державі, але критерії відбору їх

повинні бути загальними для всіх і базуватися на достовірних даних, терапевтичній широті й вартості.

Остаточне рішення, до рецептурного чи безрецептурного розряду відноситься лік, приймається компетентними органами кожної держави. Тим не менш, 29. 09. 1998 р. Європейська комісія видала рамочні правила – „Посібник по змінах категорії відпуску лікарських препаратів для людини”, де були детально описані вимоги до ОТС-препаратів”.

Державний Експертний Центр МОЗ України щороку переглядає „Перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які випускаються за рецептами (без рецептів) з аптек і аптечних пунктів”, який затверджується відповідними наказами МОЗ України.

Призначення ОТС-препаратів. В основному - це засоби симптоматичної терапії, оскільки не впливають на причину і механізм розвитку хвороби. Розраховані на короткочасний проміжок часу і лікування нетяжких станів, що не потребують втручання лікаря. Основна мета їх застосування: швидко зменшити симптоми захворювання; обійтися без лікаря, що зменшить навантаження на медичну службу; підвищити доступність лікувальної служби для населення, що проживає у віддалених районах.

Для здійснення належної фармацевтичної опіки необхідно, щоб провізор володів достатнім обсягом медичних знань, що дозволить взаємодіяти з лікарем на рівні “рівноправного терапевтичного партнерства”, здійснювати контрольну функцію із виявлення серед відвідувачів аптеки осіб з “загрозливими” симптомами, які вимагають обов’язкового скеровування до лікаря, надавати консультативну допомогу хворому при відпуску безрецептурних препаратів для самолікування.

Теоретичною базою при проведенні консультативної роботи серед лікарів та населення з питань раціональної лікарської терапії й при здійсненні провізорами фармацевтичної опіки пацієнтів є клінічна фармація.

Основою для фармацевтичної опіки є професійні знання, досвід провізора, норми професійної фармацевтичної етики, відношення провізора до хворого, своїх обов’язків. При відпуску ОТС-препаратів для здійснення фармацевтичної опіки провізор повинен здійснити наступний алгоритм:

- встановити, для якого симптома потрібен лік;
- з'ясувати, чи не потрібен лікар для ліквідації симптомів;
- визначити фармакологічну групу;
- вибрати з групи препарат.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ І КОНТРОЛЮ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Зміст і задачі клінічної фармації. Її зв'язок з суміжними дисциплінами.
2. Світовий досвід розвитку клінічної фармації. Місце клінічного провізора в сучасній системі охорони здоров'я.
3. Етика і деонтологія в медицині і фармації. Деонтологічні аспекти взаємовідносин провізор – лікар, провізор – хворий.
4. Загальні відомості про етіологію, патогенез, симптоми, синдроми і перебіг хвороби людини.
5. Поняття про хворобу – гостре і хронічне, основне і супутнє захворювання, ускладнення.
6. Методи клінічного обстеження хворих (розпитування, фізикальні методи дослідження, лабораторно-інструментальні методи дослідження).
7. Лікарський анамнез: загальне поняття, методика збору, значення його для підвищення ефективності фармакотерапії.
8. Фармацевтична опіка як відповідальність фармацевта перед конкретним пацієнтом за ефективність лікарської терапії. Місце фармацевтичної опіки в загальній системі охорони здоров'я населення.
9. Поняття про безрецептурні ліки (ОТС-препарати; від англ. Over The Counter).
10. Оригінальні та генеричні лікарські препарати.
11. Самолікування й фармацевтична опіка

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Знайомство із структурою багатoproфільної лікувальної установи.
2. Знайомство з основними видами медичної документації.

3. Знайомство з основними методами клінічного обстеження хворого.

4. Виконати наступні завдання:

Завдання №1.

Дайте визначення поняттям (сумістіть індекси):

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| 1. Етіологічна терапія | 3. Симптоматична терапія |
| 2. Патогенетична терапія | 4. Замісна терапія |

А. Лікування, направлене на відшкодування біологічно активних речовин при їх недостатності.

Б. Лікування, яке направлене на усунення окремих проявів захворювання, без дії на його причину або механізм розвитку хвороби.

В. Лікування, що має на меті дія на механізм хвороби, полегшення і поліпшення функції уражених органів.

Г. Лікування, яке направлене на усунення причини захворювання.

До кожного з вказаних видів терапії приведіть конкретні приклади.

Завдання №2.

Дайте визначення поняттям “об’єктивні симптоми” і “суб’єктивні симптоми”. З приведених нижче описів виберіть об’єктивні (А) і суб’єктивні (Б) симптоми:

1. Хворий До. 50 років. Впродовж 5 років наголошувалися напади загрудінних болів при емоційних навантаженнях, швидкій ходьбі, на холодному вітру, 4-5 разів на день. Задишки не виявлено. Регулярно приймає препарат сустан-міте в дозі 3 пігулки в добу. У перебігу останнього року став відзначати почастищення нападів загрудінних болів, самостійно збільшив дозу сустан-міте до 4; потім до 5 пігулок в добу. Останні 5 міс. став приймати сустан-форте в добовій дозі 3-4 пігулки, проте поліпшення стану не відзначає. При огляді ЧСС-90УД./хв., АТ-170/90 мм рт. ст. ЕКГ у спокої без значних змін. З боку легенів, органів черевної порожнини патології не виявлено, набряків немає.

2. Хворий А., 68 років, поступила в терапевтичний стаціонар з скаргами на задишку, що виникає при невеликому фізичному навантаженні, серцебиття, набряки ніг, загальну слабкість. Рахує себе хворий в течії 6 років, стан прогресивно

погіршується. У анамнезі: часті пневмонії, захворювання нирок (яке саме, хворий не пам'ятає). При обстеженні: дихання жорстке, сухі розсіяні хрипи. ЧСС–110 ударів в хвилину, ритм правильний. АТ–150/90 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний при пальпації, печінка на 2-3 см виступає з під краї ребрової дуги. Набряки гомілок і стоп. Сечовипускання вільне. При біохімічному дослідженні сечовина крові 14,2 ммоль/л. Хворий призначений препарат дігосин в добовій дозі 0,75 міліграм. На четвертий день прийому у неї з'явилася різка слабкість, нудота, відчуття перебоїв в роботі серця. На ЕКГ знайдена екстрасистоля. Концентрація дігосина в сироватці крові 2,2 мг/мл.

3. Хворий З., 40 років пред'являє скарги на відчуття закладеність носа, кашель, утруднене дихання, особливо видих. Хворий неспокійний, переляканий, мова його утруднена, обличчя ціанотичне, стоїть упираючись руками об стіл, експіраторна задишка, сухий нападаподібний кашель, на відстані вислуховуються свистячі хрипи.

Завдання №3

З приведених нижче діагнозів назвіть основне, супутнє захворювання і ускладнення.

- Ревматизм, активна фаза, активність 2-й ступені, безперервно рецидивуюча течія, кардит, вада митри серця з переважанням стенозу. Хронічна серцева недостатність II-Б стадії.

- Ревматоїдний артрит: поліартрит, поволі прогресуюча течія, активність 2-й ступені, порушення функції суглобів 2-й ступені. Гострий ерозійний гастрит.

- Хронічний гломерулонефрит, гіпертонічна форма, фаза загострення. Алкогольний цироз печінки, фаза ремісії.

- Гіпертонічна хвороба, 2-а стадія, гіпертрофія лівого шлуночку. Цукровий діабет (1-й тип), важка форма. Гіпоглікемічна кома.

- Гострий бронхіт. Цукровий діабет (2-й тип), середнього ступеня тяжкості, період компенсації.

- ІХС: стенокардія напруги (3-й ФК), миготлива аритмія, хронічна серцева недостатність II-А стадії. Гострий пієлонефрит.

Відповіді обґрунтуйте.

Завдання №2.

Дайте визначення поняттям “оригінальний (брендовий) лікарський препарат” і “генерічний лікарський препарат”. Приведіть приклади брендovих і генерічних препаратів. Перерахуйте вимоги, яким повинен відповідати генерічний лікарський препарат. Чи може препарат-генерік перевершувати оригінальний лікарський препарат?

Завдання №4.

Яка температура тіла відповідає поняттю “нормальна” (А), “субфебрильна” (Б), “помірно підвищена” (В), “висока” (Г), “гіперпіретична” (Д) і “гіпотермія” (Е).

1. Нижчий 36оС.
2. 36-37°С.
3. 37-38°С.
4. 38-39°С.
5. 39-40°С.
6. 41-42°С.

Завдання №5.

Дайте визначення поняттю “лікарський анамнез”. Які з нижчеперелічених причин визначають необхідність збору лікарського анамнезу? Підтвердіть свої затвердження конкретними прикладами.

1. Лікарські препарати у ряді випадків можуть бути причиною хвороби, або викликати симптоми, що симулюють захворювання.
2. Відміна лікарських препаратів може приводити до загострення захворювання.
3. Можливе неправильне трактування даних лабораторно-інструментального обстеження на фоні або незабаром після прийому лікарського препарату.
4. Дані про попередній прийом ліків можуть допомогти при подальшому їх виборі для найефективнішого лікування.
5. Дані про попередній прийом ліків можуть допомогти при подальшому їх виборі для попередження небажаних побічних ефектів.

Завдання №6.

Поняття «фармацевтичної опіки» включає:

1. Відповідальність конкретного фармацевта перед пацієнтом за результат лікування лікарськими препаратами.
2. Залучення фармацевта сумісне з лікарем в активну діяльність по забезпеченню здоров'я і запобіганню захворюваності населення.
3. Забезпечення хворого на якісні ліки і виробу медичного призначення.
4. Сприяння раціональному використуванню лікарських препаратів хворими.
5. Надання консультативної допомоги пацієнтам при продажу ОТС-препаратів.

Для кожного з вказаних вище пунктів приведіть конкретні приклади.

Завдання №7.

Позитивне відношення (прихильність, комплаєнтність) хворого до лікування має на увазі точне виконання хворим розпоряджень лікаря. Які з нижчеперелічених чинників можуть вплинути на прихильність хворого до лікування? На які з чинників може зробити істотний вплив провізор? Як можна підвищити прихильність хворого до лікування?

1. Лікарська форма препарату.
2. Вартість лікування.
3. Ціна препарату.
4. Рівень утворення хворого.
5. Вік хворого.
6. Складність інструкції по застосуванню препарату.
7. Одночасне призначення великого числа препаратів.
8. Взаємовідношення хворого і лікаря.
9. Взаємовідношення хворого і фармацевта.
10. Відсутність інформації про препарат в аптеці.
11. Психічний стан хворого.
12. Швидкість початку ефекту при прийомі препарату.
13. Обмеження при прийомі препарату (наприклад, неможливість управляти автомобілем, вживати певну їжу і ін.).

Завдання №8. Вирішити ситуативну задачу.

Хворий А., 35 років, скаржиться на підвищення температури тіла до 38°C, сухий кашель, біль в лівій половині грудної клітки, задишку. Захворів гостро після переохолодження. При огляді: легкий ціаноз губ і щок, частота дихальних рухів 26 в 1 хв. При перкусії: укорочення перкуторного звуку зліва нижче за лопатку. Аускультатія: там же вислуховуються мелкопузирчасті вологі хрипи. Загальний аналіз крові: лейкоцити $15,0 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ 25 мм/г.

Ваш попередній діагноз? Які ще додаткові методи дослідження (дані анамнезу, лабораторно-інструментальні) необхідно рекомендувати в даній ситуації? Ваші рекомендації щодо тактики лікування?

Завдання №9. Вирішити ситуативну задачу.

Хворий Т., 42 років поступив в клініку з скаргами на болі ниючого характеру у верхній частині живота, виникаючі через 1-1,5 години після їжі, "голодні" болі, періодично нудоту, печію. Хворіє протягом 1 року, періодично виникають вищеперелічені скарги. Не обстежувався, по медичну допомогу не звертався. Нинішній стан пов'язує з погрішностями в дієті. Об'єктивно: астеничної статури, шкірні покриви звичного забарвлення; над легенями перкуторно легеневий звук, аускультативно - дихання везикулярне; перкуторно межі серця не розширені, аускультативно – тони звучні, ритм збережений, пульс 64 в 1 хв, АТ 130/70 мм рт.ст. Язик обкладений білим нальотом. Живіт м'який, при пальпації хворобливий в пілородуоденальної області. Загальний аналіз крові і сечі без особливостей.

Ваш попередній діагноз? Які додаткові методи дослідження необхідно рекомендувати в даній ситуації? Ваші рекомендації щодо тактики лікування? У чому полягає фармацевтична опіка в даному випадку?

2. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ТА ПОЛОЖЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

Введення

У практичній діяльності провізора клінічна фармакологія займає особливе положення. Без навиків клініко-фармакологічного мислення в даний час неможливо проводити раціональну, диференційовану фармакотерапію, що відповідає сучасним вимогам. Ефективне лікування конкретного хворого базується, з одного

боку, на обліку особливостей перебігу захворювання, а з іншою – на ретельному обліку дії лікарських препаратів на хвору людину.

Розділ фармакокінетики дає провізору інформацію для формування науково-обгрунтованих принципів індивідуального підбору лікарської терапії конкретному хворому, виходячи з даних обстеження хворого, стану його інтактних органів, що торкнуться патологічним процесом, і систем.

Фармакодинамічна характеристика лікарського засобу є основою для визначення показань до застосування препарату. Центральною ланкою ефективного застосування лікарського засобу є адекватний контроль ефективності дії препарату.

Актуальність проблеми взаємодії ліків виникла у зв'язку із зростанням поліпрагмазії, тобто одночасного застосування декількох препаратів одним хворим. Нерідко хворий одержує 4-11, а іноді до 30 препаратів. Встановлено, що вірогідність взаємодії ліків зростає з 1% при призначенні 5 препаратів до 45% при використуванні 20 і більш препаратів одночасно. Якщо врахувати, що фармацевти використовують в своїй практиці близько 1000 лікарських препаратів, то очевидна безмежність можливостей їх поєднання. При комбінуванні ліків необхідно передбачати можливі якісні і кількісні результати взаємодії, уміти застосувати загальні принципи зміни режиму дозування ліків, використати чинники, що впливають на наявність і результати взаємодії.

В даний час збільшується число побічної дії ліків. За даними ВІЗ в промислово розвинених країнах в 5% випадків причиною надходження в стаціонар є розвиток побічної дії ліків, від 10 до 30% хворих в стаціонарі мають побічні ефекти, пов'язані з фармакотерапією. Щоб уникнути побічної дії лікарських засобів провізору необхідно уміти передбачати їх розвиток, а також здійснювати разом з лікарем ранню діагностику і лікування різних проявів медикаментозних ускладнень.

I. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА.

Клінічна фармація, як і клінічна фармакологія, займається вивченням лікарських засобів, їх ефективністю й безпечністю, оптимізацією медикаментозної терапії. Час від поступлення препарату в організм до розвитку терапевтичної дії ді-

литься на кілька етапів, які вивчають різні розділи фармакології. Вивільнення активної речовини з наповнювача і поступлення її в організм – це фармацевтичний процес.

2.1. ФАРМАКОКІНЕТИКА

ФАРМАКОКІНЕТИКА (грец. Pharmakon – лікарська речовина і kinetikos – те, що стосується руху) вивчає абсорбцію, розподіл, біотрансформацію й екскрецію лікарських препаратів в організмі.

Розрізняють експериментальну та клінічну фармакокінетику. Головне завдання експериментальної фармакокінетики – вивчення процесів трансформації лікарських речовин у живому організмі тварин у нормі і при моделюванні хвороб. Клінічна фармакокінетика досліджує процеси надходження, розподілу, біотрансформації та екскреції лікарських речовин, а також залежність фармакотерапевтичного ефекту від концентрації лікарської речовини та її метаболітів у біологічних рідинах і тканинах. Ці дослідження лежать в основі визначення дозування лікарських препаратів, що забезпечує їх необхідну концентрацію в середовищах організму для досягнення оптимального лікувального ефекту.

Впровадження в медичну та фармацевтичну галузь високочутливих (радіоімуних, імуносорбентних, хроматографічних, мас-спектрометричних та ін.) методів кількісного визначення вмісту лікарських речовин у біологічних середовищах сприяло розробці методів математичного моделювання фармакокінетичних процесів.

Фармакокінетичні дослідження завжди проводяться при створенні нових лікарських препаратів: доклінічному випробуванні нових фармакологічних речовин та при проведенні першої фази клінічних досліджень.

З метою контролю за підтримкою ефективної та безпечної кількості лікарського препарату в організмі застосовують терапевтичний моніторинг його концентрацій при лікуванні. Удосконалення методів аналітичних технологій вже дозволяє включати моніторинг деяких лікарських засобів (аміноглікозиди, циклоспорин, дигоксин, фенітоїн та ін.) до стандартного обстеження пацієнтів.

Знання основних положень фармакокінетики, уміння ними користуватися

на практиці має важливе значення у випадках, коли незрозумілі причини неефективності проведеної фармакотерапії, чи є поганим перенесення лікарського препарату при лікуванні хворих із захворюваннями печінки й нирок, при призначенні декількох лікарських препаратів і ін.

Фармакодинаміка – розділ фармакології, що вивчає дію ЛЗ на організм, включаючи функціональні зміни органів і систем, біохімічні процеси, механізми дії ЛЗ, виявлення клінічних (головних) і побічних ефектів, токсичних явищ тощо.

2.1.1. Предмет і задачі фармакокінетики

Розрізняють експериментальну та клінічну фармакокінетику. Головне завдання *експериментальної фармакокінетики* – вивчення процесів трансформації лікарських речовин у живому організмі тварин у нормі і при моделюванні хвороб. *Клінічна фармакокінетика* досліджує процеси надходження, розподілу, біотрансформації та екскреції лікарських речовин, а також залежність фармакотерапевтичного ефекту від концентрації лікарської речовини та її метаболітів у біологічних рідинах і тканинах. Ці дослідження лежать в основі визначення дозування лікарських препаратів, що забезпечує їх необхідну концентрацію в середовищах організму для досягнення оптимального лікувального ефекту.

Впровадження в медичну та фармацевтичну галузь високочутливих (радіоімуних, імуносорбентних, хроматографічних, мас-спектрометричних та ін.) методів кількісного визначення вмісту лікарських речовин у біологічних середовищах сприяло розробці методів математичного моделювання фармакокінетичних процесів.

Фармакокінетичні дослідження завжди проводяться при створенні нових лікарських препаратів: доклінічному випробуванні нових фармакологічних речовин та при проведенні першої фази клінічних досліджень.

З метою контролю за підтримкою ефективної та безпечної кількості лікарського препарату в організмі застосовують терапевтичний моніторинг його концентрацій при лікуванні. Удосконалення методів аналітичних технологій вже дозволяє включати моніторинг деяких лікарських засобів (аміноглікозиди, циклоспорин,

дигоксин, фенітоїн та ін.) до стандартного обстеження пацієнтів.

Знання основних положень фармакокінетики, уміння ними користуватися на практиці має важливе значення у випадках, коли незрозумілі причини неефективності проведеної фармакотерапії, чи є поганим перенесення лікарського препарату при лікуванні хворих із захворюваннями печінки й нирок, при призначенні декількох лікарських препаратів і ін.

2.1.2. Основні фармакокінетичні параметри

Константа швидкості елімінації (K_{el}) характеризує швидкість зникнення лікарського препарату з організму шляхом метаболізму і виведення. Швидкість елімінації змінюється при зміні концентрації субстрату, тоді як для лінійних моделей константа швидкості елімінації – постійна величина. Розрізняють також константи швидкості абсорбції (всмоктування) (K_a) і екскреції (виведення) (K_{ex}).

Період напіввиведення ($T_{1/2}$) – час елімінації з організму половини введеної дози препарату, за умови лінійності відповідає часу зменшення в 2 рази концентрації препарату в крові; залежить від швидкості елімінації.

Період напівабсорбції ($T_{1/2a}$) – час, необхідний для всмоктування половини дози лікарського препарату з місця введення в системний кровообіг; пропорційний швидкості абсорбції.

Період напіврозподілу ($T_{1/2d}$) - час, необхідний для досягнення концентрації препарату в крові, рівної 50% від рівноважної; тобто при наявності рівноваги між кров'ю і тканинами.

Початкова концентрація (C_0) - концентрація препарату, що була б у плазмі крові при внутрішньосудинному шляху введення і миттєвому розподілі по органах і тканинах.

Рівноважна концентрація (steady state concentration - C_{ss}) - концентрація препарату, що встановлюється в плазмі крові при надходженні препарату в організм із постійною швидкістю. При переривчастому введенні лікарського препарату через однакові проміжки часу в однакових дозах виділяють максимальну (C_{max}) і мінімальну (C_{min}) рівноважні концентрації.

Об'єм розподілу (*volume of distribution* - V_d) характеризує ступінь захоплення лікарської речовини тканинами з плазми (сироватки) крові. V_d – це умовний об'єм рідини, - той, у якому необхідно розчинити всю дозу препарату (D) з концентрацією, рівною удаваній початковій концентрації в плазмі крові (C_0):

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

Об'єм розподілу може бути розрахований відносно крові чи плазмі крові.

Лікарські речовини з великим V_d мають вищу концентрацію в екстраваскулярній рідині і тканинах, ніж у плазмі крові за рахунок кумуляції. Лікарські речовини, що мають низький V_d , переважно знаходяться в плазмі крові.

Кліренс (Cl) – об'єм плазми, що очищається від лікарської речовини в одиницю часу. Виділяють кліренс через нирки (Cl_{renal}), печінку (Cl_{liver}) й інші органи (Cl_{other}). Системний (чи загальний) кліренс є сумою всіх кліренсів:

$$Cl_{systemic} = Cl_{renal} + Cl_{liver} + Cl_{other}$$

Площа під кривою "концентрація - час" (*area under the concentration time curve* - AUC) - площа фігури, обмеженої фармакологічною кривою й осями координат; площа під кривою залежить від об'єму розподілів і загального кліренсу:

$$AUC = \frac{C_0}{K_{el}}$$

Абсолютна біодоступність (F) - частина дози препарату (у %), що досягла системного кровообігу після позасудинного введення:

$$F = \frac{AUC \text{ (позасудинне введення)}}{AUC \text{ (внутрішньосудинне введення)}} \times 100$$

Відносна біодоступність (біоеквівалентність) – показник порівняння біодоступностей двох лікарських форм одного лікарського засобу:

$$f = \frac{AUC \text{ лікарська форма № 1}}{AUC \text{ лікарська форма № 2}} \times 100$$

2.1.3. Молекулярні основи транспорту лікарських речовин крізь біологічні мембрани

Неполярні та полярні молекули (прості й складні ефіри, вищі спирти, жирні кислоти) легко дифундують через ліпідну фазу біологічної мембрани, а вода і деякі інші дрібні полярні молекули - через тимчасові водяні канали, що утворюються внаслідок теплового руху.

Однак більшість речовин проникають через біологічні мембрани за допомогою специфічних транспортних систем, так званих білків-переносників.

Найпростішим процесом транспорту препаратів за допомогою переносника є так називана полегшена, чи опосередкована дифузія. У цьому процесі носій полегшує перенос речовини через мембрану в напрямку градієнта концентрацій без витрати енергії. У тих випадках, коли переносник полегшує перенос якої-небудь речовини в одному напрямку й одночасно іншого - у протилежному без витрати енергії, процес називається обмінною дифузією.

Для здійснення процесу активного транспорту, що дає можливість перенести речовини від місць з низькою концентрацією в місця з високою концентрацією, потрібні не тільки носій, але і джерело енергії, яким звичайно є АТФ. Активний транспорт може служити для переносу однієї речовини в одному напрямку або для переносу двох речовин у протилежних (чи в тих же самих) напрямках. В останньому випадку він називається сполученим активним транспортом.

Важливим транспортним процесом, особливо при переносі макромолекул через мембрани, є ендоцитоз (розділяють ендоцитоз рідких речовин, чи піноцитоз; ендоцитоз твердих часток, тобто фагоцитоз). Він включає випинання клітинної мембрани всередину, відділення вакуолі, що утворюється таким чином, з макромолекулою і її перенос усередину клітки. Екзоцитоз (процес, зворотний ендоцитозу) лежить в основі молекулярних механізмів виділення високомолекулярних речовин із клітин живого організму.

2.1.4. Всмоктування ліків в організмі людини

Основні фармакокінетичні процеси включають всмоктування, розподіл, біотрансформацію та екскрецію лікарських речовин в організмі (рис. 1).

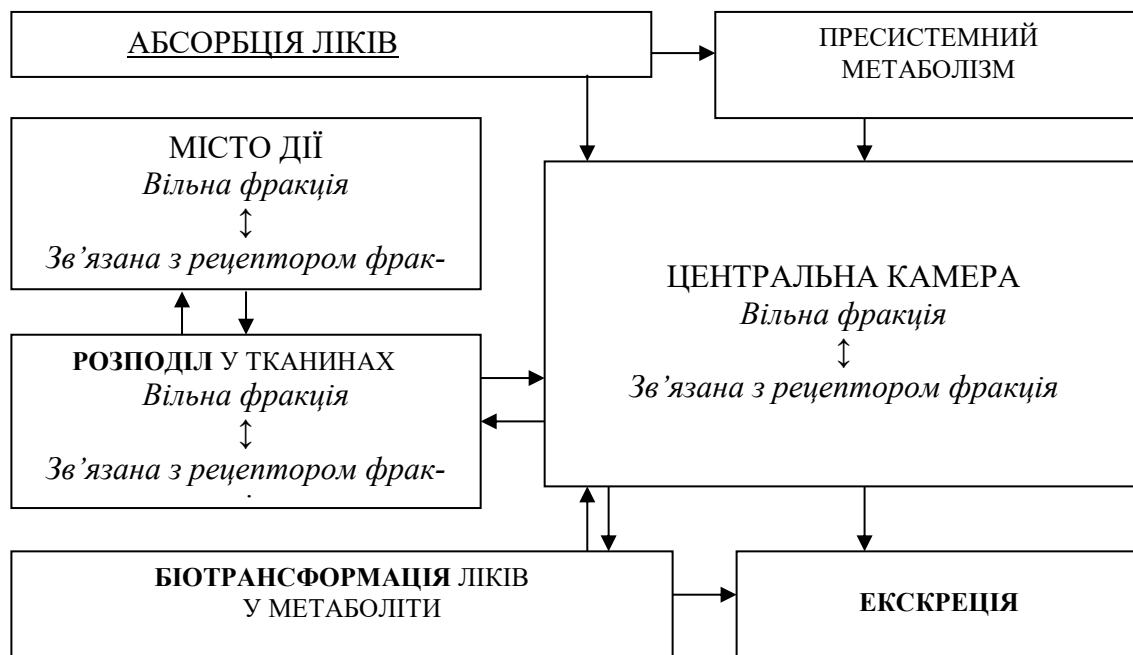


Рис. 1. Основні фармакокінетичні процеси.

Всмоктування лікарських засобів – це процес руху ліків з навколишнього середовища у системний кровообіг. При внутрішньосудинному шляху введення ліків усмоктування як фармакокінетичний процес не розглядається.

Особливості фармакокінетики лікарських засобів при ентеральному шляху введення

При ентеральному способі введення лікарських засобів усмоктування відбувається головним чином у тонкому кишечнику, спеціально пристосованому для виконання цієї функції. При всмоктуванні відбувається як пасивний, так і активний енергозалежний транспорт. Для переносу речовин у шлунково-кишковому тракті особливе значення мають велика площа поверхні кишечника і вплив постійного кровообігу на градієнти концентрації між просвітом кишечника і кров'ю. Шляхом дифузії через слизову оболонку кишечника переносяться вода, солі слабких кислот та слабких основ.

Фактори, що впливають на абсорбцію лікарських речовин у шлунково-кишковому тракті:

1. Регіональна рН у шлунково-кишковому тракті і pK_a лікарської речовини
2. Швидкість спорожнювання шлунка
3. Моторика тонкого кишечника
4. Пресистемний метаболізм
 - Печінковий метаболізм
 - Мікрофлора кишечника
 - Інтерстиціальні метаболічні ферменти (цитохром P450 3A4)
 - Р-глікопротеїн (протеїни клітинної мембрани, що беруть участь в активному транспорті)
5. Продукти харчування
6. Захворювання (запальні захворювання кишечника та ін.)
7. Інші фактори (лікарська форма, гідрофільність чи гідрофобність препарату, час прийому та ін.)

2.1.5. Розподіл ліків в організмі людини

Розподіл ліків – процес руху ліків від місця всмоктування до місця фармакологічної дії і, далі, до місця елімінації.

Фактори, що впливають на розподіл ліків в організмі людини, включають:

1) *Швидкість кровотоку*. Зміст лікарського засобу в тій чи іншій тканині в довільний момент часу визначається алгебраїчною сумою потоків речовин із крові в тканину і з тканини в кров. Потік препарату з крові в тканину може складати будь-яку частину від загальної його кількості в артеріальній крові у залежності від співвідношення швидкостей надходження речовини з кров'ю і його дифузії в клітини тканин. Якщо препарат не проникає в тканину, то відповідна частка загального потоку речовини, що надходить у клітки, дорівнює нулю. Якщо ж потенційно можлива швидкість надходження препарату в клітку вище швидкості потоку крові через дану тканину, то реальний потік препарату в тканину буде рівним швидкості потоку крові через неї.

Надходження препаратів у тканину лімітується їхньою доставкою з кров'ю,

зв'язування з білками може прискорити розподіл, а для препаратів, що повільно дифундують у тканину, збільшення зв'язування з плазмовими протеїнами приведе до зниження швидкості надходження.

Порушення гемодинаміки можуть істотно змінювати кінетику розподілу лікарських препаратів. Так, при геморагічному шоку чи застійній серцевій недостатності перфузія більшості органів зменшується.

2) *Ступінь зв'язування ліку з протеїнами плазми.* Білки плазми крові мають специфічну структуру і свої активні групи можуть зв'язувати з різними хімічними сполуками. Швидкість, ступінь і міцність зв'язування залежать від конформації і комплементарності цих центрів та характеру хімічних зв'язків, що виникають при взаємодії. За ступенем "міцності" останні можна розташувати в наступній послідовності: ковалентна, іонна, воднева, ван-дер-ваальсова; можливі також іон-дипольні, диполь-дипольні й інші форми зв'язку. У більшості випадків неспецифічної взаємодії лікарської речовини з біологічними макромолекулами існують два і більше механізми хімічних зв'язків. Взаємодія між ліками і протеїнами є оборотним процесом і підкоряється закону дії мас.

Тільки незв'язані речовини можуть дифундувати в тканині, оскільки комплекс білка з лікарським засобом не здатний пройти через мембрану клітки. Рівновага між фазами лікарського засобу вступає при його розподілі тоді, коли кількість препарату, що вводиться, еквівалентна його виведенню. Проходячи через легені, печінку, нирки, мозок, лікарська речовина може зв'язуватися з їхніми протеїнами. У більшості випадків протеїн відіграє роль депо, що регулює баланс між зв'язаним препаратом і його вільною біологічно активною формою. Оборотність взаємодії ліків з протеїнами приводить до того, що кожна вилучена з циркуляції молекула активного препарату відшкодовується за рахунок дисоціації білкового комплексу.

3) *Фізико-хімічні властивості препарату.* Невеликі молекули лікарських засобів вступають у взаємодію з водою навколишнього середовища. Для великих молекул основною умовою абсорбції і розподілу в тканинах є розчинність у жирах. Нерозчинні в жирах і у воді молекули лікарських засобів можуть бути доставлені до місця дії лише тоді, коли вони здатні проходити усередину клітки через пори клітинних мембран чи за допомогою транспортних систем.

4) *Ступінь проникнення ліків через біологічні мембрани.* Кілька фізіологічних бар'єрів впливають на розподіл лікарських речовин в організмі (плацентарний, гематоенцефалічний, гематотестикулярний, гематоофтальмічний та ін.).

2.1.6. Біотрансформація ліків в організмі людини

У метаболізмі лікарських засобів беруть участь різні органи й тканини: печінка, легені, шкіра, нирки, плацента. Найбільш активно процеси метаболізму лікарських препаратів відбуваються в печінці, що зв'язано з її детоксикаційною, бар'єрною й екскреторною функцією.

Багато ліків (ізопротеренол, меперидин, пентазоцин, морфін й ін.) після абсорбції в тонкому кишечнику через порталну вену попадають у печінку, де до попадання в системний кровообіг піддаються *пресистемному* метаболізму чи *ефекту первинного проходження*. Деякі ліки піддаються пресистемному метаболізму ще до попадання в печінку. Препарати можуть метаболізуватися соляною кислотою шлунка (пеніциліни та ін.), травними ферментами (інсулін й ін.), ферментами мікроорганізмів кишечника (клоназепам, хлорпромазин й ін.) у стінці тонкого кишечника (катехоламіни та ін.). Пресистемний метаболізм може істотно знижувати біодоступність препарату.

Продукти метаболізму лікарських речовин називаються *метаболітами*. Метаболіти можуть виводитися з організму без проявлення фармакологічної дії, а також можуть виявити фармакологічний ефект або перетворитися в інший метаболіт. Активні метаболіти можуть взаємодіяти з клітинними компонентами і викликати їхнє ушкодження. Гідрофільні метаболіти виводяться з організму із сечею або жовчю.

Більшість реакцій біотрансформації лікарських речовин каталізується специфічними клітинними ферментами. Ці ферменти можуть бути локалізовані в ендоплазматичному ретикулумі, мітохондріях, цитозолі, лізосомах чи на плазматичній мембрані в ядерному вмісті. Ендоплазматичний ретикулум може фрагментуватися з утворенням мікросом.

Ферменти, що знаходяться в мікросомах, називають *мікросомальними*. Мікросомальні ферменти метаболізують чужорідні для організму ліофільні сполуки

різної структури, перетворюючи їх у більш гідрофільні речовини. Істотне значення мають і *немікрсомальні ферменти* різної локалізації (печінка, кишечник, плазма крові та ін.), особливо у випадку інактивації гідрофільних лікарських речовин.

2.1.7. Екскреція ліків в організмі людини

Екскреція – процес руху ліків з системного кровообігу через екскреторні органи в навколишнє середовище. До основних екскреторних органів належать нирки, печінка та інші.

Закономірності ниркової екскреції лікарських засобів. Виведення лікарських препаратів нирками є основним шляхом екскреції з організму діючих речовин і їхніх метаболітів. В основі ниркової екскреції лікарських препаратів лежать три фізіологічних процеси: клубочкова фільтрація, канальцева реабсорбція, канальцева секреція.

Клубочкова фільтрація для більшості лікарських засобів, що виділяються нирками, є основним механізмом ниркової екскреції. Тому фільтрацію нирок найчастіше оцінюють за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). ШКФ оцінюють за кліренсом інуліну, що вільно фільтрується в клубочках і не піддається реабсорбції чи секреції в канальцях. Також для визначення ШКФ широко використовують креатинін, незважаючи на те, що до 10-15% від його екскреції приходить на канальцеву секрецію.

Канальцева реабсорбція – транспорт лікарських речовин з первинної сечі через мембрани ниркових канальців у кров. За допомогою простої дифузії реабсорбуються переважно ліпофільні неіонізовані сполуки. Реабсорбція слабких кислот і слабких основ сильно залежить від ступеня їхньої іонізації (pK_a) і від pH первинної сечі. Величина pH сечі (pH_u) коливається навіть у здорової людини в межах 4,8 і 7,5. Якщо pH_u наближається до pH плазми (pH_p), то екскреція практично не буде залежати від pH_u . Найбільший вплив pH_u на екскрецію лікарських препаратів буде мати при кислотній ($pH_u > pH_p$) чи основній сечі ($pH_u < pH_p$) для препаратів, що відповідно є слабкими кислотами (pK_a від 3 до 7,5) чи препаратами–слабкими основами (pK_a від 7 до 11).

Активна секреція – транспорт лікарських речовин з капілярів і перитубулярної рідини в просвіт каналців. Цей процес проходить у проксимальних каналцях механізмом активного транспорту.

Тому швидкість каналцевої секреції залежить від:

- клітинного метаболізму, що може бути пригнічений інгібіторами енергетичного обміну;
- речовин, транспорт яких здійснюється тими ж механізмами (конкуренція за зв'язок з переносником);
- можливостей транспортних механізмів. При високій концентрації препарату відбувається «насичення» транспортних систем.

Кишково-печінкова (ентерогепатична) циркуляція – процес, при якому метаболіти (насамперед глюкуроніди) виділяються з жовчю в кишечник, де під дією ферментів флори кишечника вони гідролізуються, повторно всмоктуються, попадають у системний кровообіг, метаболізуються і знову виділяються з жовчю.

Екскреція лікарських речовин з жовчю залежить від наступних факторів:

- молекулярна маса лікарського засобу;
- стан функції печінки і жовчовивідних шляхів;
- зв'язування ліків з білками гепатоцитів.

2.2. ФАРМАКОДИНАМІКА

2.2.1. Загальні питання фармакодинаміки

ФАРМАКОДИНАМІКА – розділ фармакології, що вивчає дію ЛР на організм, включаючи функціональні зміни органів і систем, біохімічні процеси, механізми дії ЛР, виявлення головних і побічних ефектів, токсичні явища тощо. Відомості про фармакодинаміку ЛР необхідні для раціональної фармакотерапії.

Переважає більшість ліків спричиняє лікувальну дію шляхом зміни функції клітин, взаємодіючи з їх структурними елементами: мембранами, мітохондріями, ферментами, нуклеїновими кислотами й іншими субклітинними структурами. При цьому під дією ЛР, як правило, в організмі не виникає нового, неприродного типу діяльності клітин. Змінюється тільки інтенсивність (збуджується або гальмується) специфічних функцій клітин. Завдяки гальмуванню чи посиленню функції клітин

лікарськими речовинами досягається бажаний лікувальний ефект, який нерідко супроводжує і побічна (небажана) дія (ПД).

Залежно від місця застосування ЛЗ і всмоктування його в кров розрізняють *місцеву* і *резорбтивну* дію ЛР. У свою чергу резорбтивна дія може бути обумовлена *прямим* або *непрямим* (рефлекторним) впливом ЛР на ефектор (наприклад, коразол стимулює дихальний центр прямо, а цитітон – рефлекторно). Специфіка структур клітинних рецепторів визначає пряму *вибіркову* (специфічну) дію ЛР. Якщо речовина не має вибіркової дії, то її називають *неспецифічною*. Деякі із засобів неспецифічної дії пригнічують функцію будь-якої живої клітини; їх відносять до засобів загальноклітинної дії.

З фармакотерапевтичної точки зору слід розрізняти головну й побічну дію ліків. Головною є дія, за допомогою якої досягається терапевтичний ефект, решта всіх фармакологічних реакцій – *побічні явища*. Залежно від цілей лікування головна й побічна дії ЛЗ можуть мінятися ролями. Наприклад, при лікуванні артеріальної гіпертензії головною дією гангліоблокаторів є зниження АТ (блокада симпатичних гангліїв), але при цьому може порушуватися функція ШКТ (блокада парасимпатичних гангліїв). При лікуванні деяких захворювань ШКТ головною дією гангліоблокаторів пов'язана з блокадою парасимпатичних гангліїв, а побічна дія (ортостатичний колапс) виникає внаслідок блокади симпатичних гангліїв.

До негативних побічних явищ відносяться: алергічні реакції, ембріотоксична, тератогенна, мутагенна, канцерогенна дії, ідіосинкразія тощо.

Під *зворотньою дією* ЛР мають на увазі повне відновлення функцій органу або організму після фармакологічної дії (наприклад, пробудження після наркозу).

Незворотня дія обумовлена деструкцією клітин і тканин.

2.2.2 Механізми дії ліків

Вплив ліків на специфічні рецептори. Рецепторами є функціональні макромолекулярні структури, вибірково чутливі до певних хімічних сполук: природних медіаторів або екзогенних речовин.

ЛР, що збуджують рецептори, називають *агоністами*, а речовини, що перешкоджають дії специфічних агоністів, – *антагоністами*. Антагонізм може бути

конкурентним і неконкурентним. При *конкурентному* антагонізмі ЛР вступає у конкурентні відносини з природним медіатором або іншим агоністом за місця зв'язування в специфічних рецепторах. Блокада рецептора, викликана конкурентним антагоністом, може бути знята великими дозами агоніста.

До теперішнього часу ідентифікована безліч різних типів рецепторів. Їх класифікують за чутливістю до природних медіаторів або ендогенних метаболітів. Наприклад, рецептори, чутливі до ацетилхоліну, називають *холінорецепторами*, чутливі до норадреналіну – *адренорецепторами*, чутливі до гістаміну, – *рецептори гістаміну*. Визначені дофамінові, серотонінові, опіоїдні рецептори тощо. Відомі різні підтипи рецепторів. Наприклад, М-холінорецептори, Н-холінорецептори; α_1 , α_2 , β_1 , β_2 -адренорецептори; Н₁-, Н₂-гістамінові рецептори тощо.

Сучасні рецепторні теорії механізму дії ЛР базуються на уявленні про фіксоване число незалежних еквівалентних рецепторів і так званій “теорії зайнятості”. Згідно цієї теорії максимальний ефект ЛР досягається тоді, коли всі рецептори зайняті і речовина діє весь час, доки вона на рецепторній ділянці.

Згідно іншої точки зору, дія ЛР здійснюється тільки у момент зв'язування препарату з рецептором (за рахунок конформаційних змін рецептора). Унаслідок кількісного аналізу різних теорій виникло уявлення, що ефект ЛР визначається не лише здатністю утворювати комплекс ЛР-рецептор, обумовленою спорідненістю (афінітетом) речовини до рецептора, але і можливістю активації останнього, змінювати його *внутрішню активність*.

Унаслідок розвитку рецепторної теорії на основі вивчення ролі циклічних нуклеотидів (АМФ, ГМФ тощо) останнім часом виникло уявлення про вторинні передавачі (медіатори). Доведено, що у дії багатьох медіаторів, гормонів і ЛР беруть участь циклічні нуклеотиди. Наприклад, адреналін стимулює фермент аденілатциклазу, яка збільшує синтез цАМФ, а остання активує фосфорилазу.

Вплив ЛР на активність ферментів.

Дія деяких ЛР базується на активації (індукції) або пригніченні (інгібуванні) активності певних ферментів. Наприклад, барбітурати, особливо фенобарбітал, викликають індукцію мікросомних ферментів печінки, що веде до прискорення їх метаболізму і розвитку звикання до них. Крім того, це відображається і на швидкості

біотрансформації сполук з інших хімічних груп.

Серед ЛР нерідко зустрічаються специфічні інгібітори ферментів. Наприклад, фізостигмін, прозерин й інші антихолінестеразні засоби пригнічують активність *ацетилхолінестерази*, яка руйнує ацетилхолін, і тим самим підвищують збудливість холінергічної системи. Інгібітори моноамінооксидази (ніаламід) перешкоджають руйнуванню катехоламінів (адреналіну, норадреналіну), що веде до збудження адренергічної системи.

Фізико-хімічний вплив ЛР на мембрани клітин лежить в основі змін транспорту різних іонів через клітинні мембрани. Наприклад, верапаміл, ніфедипін – «антагоністи іонів кальцію» - гальмують проходження іонів кальцію через «повільні» канали клітинних мембран. Це істотно відбивається на функції серцево-судинної системи.

Пряма *хімічна взаємодія ЛР* з молекулами або іонами організму (або що потрапили в організм) лежить в основі корекції явищ ацидозу або алкалозу, нейтралізації соляної кислоти антацидними засобами, утворення хелатних сполук з антидотами при отруєнні деякими хімічними речовинами.

2.2.3. Дозування ліків

Дія ЛР в дуже великому ступені визначається їх дозою. Розрізняють *разову, добову й курсову* дози. При необхідності швидко створити високу концентрацію ЛР в організмі перша доза (ударна) перевищує подальші. Для порівняльної оцінки ЛР удаються до таких понять, як *середня ефективна доза* (ЕД₅₀) – доза або концентрація речовини, що дає ефект 50 % від максимального при градуйованих реакціях, а при альтернативних – у 50 % досліджуваних.

Мінімальні дози, в яких ЛР викликають початковий біологічний ефект, називають *пороговими* або мінімальними діючими дозами. У фармакотерапії найчастіше користуються середніми терапевтичними дозами. Якщо при їх призначенні ефект недостатньо виражений, дозу підвищують до *вищої терапевтичної* дози. Подальше підвищення дози небезпечно токсичною дією (токсична і смертельна дози).

Для визначення межі безпечності ЛР використовують такі показники, як *терапевтичний індекс* або *широта терапевтичної дії*. Зазвичай цей показник встановлюється в експериментах на тваринах і є відношенням середньої токсичної або

середньої летальної дози (ЛД₅₀) до середньої ефективної дози (ЕД₅₀)

2.3.4. Повторне застосування ліків

Повторне вживання ЛЗ може приводити до посилення або ослаблення їх дії, а також до розвитку явищ медикаментозної залежності.

Посилення ефектів може бути наслідком *кумуляції* (накопичення) самої речовини в організмі (матеріальна кумуляція) чи кумуляції його ефектів. Матеріальна кумуляція виникає при повторному введенні ЛР, що повільно виводяться з організму (броміди, дигітоксин тощо). Накопичення ЛР в організмі може привести до токсичних явищ. Для попередження отруєння дозування таких препаратів і режим їх застосування повинні проводитися з урахуванням кумулятивних властивостей. При захворюваннях печінки і нирок явища кумуляції можуть посилюватися.

Ослаблення ефектів ЛР при повторному їх застосуванні називається *звиканням* або *толерантністю*. Гостра форма звикання (в межах декількох годин) носить назву *тахіфілаксія*. Яскравим прикладом тахіфілаксії може служити значне зменшення гіпертензивної дії ефедрину при повторних введеннях протягом декількох годин. Причиною цього є те, що ефедрин – адреноміметик непрямого типу дії.

Медикаментозна залежність (пристрасть) виникає при повторному введенні деяких ЛЗ й інших речовин, що викликають ейфорію. Медикаментозна залежність може бути психічною або фізичною, або їх поєднанням. Речовини, що викликають залежність, часто називають *наркотиками*, а само явище – *наркоманією*. При психічній залежності утримання від приймання наркотика супроводжується неприємними відчуттями душевного дискомфорту. При фізичній залежності дискомфорт посилюється фізичними розладами (синдром абстиненції). Чергова порція наркотика тимчасово усуває явище абстиненції.

Речовини, що викликають пристрасть, підрозділяються на такі групи:

1. Речовини типу опію (морфін, кодеїн і їх синтетичні замінники);
2. Речовини алкогольно-барбітуратного типу;
3. Речовини типу канабісу (маріхуана, гашиш);
4. Речовини типу фенаміну;
5. Речовини типу кокаїну;

6. Галюциногени (ЛСД, мескалін, псилоцибін);
7. Ефірні розчинники (ацетон, толуол, тетрахлорметан).

Найважча пристрасть має місце у випадках поєднання психічної залежності з фізичною і толерантністю (морфінна, алкогольна залежності). У кокаїністів, як правило, є лише психічна залежність. При фенаміновій і маріхуановій залежності не спостерігається толерантності і фізичної залежності.

2.3. ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ

Для лікування різних захворювань в клінічній практиці досить часто використовують одночасно (або по черзі) два і більше лікарських препаратів, які можуть вступати у взаємодію. При правильно підібраних поєднаннях ЛЗ ефективність комплексної фармакотерапії значно підвищується. В інших випадках взаємодія ліків може привести до небажаних, а іноді небезпечних наслідків.

Взаємодія (фізична, хімічна або фізико-хімічна) може мати місце на етапах приготування багатокомпонентних ліків в аптеці за прописами лікарів. Подібні взаємодії (несумісності) відносяться до розряду *фармацевтичних* і розглядаються в курсі технології лікарських форм. Взаємодія ЛЗ, що поступили в організм, називається *фармакологічною*.

Світова фармацевтична промисловість протягом останніх десятиліть нагромадила великий досвід приготування багатокомпонентних ЛЗ, які проходять всебічну перевірку на сумісність всіх компонентів, що містяться у їх складі. Проте в клінічній практиці виникає ціла низка обставин, які необхідно враховувати у процесі лікування кожного хворого.

З клінічної точки зору виділяють *фармакокінетичну* і *фармакодинамічну* фази фармакологічної взаємодії ЛЗ.

2.3.1. Фармакокінетична взаємодія

Взаємодія ЛЗ може виявлятися в процесі їх всмоктування, метаболізму й екскреції. Всмоктування ЛЗ в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) може залежати не лише від взаємодії ЛЗ між собою, але й з їжею, а також з секретом шлунка й кишок, залежить від рН середовища тощо. Зміни в швидкості всмоктування важливі в гострих ситуаціях, коли необхідно швидко отримати максимальний ефект.

Всмоктування ЛЗ з ШКТ може бути змінене іншими ліками, якщо вони взаємодіють з ЛЗ хімічно, змінюють кислотність вмісту шлунка, кишок, впливають на швидкість проходження вмісту травним трактом або змінюють його флору. Так, наприклад, тетрациклін при взаємодії з катіонами алюмінію, кальцію, заліза, магнію утворює комплекси, які практично не всмоктуються. Засоби, що впливають на перистальтику ШКТ (послаблюючі, антихолінергічні, спазмолітики, холінолітики), змінюючи швидкість просування вмісту ШКТ, впливають на всмоктування ЛЗ.

Підвищення або зниження кислотності ШКТ можуть привести до зміни йонізації молекул ЛЗ і їх всмоктування. Тому антацидні засоби, збільшуючи йонізацію кислих ЛЗ, приводять до сповільнення їх всмоктування. До подібного результату приводить інгібування секреції шлункового соку ранітидином. Зниження рН шлункового соку сприяє дисоціації основ, що також затрудняє їх всмоктування.

Розподіл ЛЗ розпочинається з моменту їх надходження в кров. Багато ЛЗ вступають в оборотний зв'язок з білками плазми крові. При цьому слабкі основи швидше і міцніше зв'язуються з білками, а ЛЗ, що мають рН, менше 7,0, легко заміщаються іншими препаратами. Таким чином, можливе витіснення одного ЛЗ іншим. Наприклад, бутадіон і сульфаніламідні препарати здатні заміщати неодикумарин в його комплексі з білком і значно підвищувати антикоагулянтну дію останнього.

Останніми роками встановлено, що різні препарати можуть змінювати зв'язування деяких ліків тканинами, наприклад, хінідин витісняє дигоксин з місць його зв'язування в тканинах, у тому числі з міокарда. При сумісному застосуванні ЛЗ можлива їх хімічна взаємодія.

Біотрансформація ЛЗ зазвичай здійснюється у два етапи. На першому етапі ЛЗ перетворюються на метаболіти з різною активністю, а на другому етапі утворюються водорозчинні кон'югати, які легко виводяться з організму. Метаболізм ЛЗ здійснюється за допомогою мікросомних ферментів печінки, активність яких може змінюватися під впливом іншого препарату.

Серед препаратів, що беруть участь в біотрансформації інших ЛЗ, найбільш

активними індукторами ферментів є фенобарбітал, дифенін, рифампіцин. Найяскравіше ефект взаємодії ЛЗ виявляється при комбінуванні антикоагулянтів з індукторами ферментів. Якщо, наприклад, хворий приймає антикоагулянт і одночасно фенобарбітал (як снодійний засіб), то пришвидшений метаболізм антикоагулянта змушує підвищувати його дозу. При відміні фенобарбіталу, не зменшуючи дозу антикоагулянта, метаболізм останнього сповільнюється, що може привести до кровотеч.

Екскреція ЛЗ і метаболітів з організму залежить певною мірою від їх взаємодії на стадії виділення, головним чином, нирками і печінкою. Теоретично можна передбачити, що ЛЗ, які виділяються переважно нирками, можуть блокувати елімінацію інших ЛЗ з близьким механізмом виділення шляхом пасивної дифузії або активного транспорту.

Відомо, що тільки вільні (не зв'язані з білками) речовини фільтруються в клубочках нирок. Отже, конкуренція між ЛЗ за зв'язування з білками, безсумнівно, відіб'ється на швидкості екскреції ліків. Речовини, що впливають на процес секреції в нирках, можуть конкурентно пригнічувати активний транспорт інших ЛЗ.

Більшість ЛЗ є слабкими електролітами, і їх розчинність залежить від ступеня їх іонізації, обумовленої рН середовища. Підвищення рН сечі при застосуванні бікарбонату натрію або зниження цього показника при призначенні хлориду амонію може змінити швидкість і повноту виведення інших препаратів. Наприклад, залужнення сечі гідрокарбонатом натрію сприяє виведенню барбітуратів і саліцилатів, що використовується при отруєнні цими препаратами. Хлорид амонію й інші речовини, підкисляючи сечу хворих, що отримують сульфаніламід, сприяють випаданню в осад останніх і ушкодженню нирок.

Всі види фармакокінетичної взаємодії ліків мають спільну характерну рису – зміну біодоступності препарату, тобто кількості ЛЗ, що потрапляє в ділянку специфічного рецептора, або часу його знаходження в ділянці рецептора. Якщо зміна ефекту ЛЗ при їх комбінованому застосуванні не супроводжується порушенням їх біодоступності, то в цьому випадку найімовірніше, що механізм взаємодії цих речовин є *фармакодинамічним*.

2.3.2. Фармакодинамічна взаємодія

Фармакодинамічний тип взаємодії ЛЗ базується на особливостях їх фармакодинаміки, тобто локалізації й механізму дії, маніфестації основних ефектів.

Якщо взаємодія ЛЗ здійснюється на рівні *рецепторів*, то вона в основному стосується агоністів і антагоністів різних типів рецепторів. При цьому одна речовина може підсилювати або ослаблювати дію іншої.

Посилення ефекту взаємодіючих речовин називають *синергізмом*. Він може виявлятися простою сумацією ефектів кожного з компонентів (адитивний синергізм) або потенціюванням ефектів. При потенційованому синергізмі введення двох речовин дає сильніший ефект, ніж при адитивному синергізмі (наприклад, нейролептики потенціюють дію наркозних засобів).

Синергізм може бути прямим (обидві речовини діють на одні й ті ж структури) або непрямий (різна локалізація дії речовин).

Під *антагонізмом* між ЛЗ розуміють здатність однієї речовини в тому або іншому ступені зменшувати ефекти іншої. Виділяють прямий і непрямий антагонізм.

Виділяють ще так званий *синергоантагонізм*, при якому одні ефекти комбінованих речовин посилюються, а інші ослаблюються. Наприклад, на фоні β -адреноблокатора стимулююча дія адреналіну на β -адренорецептори зменшується, а на α -адренорецептори посилюється.

Можлива взаємодія ЛЗ на рівні медіатора. Наприклад, взаємодія резерпіну й інгібіторів моноамінооксидази. Резерпін вивільняє катехоламіни, які руйнуються ферментом MAO, що приводить до виснаження їх запасів. Інгібітори MAO, подавляючи руйнування катехоламінів, збільшують їх концентрацію, що може привести до підвищення артеріального тиску. Прикладом подібного типу взаємодії може служити антагонізм між атропіном та інгібіторами холінестерази.

Взаємодія на різних рівнях регуляції може мати місце при незалежному один від одного впливі ЛЗ на різні органи і тканини, що утворюють частину фізіологічної системи. Так, сумісне застосування серцевих глікозидів, вазодилататорів і діуретиків у хворих з хронічною серцевою недостатністю є прикладом комплексної

дії на різні ланки регуляції системи кровообігу. Широке розповсюдження в антигіпертензивній терапії отримало комплексне застосування міолітиків, адреноблокаторів і діуретиків.

Явище синергізму між ЛЗ широко використовується у фармакотерапії, оскільки це дозволяє ослабити побічні явища за рахунок зменшення доз взаємодіючих синергістів. Однак надмірно виражений синергізм між ЛЗ може спричинити токсичний ефект. Явища антагонізму між ЛЗ широко використовуються в токсикології.

2.3.3. Взаємозамінюваність ліків, препарати вибору

Питання про взаємозамінюваність ЛЗ нерідко виникає в практичній роботі лікаря і провізора. Причини заміни одного лікарського препарату іншим можуть бути різними:

- відсутність в аптечній мережі призначеного хворому певного лікарського препарату;
- непереносимість лікарського препарату;
- недостатня ефективність лікарського препарату;
- фармакологічна несумісність певного ЛЗ з іншими при поєднаному їх застосуванні;
- фармацевтична несумісність.

Питання про заміну *відсутнього* в аптеці лікарського *препарату* вирішується провізором спільно з лікуючим лікарем. Провізор інформує лікаря про наявність в аптеці ліків, близьких до відсутніх за фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями. При цьому бажано, щоб взаємозамінні препарати були близькі за механізмом дії і хімічною структурою. Інакше запропонований для заміни препарат може виявитися несумісним з іншими ЛЗ, які приймає хворий зараз. Остаточне рішення ухвалює лікар з урахуванням пропозицій провізора. У подібних ситуаціях мають бути дотримані питання деонтології з боку лікаря і провізора по відношенню до хворого.

Непереносимість хворим певного лікарського засобу може виявлятися ідіо-

синкразією або алергічними реакціями. Ідіосинкразія до певних сполук є результатом аномалій (зазвичай спадкових) з боку деяких ферментів. Алергічні реакції на ЛЗ виникають при повторному їх застосуванні (результат сенсibiliзації).

Вибір лікарського засобу замість того, що не переноситься хворим, повинен проводитися спільно з лікарем-алергологом і спеціалістом з фармакогенетики. У будь-якому випадку взаємозамінні засоби повинні відрізнятися хімічною структурою.

Недостатня ефективність лікарського засобу найчастіше виникає при тривалому його застосуванні і є результатом звикання або індукції ферментів метаболізму, викликаних іншими ліками. Враховуючи можливість перехресного звикання до ліків схожої хімічної структури, взаємозамінні препарати повинні відрізнятися хімічною структурою.

При *фармакологічній несумісності* ЛЗ питання про взаємозамінюваність вирішується з урахуванням їх фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей. У випадках *фармацевтичної несумісності* рішення ухвалює провізор після узгодження з лікуючим лікарем.

Лікарські засоби вибору. Розширення арсеналу ЛЗ, поява все нових і нових препаратів ставлять на порядок денний проблему раціонального вибору лікарських засобів для проведення найбільш ефективною і безпечною фармакотерапії. Провізор повинен систематично інформувати лікарів про надходження нових лікарських препаратів, їх фармакологічні властивості. Лікар спільно з провізором може вибрати оптимальний варіант комплексної фармакотерапії з використанням як традиційних, так і нових ЛЗ.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Клінічні аспекти фармакокінетики. Основні процеси фармакокінетики: всмоктування, зв'язок з білками плазми, розподіл в організмі, біотрансформація, виведення з організму. Клінічне значення цих чинників для терапевтичних ефектів ЛЗ.

2. Поняття про основні фармакокінетичні параметри: об'ємі розподілу, періоді напіввиведення, кліренсі ліків, біодоступності, рівноважній концентрації.

3. Методи оцінки фармакокінетичних і фармакодинамічних процесів. Принципи раціонального дозування лікарських препаратів.
4. Клінічні аспекти фармакодинаміки. Поняття про механізм дії і фармакологічні ефекти лікарських засобів (ЛЗ).
5. Види дії препаратів і їх значення для терапевтичного ефекту. Зміна дії ЛЗ при їх повторному застосуванні.
6. Взаємодія препаратів при комбінованому застосуванні: види взаємодії (фармацевтичне, фармакокінетичне, фармакодинамічне) і характер прояву взаємодії (адитивне, сенситивне, антагоністичне і ін.).
7. Основні принципи вибору раціонального поєднання ЛЗ в цілях підвищення ефективності і безпеки індивідуальної фармакотерапії. Комбіновані лікарські препарати.
8. Хронофармакологія. Хронотерапія.

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Знайомство з апаратурою, використовуваною для фармакокінетичних (спектрофотометри, калориметри, хроматографи) і фармакодинамічного контролю ефективності терапії (електрокардіографи, реографи, спірометри, УЗД).

2. Аналіз електрокардіограм, хроматограм, розрахунків індивідуальних доз препаратів.

3. Виконати наступні завдання:

Завдання №1. Комбіновані ЛЗ містять декілька діючих речовин в одній лікарській формі. На прикладі конкретних ліків поясніть переваги і недоліки комбінованих препаратів.

Властивості комбінованих препаратів:

1). Ціна комбінованого препарату нижча за сумарну ціну монопрепаратів в еквівалентних дозах.

2). Фіксоване співвідношення активних фармакологічних речовин.

3). Зручність застосування для пацієнта (звільняє пам'ять і увагу від необхідності складати комбінації з різних пігулок, ковтати їх жменями, випробовуючи психологічний дискомфорт).

- 4). Потенціювання дії.
- 5). Зниження ризику побічних ефектів.
- 6). Несинхронність максимумів ефектів інгредієнтів (ко-ренітек).
- 7). Неможливість швидкої корекції дози в гострому періоді захворювання.

Препарати:

А.Панангин. Г.Ко-ренітек. Ж.Тріампур.
Б.Амоксиклав. Д.Ампіокс. З.Капозід.
В.Екватор. Е. Ноліпрел.

Завдання №2. Вирішити ситуативні задачі:

А). При одночасному прийомі нітрогліцерину і дігітоксину перший препарат почне діяти через 1 хвилину, другий – через добу. Чим викликана така різниця в швидкості настання ефекту препаратів?

Б). Хворий з вираженим ожирінням звернувся до провізора з питанням: чому йому лікар призначив метіонін (ліпофільна речовина) у великій дозі. У чому полягає принцип дозування препарату, виходячи з особливостей його розподілу в організмі?

В). У чергову аптеку подзвонили вночі з питанням: чи може наступити патологічне сп'яніння у хворого, що застосовує цитостатики? Поясніть особливості метаболізму речовин в умовах дії інгібіторів ферментів печінки.

Завдання №3. Дайте визначення різних доз, сумістивши індекси 1-9 і А-І.

- 1). LD 50.
- 2). Токсична доза.
- 3). Порогова доза.
- 4). Терапевтична доза.
- 5). Вища разова доза.
- 6). Доза одноразової відпустки для наркотичних засобів.
- 7). Біологічний контроль якості ліків.
- 8). Середня курсова доза.
- 9). Середня разова доза.

Визначення:

А. Доза, що викликає мінімальний фармакологічний ефект.

Б. Доза, що надає лікувальний ефект.

В. Доза, при застосуванні якої зменшується лікувальний ефект і виявляються виражені негативні дії.

Г. Доза, що викликає загибель 50% тварин.

Д. Доза, яка при одноразовому прийомі викликає помірний терапевтичний ефект.

Е. Максимально допустима терапевтична доза ліків, призначена для разового застосування.

Ж. Доза наркотичної речовини, призначена для курсового лікування, яку можна відпустити хворому одноразово.

З. Доза, призначена для курсу лікування.

І. Біологічеській контроль якості лікарських речовин припускає визначення біологічної активності препаратів на тварин і проведення їх кількісної стандартизації. Такому контролю піддаються серцеві глікозиди, антибіотики і гормональні засоби, антикоагулянти прямої дії.

Завдання №4. Хворий Н., 50 років, поступив в стаціонар з скаргами на тиснучі за грудінні болі, що з'явилися під час фізичного навантаження, купіруються прийомом нітрогліцерину. 2 роки тому переніс інфаркт міокарду. У легенях дихання везікулярне. Тони серця приглушені, вислуховується шум систоли на верхівці, часті екстрасистоли. Пульс – 92 в 1 хвилину. АТ – 100/60 мм рт.ст. Печінка не збільшена, набряків гомілок немає. ЕКГ – синусова тахікардія, часті шлуночкові екстрасистоли. Хворому призначений обзідан 160 мг/сутки, сустак-форте 19,2 мг/сутки, панангін по 1 пігулці 3 рази на день, в/в рібоксин.

Який побічний ефект і чому вірогідний у хворого при даній комбінації ЛЗ?

1. Брадикардія.
2. Гіпотонія, запаморочення.
3. Нудота, блювота, болі в животі.
4. Набряки ніг, задишка.
5. Затримка рідини.

Завдання №5. Хворий З., 72 років протягом 7 років страждає підвищенням АТ. Пред'являє скарги на головний біль, запаморочення, серцебиття. У легенях –

дихання везікулярне. Тони серця приглушені, ритм збережений, акцент 2-го тону над аортою, тут же вислуховується шум систоли. ЧСС – 84 в 1 хвилину. Периферичних ознак порушення гемодинаміки немає. АТ – 190/85 мм рт.ст. Вкажіть варіант найефективнішої і безпечнішої антигіпертензивної терапії для даного хворого:

- А. Атенолол + ніфедіпін + тріампур.
- Б. Ніфедіпін + теразозін.
- В. Атенолол + ніфедіпін + фуросемід.

Завдання №6. Хворий В., 59 років, поступив в приймальне відділення з клінікою лікарської інтоксикації. У анамнезі тривалий прийом теофіліна з приводу хронічного обструктивного бронхіту. Добова доза теофіліна – 300 міліграм. Концентрація препарату складає 15 мг/мл. Які з нижчеперелічених причин могли викликати інтоксикацію?

- 1). Гипопротейнемія.
- 2). Уповільнення виділення з організму.
- 3). Поразка печінкових кліток.
- 4). Зниження аортального кровотоку.
- 5). Висока доза препарату.
- 6). Посилення всмоктування препарату з кишечника.

Завдання №7. Проведіть аналіз і корекцію листу призначень. Визначте вид комбінованої дії (підсумовування, потенціювання, антагонізм) при сумісному застосуванні ЛЗ. Дайте патогенетичне обґрунтування застосуванню у даного хворого тих препаратів, які необхідно залишити в листі призначень. Чим можна, у разі потреби, замінити залишені Вами в листі призначень препарати? Проаналізуйте доцільність тієї або іншої комбінації ЛЗ. Визначте способи профілактики побічної дії лікарських препаратів.

Хворий А., 75 років. Діагноз: ІХС, стенокардія напруги, III функціональний клас (ФК), миготлива аритмія, хронічна серцева недостатність (II-Б стадія). Гіпертонічна хвороба, 2-а стадія. Цукровий діабет, II тип, середньої тяжкості, період компенсації. Хронічна обструктивна хвороба легенів (ОФВ₁ – 60%), середній ступінь тяжкості.

1. Tab. Nitrosorbidi 0,01

По 1 табл. 2 рази на день.

- | | |
|--|---|
| <p>2. Tab. Nifedipini 0,01
По 1 табл. 3 рази на день</p> <p>3. Tab. Hypothiazidi 0,025
По 1 табл. 1 разів на день</p> <p>4. Tab. Anaprilini 0,04
По 1 табл. 2 рази на день</p> <p>5. Tab. Glibenclamidi 0,05
По 1 табл. 2 рази на день</p> <p>6. Tab. Prednisoloni 0,005 день
По 3 табл. 2 рази на день</p> | <p>7. Tab. Enalapriili 0,005
По 1 табл. 2 рази на день</p> <p>8. Tab. Digoxini 0,00025
По 1 табл. 3 рази на день</p> <p>9. Sol. Dibazoli 0,5% - 2 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день</p> <p>Sol. Riboxini 2% - 10 ml
В/в по 10 мл 1 разів на</p> |
|--|---|

3. ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. КЛАСИФІКАЦІЯ І ПРОФІЛАКТИКА.

І. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА.

Багато лікарських засобів, надаючи корисну терапевтичну дію, можуть викликати небажані реакції, котрі в деяких випадках призводять до тяжких наслідків і навіть до летального результату. Небажані побічні явища, які можуть викликати лікарські речовини, об'єднуються під збірним поняттям - побічна дія (ПД) ліків.

ПД виникають при прийомі будь-яких лікарських препаратів. Їх частота при амбулаторному лікуванні досягає 10-40%. Актуальність проблеми ПД ліків різко зросла за останні роки, коли з'явилися препарати, що володіють високою біологічною активністю.

Найчастіше ПД ЛЗ спостерігаються невдовзі після початку лікування. Однак мутагенний та тератогенний ефекти можуть проявитися через місяці і роки, що робить дуже важким з'ясування їх істинної причини. Перебіг ПД ліків може бути гострим і хронічним, форма - легкою, середньої тяжкості і важкою.

Ускладнення різноманітні за клінічним перебігом і в більшості випадків не представляють будь-якої небезпеки для життя хворого, легко переборні. Разом з

тим, за тих чи інших негативних реакцій організму лікар буває змушений припинити курс лікування, що вкрай небажано. Тільки обізнаність про різні сторони дії препаратів допомагає не тільки усунути різноманітні симптоми ускладнень фармакотерапії, особливо початкових проявів, а й попередити їх розвиток.

Для позначення ускладнень лікарської терапії застосовуються різноманітні терміни:

- **«побічна дія»** - будь-яка небажана реакція, яка обумовлена фармакологічними властивостями лікарських засобів і спостерігається виключно при застосуванні в дозах, рекомендованих для медичного застосування ЛЗ;
- **«побічна реакція»** - небажана для здоров'я людини небезпечна реакція за умови, якщо не може бути виключена причинно-наслідковий зв'язок між цією реакцією та застосуванням лікарського засобу;

Багато лікарських засобів (ЛЗ), проявляючи корисну терапевтичну дію, можуть викликати небажані реакції, що в деяких випадках призводять до важких ускладнень і навіть летального результату. Негативні ефекти, які можуть викликати лікарські речовини, об'єднуються під збірним поняттям – побічна дія (ПД) ліків.

ПД виникає при застосуванні будь-яких лікарських препаратів. Їх частота при амбулаторному лікуванні сягає 10-40 %. Актуальність проблеми ПД ліків особливо різко зросла за останні роки, що зумовлено появою препаратів з високою біологічною активністю.

Найчастіше ПД лікарських засобів спостерігається невдовзі після початку лікування. Проте мутагенний і тератогенний ефекти можуть бути виявлені через місяці й роки, що робить вкрай важким з'ясування їх дійсної причини. Перебіг ПД ліків може бути гострим і хронічним, форма – легкою, середньої важкості та важкою.

Різноманітні ускладнення за клінічним перебігом у більшості випадків не складають будь-якої небезпеки для життя хворого і легко коригуються. Поряд з цим, через ті чи інші негативні реакції організму лікар буває змушений припинити курс лікування, що вкрай небажано. Тільки обізнаність про різні сторони дії препаратів допомагає не тільки усунути різноманітні симптоми ускладнень фармакотерапії, особливо початкових проявів, але й попередити їх розвиток.

3.1. Класифікація побічної дії ЛЗ

Виділяють 4 типи ПД ліків:

Тип А – часті, передбачувані реакції, пов'язані з фармакологічною активністю ЛЗ (фармакодинамічні, токсичні, вторинні побічні ефекти) можуть спостерігатися у будь-якого індивідуума.

Тип В – нечасті, непередбачувані реакції, що зустрічаються тільки у чутливих людей (ідіосинкразія, алергічні реакції тощо).

Тип С – реакції, пов'язані з тривалою терапією (медикаментозна залежність).

Тип D – мутагенні, ембріотоксичні й тератогенні реакції.

3.2. Супутні фармакодинамічні небажані реакції.

Супутні небажані (у даній клінічній ситуації) реакції розвиваються при введенні ЛЗ у терапевтичних дозах і зумовлені їх впливом на однотипні рецептори, розташовані в різних органах і тканинах, або на інші типи рецепторів і спеціалізовані ділянки сприймаючих тканин різних типів. Так, серцеві глікозиди, блокуючи АТФ-азу K^+/Na^+ -помпи міофібрил серцевого м'яза, призводять до позитивного інотропного ефекту, а взаємодія з аналогічним ферментом периферичних судин може сприяти небажаному зростанню периферичного судинного опору.

Дія антагоністів кальцію на «повільні» канали міоцитів серця і коронарних судин формує бажаний антиангінальний ефект, а аналогічний вплив на ШКТ може сприяти появі закрепів. До цієї ж групи ПД відноситься зайве уповільнення ЧСС при призначенні бета-адреноблокаторів, виражений головний біль і зниження АТ при прийманні нітрогліцерину. Прикладів можна привести стільки, скільки існує ЛЗ, позаяк кожен має як основну, так і другорядну фармакологічну дію, які при тих чи інших ситуаціях, обумовлених фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями препаратів, станом самого організму, раніше призначеною терапією або поєднаною терапією з іншими ЛЗ, можуть викликати ПД.

3.3. Токсична дія ЛЗ.

Причиною розвитку токсичної дії ЛЗ є підвищення плазмової концентрації. Це може бути пов'язане з прийманням неадекватної дози або порушенням кінетики ЛЗ у хворого: зменшенням зв'язування з білками і збільшенням вільної фракції, уповільненням біотрансформації, зниженням ниркової екскреції тощо.

Часто токсичні прояви спостерігаються при призначенні ЛЗ з малим діапазоном терапевтичної концентрації. Особливо небезпечно, якщо ці препарати кумулюють, а призначати їх потрібно тривало (анти аритмічні й цитостатичні препарати, нітрати, серцеві глікозиди, аміноглікозиди). Якщо препарати не метаболізуються в організмі, а виводяться нирками в незміненому вигляді, функціональний стан останніх визначатиме рівень їх концентрації (строфантин). У тих випадках, коли прзначені хворому ЛЗ метаболізуються в печінці, рівень їх концентрації залежатиме від функціонального стану гепатоцитів (анти аритмічні й анти конвульсивні препарати, транквілізатори).

Токсична дія ЛЗ пов'язана з їх органотропним ефектом і залежить від властивостей речовини і продуктів його метаболізму. До проявів токсичного ефекту ЛЗ належать: нейро-, нефро-, гепато- й ототоксичність, пригнічення кровотворення, місцевопоздражнявальна дія. Багато ЛЗ мають певну специфічну токсичність. У зв'язку з цим виділяють ЛЗ з переважною гепато-, гемато-, нефро-, нейротоксичністю тощо.

Медикаментозні нефропатії (МН) – захворювання нирок, що виникають унаслідок дії ЛЗ. Так, наприклад, гостру ниркову недостатність викликають антикоагулянти, дизопірамід, препарати вісмуту. Група антибіотиків ряду пеніциліну, що найчастіше призначаються серед антибіотиків інших класів, викликає ураження нирок у 7-8 % випадків. Часто МН викликають аміноглікозиди (неоміцин, гентаміцин, канаміцин, тобраміцин), особливо при поєднанні їх з фуросемідом, цефалотином, поліміксином, ванкоміцином, а також у осіб з гіперкреатиніемією. Достатньо поширені (7 % всіх захворювань нирок) МН викликаються нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), адже анальгетики застосовуються тривалими курсами при чисельних захворюваннях. Описані випадки нефропатії, обумовленої

кортикостероїдами, антикоагулянтами, вітамінами, цитостатичними та йодвмісними рентгенконтрастними речовинами, після переливання крові й деяких кровозамінників тощо.

3.4. Вторинні побічні ефекти.

Цей вид ускладнень медикаментозної терапії виникає при застосуванні високоактивних антибіотиків та інших протимікробних засобів і проявляється зміною нормальної бактерійної флори організму, що приводить до суперінфекції, дисбактеріозу й кандидамікозу. Найчастіше уражаються легені й шлунково-кишковий тракт. Кандидоз зазвичай розвивається при лікуванні тетрацикліном. Тривала терапія антибіотиками хронічних легеневих захворювань сприяє виникненню стафілококових інфекцій. Глюкокортикоїди й імунодепресанти послаблюють імунітет, внаслідок чого збільшується ризик розвитку інфекційних захворювань. Тривале лікування імунодепресантами хворих після трансплантації нирок може ускладнитися цитомегаловірусною і грибовою інфекціями, що призводять до летального результату.

3.5. Ідіосинкразія

Нехарактерна (спотворена) реакція ЛЗ, яка не може бути пояснена його фармакологічною активністю. Під терміном «ідіосинкразія» розуміють генетично обумовлену патологічну реакцію на певний лікарський засіб. Ця реакція характеризується різко підвищеною чутливістю хворого до відповідного засобу з незвичайно сильним і (або) тривалим ефектом. Однією з основних причин ідіосинкразії є відсутність або зниження активності деяких ферментів в організмі хворого. Наприклад, гемоліз на фоні саліцилатів, сульфаніламідів і нітрофуранів, найчастіше обумовлений дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. У дітей раннього віку при лікуванні левоміцетином на 2-9-ий день може розвинутися ускладнення у вигляді, так званого, синдрому Грея: метеоризм, діарея, блювання, ціаноз і розлади кровообігу, що призводить до смерті. Це пов'язано з недостатністю в організмі глюкуронілтрансферази. Тому застосування левоміцетину у дітей є небажаним.

3.6. Алергічні реакції.

Алергічні реакції є наслідком ПД більшості ЛЗ. Вони відрізняються за клінічною симптоматикою, тяжкістю перебігу і результатом патологічного процесу. Розвиток алергічної ПД можливий лише тоді, коли організм був заздалегідь сенсibilізованим.

Для медикаментозної алергії не існує залежності між дозою і вираженістю реакції. Нерідко незначна кількість ЛЗ може викликати важкі, загрозливі для життя алергічні реакції. У той же час в інших хворих використання високих доз ліків може обумовлювати лише легкі алергічні ефекти. Ступінь вираженості алергічних реакцій визначається: властивостями ЛЗ, методом його введення, індивідуальною реактивністю хворого, груповою або специфічною чутливістю до ЛЗ тощо.

Алергічні реакції за швидкістю розвитку клінічних проявів можуть бути розділені на три типи.

До першого типу належать реакції, що виникають гостро, іноді миттєво або протягом години після введення ЛЗ в організм. До їх числа входять гостра кропив'янка, бронхіальна астма, гемолітична анемія, анафілактичний шок.

Підгострі і сповільнені алергічні реакції, що розвиваються через декілька годин або декілька днів після застосування ліків, можуть проявлятися реакціями з боку слизових оболонок і шкірних покривів (кропив'янка, дерматит, ангіоневротичний набряк, ексфолювативний дерматит, некротичний епідермоліз, кон'юнктивіт), колагенозами (периартеріт, червоний вовчак, артралгії), ураженнями крові (гранулоцитопенія, апластична анемія, тромбоцитопенія), лихоманкою, симптомами з боку дихальної системи (риніт, бронхіальна астма), порушеннями функцій нирок, печінки тощо.

3.7. Медикаментозна залежність.

Характеризується психічним, фізичним станом, певними реакціями, які завжди включають настійливу потребу в постійному або періодичному прийманні певних ЛЗ для того, щоб випробувати його дію на психіку, іноді, щоб уникнути неприємних симптомів, обумовлених припиненням їх застосування.

Під синдромом *психічної залежності* розуміють стан організму, що хара-

ктеризується патологічною потребою в прийманні будь-якої психотропної речовини з тим, щоб уникнути порушень психіки або дискомфорту, які виникають при припиненні застосування, але без явищ абстиненції.

Синдром *фізичної залежності* – стан, що характеризується розвитком абстиненції при припиненні прийому ЛЗ або після введення його антагоністів. Це в першу чергу стосується наркотичних ЛЗ.

3.8. Мутагенні, ембріотоксичні, тератогенні реакції.

ЛЗ можуть згубно впливати на формування чоловічих і жіночих статевих клітин, впливаючи на ембріон на стадії прогенезу, викликаючи хромосомну аберацію або мутації генів. Вірогідність пошкодження чоловічих статевих клітин значно менша, ніж жіночих, оскільки сперматогенез триває близько 64 днів, а овогенез починається ще внутрішньоутробно і може відбутися у будь-який час від статевого дозрівання до 50-55 років жінки.

Хромосомні аномалії особливо характерні для цитостатиків і антимиотичних препаратів, антибіотиків, що гальмують синтез білка (левоміцетин, тетрациклін, макроліди, аміноглікозиди). Доведена мутагенна дія фенобарбіталу, триметоприму, дифеніну, гексамідину, групи морфіну.

ЛЗ, що вживались вагітною жінкою, можуть викликати 3 варіанти дії на майбутню дитину: ембріотоксичний, тератогенний та фетотоксичний.

Ембріотоксична дія виникає впродовж перших 3 тижнів після запліднення і полягає в негативному впливі ліків на ембріон, що знаходиться в просвіті фалопієвих труб або в порожнині матки (до імплантації). У результаті відбувається пошкодження і, як правило, загибель ембріона або він зберігається, що призводить до народження дитини з множинними вадами розвитку.

Тератогенна (від грец. *teratos* – потворність) дія, що розвивається з 3 до 10-го тижня вагітності, коли відбувається формування органів і тканин. Призводить до порушень диференціації розвитку тканин ембріона.

Необхідно пам'ятати, що жодний ЛЗ (навіть місцевого застосування) не може вважатися на 100 % безпечним для плоду. Плацентарний бар'єр пропускає більшість ЛР, а тривалість дії ЛР в організмі плода (і ПД) істотно більша, ніж у жінок, що

пов'язане з низькою швидкістю їх інактивації і виведення. Тому пошкодження кровообігу в системі плацента-плід, порушення обміну речовин у плода тощо у II-й половині вагітності під впливом медикаментів називають фетоплацентарною дією.

3.9. Синдром «відміни»

Виникає, як правило, при раптовому припиненні приймання ЛЗ. Наприклад, раптова відміна пропранололу може призвести до гіпертонічної кризи, хінідину – до важких аритмій, антиангінальних засобів – до різкого посилення стенокардії, відміна антикоагулянтів – до розвитку тромбоемболічного синдрому.

3.10. Синдром «обкрадання».

Суть його полягає в тому, що ЛЗ, покращуючи (або підсилюючи) функцію окремого органу або його ділянок, тим самим погіршує діяльність суміжних систем і окремих ланок. Так, застосування сильних вазодилаторів приводить до посилення об'ємного кровотоку в ділянках, де добре функціонує судинна система. Це призводить до відтоку крові від регіонів, де судини склерозовані і не реагують на вазодилатацію. Клінічно даний синдром при застосуванні вазодилаторів характеризується розвитком ішемії.

Для попередження ПД ліків необхідно дотримуватися наступного:

1. ЛЗ слід рекомендувати тільки за показаннями, в оптимальних дозах, краще шляхом ентерального введення .

2. Обов'язково з'ясувати у кожного хворого медикаментозний анамнез, а за необхідності проводити спеціальні дослідження для з'ясування можливої підвищеної чутливості до призначеного ЛЗ або його непереносимості.

3. Не слід застосовувати одночасно декілька ліків з однаковим механізмом дії, оскільки поліпрагмазія підвищує ризик виникнення побічних ефектів комбінованої медикаментозної терапії.

4. Враховувати стан тканинних «мішеней», з якими взаємодіятимуть ліки, а також зміни функції життєво важливих органів і систем (печінки, нирок, травного апарату, системи крові, м'язів), що відіграють основну роль в біотрансформації фармакологічних препаратів. Враховувати особливості дії ліків у дитячому і похилому віці.

5. За наявності у хворого неадекватної реакції на ЛЗ слід замінити його іншим препаратом.

6. Антибактеріальні засоби, які широко використовуються в практиці і часто викликають ПД, призначати з урахуванням етіології хвороби, виду і властивостей мікроорганізмів, а також їх чутливості до антибактеріального препарату.

7. Проводити роз'яснювальну роботу, спрямовану на боротьбу з безконтрольним застосуванням медикаментів, самолікуванням, пояснювати необхідність строгого дотримання термінів зберігання ліків.

Для дотримання одного з основних принципів лікування – «Не шкодь» – необхідно враховувати не тільки позитивні лікувальні властивості препаратів, але і їх здатність у ряді випадків викликати ускладнення.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Вимоги ВООЗ до лікарських засобів: ефективність, безпека, доступність для пацієнта.

2. Проблема безпеки лікарських засобів.

3. Варіанти фальсифікації ЛЗ.

4. Медичні помилки (лікарів, медсестер, провізорів), що призводять до небажаних ПД / ПР ЛЗ.

5. Помилки хворих, які викликають ускладнення лікарської терапії.

6. Класифікація небажаних ПР ЛЗ.

7. Клінічні прояви побічної дії ЛЗ. Механізми їх виникнення та методи прогнозування.

8. Залежність побічної дії від дози, шляху і режиму введення. Профілактика виникнення та шляхи корекції ускладнень фармакотерапії.

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Аналіз листів призначень на предмет виявлення несумісних прописів і прогнозування можливості розвитку побічних ефектів препаратів і їх клінічних видів з урахуванням особливості стану даного конкретного хворого.

Виконати завдання.

Завдання №1.

Назвіть основні типи побічних реакцій, які можливі при застосуванні ЛЗ і приведіть відповідні приклади (сумістіть індекси):

- 1). Алергічні реакції негайного і сповільненого типів.
- 2). Вторинні ефекти, обумовлені порушенням імунобіологічних властивостей організму.
- 3). Побічні ефекти, пов'язані з фармакологічними властивостями ЛЗ.
- 4). Синдром відміни.
- 5). Токсичні ускладнення, обумовлені абсолютним або відносним передозуванням лікарських препаратів.

А. Підвищення АТ після відміни еналаприлу.

Б. Порушення ритму після введення строфантину.

В. Ортостатичний колапс при прийомі аміназіну.

Г. Нефротоксична дія аміноглікозидів.

Д. Синдром Стівенса-Джонсона.

Е. Загострення бронхіальної астми при відміні глюкокортикоїдів.

Ж. Кандидомікоз слизової порожнини рота при інгаляціях беклометазону.

З. Брадикардія при прийомі бісопрололу.

І. Анафілактичний шок.

К. Шкірні висипання.

Завдання № 2.

Проведіть аналіз і корекцію листів призначень. Дайте патогенетичне обґрунтування застосування у даного хворого тих препаратів, які потрібно залишити в листі призначень. Проаналізуйте доцільність тієї чи іншої комбінації ЛЗ. Визначте способи профілактики можливої побічної дії лікарських препаратів.

Діагноз: Гіпертонічна хвороба, II стадія. Цукровий діабет (I тип), період декомпенсації.

1. Tab. Seduxeni 0,005 № 20

В / в, крапельно

По 1 таб. 2 рази на день

4. Tab. Hypothiazidi 0,025 № 20

2. Tab. Amlodipini 0,05 № 20

По 1 таб. через день

За ½ таб. 2 рази на день всередину

5. Sol. Droperidoli 0,25% - 5,0

3. Sol. Natrii chloridi 0,9% - 400,0

По 5 мл 2 рази на день в / в

6. Sol. Furosemidi 1% - 2,0

По 2 мл 2 рази на день в / м

7. Tab. "Asparcam" № 50

По 1 таб. через день

8. Sol. Relanii 0,5% - 1,0

По 1 мл в / м 2 рази в день

9. Insulini pro injectionibus 5 ml (1 ml - 40 ED)

По 10 ОД 3 рази на день п / к за 20 хв до їди

10. Tab. Panangini № 50

По 1 таб. 2 рази на день всередину.

Діагноз: Хронічний пієлонефрит, гіпертензивна форма, фаза загострення.

1. Tab. Ampicillini 0,25 № 40

По 2 таб. 4 рази на день

2. Sol. Dibazoli 0,5% - 2 ml

По 1 мл в / м 2 рази в день

3. Tab. Prednisoloni 0,005 № 50

По 4 таб. 2 рази на день

4. Tab. Furadonini 0,05 № 30

По 2 таб 3 рази на добу

5. Streptomycini sulfatis 0,5

По 0,5 в / м 2 рази на добу

6. Dragee Nitroholini 0,1 № 20

По 1 драже 4 рази на добу

3. Sol. Lazixi 1% -2 ml

Вводити в / в струйно

8. Dragee "Pananginum" № 50

По 1 драже 2 рази на добу

9. Sol. Curantili 0,5% - 2 ml

По 2 мл 2 рази на добу в / м

10. Tab. Verospironi 0,025 № 50

По 1 таб. 2 рази на добу

Вирішити ситуаційні задачі.

Задача № 1. Хвора 33 років звернулася до терапевта зі скаргами на підвищену нервозність, необгрунтовану тривогу, емоційну напруженість і порушення сну. Свій стан хвора пов'язує з підвищеним навантаженням на роботі в останній місяць. В анамнезі: хронічний гепатит, хронічний холецистит. При об'єктивному обстеженні порушень з боку легенів і серцево-судинної системи не виявлено. Хворий призначений діазепам у добовій дозі 10 мг. Через 2 тижні хвора знову звернулася до лікаря зі скаргами на появу галюцинацій, яскравих снів, млявість і тремтіння пальців рук. Що привело до появи такої симптоматики?

а) призначення високої дози препарату.

б) підвищення всмоктування препарату з шлунково-кишкового тракту.

в) уповільнення процесу біотрансформації препарату в організмі.

г) уповільнення виділення препарату.

Завдання № 2. У хворого при нападі бронхіальної астми сальбутамол надає

сильну бронхорозширюючу дію. Крім того, викликає почастішання і посилення скорочень серця та інші ефекти, пов'язані зі збудженням бета-адренорецепторів. При застосуванні сальбутамолу можливі: тахікардія, аритмії, нудота, тремор рук, сухість у роті. Визначте види дії препарату. Напишіть заходи профілактики та лікування ускладнень фармакотерапії.

Задача № 3. Хворому, що страждає на гіпертонічну хворобу і хронічне обструктивне захворювання легень, призначили пропранолол в якості антигіпертензивного засобу. Артеріальний тиск знизився, але одночасно з'явилися напади бронхіальної астми. Поясніть можливу причину цього ускладнення і помилку, допущену лікарем.

Задача № 4. У хворого під час операції з приводу апендициту, що проводилася під місцевою анестезією, спостерігалася раптова втрата свідомості, виникли клоніко-тонічні судоми, потім настала релаксація м'язів, зупинка дихання, колапс. Назвіть можливі причини. Тактика невідкладної допомоги.

Задача № 5. Встановити причину ускладнення і намітити заходи допомоги.

Хвора Н., 52 років, пройшла стаціонарний курс лікування (бісопролол + індапамід) з приводу гіпертонічної хвороби. Виписалася в задовільному стані, АТ - 135/75 мм рт. ст. Проте в амбулаторних умовах самостійно припинила прийом антигіпертензивних ЛЗ. Який вид побічної дії ліків може виникнути у хворої? Ваші рекомендації.

4. ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КЛІНІЧНУ ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКІВ. ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ

І. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА.

В результаті досліджень різних аспектів застосування ліків, проведених в останнє десятиліття в багатьох країнах, було встановлено, що терапевтичні дії лікарських речовин, а також характер і рівень ряду ускладнень залежить не тільки від

фармакологічної приналежності і хімічної структури препаратів, але і від, здавалося б, таких індіферентних по відношенню до дії препаратів чинників як фізичний стан лікарської речовини, природи і якості допоміжних речовин, виду лікарської форми, технології її приготування, шляхів введення ліків в організм і так далі Крім того, клінічна ефективність препарату залежить від чинників, пов'язаних з біологічним об'єктом (індивідуальні особливості, вік, пів і ін.), патологічних станів (патологія печінки, нирок, метаболічні порушення і ін.), фізіологічних чинників (їжа, вагітність і пологи, фізичне навантаження і ін.), а також чинників, пов'язаних з навколишнім середовищем (сезон року, температура навколишнього середовища, тиск кисню).

Останніми роками з'явилися роботи, присвячені вивченню впливу тимчасового чинника на терапевтичний ефект ліків, які оформляються в молоду галузь фармакології, – хронофармакологію. Вивчення ритміки життєвих процесів займається порівняно молода галузь біології – хронобіологія. Цілком природно, що певній ритмічності піддаються і патологічні процеси (сезонність загострень виразкової хвороби, ревматизму; добових – бронхіальної астми і ін.), що складає предмет ще молодших галузей медицини – хронопатології і хронотерапії.

Дослідження чинників, що визначають терапевтичну нееквівалентність ліків, має величезне значення для розробки раціональних схем терапії захворювань. Кінцева мета цих досліджень – підвищення терапевтичної ефективності ліків і зниження до можливого мінімуму вірогідності їх побічної дії, іншими словами безпеці лікарської терапії.

Лікарська речовина взаємодіє із молекулами клітин у всіх людей за однаковиими біофізичними та хімічними закономірностями, але кінцевий фармакологічний ефект визначається біологічними властивостями клітини та тканини, які у різних людей різні.

1.1. Залежність дії лікарських речовин від стану організма

Індивідуальні властивості організму залежать від спадкових, генетичних особливостей і властивостей, надбаних у період внутрішньоутробного розвитку та індивідуального життя. Важливою обставиною, яка визначає фармакологічну реа-

кцію органа, функціональної системи цілого організму є зміна чутливості та реактивності їх до лікарських речовин. Чутливість живої системи визначається пороговою величиною концентрації або дози, яка починає викликати першочерговий мінімальний специфічний ефект. Реактивність визначається величиною реакції живої системи на порогову дозу і більш високі дози речовини впритул до доз, які викликають максимальний специфічний ефект. При дальшому збільшенні доз визначається виносливість організму до токсичної дії. Фармакологічний ефект залежить від функціонального стану організму. Наприклад, при пригніченні ЦНС, викликаній наркозними або снодійними засобами, чутливість організму до збуджуючих речовин значно зменшується, тому їх призначають в максимальних дозах.

У дії лікарських речовин мають значення вік і стать пацієнта. Так, для дітей характерна підвищена чутливість до блювотних і відхаркувальних засобів. Організм дитини менш стійкий до препаратів, які пригнічують або збуджують нервову систему. У похилому та старечому віці відбувається порушення обмінних процесів, послаблюються функції різних органів і систем, що призводить до зміни реакції на лікарську речовину. Як уже зазначалося важливу роль у дії ліків має стать. Так, жінки більш чутливі до стрихніну, нікотину, ніж чоловіки. Позначаються на дії ліків фізіологічний стан: вагітність, клімакс, менструація змінюють чутливість жіночого організму до лікарських речовин. При стані психомоторного збудження чутливість до засобів, які гальмують ЦНС (заспокійливі, наркозні, снодійні та ін.), знижена, тому ці засоби вводять хворим в максимальних або близьких до них дозах.

При патологічних станах змінюються чутливість і реактивність організму на лікарські речовини. Хворий організм інакше реагує на лікарські речовини, ніж здоровий. Для дії лікарських засобів має значення дієта. Наприклад, при лікуванні інсуліном та іншими препаратами, які знижують рівень цукру в крові, у їжі зменшують кількість вуглеводів. При застосуванні інгібіторів моноаміноксидази (ніаламід) споживати сир, банани, пиво, тобто продукти, які містять попередники біогенних амінів (тирозин, тирамін), не бажано - внаслідок порушення дезамінування останніх може настати гіпертонічний криз. Вплив лікарських речовин залежить від стану організму. Нервово-психічна активність послаблює ефект заспокійливих та снодійних засобів. Фізична активність зменшує ефект коронаророзширювальних засобів

при стенокардії. Застійні явища у печінці зменшують дію препаратів наперстянки введених через рот, бо сповільнюється їх всмоктування. Серцеві глікозиди ефективні при гіпертрофії міокарду. Жарознижувальні засоби більш ефективні при підвищеній температурі тіла.

1.2. Залежність дії лікарських речовин від зовнішніх умов.

На дію лікарських речовин впливають різні деталі зовнішнього оформлення (вид, колір, упаковка, анотація та ін.). Так, психологічний фактор позитивного відношення хворого до лікарської речовини відіграє відповідну лікувальну роль. Позитивний відгук провізора про препарат дає кращий лікувальний ефект. Дотримання правил медичної та фармацевтичної деонтології викликає у хворого віру в успіх лікування. На дію лікарських речовин впливає температура навколишнього середовища. Наприклад, ерготамін, серотонін викликають у білих щурів підвищення температури тіла лише при температурі вище 30°C, а при нижчих - гіпотермію. Впливає на дію лікарських речовин також променева енергія. На фоні променевої терапії коразол втрачає свої антидотні властивості, що до барбітуратів. На фармакологічну дію лікарських речовин впливають метеорологічні умови (барометричний тиск, вітер, вологість, температура повітря та ін.). Наприклад, ефективність дії тонізуючих та стимулюючих засобів резорбтивної дії посилюється в холодну та вітряну погоду, яка через подразнення шкіри рефлекторно стимулює ЦНС і навпаки при жаркій погоді настає більш сильна дія пригнічуючих засобів. Сезонні коливання впливають на дію лікарських речовин не тільки метеорологічними факторами, але і тим, що в організмі змінюється гормональна активність, насиченість його вітамінами, білками, солями та ін.

1.3. Хронофармакологія.

Останнім часом почали звертати увагу на роль біоритмів у фармакотерапії. Це напрям у фармакології отримав назву хронофармакологія і хронотерапія.

Хронофармакологія вивчає фармакокінетичну і фармакодинамічну взаємодію ЛР з організмом залежно від біоритмів. Знання хронофармакології дозволяє встановити оптимальний режим лікування залежно від біоритмів (часу доби, сезону).

Згідно сучасної класифікації біоритмів розрізняють: ультрадіанний ритм з

періодом менше 20 год, циркадіанний (білядобовий, циркадний) – з періодом від 20 до 28 год і інфрадіанний – з періодом більше 24 год, але не більше 2,5 діб.

Нейрогуморальна регуляція добових ритмів здійснюється на рівні гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, лімбічних і стовбурових структур мозку. Провідна роль в цих процесах належить вегетативній нервовій системі, сітківці ока й гіпофізу (секреція та обмін мелатоніну).

У рамках хронофармакології вивчаються біоритмічні коливання фармакокінетичних і фармакодинамічних процесів в організмі. Будь-який біоритм характеризується періодом найбільшої активності (акрофаза) і періодом найменшої активності (мініфаза). У період акрофази відбувається підвищення чутливості організму до стимулюючих ЛЗ і зниження – до пригнічувальних; у мініфазу – навпаки.

Використання ЛЗ як замісної терапії раціональніше вводити в період фізіологічної акрофази. Наприклад, глюкокортикоїди при гіпокортицизмі доцільно вводити у ранкові години доби (акрофаза виділення глюкокортикоїдів). При алергічних захворюваннях (бронхіальна астма й ін.) глюкокортикоїди раціональніше вводити у вечірні години, щоб протистояти акрофазі алергічної патології.

Акрофаза патології може повторюватися кілька разів в добу, тому для раціональної фармакотерапії треба знати акрофази і мініфази фізіологічних і патологічних біоритмів. У період акрофази зростає чутливість (хроноестезія) і реактивність (хроноергія) системи до стимуляторів ЦНС, а в період мініфази – до депресантів.

Десинхронози (розлади біоритмів) настають при роботі в нічний час, переїзді з одного часового поясу в інший і при захворюваннях. Адаптогенні препарати (жень-шень, елеутерокок), засоби, що поліпшують метаболічні процеси (вітаміни, ферменти), стабілізатори клітинних мембран (антиоксиданти) можуть прискорити процес синхронізації (нормалізації) порушених біоритмів.

Хроноестезія - чутливість системи організму в залежності від часу доби, року та ін. Хроноергія - реактивність системи в залежності від часу доби, року і інше. Головним регуляторним механізмом хронофармакології є ЦНС, яка змінює функції ендокринної системи і разом з нею впливає на спадкові біоритми клітин та тканин. В результаті цієї інтеграції сигнали ідуть на зміну "долі" лікарської речовини в організмі і зміну чутливості рецепторів і реактивності клітин і тканин.

Хронофармакодинаміка вивчає залежність фармакотерапевтичного ефекту лікарської речовини від добових та інших ритмів, а саме від чутливості до речовини в різний час доби.

Десинхронози - розлади біоритмів. Вони настають при роботі вночі, переїзді із одного часового поясу в інший і при захворюваннях.

1.4. Повторне введення лікарських речовин

Ефекти більшості лікарських речовин, прийнятих через визначені проміжки часу, практично не змінюється. Дія деяких ліків при повторному введенні може зменшуватися або посилюватися.

У тих випадках коли при повторному введенні лікарських речовин настає зменшення їх специфічної дії говорять про звикання. Це явище властиве усім живим організмам, починаючи від мікроорганізмів, простіших та людини. Для позначення явищ звикання застосовують ряд синонімів: стійкість, толерантність, резистентність, виносливість, адаптація.

1. Звикання - зниження активності лікарських речовин при їх повторному введенні (толерантність); спостерігається при використанні анальгетиків, гіпотензивних, послаблюючих та інших засобів, може бути пов'язане із зменшенням всмоктування лікарських речовин, збільшенням швидкості інактивації і підвищенням інтенсивності їх виведення із організму. При звиканні для отримання ефекту необхідно збільшити дозу речовини або замінити іншою. Але слід враховувати можливість перехресного звикання до речовин близьких за хімічною будовою. Розрізняють повільне і швидке звикання. Повільне звикання розвивається при тривалому повторному вживанню проносних засобів, алкоголю, барбітуратів. В основі механізму звикання лежить індукція цими речовинами ряду НАДФ-Н₂-залежних ферментів ендоплазматичного ретикулуму печінки. Збільшення кількості цих ферментів супроводжується прискореним руйнуванням ліків при їх повторному введенні. Звикання, яке розвивається швидко - тахіфілаксія, швидке зменшення реакції лікарської речовини при повторному введенні через короткі інтервали (ефедрин при риніті).

2. Кумуляція - збільшення ефекту ряду речовин при повторному введенні

тої ж дози. Коли дія лікарської речовини підсилюється, це може спричинити побічні ефекти, або отруєння. Розрізняють матеріальну та функціональну кумуляцію. Матеріальна кумуляція виникає при частому введенні лікарських речовин, які міцно зв'язуються з білками крові і повільно виводяться з організму; тоді ця лікарська речовина накопичується (серцеві глікозиди, зокрема препаратів наперстянки; броміди, барбітурати та інші). При функціональній кумуляції в організмі нагромаджується не сам препарат, який зазнає перетворень, а його ефекти (приступи білої гарячки, що виникають в алкоголіків від повторного вживання алкоголю).

3. Сенсibiliзація - підвищена чутливість до лікарських речовин, або метаболіту, яка проявляється алергічними реакціями. Багато лікарських речовин взаємодіють з білками організму змінюють їх структуру. Наявність в організмі таких змінених білків супроводжується утворенням антитіл і розвитком сенсibiliзації (підвищена чутливість вагітної матки до окситоцину іншими гормонами яєчників (естрон, естрадіол). Частіше всього при повторному введенні лікарських речовин виявляється сенсibiliзація алергічної природи. Багато лікарських речовин, взаємодіючи з білками організму змінюють їх структуру. Наявність в організмі таких змінених, що стали чужими, білків супроводжується утворенням антитіл і розвитком сенсibiliзації. Повторне введення подібних препаратів у сенсibiliзований організм проявляється алергічними реакціями.

4. Лікарська залежність (пристрасть) - це стан, який розвивається при повторній взаємодії лікарських речовин з організмом при тривалому застосуванні (тижні, місяці) лікарських речовин, які впливають на психічну діяльність (окремі стимулюючі, знеболювальні, заспокійливі лікарські засоби) і викликають особливий стан полегшення - ейфорію, приводить до пристрасті, характеризується потребою у постійному або періодичному відновленню прийому відповідної лікарської речовини з метою відчутти її дію або, щоб уникнути неприємних симптомів, зумовлених припиненням впливу речовини. При цьому суттєво змінюється функція ЦНС і її обмін. За повторного введення таких речовин (наркотичні та прирівняні до них засоби) вони стають постійними учасниками обміну речовин в тканинах мозку. Перерва у прийомі подібного препарату викликає порушення постійного статусу обміну речовин, що у випадках, які зайшли далеко, призводить до розвитку не тільки важких

суб'єктивних симптомів утримання (абстиненції), але і значних функціональних розладів. Є психічна та фізична лікарська залежність.

Психічна лікарська залежність - це стан організму при якому лікарська речовина викликає задоволення, психічний підйом і потребує періодичного або постійного введення лікарської речовини для того, щоб знову відчувати задоволення або уникнути дискомфорту.

Фізична лікарська залежність - це такий стан організму, який проявляється інтенсивними фізичними розладами (зниження артеріального тиску, порушення дихання, болі та ін.), котрі припиняються з уведенням лікарської речовини.

Психотропні засоби викликають психічну залежність, яка може комбінуватися з фізичною (морфін і його аналоги, барбітурати, алкоголь).

Механізм виникнення лікарської залежності полягає в тому, що при повторному введенні лікарської речовини робить постійним її присутність у середовищах організму, в результаті змінюється метаболізм речовин, а значить, і функціонування тканин. Якщо речовина не надходить в організм, порушується встановлена рівновага біохімічних процесів, розвивається болючий синдром відняття (абстиненція), який знімається тільки повторним введенням речовини в організм. Щоб запобігти розвитку наркоманії, необхідно проводити роз'яснювальну роботу; відпуск таких препаратів із аптек здійснюється по бланках особливого обліку.

5. Фармакогенетика вивчає генетичну детермінованість реакції хворих людей на лікарські речовини. Основним завданням фармакогенетики є визначення ролі спадкових факторів у формуванні реакції організму на лікарські речовини. Встановлено, що головну роль у дії ліків відіграють генетичні фактори. Часто різниця в чутливості людей до лікарських речовин пов'язана з неоднаковою інтенсивністю їх метаболізму через генетично обумовлені різниці в активності ферментів, які забезпечують цей процес. При високій активності ферментів метаболізм відповідних лікарських речовин проходить швидко, і тому вміст їх у крові й тканинах не досягає терапевтичного рівня і навпаки.

Режим харчування і склад їжі також впливають на дію лікарських засобів. Зокрема, призначення протидіабетичних препаратів потребує обмеження надхо-

дження з їжею легкозасвоюваних вуглеводів. При застосуванні антидепресанту ніаламідум хворий не повинен вживати вершки, сир, каву, банани, пиво, вино - продукти, які містять моноаміни. Це робиться для попередження токсичних реакцій, пов'язаних з активацією адренергічних процесів. Якщо хворий на гіпертонічну хворобу надмірно солить їжу, це знижує ефективність лікування гіпотензивними засобами. При призначенні антибіотиків тетрациклінової групи необхідно уникати одночасного вживання харчових продуктів, що містять кальцій, наприклад, молока. Це пов'язано з тим, що кальцій може різко гальмувати всмоктування тетрациклінів. При білковому голодуванні зменшується активність ферментів мікросом, біотрансформація ліків, що може спричинити підсилення їхньої дії і навіть розвиток токсичних ефектів.

Метеорологічні фактори також впливають на дію ліків. Зокрема, призначення атропіну в жарку літню пору може призвести до перегрівання організму, оскільки препарат блокує потовиділення. В холодну вітряну погоду зменшується активність антиангінальних засобів, тому що такі метеоумови спричиняють виникнення нападів в стенокардії.

На фармакологічні ефекти ліків впливають біологічні ритми, властиві багатьом фізіологічним процесам. Зокрема, встановлені циркадні (добові) коливання активності метаболізуючих ферментів печінки, чутливості ЦНС до дії психотропних речовин, ниркової екскреції, функції надниркових залоз тощо. Розділ фармакології, який вивчає дію лікарських засобів, залежно від фактора часу, тобто від біологічних ритмів організму і біоритмів захворювання, називається хронофармакологією. Ще на початку XIX століття було відомо про більшу токсичність алкоголю, прийнятого зранку. Доведено, що біодоступність багатьох препаратів знижується на 20-30 %, якщо їх приймати ввечері. Пресистемна елімінація анаприліну є найвищою о 14 год, що пов'язано з високою метаболічною активністю печінки у цей час доби. Встановлено, що найсильніше анти-, тромботична дія гепарину проявляється о 4 год ранку, найменша вона - о 8 год ранку. Це робить доцільним зниження швидкості крапельної інфузії препарату вночі. При тривалій терапії глюкокортикостероїдами розвивається таке ускладнення, як гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова не-

достатність. Для зниження швидкості її розвитку рекомендується призначати препарати згідно з циркад-ним ритмом цієї системи: 70-80 % добової дози - о 7-8 год ранку, решту - до 14 год. При бронхіальній астмі у 80 % хворих напади частішають вночі. Тому таким пацієнтам найкраще призначати бронхолітичні препарати (сальбутамол, теофілін пролонгованої дії) у разовій дозі ввечері. Побічні ефекти при застосуванні нестероїд-них протизапальних засобів, зокрема індометацину, розвиваються значно рідше, якщо їх призначати у вечірні години.

Вік хворого також впливає на дію лікарських засобів. У дітей, особливо в немовлят, спостерігаються недостатність розвитку основних регуляторних систем, недосконалість захисних механізмів. У них низькі адаптаційні можливості, більша проникність клітинних і тканинних бар'єрів, зокрема гематоенцефалічного, низька функціональна активність печінки, нирок. З цим пов'язана більша чутливість дитячого організму до алкоголю, кофеїну, дикаїну, кодеїну, морфіну, блювотних і відхаркувальних засобів. З іншого боку, діти менш чутливі, ніж дорослі, до серцевих глікозидів, адреналіну, атропіну, стрихніну та деяких інших ліків. Якщо в дітей вищезгадані механізми ще недорозвинені, в людей похилого і старечого віку вони перестають нормально функціонувати. Це відбувається внаслідок вікових змін і також пов'язане з наявністю в цього контингенту пацієнтів великої кількості супровідних захворювань. Тому особам похилого (60-74 років), старечого (75-89 років) віку, тим більше довгожителю (більше 90 років), ліки звичайно призначають у дозі, яка становить $2/3$ - $1/2$ дози дорослого. У літніх людей ліки можуть спричинити прояв прихованих хвороб. Наприклад, атропін може викликати гострий напад глаукоми, яка до того мала латентний перебіг. У старих людей не рекомендують використовувати сильні відхаркувальні засоби, тому що вони можуть викликати блювоту, яка, в свою чергу, може завершитись інсультом.

Стать пацієнта також впливає на дію ліків. До деяких речовин, наприклад до морфіну, нікотину, стрихніну, жінки більш чутливі, ніж чоловіки. Частково це пов'язано з тим, що в чоловіків їх біотранс-формація проходить у 2-3 рази швидше, ніж у жінок. При призначенні ліків жінкам необхідно враховувати фізіологічний стан організму (менструація, вагітність, лактація). Наприклад, призначення антикоагулянтів під час менструації може викликати масивну маткову кровотечу, деякі

ліки у цей період провокують виникнення кро-пивниці. Під час вагітності погіршується всмоктування ліків із шлунково-кишкового тракту, зменшується їх концентрація в сироватці крові, прискорюється виведення з сечею.

Різноманітні патологічні процеси можуть суттєво впливати на фармакологічні ефекти ліків. Зокрема, запальні процеси, атеросклероз, дистрофія, гіпоксія, ішемія, гіповітамінози спотворюють фармакокінетику лікарських речовин, часто бувають причиною їх підвищеної токсичності. При патології печінки сповільнюється метаболізм ліків, що може спричинити розвиток токсичних явищ при застосуванні їх у терапевтичних дозах. Серцеві глікозиди в здорових людей на діяльність серця практично не впливають. їх кардіотонічна дія спостерігається при серцевій недостатності. З іншого боку, при міокардитах кардіотонічна дія цих препаратів значно зменшується і різко зростає токсичність. Аспірин, парацетамол знижують температуру тіла лише за умови її підвищення. При нормальній температурі тіла цей ефект відсутній. В окремих випадках, при наявності патологічного процесу, організм стає більш стійким до лікарських препаратів. Наприклад, при рахіті діти легко переносять дози вітаміну Д, які в здорових дітей викликають токсичні прояви. При морфінній наркоманії, внаслідок зростання толерантності до наркотику, морфініст може протягом доби вводити собі 2-4 і більше грамів препарату. Для здорової людини доза 0,2 г є смертельною. При алкоголізмі може спотворюватись дія різноманітних ліків: снодійних, транквілізаторів, протигістамінних, деяких антибактеріальних, гіпотензивних, антикоагулянтів, протисудомних. У жінок, які курять, у 10 разів збільшується ризик виникнення гіпертензивних криз, тромбозів і тромбоемболій при застосуванні таблетованих протизаплідних засобів.

На ефективність ліків впливає психологічний стан людини. При призначенні "модного" препарату за рахунок ефекту навіювання може підвищуватись ефективність лікування. Досліджено, що капсули і таблетки яскравого кольору (червоного, оранжевого) мають більшу лікувальну дію, ніж аналогічні ліки, але сірого або зеленого кольору. Ефект навіювання відіграє роль і при призначенні плацебо.

Встановлено, що у 15-40% випадків воно спричинює лікувальну дію: зникає біль у ділянці серця, суглобах, головний біль, покращуються настрої, загальне самопочуття. Правда, цей ефект швидко зникає.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Фармацевтичні чинники, такі, що визначають терапевтичну ефективність ліків:

- а) допоміжні речовини;
- б) лікарські форми;
- в) шлях введення ліків;
- г) хімічна природа лікарської речовини;
- д) фізичний стан лікарської речовини;
- е) фармацевтична технологія.

2. Залежність дії лікарської речовини від дози, фармакокінетичних процесів, повторного застосування і взаємодії препаратів.

3. Значення індивідуальних особливостей організму і його стану для прояву дії лікарських засобів:

- а) вік;
- б) стать;
- в) генетичні чинники;
- г) загальний стан організму;
- д) вагітність і лактація.

4. Вплив зовнішнього середовища на взаємодію організму і ліків. Алкоголь і куріння.

5. Взаємодія ліків і їжі. Зв'язок фармакокінетики з харчовим режимом. Залежність фармакодинаміки ліків від харчового режиму.

6. Вплив ліків на функціональний стан травного тракту.

7. Методологічні основи хронофармакології. Основні поняття хронобіології, хрономедицини, хронопатології і хронофармакології.

8. Теоретичні основи і методи хронотерапії. Вплив фізіологічних ритмів на фармакодинаміку і фармакокінетику ліків, їх токсичність. Вплив лікарських речовин на фізіологічні ритми.

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Провести аналіз історії хвороби і листа призначень. Визначити правильність призначення лікарських препаратів конкретному хворому по відношенню до часу їди. Визначити необхідність в зміні дози або кратності прийому препаратів хворому із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, при гіпопротеїнемії. Проаналізувати доцільність тієї або іншої комбінації лікарських препаратів, призначених хворому. Визначити чинники, визначувані лікарською речовиною і організмом, які впливають на ефективність терапії.

2. Виконати наступні завдання:

Завдання №1. Які з нижче перерахованих чинників можуть вплинути на клінічну ефективність лікарських препаратів:

1. Вік.
2. Стать.
3. Хронестезія (ритмічні циклічні зміни біологічних систем організму).
4. Спадковість.
5. Комбінована терапія (прийом декількох ліків одночасно).
6. Час прийому ліків.
7. Характер їжі.
8. Супутні захворювання.
9. Дисциплінованість хворого.

Завдання №2. Проведіть порівняльну клініко-фармакологічну характеристику різних шляхів введення препаратів. Визначте переваги і недоліки кожного з них в конкретних клінічних ситуаціях.

Пероральний.

Сублінгвальний.

Парентеральний (внутрішньовенний).

Парентеральний (внутрішньом'язовий).

Ректальний.

Інгаляційний.

Буккальний.

Трансдермальний.

- А. Нітрогліцерин при нападі стенокардії.
- Б. Нітрогліцерин при гострому інфаркті міокарду.
- В. Пеніцилін при ревматизмі.
- Г. Трінітролонг при ІБС.
- Д. Глюкокортикостероїди при загостренні бронхіальної астми.
- Е. Глюкокортикостероїди при курсовому лікуванні бронхіальної астми.
- Ж. Метіндол при ревматоїдному поліартриті.
- З. Бромгексин при загостренні хронічного бронхіту
- І. Оксолін для профілактики грипу.

Завдання №3. Дайте визначення поняттю «біоеквівалентність». З якою метою проводиться вивчення біоеквівалентності лікарських препаратів?

1. Біоеквівалентні препарати – ті, які дають однакову концентрацію речовин, що діють, в крові і тканинах організму при введенні препаратів в рівній дозі.
2. Біоеквівалентні препарати – ті, які дають однаковий клінічний ефект при введенні препаратів в рівній дозі.
3. Біоеквівалентні препарати – ті, які містять однакову кількість речовин, що діють, в одній і тій же лікарській формі.
4. Біоеквівалентні препарати – ті, які дають однакову концентрацію речовин, що діють, в крові і тканинах при різних способах введення.

Завдання №4. При призначенні лікарських препаратів особам з патологією печінки слід враховувати наступні властивості ліків:

1. Ліпофільність.
2. Ступінь метаболізму в печінці.
3. Активні або неактивні метаболіти утворюються після біотрансформації в печінці.
4. Шлях введення.
5. Стійкість в кислому середовищі.
6. Гепатотоксичність.

Завдання №5. Двом хворим бронхіальною астмою призначили однакову дозу преднізолону для перорального застосування по наступних схемах: одному – всю дозу вранці; іншому – в три прийоми (вранці, в обід і увечері). Ваша думка з

погляду хронофармакології з приводу цих призначень. Відповідь обґрунтуйте.

Завдання №6. Які з нижче приведених препаратів знижують швидкість спорожнення шлунку?

1.Морфін. 2.Бикарбонат натрію. 3.Дигоксин. 4.Пропранолол. 5.Атропина сульфат. 6.Трициклічні антидепресанти

Завдання №7. Хворий Н., 52 років звернувся до лікаря з скаргами на головні болі, набряки стоп і гомілок, набряк тіла. Вважає себе хворим протягом останніх 2 років, стан прогресивно погіршувався. Приймала сечогінні препарати без вираженого ефекту. У анамнезі: хворіє на ревматоїдний артрит, з приводу якого тривало приймала диклофенак. Об'єктивно: патології з боку органів дихання і шлунково-кишкового тракту не виявлено; пульс 80 уд./хв, ритм правильний, АТ 170/120 мм рт.ст.; периферичні набряки стоп і гомілок; сечовипускання не порушене; кліренс креатиніну 75 мл/хв.

У чому причина даного стану хворого і неефективності гіпотензивної терапії:

- а – недостатність кровообігу;
- б – порушення функції виділення нирок;
- в – підвищення об'єму позаклітинної рідини в результаті затримки натрію в орг-мі;
- г – недостатні дози препаратів.

Завдання №8. Алкоголь приводить до:

- збільшенню абсорбції ліків;
- збільшенню об'єму розподілу ліків;
- уповільненню метаболізму в печінці;
- зниженню ниркової екскреції;
- збільшенню періоду напіввиведення ліків.

Завдання №9. Нікотин приводить до:

- 1) збільшенню абсорбції ліків;
- 2) збільшенню об'єму розподілу ліків;
- 3) прискоренню метаболізму в печінці;
- 4) посиленню ниркової екскреції ліків;

5) збільшенню зв'язку з білками плазми.

Завдання №10. Хворий А., 37 років звернувся до лікаря з скаргами на підвищену дратівливість, відчуття тривоги, емоційну напруженість, порушення сну. Хворий пов'язує свій стан з підвищеним нервовим і фізичним навантаженням останнім часом. З анамнезу: страждає хронічним гепатитом і хронічним холециститом. Об'єктивно: порушень з боку легенів і серцево-судинної системи не виявлено. Печінка виступає на 2 см з-під ребрової дуги. У аналізах: загальний білірубін – 36,0 ммоль/л, прямий – 9,2 ммоль/л, непрямий – 26,8 ммоль/л. Хворий призначений Діазепам в добовій дозі 10 міліграм. Через 2 тижні хворий знов звернувся до лікаря зі скаргами на галюцинації, яскраві сновидіння, млявість, тремтіння пальців рук.

1. Що привело до появи даної симптоматики:

- а – підвищене всмоктування препарату з шлунково-кишкового тракту;
- б – висока доза Діазепаму;
- в – уповільнення процесу біотрансформації в організмі;
- г – уповільнення виведення препарату?

2. Які з нижчеперелічених препаратів не рекомендовані до застосування у даного хворого? Чому?

А.Фенобарбітал. Б.Теофілін. В.Ріфампіцин. Г.Пропранолол. Д.Аміназін.

5. ВІКОВІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ПЕДІАТРІЇ.

Особливості клінічної фармакології у новонароджених і дітей раннього віку

Вплив ліків на організм практично не залежить від віку пацієнта. Тому спеціальних ліків для дітей не існує. Винятком є лише ЛЗ для дітей молодшого віку, перш за все вимоги до лікарської форми. Дітям частіше дають сиропи, еліксири, порошки, тобто лікарські форми, які їм легше приймати або які можна додавати в їжу при годуванні дитини. Оскільки після п'яти років основні клініко-фармакологічні параметри у дітей мало відрізняються від таких у дорослих, привертають до себе увагу їх особливості у дітей від моменту народження до п'яти років.

Проте, фізіологічні процеси, що впливають на фармакокінетику ліків (всмоктування, виведення і інші) у дітей мають свої особливості, де потрібна зміна дозування препарату. Одним з факторів, що впливають на зміну дозування препаратів, що призначаються дітям, є зміна маси тіла швидко зростаючого організму. Поправка на кожен рік життя дитини становить приблизно 1/20 дози дорослої людини.

Крім маси тіла у дітей значно змінюються і особливості протікання фізіологічних процесів, які визначають фармакокінетику ліків. Цей фактор відіграє особливо істотну роль в перші кілька місяців життя. Період розвитку плода від 28 тижнів до пологів і по 7-у добу життя дитини називають перинатальним періодом. В цей період вплив ліків на організм дитини особливо великий. Це пов'язано з недостатністю ферментів, незрілістю багатьох систем, в тому числі центральної нервової системи. Деякі з цих особливостей залишаються і на протязі всього першого року життя.

Весь шлях ліки в організмі людини будь-якого віку можна розділити на чотири етапи: всмоктування, розподіл, перетворення (біотрансформація) і виведення (екскреція). І кожен з цих етапів в дитячому організмі має свої особливості, які лікар враховує при призначенні ліків.

Всмоктування ліків у дітей відбувається за тими ж законами, що і у дорослих, проте має деякі особливості. Наприклад, через малу м'язову масу і недостатність периферичного кровообігу важко передбачити, які результати можуть дати

внутрішньом'язове і підшкірне введення ліків. Препарат може залишатися у м'язі і всмоктуватися повільніше, ніж очікувалося, але при активації кровообігу (використання грілки, фізичні вправи), в загальний кровотік швидко і несподівано може надходити велика кількість ліків. Це може привести до створення високих і навіть токсичних концентрацій лікарського речовини в організмі. Прикладами препаратів, найбільш небезпечних в таких ситуаціях, є: серцеві глікозиди, антибіотики аміноглікозидного ряду і протисудомні засоби. Існують особливості всмоктування у новонароджених і дітей раннього віку: у них знижений вміст жовчних кислот, що зменшує всмоктування жиророзчинних лікарських засобів, а посилена моторика шлунково-кишкового тракту знижує біодоступність пеніцилінів і сульфаніламідів; при парентеральному введенні препаратів всмоктування гірше у недоношених; всмоктування лікарських засобів при введенні в стегно відбувається краще, ніж при введенні в сідницю; надмірне всмоктування лікарських засобів у дітей набагато вище, ніж у дорослих (в 2-3 рази), що може привести до ускладнень.

У перші роки життя великі зміни відбуваються в шлунково-кишковому тракті дитини. Збільшується виділення (секреція) шлункового соку, змінюються швидкість видалення вмісту з кишечника, активність ферментів, концентрація жовчних кислот і інші чинники, що визначають швидкість і повноту всмоктування ліків з шлунково-кишкового тракту. Інтенсивність перистальтики може бути різною в залежності від їжі. Якщо перистальтика ослаблена, то всмоктування лікарських засобів в тонкому кишечнику збільшується, і стандартна доза може виявитися токсичною. При проносі, що супроводжується посиленням перистальтики, час проходження їжі і ЛЗ по кишечнику скорочується, це веде до зменшення всмоктування. Знижена активність травних ферментів і жовчних кислот зменшує всмоктування жиророзчинних ліків.

У новонароджених (до 4 тижнів) і грудних дітей (до 1 року) спостерігається підвищена проникність шкіри, тому місцеве застосування ліків або їх випадкове потрапляння на тіло дитини можуть викликати системні та токсичні ефекти через всмоктування препарату прямо через шкірні покриви. Свої особливості у дітей, в тому числі раннього віку, має і розподіл ліків. Дитячий організм відрізняється підвищеним вмістом води.

У новонародженого вода становить 70-75% маси тіла, у той час як у дорослих цей показник дорівнює лише 50-55%. Міжтканинної рідини у дітей також більше - 40% маси тіла, у порівнянні з 20% у дорослих. Це слід враховувати при визначенні дозування. У меншій мірі це відноситься до жиророзчинних ліків, хоча і вміст жиру в організмі змінюється з віком. Іншим фактором, що впливає на розподіл ліків, є їх зв'язування з білками плазми крові. Як правило, у новонароджених зв'язування з білками зменшено, тому концентрація вільного препарату в плазмі підвищується. Оскільки саме вільна (незв'язана з білками та ін) речовина зчиняє фармакологічну дію, це може призвести до посилення дії ліків або навіть до проявів токсичності. Наприклад, якщо призначити діазепам в розрахованій відповідно до маси тіла дозі, але не враховувати низького зв'язування його з білками плазми, то можна отримати концентрацію вільного препарату, яка в п'ять разів перевищить концентрацію у дорослих при тій же сумарній (зв'язаний плюс незв'язаний препарат) концентрації у крові. Така доза може з самого початку виявитися токсичною. У новонароджених і дітей раннього віку існують особливості зв'язування з білками через розподіл лікарських засобів: зв'язування з білками знижений через переважаність останніх ендogenousними продуктами метаболізму - білірубіном, жирними кислотами; через зниження афінності білків до лікарських засобів (ампіцилін - 10%, лідокаїн - 10-15%, пропранолол - 55-70%); через зниження рівня альфа-1-глікопротеїну, який також пов'язує лікарські речовини; вільні жирні кислоти витісняють із зв'язку з білками деякі лікарські засоби (АСК, фенілбутазон, дикумарол), підвищуючи обсяг їх розподілу і посилюючи фармакологічну дію; деякі ЛЗ (сульфаніламід, саліцилати та ін.) здатні витіснити білірубін із зв'язку з білками і викликати жовтяницю у новонароджених; у дітей вміст рідини в організмі вище, ніж у дорослих, тому лікарські засоби призначають у більшій дозі з розрахунку на 1 кг маси тіла.

Біотрансформація більшості ліків відбувається в печінці. У новонароджених і дітей до 4 років активність ферментів печінки, прискорюють і полегшують перетворення ліків, більш низька, ніж у дорослих, тому багато препаратів повільно руйнуються і довго циркулюють в організмі. Період напіввиведення, який характеризує час знаходження ліки в організмі, у дітей раннього віку в 2-3 рази вище, ніж у дорослих. Особливо це стосується фенітоїну, анальгетиків, серцевих глікозидів,

барбітуратів.

Особливості біотрансформації лікарських засобів у новонароджених і дітей раннього віку визначаються тим, що біотрансформація шляхом окислення знижена; активність глюкуронілтрансферази, естерази нижче (метаболізує саліциламід, хлорамфенікол, теофілін). Є і якісні відмінності метаболізму: теофілін у дорослих деметилується і виводиться, а у новонароджених метилується в кофеїн. Крім того, у новонароджених і дітей раннього віку знижена функція нирок за рахунок малої інтенсивності кровотоку і особливо зниженою канальцевої секреції, що призводить до накопичення деяких лікарських препаратів (аміноглікозиди, цефалоспорицини, пеніциліни, фуросемід, дигоксин та ін.). Безсумнівно, що проведення лікарської терапії у дітей раннього віку без урахування вищенаведених особливостей загрожує серйозними ускладненнями.

У новонароджених теофілін виводиться з крові вкрай повільно, досягаючи рівня виведення у дорослих тільки через кілька місяців життя дитини. А ось до 1-2 років цей показник починає навіть перевищувати у дорослих, але до шкільного віку нормалізується. Тому для підтримки концентрації теофіліну в крові на терапевтичному рівні новонародженому потрібна дуже низька доза, а дітям від 4 місяців до 6 років - більш висока, ніж навіть для дорослих (в перерахунку на масу тіла).

Виведення ліків з організму відбувається головним чином за участю нирок. Сечовидільна система у новонароджених дітей розвинена недостатньо, її функція досягає значень, характерних для дорослих (з розрахунку на одиницю площі поверхні тіла), тільки до кінця першого року життя. Тому виведення ліків нирками у немовлят відбувається повільніше, ніж у дітей старшого віку і у дорослих, що також враховується при підборі дози.

Іншою особливістю раннього дитячого віку є незрілість гематоенцефалічного бар'єру, що захищає центральну нервову систему, що створює небезпеку проникнення ліків з крові через цей бар'єр і, відповідно, підвищує ймовірність токсичного впливу на центральну нервову систему, яка ще формується. З цієї причини Наприклад дітям до 5 років протипоказане застосування морфіну.

Як видно з наведених вище прикладів, число факторів, що впливають на

вибір препаратів і їх дозування для дітей, надзвичайно велике. Тому не слід намагатися самостійно призначати ЛЗ.

Немає ніяких універсальних правил розрахунку дози, які могли б гарантувати ефективність і безпеку застосування ліків у дітей, особливо немовлят, і правильно призначити препарат може тільки лікар-педіатр.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ.

1. Анатомо-фізіологічні особливості організму дитини в різні періоди його розвитку, які впливають на фармакокінетику й фармакодинаміку лікарських засобів.
 2. Фармакокінетичні фактори: особливості всмоктування, метаболізму, розподілу та дії ліків у дітей.
 3. Фармакодинамічні фактори: чутливість різних органів, тканин, кліток, рецепторів до фармакологічної дії ліків у дітей.
 4. Фармацевтичні особливості лікарської терапії в дитячому віці (шляхи введення, дитячі лікарські форми).
 5. Різниця в клінічному перебігу захворювань у дітей різного віку.
 6. Медико-деонтологічні та психологічні особливості лікарської терапії у дітей.
- Принципи дозування ліків дітям.

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Виконати наступні завдання:

Завдання №1. Назвіть муколітичні препарати, найбільш ефективні у недоношених дітей з синдромом дихальних розладів:

1. Трипсин. 2. Бромгексин. 3. Ацетилцистеїн (Мукосольвін). 4. Амброксол (Лазолван).

5. Альвеофакт.

Завдання №2. Застосування якого препарату під час пологів може привести до пригніблення дихального центру у новонародженого:

1. Новокаїнамід. 2. Лідокаїну. 3. Дифеніну. 4. Аміодарону. 5. Усіх перерахованих.

Завдання №3. Здійснити розрахунок разової дози ампіциліну, кофеїну, аскорбінової кислоти дитині 5 років, вагою 15 кг різними способами (по таблиці ГФ XI, формулам Кларка, Коулінга, Юнга, з використанням принципу 1/20 дози дорослого на щороку життя). _____

_____. Зробити висновок про досконалість цих способів розрахунків і значенні принципу індивідуального вибору доз для дітей _____

Завдання №4. Дитина 6 років з діагнозом: негоспітальна пневмонія. Отримує в/м пеніцилін протягом 3 діб. Температура тіла зберігається на рівні 39⁰С, турбує кашель із відходженням мокротиння, частота дихальних рухів 30 за 1 хвилину, ЧСС 120 за 1 хвилину, ціанозу немає. Ваші рекомендації щодо подальшої тактики терапії (відповідь обґрунтуйте):

1. Продовжувати таку терапію.
2. Додати сульфаніламід.
3. Збільшити дозу пеніциліну.
4. Замінити антибіотик.
5. Ваш варіант. _____

Завдання №5. У хлопчика 3 місяців підвищилася температура тіла до 39,7⁰С, вологі серветки дають короткочасний ефект, у дитини з'явилися судоми. Прийняте рішення ввести жарознижуючий препарат. Який лікарський засіб можна використовувати для цього хворого (правильну відповідь підкресліть)?

1. Парацетамол 2. Аспірин 3. Індометацин 4. Вольтарен 5. Німесулід 6. Аналгін

Завдання №6. Хворій дівчинці 4 років з приводу високої температури на тлі пневмонії мати дала аспірин. Який побічний ефект може розвинути в першу чергу при застосуванні аспірину для цієї хворої (правильну відповідь підкресліть)?

1. Агранулоцитоз 2. Бронхоспазм 3. Алергійна реакція 4. Нудота 5. Жовтяниця

Завдання №7. У хворої А., вік - 2 тижня, встановлений бактеріальний менингіт. Потрібно негайно почати антибіотикотерапію. Який препарат можна застосувати в цій ситуації (правильну відповідь підкресліть)?

1. Канаміцин 2. Мономіцин 3. Левоміцетин 4. Роцефин 5. Тетрациклін

Завдання №8. У хворої новонародженої дівчинки, якій вводиться антибіотик, розвився «сірий синдром». Який антибіотик найбільш імовірно викликав це ускладнення?

1. Тетрациклін 2. Пеніцилін 3. Левоміцетин 4. Кларитроміцин 5. Рифампіцин.

Завдання №9. Хворому хлопчикові 6 років протягом 3 днів проводилася антибіотикотерапія ампіциліном. Ефект від терапії відсутній, прийняте рішення перейти на прийом антибіотиків, які можуть використовуватися в дітей з обережністю. Який препарат можна порадити (правильну відповідь підкресліть)?

А. Лінкоміцин. В. Пеніцилін. С. Канаміцин. D. Левоміцетин Е. Тетрациклін.

ІV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Різниця в клінічному перебігу захворювань у дітей різного віку.
2. Фармацевтичні особливості медикаментозної терапії в дитячому віці.
3. Що таке «сірий синдром»?

6. ВІКОВІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ГЕРІАТРІЇ

I. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

З'ясуванням особливостей дії та застосування ліків у людей похилого і старечого віку займаються гериатрична фармакологія і гериатрична медицина (від грецького *geron* - старий і *iatros* - лікар), які отримують останнім часом все більшого значення у зв'язку зі значним збільшенням числа літніх людей.

У пацієнтів похилого та старечого віку побічні реакції при проведенні фармакотерапії розвиваються в цілому частіше, ніж в інших вікових групах. Це пов'язано як з особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки лікарських речовин у людей похилого віку так і з поліморбідними станами, що вимагає призначення комплексної терапії, а також з тим з тим, що функціональні можливості більшості систем і органів поступово знижуються протягом усього життя. В Україні за даними відділу фармагляду Державного експертного центру МОЗ України у осіб похилого та старечого віку при одночасному застосуванні ≥ 3 лікарських засобів розвиток побічних реакцій реєстрували в більше ніж 20% випадків. Велика частина пов'язаних з віком біологічних змін не зчиняє впливу на активність пацієнтів, але в період хвороби або стресу ці зміни стають дуже важливим фактором. Приблизно у третини здорових людей вікового ослаблення функцій не відбувається. Однак, з часом накопичується все більше патологічних станів що обумовлені способом життя, звичками, характером харчування і впливом навколишнього середовища, є наслідками перенесених раніше захворювань. Крім того, порушення в системі гомеостазу підвищують у цих хворих також ризик виникнення та інших токсичних побічних реакцій.

З віком люди починають також по-іншому використовувати ліки. По-перше, їх приймають значно частіше, оскільки частіше хворіють. По-друге, збільшується кількість взаємопов'язаних між собою захворювань. Лікування кожного з них вимагає призначення особливих препаратів, які повинні правильно поєднуватися один з одним. Найбільш важливими змінами є зниження видільної здатності нирок, погіршення кровопостачання різних органів і тканин, в тому числі печінки через

склерозування судин і зниження величини серцевого викиду, зменшення м'язової маси і вмісту альбуміну плазми, накопичення жирової тканини, зменшення вмісту води в тканинах, імовірно обмеження компенсаторних можливостей в зв'язку з віковими змінами в мозку. Всі ці порушення можуть уповільнювати всмоктування ліків, сприяють зменшенню інтенсивності біотрансформації і швидкості виведення. У літньому віці переносимість навантажень, в тому числі і фармакологічних, значно знижена, в зв'язку з чим навіть незначна інтоксикація є серйозною небезпекою. Також зростає ймовірність того, що накопичення в організмі ліки дійде до токсичного рівня при призначенні звичайних терапевтичних доз. Це вимагає зменшення доз і збільшення інтервалів між їх прийомом.

Додатковим фактором ризику для пацієнтів похилого віку є вживання більшої кількості ліків в порівнянні з представниками всіх інших вікових груп - майже в три рази. Причому жінки використовують велику кількість препаратів в 2 рази частіше, ніж чоловіки. Відомо, що число пацієнтів з проявами побічних дій зростає від 10%, коли приймається один препарат, і до 100%, якщо в арсеналі хворого 10 лікарських засобів.

Частота побічних дій у літніх людей більш ніж в 2 рази вище, ніж у молодих. Число пацієнтів з проявами побічних дій зростає від 10%, коли застосовує лише один препарат, до 100%, якщо пацієнт приймає 10 ЛЗ. Найбільш часто в геріатричній практиці застосовують різні препарати, які зчиняють гіпотензивну дію (діуретики, блокатори β -адренорецепторів, антагоністи кальцію), серцеві глікозиди, бронходилататори (теофілін, антагоністи β 2 -адренорецепторів), нестероїдні протизапальні засоби, психотропні (антидепресанти, седативні), цукрознижувальні засоби.

З віком, виснажуються деякі механізми регуляції гомеостазу - здатності до збереження сталості внутрішнього середовища організму в умовах зміни стану зовнішнього середовища. Гомеостатичні реакції є важливим компонентом загальної реакції на ліки, вони можуть змінювати характер або інтенсивність відповіді на введення препарату. Наприклад, збільшення серцевого викиду, необхідне при слабкій або помірному фізичному навантаженні, відбувається у літніх людей не за рахунок підвищення частоти серцевих скорочень, як у молодих людей, а в результаті збіль-

шення ударного об'єму (кількість крові, яка викидається серцем при чергове скорочення). У старості у більшості літніх людей розвинених країн підвищується кров'яний тиск, порушується температурна регуляція (тому старі люди погано реагують зниження температури), підвищується чутливість до снодійних і заспокійливим засобам, анальгетиків. З іншого боку, зменшується вираженість реакцій на стимулятори і блокатори, що пов'язано зі зміною властивостей і числа цих рецепторів.

Найбільш частими причинами порушення абсорбції ЛЗ у людей похилого віку є уповільнення евакуаторної здатності шлунка і ослаблення моторики кишечника. Зміни пропорції м'язової маси, жирової тканини і обсягу позаклітинної рідини, а також вікові особливості зв'язування лікарських засобів білками крові істотно впливають на розподіл лікарських засобів у осіб похилого віку. Вікові зміни печінки (атрофія паренхіми, зниження активності ферментів), нирок (атрофія нирок, зменшення кількості активних клубочків, структурні зміни клубочків і базальної мембрани каналців), ниркового і печінкового кровотоку визначають зниження швидкості виведення лікарських речовин. У зв'язку з вищевикладеним для дотримання основних принципів призначення лікарських засобів пацієнтам похилого віку слід:

1. Встановити точний діагноз перед початком лікування, необхідність призначення лікарського засобу (з урахуванням якості життя).
2. Ретельно виявити всі умови застосування ЛЗ пацієнтом: зібрати лікарський анамнез (відомості про проведену терапію), паління, алкоголь, вживання кави та ін., що може призвести до зміни дії ЛЗ.
3. Добре знати фармакокінетику та фармакодинаміку призначеного ЛЗ.
4. Починати терапію з невисоких доз ЛЗ (в залежності від стану пацієнта).
5. Титрувати дози ЛЗ до потрібного ефекту. Якщо досягти бажаного ефекту не вдається, необхідно прагнути використовувати максимальну дозу, яка добре переноситься пацієнтом. Для зниження дози та проявів побічної дії ЛЗ необхідно комбінувати ЛЗ.
6. Забезпечити комплаєнс терапії: уникати складних режимів дозування, (1-2 рази на добу); ретельно інструктувати хворих та їхніх родичів щодо прийому лі-

карських засобів, пояснити, для чого виписано лікарський засіб, запропонувати вести запис прийому лікарських засобів, постійно контролювати дотримання хворим похилого віку режиму прийому лікарських речовин.

Таким чином, фармакотерапія у пацієнтів похилого та старечого віку повинна враховувати в першу чергу морфофункціональні особливості кожного вікового періоду в процесі старіння організму, а з іншого боку - враховувати весь спектр поліморбідності, в кожному конкретному випадку. Неухильне дотримання цього є запорукою ефективності лікування і підвищення показників якості життя пацієнтів

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Особливості функціонування основних систем організму в похилому та старечому віці:

- а) зниження інтенсивності метаболічних процесів;
- б) особливості функціонування центральної нервової системи й нейрогуморальної регуляції виконавчих систем;
- в) вікові зміни серцево-судинної, дихальної систем, шлунково-кишкового тракту, печінки та нирок.

2. Особливості фармакокінетики ліків у похилому та старечому віці:

- а) всмоктування лікарських речовин при ентеральному та парентеральному шляхах введення;
- б) зв'язування ліків з білками крові, їх конкурентна взаємодія в процесі зв'язування;
- в) особливості розподілу лікарських засобів у старіючому організмі;
- г) особливості біотрансформації лікарських речовин, індукція та гальмування мікросомальних ферментів печінки;
- д) екскреція препаратів у похилому та старечому віці.

3. Особливості фармакодинаміки лікарських препаратів у похилому та старечому віці:

- а) взаємодія ліків з хеморецепторами;

б) ослаблення, посилення дії лікарських препаратів, а також розвиток парадоксальних реакцій.

4. Побічні ефекти лікарських засобів у геріатрії.

5. Особливості взаємодії різних груп лікарських препаратів в осіб старшого віку.

6. Основні принципи геріатричної фармакотерапії. Геріатричні засоби.

ІІІ. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Провести експертну оцінку історії хвороби і листа призначень хворого похилого і старечого віку. Визначити відповідність дози і кратності прийому віку хворого. Визначити можливість розвитку побічної дії препаратів і шляхи їх профілактики. Оцінити комбіноване застосування ліків, оптимальні лікарські форми, шляхи введення препаратів.

2. Виконати наступні завдання:

Завдання №1. В осіб похилого та старечого віку має місце фізіологічна гіпохлогідрія (зниження кислотності шлункового соку). Як це впливає на всмоктуваність ліків:

1. Слабкіше всмоктуються ліки, що володіють кислими властивостями.

2. Слабкіше всмоктуються ліки, що володіють лужними властивостями.

3. Слабкіше всмоктуються будь-які ліки.

Завдання №2. Хворий К., 75 років, страждає хронічним панкреатитом. Висуває скарги на кишковий дискомфорт (метеоризм, нестійкий стул). Базова фармакотерапія повинна містити в собі (відповідь підкресліть): 1. Дієтотерапію. 2. Полівітаміни. 3. Антибіотикотерапію.

4. Препарати травних ферментів. 5. В'язкі й обволікаючі засоби.

Завдання №3. Хворий В., 78 років, пред'являє скарги на швидку стомлюваність, зниження працездатності, пам'яті, уваги, порушення сну. Базова терапія повинна містити в собі (відповідь підкресліть): 1. Вітамінотерапію. 2. Антидепресанти. 3. Антикоагулянти. 4. Препарати, що поліпшують мозковий кровообіг. 5. Транквілізатори.

Завдання №4. Вкажіть фактори, які впливають на зміну показників фарма-

кодинаміки в осіб старшого віку (відповідь підкресліть): 1. Сповільнення спорожнювання шлунка. 2. Зменшення проникності капілярів. 3. Підвищення зв'язку ліків з білками плазми. 4. Зниження клубкової фільтрації.

Завдання №5. При використанні яких препаратів необхідне зменшення добової дози в осіб похилого та старечого віку (відповідь підкресліть): 1. Антигіпертензивних. 2. Антиангінальних. 3. Серцевих глікозидів. 4. Антикоагулянтів і антиагрегантів. 5. Усіх перерахованих вище.

Завдання №6. Особам похилого та старечого віку необхідне приймання наступних лікарських препаратів: 1. Вітамінів. 2. Препаратів заліза. 3. Препаратів кальцію.

Завдання №7. Хворий С., 68 років, протягом 15 років страждає цукровим діабетом 1 типу, із приводу якого одержує інсулін у дозі 70 ЕД на добу, що підтримує рівень глікемії в межах 7,5-8,6 ммоль/л. Останнім часом відзначає підвищення АТ до 170/90-180/100 мм.рт.ст., у зв'язку із чим лікар призначив пропранолол у дозі 120 мг/добу. Які побічні ефекти слід очікувати при даній комбінації препаратів? Чому? _____

Ваші рекомендації з приводу даного хворого. _____

Завдання №8. Проведіть корекцію листа лікарських призначень у хворого М., 85 років, що перебуває на стаціонарному лікуванні, вибравши найбільш раціональну терапію й скорегувавши дози лікарських засобів.

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Особливості фармакокінетики ліків у похилому та старечому віці.
2. Побічні ефекти лікарських засобів у геріатрії.

7. КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ Й ЛАКТАЦІЇ.

ВВЕДЕННЯ

Лікарські засоби мають вплив на ембріон і плід. За статистичними даними, до 9% жінок приймають протягом вагітності принаймні один медикаментозний засіб; в середньому жінки використовують в цей період до 4 препаратів, не рахуючи вітамінів і заліза. А 4% вагітних приймають 10 видів ліків і більше. Необхідність ретельного аналізу несприятливої дії лікарських препаратів на людський зародок і плід стала особливо очевидною після «талідомідової трагедії» у Німеччині в 50-х – 60-х роках.

У даний час налічується близько 5 млн. ліків і інших ксенобіотиків, з якими контактує людина. Дія тільки близько 1600 з них вивчена в дослідках на вагітних лабораторних тваринах.

Все вище перелічене диктує необхідність у край обережного підходу до застосування ліків у вагітних.

I. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

За даними ВООЗ, рецептурні або безрецептурні фармакологічні засоби, тютюнопаління, вживання алкоголю або нелегальних препаратів (наркотики, галюциногени та ін.) під час вагітності здійснюють більше 90% жінок. Ці відомості підтверджуються дослідженнями, проведеними в окремих країнах.

Найчастіше під час вагітності виписують спеціально розроблені для вагітних жінок вітаміни, потім полівітаміни, антимікробні засоби, анальгетики, дерматологічні препарати та протиастматичні засоби. Згідно з даними дослідження National Disease and Therapeutic Index™ Survey, проведеного в США в 1994 р, третє місце серед усіх призначень жінкам у віці 15-44 років, незалежно від статусу вагітності, займали психотропні засоби, шосте - контрацептиви. Як свідчать дані літератури, основні показники рівня здоров'я жінок і дітей в Україні не мають суттєвої тенденції до поліпшення. Майже 69% вагітних страждають від захворювань внутрішніх органів, у 48% виявляється анемія. Число анемій за останнє десятиліття зросла в 9 разів, серцево-судинних захворювань - в 2,5 рази, хвороб нирок - в 4,5

рази. Зростання екстрагенітальної патології, яка загрожує здоров'ю вагітної і плода, змушує клініцистів звертатися до терапії препаратами, які є токсичними як для організму матері так і плоду.

За даними вітчизняної та зарубіжної статистики, від 10 до 18% дітей народжуються з тими чи іншими аномаліями розвитку. Цей відсоток значно підвищується, якщо врахувати мимовільні переривання вагітності, викидні, завмерлі вагітності, які в половині випадків супроводжуються гістологічно підтвердженими аномаліями плода. Як правило, в більшості випадків вроджених аномалій етіологічний фактор встановити не вдається. Вважають, що це комбінації впливу (генетичні порушення, різні дефекти спадкового апарату, в тому числі лікарського впливу). Дані статистики свідчать про те, що понад 80% відсотків жінок приймають під час вагітності один або кілька лікарських препаратів, як за призначенням лікаря, так і самостійно.

Тому призначення лікарських препаратів вагітній жінці є однією з складних проблем для сімейного лікаря. Для раціонального призначення лікарських препаратів сімейний лікар повинен мати уявлення про фармакокінетику лікарських препаратів в організмі вагітної і в складній системі «мати - плацента - плід - амніотична рідина».

Особливості метаболізму лікарських препаратів в організмі вагітної обумовлені численними факторами, в тому числі гемодинамічними. У вагітних і породіль збільшуються об'єми внутрішньо-і позаклітинної рідини. З другої половини вагітності об'єм циркулюючої плазми збільшується на 50%, серцевий викид - на 30%, що впливає на час напіввиведення ЛЗ. Для нормально перебігаючої вагітності характерно підвищення ниркового кровотоку, гломерулярної фільтрації та кліренсу креатиніну. Саме ці чинники визначають підвищений нирковий кліренс ЛЗ у вагітних. Серед численних фізіологічних змін, властивих вагітності і що впливають на метаболізм лікарських препаратів, - зміна гормонального статусу (посилений стероїдогенез в плаценті). У вагітних також відзначається зниження дезінтоксикаційної функції печінки. Результатом цього є зміна чутливості організму вагітної до лікарських препаратів і значне зростання небезпеки виникнення лікарської алергії.

Цей фактор необхідно завжди враховувати, особливо при одночасному призначенні декількох лікарських препаратів. Призначаючи лікарські препарати вагітної, необхідно пам'ятати про те, що метаболізм лікарських препаратів в організмі здорової жінки відрізняється від метаболізму лікарських препаратів в організмі жінки, яка страждає пізнім гестозом, декомпенсована пороком серця, гіпертонічною хворобою, хронічними захворюваннями печінки і нирок.

При підборі терапії вагітної сімейний лікар повинен також враховувати той факт, що ряд лікарських препаратів може впливати на скоротливу здатність матки, пригнічуючи її або, навпаки, посилюючи і приводячи до передчасних пологів, а також на стан матково-плацентарного кровообігу.

Зокрема, пригнічують скоротливу здатність матки і знижують швидкість матково-плацентарного кровообігу адреноміметики (беротек, фенотерол, ритодрин, сальбутамол), індометацин, аспірин, мефенамінова кислота, антагоністи кальцію (верапаміл, коринфар, ніфедипін), сульфат магнію. Призначення цих препаратів в пізні терміни вагітності може викликати її переносування і привести до затяжного родовому періоду. Навпаки, бета-блокатори, дігосин підсилюють скоротливу здатність матки, приводячи до передчасних і стрімким пологам, тому їх необхідно відмінити за два тижні до передбачуваних пологів. Не можна призначати вагітним препарати, до складу яких входить ерготамін. Ці препарати викликають скорочення матки і спазм її судин, що призводить до зривів вагітності. Підвищення кровотоку в матці за рахунок зниження периферичного опору судин плаценти відзначається при призначенні ряду гіпотензивних препаратів (дигідралазин, метилдофа). Застосування периферичних вазодилататорів, клофеліну та деяких міотропну спазмолітиків призводить до різкого зниження артеріального тиску, викликаючи різкі погіршення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу. Перехід лікарського препарату і його метаболітів з організму вагітної до плоду і навпаки може відбуватися або трансплацентарно, (через плодові оболонки). З другої половини вагітності розподіл лікарських препаратів здійснюється в системі «мати - плацента - плід - амніотична рідина». Чим більше ступінь переходу ЛЗ через плацентарний бар'єр, тим більше шансів його несприятливого впливу на плід.

Велике значення для трансплацентарного переходу лікарських препаратів

мають:

- молекулярна маса лікарського препарату;
- інтенсивність матково-плацентарного кровообігу;
- морфофункціональна зрілість плаценти;
- здатність препарату до іонізації і розчинення в ліпідах;
- ступінь зв'язування з білками плазми.

При важких пізніх гестозах вагітності, а також при ряді екстрагенітальних захворювань дифузія лікарських препаратів значно сповільнюється. Цьому сприяють також дистрофічні і некробіотичні процеси в плаценті, супутні цим захворюванням.

У зв'язку з вищевикладеним принципи раціональної фармакотерапії повинні розроблятися з урахуванням наступних найважливіших моментів:

- особливостей метаболізму ЛЗ в організмі вагітної;
- впливу ЛЗ на скоротливу здатність матки і стан матково-плацентарного кровообігу;
- результатів вивчення трансплацентарного переходу ЛЗ і їх метаболізму в плаценті;
- стадії внутрішньоутробного розвитку в момент введення ЛЗ;
- результатів дослідження ембріотоксичної і тератогенної дії;
- вивчення фармакокінетики в організмі плода;
- особливостей дифузії ЛЗ в навколоплідні води.

Біотрансформація ЛЗ в плаценті людини, так само як і в печінці, включає чотири основні процеси: окислення, відновлення, кон'югацію і гідроліз. В результаті цих перетворень в ряді випадків можуть виникати проміжні продукти обміну хімічної речовини, що є токсичними для плоду.

В характері реакцій організму плода на фармакологічний вплив лікарських препаратів основну роль грає стадія внутрішньоутробного розвитку в момент введення лікарських препаратів. В ембріональному і фетальному періодах розвитку виділяють 3 періоди.

Період бластогенезу триває до 3 тижнів. Гістологічний і ембріологічний аналіз показав, що вплив ліків в цей період характеризується загальною токсичною

дією і найбільш критичними днями в цьому відношенні слід вважати 5-7-у добу, тобто передімплантаційний період.

Період органогенезу (4-9 тижнів вагітності) вважається самим критичним в плані індукції природжених дефектів. До 56-го дня (8 тижнів вагітності) вже сформовані основні органи і системи. Винятком є нервова система, органи чуттів і статеві органи, гістогенез яких триває до 150 днів, і якщо ЛЗ вагітна приймає тривало, то у плода можуть розвиватися множинні каліцтва.

Фетальний період, до початку якого вже відбулася диференціювання основних органів, характеризується гістогенезом і ростом плода. У цей час уже здійснюється біотрансформація ЛЗ в системі «мати - плацента - плід - амніотична рідина». Застосування ліків в цей період не викликає грубих структурних дефектів і вад розвитку, але може уповільнювати розвиток плода і викликати порушення з боку нервової системи, органів зору (атрофія зорового нерва), слуху (глухота), зубів, статевої системи (особливо жіночої), розвиток яких займає значну частину фетального періоду. Вплив лікарських речовин під час фетального періоду може викликати різні метаболічні порушення (ацидоз), функціональні (тромбоцитопатії), а також зчиняти віддалений вплив на поведінкові і психологічні реакції дитини.

ЛЗ можуть зчинювати такі види шкідливого впливу на плід:

- ембріолетальний ефект - коли лікарський препарат викликає загибель ембріону;

- тератогенний ефект (від грецького *teratoz* (тератос) - «потвора»), тобто вплив на закладку органів і систем плода. Тератогенна дія може розвинути з 3-го по 10-й тиждень вагітності. Механізми, за допомогою яких різні препарати зчиняють тератогенну дію, до теперішнього часу не з'ясовані. Передбачається, що в основі тератогенеза лежить порушення при прийомі ліків або метаболізму фолієвої кислоти, або метаболізму гормонів. Такий механізм дії встановлений для метотрексату, аміноптерину, антитиреоїдних засобів, синтетичних гестагенів та естрогенів. Тератогенний ефект препаратів може бути опосередкований несприятливою дією на материнські тканини, що сприяє розвитку вторинного (непрямого) дії на тканини плоду, а також порушенням проникнення кисню або поживних речовин через плаценту або ж вираженим прямою дією на процеси диференціювання в країнах,

що розвиваються тканинах;

- ембріотоксичний і фетотоксичні ефекти лікарських препаратів обумовлені тим, що препарати не викликають різних аномалій у плода, але впливають на функціонування його органів і систем;

- мутагенний ефект обумовлений пошкодженням генетичного апарату соматичних або статевих клітин.

Відповідно до рекомендацій Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) всі лікарські препарати в залежності від ступеня ризику і рівня несприятливого, перш за все тератогенного, впливу на плід розподілені на 5 категорій.

Категорія А - контрольовані дослідження у вагітних не продемонстрували ризику для плода при застосуванні в першому триместрі вагітності (при відсутності доказів ризику застосування препарату в більш пізні терміни). Можливість шкоди для плода видається сумнівною.

Категорія В - дослідження на тваринах не виявили ризику для плода, але при цьому немає даних, отриманих в ході контрольованих досліджень у вагітних жінок. Або в дослідженнях на тварин зазначалося несприятливий вплив (крім зниження фертильності), яке не було підтверджено в ході контрольованих досліджень у жінок в першому триместрі вагітності, чи не доведений також ризик застосування цих препаратів в інші триместри вагітності.

Категорія С - для цих препаратів в дослідженнях на тварин виявлено ризик для плоду (тератогенний, ембріогенного або інший ефект) при відсутності контрольованих досліджень або дані лабораторного тестування на тваринах відсутні. Ліки слід призначати тільки в тому випадку, коли необхідність його застосування виправдовує потенційний ризик для плоду.

Категорія D - є доведений ризик несприятливого впливу на плід, проте очікуваний ефект препарату у вагітної дозволяє йти на ризик (наприклад, жізнеугрожующіє стану). Препарати можуть бути використані тільки при відсутності іншої, більш безпечної альтернативи.

Категорія Х - дослідження на людині або тваринах продемонстрували не-

сприятливий вплив на плід, або є достовірні дані про такий вплив, отримані емпіричним шляхом, тобто несприятливий вплив препарату перевищує можливу користь.

На підставі вищевикладеного при призначенні лікарських препаратів вагітним сімейний лікар повинен керуватися наступними принципами:

- застосування ліків можливо тільки в разі, якщо користь від нього для матері вище ризику шкоди для плода;
- застосування будь-яких ліків слід уникати в I триместрі вагітності;
- необхідно віддавати перевагу лікам, безпеку яких при вагітності доведена, ніж новим і недослідженим препаратам;
- будь-який препарат слід призначати в мінімальній терапевтичній дозі;
- меншість препаратів мають доведену тератогенність, але жоден препарат не може вважатися абсолютно безпечним на ранніх термінах вагітності;
- при загрозливих для життя матері станах вибирається будь-яка показана в цій ситуації терапія.

Сімейний лікар повинен також мати дані про небезпеку або безпеку для плода та новонародженого найбільш уживаних в його щоденній практиці препаратів. Тільки знання цих важливих питань може забезпечити раціональне застосування лікарських препаратів у вагітних без ризику пошкодження плоду.

Ліки та годування груддю

Багато ЛЗ виводяться з грудним молоком і відповідно можуть впливати на новонароджену дитину. Факторами, що впливають на проникнення лікарських речовин в грудне молоко, є кровоток в молочних залозах, метаболізм лікарських речовин, їх молекулярна маса, ступінь іонізації, розчинність в воді і жирах, ступінь зв'язування з білками молока і плазми, відмінність рН материнської плазми і молока. Концентрація лікарського препарату в плазмі дитини, крім того, залежить від часу, частоти, тривалості годування, обсягу спожитого молока, здатності організму дитини біотрансформувати препарат. При цьому незрілість ферментативних систем у дитини призводить до того, що період напіввиведення лікарських засобів з організму новонародженого може бути значно більше, ніж у матері.

До числа препаратів, застосування яких протипоказано під час годування

грудьми, відносять ципрофлоксацин (артропатії), левоміцетин (придушення кісткового мозку), радіоактивний йод (деструкція щитовидної залози), препарати золота (висип, нефрит, гепатит), циклофосфамід (нейтропенія), йодовмісні препарати і аміодарон (ураження щитовидної залози), андрогени, ерготамін (блювота, діарея), проносні препарати (діарея). Крім того, необхідно пам'ятати, що деякі лікарські препарати пригнічують лактацію (бромкриптин, тіазидні діуретики, комбіновані оральні контрацептиви), тому їх застосовувати у лактуючих жінок також не слід.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Механізми прямого й непрямого впливу ліків на ембріон і плід.
2. Проникнення лікарських засобів в організм плода.
3. Види несприятливого впливу ксенобіотиків на ембріо- і фетогенез.
4. Вплив терміну вагітності на прояви тератогенної дії ліків.
5. Вплив дози й тривалості прийому препарату на прояв тератогенної дії ліків.
6. Зв'язок стану органів, що елімінують, і віку вагітної з ризиком тератогенезу.
7. Генетичні особливості батьків і плода, що підвищують ризик тератогенезу.
8. Групи лікарських засобів по ступеню їх небезпеки для плода.
9. Вплив вживання етилового спирту та тютюнокуріння на ембріон і плід.
10. Значення виведення ліків з молоком матері для новонародженої дитини. Ліки, протипоказані жінкам, що годують. Ліки, які можна призначати жінкам, що годують.
11. Лікарські засоби, що застосовуються при гіпогалакції.

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Вирішіть ситуаційні задачі:

1. Вагітна 26 років, строк вагітності 32 тижня. Пред'являє скарги на закладеність носу та біль у правому вусі, болі при ковтанні. Стан погіршився 3 дні назад, коли відчула слабкість, неприємні відчуття в горлі. Наступного дня приєдналися перераховані вище скарги. Звернулася в аптеку за бісептолом, мотивуючи це

бажанням почати лікування «застуди». Яка повинна бути тактика провізора? Відповідь обґрунтуйте. _____

2. Вагітна 28 років, строк вагітності 30 тижнів. Пред'являє скарги на різі при сечовипусканні, болі в поперековій області, підвищення температури тіла до 38⁰С. Вищеописані симптоми спостерігаються протягом 2 тижнів. При УЗД виявлені конкременти в обох нирках. В анамнезі пієлонефрит, із приводу якого раніше приймала уросульфам. Звернулася в аптеку для придбання даного препарату. Яка тактика провізора? Відповідь обґрунтуйте. _____

3. Яка повинна бути тактика терапії відносно вагітної жінки (строк вагітності 30 тижнів), що страждає епілепсією та постійно застосовує фенобарбітал? _____

4. У вагітної 30 років (строк вагітності 12 тижнів) діагностовано позалікарняну пневмонію. Які з нижчеперелічених антибактеріальних засобів припустимо використовувати в цьому випадку (правильну відповідь підкресліть)?

а) амоксицилін; б) доксіциклін; в) цефтазидим; г) цефтриаксон; д) гентаміцин; е) лінкоміцин; ж) бактрим.

5. У вагітної 34 років (строк вагітності 28 тижнів) відзначається підвищення АТ до 160/100 мм.рт.ст. Виберіть антигіпертензивний засіб, що оптимально підходить для даної пацієнтки (правильну відповідь підкресліть): а) клофелін; б) еналаприл; в) каптоприл; г) амлодипін; д) метилдофа; е) резерпін.

6. Складіть план лікування жінки, що страждає гіпогалактією. Супутньої патології не виявлено: _____

7. Вагітна 20 років (строк вагітності 8 тижнів). Страждає бронхіальною астмою, важкого персистуючого плинну. Порекомендуйте протизапальний препарат для тривалого лікування астми, безпечний для плода. Відповідь обґрунтуйте. _____

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Вплив терміну вагітності на прояви тератогенної дії ліків.
2. Групи лікарських засобів за ступенем їх небезпеки для плода
3. Вплив вживання етилового спирту та тютюнокуріння на ембріон і плід.
4. «Талідонова» трагедія та її наслідки.

ЛІТЕРАТУРА.

А. Основна

1. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования: Учеб пособие для студентов спец. «Фармация», «Клиническая фармация», «Лабораторная диагностика» вузов / И.А. Зупанец, С.В. Мисюрева, В.В. Прописнова и др.; Под ред. И.А. Зупанца. – 3-е изд. перераб., доп. — Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 200 с.
2. Клінічна фармакологія : підручник / за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. — К. : Медицина, 2010. — 774 с.
3. Клінічна фармакологія: підруч. для студ. вищ. навч. закл. в 2 т. / С.В. Нальотов, І.А. Зупанець, Т.Д. Бахтєєва та ін.; за ред. І.А. Зупанця, С.В. Нальотова, О.П. Вікторова. – Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2007. – Т. 1. – 348 с.
4. Клінічна фармакологія: підруч. для студ. вищ. навч. закл. в 2 т. / С.В. Нальотов, І.А. Зупанець, Т.Д. Бахтєєва та ін.; за ред. І.А. Зупанця, С.В. Нальотова, О.П. Вікторова. – Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2007. – Т. 2. – 312 с.
5. Клінічна фармація: підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця, І.Г. Купновицької. – Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. – 912 с.
6. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в ревматології / О.В. Крайдашенко, М.П. Красько, О.О. Кремзер, В.В. Красько. – Запоріжжя, 2015. – 250с. (Рекомендовано МОЗ України як навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів МОЗ України).
7. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в гастроентерології / Крайдашенко О.В., Кремзер О.О., Михайлик О.А. – Запоріжжя, 2015. – 102с. (Рекомендовано МОЗ України як навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів МОЗ України).
8. Клінічна фармація (фармацевтична опіка) : підруч. для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А. Зупанець, В.П. Черних, Т.С. Сахарова та ін.; за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця. — Х.: НФаУ : Золоті сторінки, 2011. — 704 с.
9. Купновицька І.Г. Клінічна фармація: підр.–Ів.-Франківськ, 2008.- 269 с.

10. Наказ МОЗ України №1081 від 16.12.2010 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених для застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів».
11. Основи клінічної медицини: симптоми та синдроми в практичній фармації : навч. посіб. / І.А. Зупанець, С.Б. Попов, Ю.С. Рудик та ін. ; за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 92 с.
12. ОТСТМ: ответственное самолечение / Под ред. И.А. Зупанца, И.С. Чекумана. — 6-е изд., перераб. и доп. — Киев : Фармацевт Практик, 2010. — 208 с.
13. Фармацевтическая опека: атлас / И.А.Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов и др.; под ред. И.А. Зупанца, В.П. Черныха. 2-е изд. Перераб. – Киев: Фармацевт Практик, 2007. – 146 с.
14. 18. Опека пациента в практике врача и провизора. Руководство по применению лекарственных средств: пособие / под ред. И.А. Зупанца, В.П. Черных. – К.: Украинский медицинский вестник, 2011. – 480 с.
15. 20. Harrison's Principle of Internal Medicine. — 17th ed. / editors, Anthony S. Fauci et al. – McGraw-Hill Professional. – 2008. – 1263 p.
16. 21. Textbook of Therapeutics : Drug and Disease Management — 8th ed. / Eds Richard A. Helms. — Williams & Wilkins, 2006. — 2780 p.

В. Додаткова

1. Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О Клінічна фармація. Навчально-методичний посібник для студентів V курсу фармацевтичних факультетів спеціальностей «Фармація» та «ТПКЗ» для практичних занять та підготовки до модульного контролю. – Запоріжжя, 2016. – 254 с.

2. Клінічна фармація. Модуль 1. Навчально-методичний посібник для практичних занять та підготовки до модульного контролю студентів IV курсу фармацевтичних факультетів спеціальності «Фармація». 2-ге вид., доопрац. та доп. / Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О., Долінна М.О., Красько М.П., Саржевська А.В. – Запоріжжя, 2017. – 202 с.

3. Клінічна фармація. Навчально-методичний посібник для практичних занять та підготовки до ліцензійного іспиту «Крок-2» студентів V курсу фармацевтичних факультетів спеціальності «Фармація». 2-ге вид., доопрац. та доп. / Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О., Долінна М.О., Красько М.П. – Запоріжжя, 2017. – 205 с.

4. Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О. Клінічна фармація. Навчально-методичний посібник для практичних занять студентів V курсу фармацевтичних факультетів спеціальності «Фармація» заочної форми навчання. 2-ге вид., доопрац. та доп. – Запоріжжя, 2017. – 108 с.

5. Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О. Клінічна фармація. Навчально-методичний посібник для практичних занять та підготовки до іспиту студентів V курсу фармацевтичних факультетів спеціальностей «Фармація» та «ТПКЗ». 2-ге вид., доопрац. та доп. – Запоріжжя, 2017. – 256 с.

6. Клініко-фармацевтичні аспекти безпеки лікарських засобів. Частина 1. Навчальний посібник для провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація». / Білай І.М., Стець Р.В., Крайдашенко О.В., Беленічев І.Ф., Білай А.І., Стець В.Р. – Запоріжжя, 2017. – 75 с.

7. Нейко Є.М. Виразкова хвороба: клініко-патогенетичні аспекти діагностики і лікування / Нейко Є.М., Бабенко О.І., Матковська Н.Р. й інші.- Івано-Франківськ, 2008 – 158 с.

8. Нейко Є.М., Соломчак Д.Б., Шевчук А.Г. Хронічний пієлонефрит: клініко-патогенетичні аспекти діагностики і лікування. – Івано-Франківськ, 2004 – 143 с.

9. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 4. Диагностика болезней системы крови: - М.: Мед. лит., 2003. - 512 с.

10. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек: - М.: Мед. лит., 2002.- 512 с.

11. Регеда М.С. Запальні захворювання легенів та бронхів.- Львів, 2009.- 206с.

12. Сімейна медицина/ за ред.. В.Б.Гощинського, Є.М.Стародуба,- Тернопіль, ТДМУ «Укрмедкнига», 2005.-808 с.