

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ, ФАРМАЦІЇ,
ФАРМАКОТЕРАПІЇ І КОСМЕТОЛОГІЇ**

Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О.

Клінічна фармація

**Практикум для студентів фармацевтичного факультету
заочної форми навчання спеціальність «Фармація»,**

Запоріжжя – 2014

Розглянуто на засіданні кафедри клінічної фармакології,
фармації фармакотерапії і косметології
(Протокол № від 2014 року)

Затверджено на засіданні циклової методичної
комісії фармацевтичних дисциплін ЗДМУ
(Протокол № від 2014 року)

Пасібник затверджено
на засіданні Центральної методичної Ради
Запорізького державного медичного університету
(Протокол № від 2014 р.)

Рецензенти:

Зав. кафедри терапії, клінічної
фармакології і ендокринології ДЗ
«Запорізька державна медична академія
Післядипломної освіти МОЗ України»
д. мед. н., професор Фуштей І.М.

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3
Запорізького державного медичного університету
д.мед.н., професор Доценко С.Я.

ЗМІСТ

№ з/п		Стор.
	Введення	4
Тема №1.	ВВЕДЕННЯ В КЛІНІЧНУ ФАРМАЦІЮ. Основні принципи клінічної фармакології. Основні положення клінічної фармації та клінічної фармакології. Побічна дія ліків. Фактори, що впливають на клінічну ефективність ліків. Вікові аспекти клінічної фармації	6
Тема №2.	КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ. Клінічна фармація в ендокринології. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях ендокринної системи. Клінічна фармакологія ЛП, які застосовуються для лікування гіперглікемічних та тіреоїдозалежних станів.	54
Тема №3.	КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ. Симптоми і синдроми при захворюваннях ШКТ і підшлункової залози. Клінічна фармакологія ЛП, які використовуються для лікування кислотозалежних станів та зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Симптоми і синдроми при захворюваннях гепатобіліарної системи	70
	Список літератури	99

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, запобігання призначенню несумісних лікарських препаратів, зниженню побічної дії ліків, а також зменшенню поліпрагмазії.

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. Протягом навчання вони засвоюють на пізнавальному рівні основні методи клінічного обстеження хворих, загальну симптомологію та синдромологію найбільш поширених захворювань внутрішніх органів, знайомляться із загальними принципами встановлення діагнозу. На основі теоретичних знань з фармакології та внутрішніх хвороб студенти оволодівають теоретичними та практичними навичками в галузі клінічної фармакології основних фармакологічних груп лікарських препаратів, вчать 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.

ВВЕДЕННЯ В КЛІНІЧНУ ФАРМАЦІЮ.

І. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ .

1. Зміст і завдання клінічної фармації. Її зв'язок із суміжними дисциплінами.
2. Світовий досвід розвитку клінічної фармації. Місце клінічного провізора в сучасній системі охорони здоров'я.
3. Етика та деонтологія в медицині та фармації. Деонтологічні аспекти взаємин провізор – лікар, провізор – хворої.
4. Загальні відомості про етіології, патогенезі, симптомах, синдромах і перебігу хвороби людини.
5. Поняття про хворобу – гостре й хронічне, основне й супутнє захворювання, ускладнення.
6. Методи клінічного обстеження хворих (розпит, фізикальні методи дослідження, лабораторно-інструментальні методи дослідження).
7. Лікарський анамнез: загальне поняття, методика збору, значення його для підвищення ефективності фармакотерапії.
8. Поняття про біофармацію. Біодоступність і біоеквівалентність.
9. Клінічні аспекти фармакодинаміки. Поняття про механізм дії й фармакологічних ефектах лікарських засобів (ЛЗ).
10. Види дії препаратів і їх значення для терапевтичного ефекту. Зміна дії ЛЗ при їхнім повторному застосуванні.
11. Клінічні аспекти фармакокінетики. Основні процеси фармакокінетики: усмоктування, зв'язок з білками плазми, розподіл в організмі, біотрансформація, виведення з організму. Клінічне значення цих факторів для терапевтичних ефектів ЛЗ.
12. Поняття про основні фармакокінетичні параметри: обсяг розподілу, період напіввиведення, кліренс ліків, біодоступність, рівноважна концентрація.
13. Методи оцінки фармакокінетичних і фармакодинамічних процесів. Принципи раціонального дозування лікарських препаратів.
14. Взаємодія препаратів при комбінованому застосуванні: види взаємодії (фармацевтичне, фармакокінетичне, фармакодинамічне) і характер прояву взаємодії (адитивне, сенситивне, антагоністичне й ін.).
15. Основні принципи вибору раціональної комбінації ЛЗ із метою підвищення ефективності й безпеки індивідуальної фармакотерапії. Комбіновані лікарські препарати.
16. Фармацевтична опіка як відповідальність фармацевта перед конкретним пацієнтом за ефективність лікарської терапії. Місце фармацевтичної опіки в загальній системі охорони здоров'я населення.
17. Поняття про безрецептурні ліки (ОТС-Препарати; від англ. Over The Counter).
18. Брендіві (оригінальні) та генеричні препарати.
19. Сучасна концепція самолікування. Самолікування й фармацевт.

По определению ВОЗ (1971) клиническая фармакология — это наука, изучающая действие ЛС на организм здорового и больного человека. Ведущие российские ученые дают следующее определение: ***"Клиническая фармакология — наука, изучающая особенности эффективности и безопасности лекарственных средств при физиологических и патологических состояниях у больных с различными заболеваниями и позволяющая оптимизировать фармакотерапию"***.

Академик АМН СССР Б.Е. Вотчал, который много сделал для становления клинической фармакологии как науки, определил ее сущность как фармакологическое мышление у

постели больного. Действительно, знание врачом и провизором механизмов действия, главного и побочных эффектов ЛС, совместимости различных ЛС, динамики концентрации ЛС в организме человека позволит ему с успехом проводить фармакотерапию.

Таким образом, клиническую фармакологию можно рассматривать как составную часть фармакотерапии. Фармакотерапия, как и клиническая фармакология, базируется на данных экспериментальной фармакологии, обогащая и развивая их. Поэтому для правильного медикаментозного лечения больного необходимо знание не только общих клинических аспектов того или иного заболевания, но и действия ЛС на организм человека, преобразования ЛС в организме, взаимодействия различных ЛС. Только в этом случае назначение ЛС будет действительно направлено на устранение или уменьшение проявлений болезни, улучшение качества жизни больного, а не во вред ему.

Основная задача клинической фармакологии — клинические испытания новых фармакологических средств (биологически активных соединений с установленной фармакологической активностью — потенциальных ЛС), которые успешно прошли доклинические исследования. В ходе доклинических испытаний проводят фармакологические (устанавливают специфическую активность и побочные реакции) и токсикологические (оценивают острую и хроническую токсичность, а также специфическую токсичность — онкогенность, мутагенность, эмбриотоксичность и др.) исследования. На доклиническом этапе изучают фармакокинетику исследуемого препарата в тканях всех видов животных, на которых проводились эксперименты.

На клиническом этапе испытаний оцениваются терапевтическая, или профилактическая эффективность, а также переносимость потенциального ЛС; изучается фармакокинетика, устанавливаются рациональные дозы и схемы применения. Клинические испытания проводятся в три взаимосвязанных между собой этапа (фазы).

Основная цель I этапа — оценка переносимости (безопасности) исследуемого препарата, а также определение его фармакодинамики и фармакокинетики. Исследования на этом этапе проводятся в течение 6-12 мес. на 80-100 здоровых добровольцах. В отдельных случаях (исследование онкопрепаратов, ЛС для лечения СПИДа и т.п.) на I этапе исследования принимают участие больные (по профилю ЛС), что связано с высокой потенциальной токсичностью этих групп препаратов. В ходе I этапа около 30 % потенциальных ЛС не выдерживают испытаний. Это связано с плохой их переносимостью или плохой абсорбцией.

На II этапе клинических испытаний принимают участие 200-600 больных с заболеванием или синдромом, для которого разрабатывается данное ЛС. Главная цель II этапа — подтвердить клиническую эффективность ЛС при испытании на определенной группе пациентов, а также определить терапевтический уровень дозирования ЛС.

Необходимое условие проведения II этапа — наличие контрольной группы (с использованием препарата сравнения или определенной схемы лечения), которая не должна отличаться по составу и численности от опытной (основной) группы. При этом применяется рандомизация, т.е. формирование групп способом случайного распределения (путем использования таблиц случайных чисел).

Цель III этапа — получение дополнительных сведений об эффективности и побочных реакциях исследуемого ЛС. На III этапе испытуемое средство назначают больным с сопутствующими заболеваниями. При этом помимо исследуемых ЛС пациенты получают препараты разных фармакологических групп. Таким образом оцениваются возможные проявления взаимодействия с этими препаратами; уточняются особенности действия, выявляются побочные реакции; оценивается действие исследуемого вещества на другие органы и системы. В ходе этого этапа сравнивают эффективность и переносимость нового ЛС и плацебо. В III фазе клинических испытаний могут принимать участие свыше 10000 пациентов (мегаиспытания).

На IV этапе уже после получения разрешения на клиническое применение ЛС проводится оценка его действия в различных клинических ситуациях (постмаркетинговые исследования).

В Украине разрешение на медицинское применение ЛС выдает Государственный фармакологический центр Министерства охраны здоровья Украины.

ЛС представлены двумя группами:

- * **фармакотерапевтическая** — препараты используемые для коррекции нарушенной в результате болезни функции (функций) органов и систем;
- * **химиотерапевтическая** — препараты для воздействия на атипичные (опухолевые) клетки, патогенные микроорганизмы и гельминты.

Клиническая фармакология вооружает врача и провизора знаниями, позволяющими обеспечить эффективное и безопасное лечение конкретного пациента.

Правильная оценка состояния больного, взвешенное сопоставление пользы и риска при медикаментозном лечении должны принести удовлетворение и больному, и врачу, и провизору.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

1. Фармакодинамика лекарственных средств

Фармакодинамика ЛС — это раздел клинической фармакологии, изучающий механизмы действия, характер, силу и длительность фармакологических эффектов ЛС у человека.

Фармакологический эффект — это изменение функции (-й) на всех уровнях (от субклеточного до организменного) под воздействием лекарственных средств.

В организме молекулы ЛС взаимодействуют с функционально значимыми молекулами (первичная фармакологическая реакция), что приводит к развитию фармакологического эффекта. Функционально значимые молекулы (молекулярный субстрат или молекулярные мишени действия ЛС) — это белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды и др., которые входят в состав рецепторов, ферментов, ионных каналов, сократительных белков и т.п. Рецепторы могут входить в состав цитоплазматической мембраны либо представляют собой растворимые внутриклеточные рецепторы (в частности, для тиреоидных и стероидных гормонов). Около 80 % рецепторов относят к рецепторам первого типа. Это опиоидные, α - и β -адрено-, М-холинорецепторы и др., сопряженные с G-белками. Медиаторы (лиганды, биорегуляторы) взаимодействуют с этими рецепторами, что приводит к активации G-белков. Затем происходит стимуляция или инактивация различных эффекторных систем (аденилатциклазной, гуанилатциклазной, инозитолфосфатной, ионных каналов). Рецепторами второго типа являются тирозиновые протеинкиназы (например, рецепторы инсулина). Результатом связывания внеклеточного домена этих рецепторов с лигандами является активация внутриклеточного домена. Это приводит к фосфорилированию аминокислотных остатков тирозина в различных регуляторных белках. Катионные и анионные каналы (Н-холино-, глициновые и другие рецепторы) — это рецепторы третьего типа. При связывании лигандов с мембранными белками происходит изменение проницаемости мембраны для различных ионов. Вследствие этого изменяется мембранный потенциал или внутриклеточная концентрация различных ионов. Растворимые внутриклеточные рецепторы представляют собой четвертый тип рецепторов.

При взаимодействии (химическом или физико-химическом) молекул ЛС с функционально значимыми молекулами организма происходит изменение конформации определенных участков молекулы рецептора. При этом повышается, понижается или полностью подавляется функция клеток, органов и систем. Врачу важно знать не только уровень изменения этой функции, но и в каком направлении изменяется функция клеток, органов и систем:

- * повышается сниженная функция до нормы (тонизирующее действие);
- * повышается функция сверх нормы (возбуждающее действие);
- * понижается избыточная функция до нормы (седативное действие);
- * понижается функция ниже нормы (угнетающее действие);
- * полностью подавляется функция (парализующее действие).

Некоторые ЛС повышают или угнетают активность специфических ферментов. Например, физостигмин или неостигмин снижает активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, и проявляет эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической нервной системы. Фенобарбитал, повышая активность глюкуронилтрансферазы печени, снижает уровень билирубина в крови.

Деятельность клеток нервной и мышечной систем зависит от потоков ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал. Некоторые ЛС изменяют транспорт

ионов. Так действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза.

ЛС могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток. Например, этилендиаминтетрауксусная кислота прочно связывает ионы свинца.

2. Фармакокинетика лекарственных средств

Фармакокинетика — это раздел клинической фармакологии, изучающий пути введения, биотрансформацию, связи с белками крови, распределение и выведение ЛС.

При фармакокинетическом изучении ЛС измеряют его концентрацию в биологических средах (кровь, моча, слезь и т.д.) в определенные моменты времени. Частота и продолжительность забора биологических проб зависит от продолжительности пребывания лекарственного вещества или его метаболитов в организме. Концентрацию препаратов определяют с помощью жидкостной или газожидкостной хроматографии, радиоиммунного анализа или ферментно-химического анализа, полярографии, спектрофотометрии и т.д. На основании полученных данных строится график (рис. 1.1). Кривая концентрация—время характеризует процессы, происходящие с исследуемым препаратом.

Изменения, которым подвергаются ЛС в организме и их экскреция, определяют их судьбу.

Изменение лекарственного вещества в живом организме называется **биотрансформацией**.

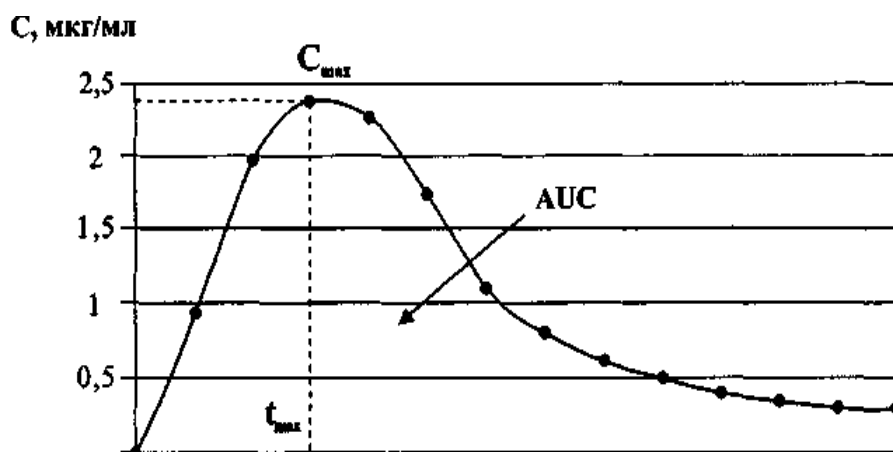


Рис. 1.1. Основные параметры фармакокинетики: C_{max} — максимум или пик концентрации лекарственного вещества в крови; t_{max} — время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества; AUC — площадь под фармакокинетической кривой (изменение концентрации активного вещества в плазме или сыворотке крови во времени)

После всасывания препараты могут метаболизироваться под влиянием ферментов, изменяться спонтанно, превращаясь в другие вещества без воздействия ферментов, либо могут экскретироваться в неизменном виде. В процессе метаболизма ЛС, как правило, из веществ с низкой полярностью и растворимых в жирах превращаются в вещества более полярные и водорастворимые, в результате чего облегчается их экскреция почками. Если лекарственное вещество полярно и хорошо растворимо в воде, оно экскретируется, не подвергаясь метаболизму. Многие ЛС, не метаболизирующиеся в организме, представляют собой вещества высокополярные (например, метотрексат). Однако большинство лекарственных веществ метаболизируются под воздействием ферментов, в результате чего они активируются, инактивируются или модифицируются. При этом в организме происходят окисление, восстановление, гидролиз и синтез (конъюгация, или реакция переноса). В процессе окисления, восстановления и гидролиза молекула приобретает полярные группы: гидроксильные, аминные, сульфгидрильные и карбоксильные. В результате лекарственное вещество становится водорастворимым и фармакологически менее или более активным.

Метаболизм ЛС может происходить во многих тканях, но наиболее активной в расчете на единицу массы тела является ткань печени. Ферменты, метаболизирующие ЛС, локализованы в микросомах печеночных клеток. Цитохромы P₄₄₆₋₄₅₅ (в большинстве случаев по первому обнаруженному ферменту этой системы указывают только цитохром P₄₅₀) являются первичными компонентами окислительной ферментной системы. Некоторые ЛС при их повторном введении могут стимулировать микросомальные ферменты печени (например, барбитураты, кофеин, этанол). Это явление называется индукцией ферментов. К ЛС, которые подавляют и даже разрушают цитохром P₄₅₀, относятся ксикаин, совкаин, бенкаин, индерал, вискен.

Все фармакокинетические процессы оказывают влияние на концентрацию ЛС в организме и, в конечном итоге, на величину эффекта ЛС. Концентрацию ЛС в крови, вызывающую эффект, равный 50 % максимального (EC₅₀), определяют как минимальную терапевтическую концентрацию ЛС.

Интервал между минимальной терапевтической концентрацией ЛС и концентрацией, вызывающей появление первых признаков токсического действия, называется терапевтическим диапазоном (терапевтическим окном, коридором безопасности).

Отношение же концентрации верхней границы терапевтического диапазона к концентрации нижней границы определяют как терапевтическую широту ЛС. Среднее значение терапевтической широты представляет собой среднюю терапевтическую концентрацию.

Всасывание (абсорбция) ЛС — это поступление его с места введения в системный кровоток.

Пути введения ЛС следующие:

**энтеральные* (через ЖКТ) — оральный, ректальный, сублингвальный;

**парентеральные* (минуя ЖКТ) — внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, подкожный, трансдермальный, ингаляционный и др.

Энтеральный путь введения используется наиболее часто. Его достоинства — безопасность, удобство использования, экономическая выгода и отсутствие осложнений, типичных для парентерально применяемых препаратов.

При энтеральных способах введения ЛС всасываются относительно медленно. На абсорбцию в ЖКТ оказывают влияние:

*физико-химические свойства ЛС и лекарственной формы (водо- и жирорастворимость, константа диссоциации, молекулярная масса);

* состояние функций ЖКТ (рН, ферменты, состав желудочного и кишечного соков, скорость опорожнения желудка, патологические процессы в ЖКТ, возраст пациента, скорость мезентериального кровотока, прием пищи и др.);

* фармакокинетические факторы (взаимодействие с другими ЛС, метаболизм в стенке кишечника и под действием микрофлоры и др.).

Всасывание ЛС при энтеральных способах введения в отличие от парентеральных весьма вариабельно и непостоянно. Это иногда приводит к затруднениям в выборе режима дозирования. Не только патологические процессы в ЖКТ, но и болевой синдром, снижение системного АД, кровотечение способствуют снижению абсорбции ЛС из ЖКТ.

При сублингвальном применении ЛС должно полностью раствориться в полости рта. Активное вещество поступает непосредственно в системный кровоток, минуя систему воротной вены (т.е. не разрушается в печени). Достоинства этого метода введения — быстрое начало действия, быстрое прекращение действия при извлечении препарата из полости рта, предотвращение разрушения части препарата ферментами ЖКТ.

Достоинствами парентерального метода являются возможность введения ЛС больным, находящимся без сознания, неконтактным больным, при рвоте, диарее, а также больным, у которых нарушен акт глотания; ЛС не подвергаются воздействию ферментов ЖКТ.

При внутривенном и внутриартериальном способах введения ЛС поступает в системный кровоток сразу; в остальных случаях этому предшествует фаза всасывания. Всасывание может осуществляться посредством пассивной диффузии, фильтрации, активного транспорта, облегченного транспорта, пиноцитоза. Чаще имеет место сочетание большей части этих

механизмов, однако может преобладать один из них, что зависит от способа введения и физико-химических свойств ЛС (не растворимые в средах организма ЛС не всасываются).

При внутривенном способе введения ЛС вся доза попадает в системный кровоток, что может обеспечить более быстрое и полное поступление его в места первичного действия, т.е. биофазу; действие ЛС развивается быстро, обычно через 2-3 мин.

При подкожном и внутримышечном введении ЛС из межклеточного пространства путем диффузии и фильтрации в капилляры поступает в общий кровоток; действие ЛС развивается через 10-15 мин.

Введение ЛС методом внутриартериальных инъекций применяется для диагностических целей (проведение ангиографии) или при введении цитостатиков для перфузии новообразования.

Инtrateкальное введение — это введение ЛС в субарахноидальное пространство.

При этом вещества воздействуют непосредственно на ЦНС. Этот путь используется для проведения спинальной анестезии или в случае необходимости создания высоких концентраций препаратов в субарахноидальном пространстве (например, антибиотиков, глюкокортикоидов).

При попадании в системный кровоток (или лимфатические протоки) ЛС в большей или меньшей степени связывается с белками, что оказывает влияние на фармакокинетику и фармакодинамику, так как связанное с белком ЛС не взаимодействует с рецепторами, ферментами, не проникает через мембраны. По мере насыщения способность белков связывать ЛС уменьшается. Уменьшение количества связывающих белков плазмы крови на 10-15 % отмечается при старении организма. Изменение уровня связывания ЛС с белком наблюдается при их конкуренции за связь с белком, когда более активные вещества вытесняют вещества, имеющие меньшее сродство к этим белкам. Терапевтический эффект зависит от концентрации свободной фракции; при заболеваниях печени и почек концентрация несвязанной формы вещества может увеличиваться. В этом случае иногда приходится уменьшать дозу препарата или кратность его введения.

Распределение лекарственных средств — это процесс его поступления из системного кровотока в межклеточную жидкость и внутрь клетки.

Вещества с высокой молекулярной массой (например, поливинилпирролидон) не способны проходить через поры капилляров. На распределение ЛС оказывает влияние состояние гемодинамики, так как ее нарушение, например, при сердечной недостаточности, уменьшает перфузию органов. Уменьшение, в частности, почечного кровотока ведет к нарушению гломерулярной фильтрации и соответственно к снижению почечного клиренса. В результате концентрация ЛС, особенно после внутривенного введения, возрастает.

Выведение ЛС (или его метаболитов) из организма осуществляется почками (чаще), легкими, через ЖКТ с фекалиями, а также потовыми, слюнными, слезными и молочными железами. О выведении ЛС из организма судят по периоду полувыведения ($T_{1/2}$). Период полувыведения — это период в течение которого концентрация ЛС в плазме крови уменьшается на 50 %.

Совокупность процессов биотрансформации и выведения лекарственных средств называется **элиминацией**.

Элиминация ЛС может осуществляться в процессе всасывания в систему кровотока. Это наблюдается при оральном, внутримышечном, подкожном и других путях введения. В таком случае говорят о пресистемной элиминации.

Выраженность действия ЛС в большей степени коррелирует с их концентрацией в крови и тканях. На содержание препарата в крови оказывают влияние многие факторы (биодоступность, состояние печени и почек и т.п.), поэтому у больных, получающих ЛС в одной и той же дозе, его концентрация в крови может оказаться различной. Особенно трудно предсказать возможную концентрацию ЛС в крови в таких случаях, как:

- * лихорадка;
- * наличие сопутствующей патологии;
- * использование препаратов в необычных дозах;
- * нарушение всасывания и низкая биодоступность;

- * применение препаратов, взаимодействующих между собой;
- * генетически обусловленные особенности метаболизма препаратов.

В подобных ситуациях концентрация препарата может оказаться слишком низкой или слишком высокой. В первом случае снижается эффективность лечения, во втором — повышается риск побочных реакций. При применении некоторых ЛС возникает необходимость в их терапевтическом мониторинге, т.е. регулярном определении концентрации в крови. При отборе ЛС для терапевтического мониторинга учитывают следующие факторы: небольшую широту терапевтического действия препарата, нелинейную фармакокинетику, большой объем распределения, необходимость длительной терапии, применение ЛС при угрожающих жизни состояниях.

Содержание ЛС определяют с помощью иммуноферментных, иммунофлуоресцентных, спектрометрических методов, позволяющих за несколько минут получить необходимую информацию.

Факторы, оказывающие влияние на действие и применение лекарственных средств

Известно большое количество факторов, изменяющих фармакодинамику, а также фармакокинетику ЛС. Из множества этих факторов следует отметить дозу ЛС, пути его введения в организм, кратность применения, массу тела, пол, возраст, индивидуальные особенности (чувствительность и др.), характер питания и др.

Как правило, чем выше доза ЛС (соответственно концентрация), тем выше фармакологический эффект. Однако при увеличении дозы фармакологический эффект может изменяться не только количественно, но и качественно. Например, при введении этилового спирта малые дозы вызывают возбуждение, а большие — состояние наркоза и даже смерть. Выделяют терапевтические, токсические и летальные дозы. Для врача имеют значение разовые (количество вещества, предназначенного на один прием), суточные и курсовые дозы. Существует понятие максимальной терапевтической дозы, превышение которой опасно для больного.

Безопасность ЛС характеризуется отношением средней летальной дозы к средней терапевтической (LD_{50}/ED_{50}) — терапевтическим индексом. Чем выше значение этого индекса, тем безопаснее ЛС.

При многократном применении ЛС его действие может изменяться в результате:

- * кумуляции (материальной либо функциональной);
- * сенсibilизации (повышение чувствительности к повторному введению);
- * привыкания (толерантности) — уменьшения эффекта при повторном введении);
- * пристрастия (лекарственной зависимости — психической и/или физической).

В случае длительного применения ЛС, медленно экскретирующихся, происходит повышение их концентрации в организме. Чтобы избежать кумуляции, следует знать время элиминации лекарственных веществ, прекратить применение препарата при появлении первых симптомов побочного действия.

Для того, чтобы получить эффект при развитии толерантности к ЛС, требуется постоянно увеличивать дозу препарата. Толерантность к ЛС бывает двух типов:

- * истинная (врожденная или приобретенная);
- * относительная (псевдотолерантность).

Истинная врожденная толерантность наблюдается у некоторых рас. Инсталляция раствора эфедрина в конъюнктивальный мешок вызывает быстрое расширение зрачка у коренных жителей Кавказа, а у лиц негроидной расы расширение зрачка вообще может не наступить.

Истинная приобретенная толерантность возникает при повторном (многократном) введении препарата. Толерантность развивается к различным препаратам, в том числе к барбитуратам, опиатам, нитратам, ксантинам и др. Иногда в клинике толерантность может быть желательной. Так, у больных эпилепсией при лечении барбитуратами развивается толерант-

ность к снотворному действию, а противоэпилептический эффект не изменяется. Однако в целом толерантность нежелательна.

Относительная толерантность проявляется только при введении препаратов внутрь. В средние века, опасаясь отравления, часто принимали внутрь небольшие дозы ядов. Это приводило к развитию устойчивости к ядам, поступающим лишь этим путем, но не защищало от действия яда, если он поступал в организм иным путем. Такой вид толерантности, вероятно, обусловлен иммунологическими процессами в ЖКТ, предупреждающими всасывание препаратов.

Повторное применение некоторых препаратов может приводить к развитию привыкания и лекарственной зависимости. Если прекратить прием вещества, к которому развилось привыкание, у человека появляется синдром отмены (абстиненции), характеризующийся нарушениями психики. ВОЗ определяет лекарственную зависимость как *"состояние психики и иногда и физическое состояние человека, являющееся следствием взаимодействия живого организма с лекарственным средством и характеризующееся определенными поведенческими и другими реакциями, в число которых входит потребность принимать препарат в течение длительного времени или эпизодически, чтобы получить эффект в отношении психики, а иногда, чтобы избежать дискомфорта при отсутствии препарата в организме"*.

Состояние, при котором лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения и такое состояние психики, которое требует периодического или длительного применения препарата, называется **психической зависимостью**. При физической зависимости организм достигает такого адаптивного состояния, которое проявляется тяжелыми физическими нарушениями в случае отмены препарата. Тяжелую физическую и психическую зависимость вызывают опиаты и морфиноподобные препараты, алкоголь, барбитураты и др. Препараты, вызывающие выраженную психическую, но незначительную физическую зависимость, — это антагонисты опиатов, фенаминоподобные средства (фенамин, метфенамин). К препаратам, вызывающим только психическую зависимость относятся кокаин, ЛСД, никотин, кофеин.

Факторы, изменяющие эффекты лекарственных веществ, — это возраст, масса тела, пол пациента, генетические факторы, время приема, взаимодействие с пищей и др.

Возраст — один из основных факторов, учитываемый при дозировании ЛС. Дозы, приведенные в Фармакопее, рассчитаны для лиц 20-60 лет; соответственно больным, моложе 20 и старше 60 лет назначают часть указанных доз. Такой подход к дозированию ЛС объясняется тем, что масса тела у детей ниже, чем у взрослых, следовательно, объем распределения ЛС меньше. У пожилых людей ткани организма хуже удерживают воду, что также способствует уменьшению объема распределения. У молодых и пожилых ниже активность ферментов, принимающих участие в биотрансформации ЛС, что приводит к увеличению периода полужизни препарата. Функции почек новорожденных еще несовершенны, а у пожилых снижены из-за уменьшения количества функционирующих нефронов, что замедляет процесс выведения ЛС.

Масса тела. Средняя доза обычно выражается в миллиграммах на килограмм массы тела либо в общей суточной дозе для взрослого с массой тела 60-90 кг (в среднем 70 кг). Однако такое дозирование может быть неадекватным для больных с ожирением, а также для больных с отеками, обезвоженных или истощенных.

Пол. Средства, угнетающие ЦНС, такие как морфин и барбитураты, могут иногда вызывать состояние возбуждения у женщин. С особым вниманием следует назначать ЛС во время беременности, лактации. Реакция грудного молока более кислая, чем плазмы крови, поэтому ЛС со свойствами слабых оснований, которые становятся более ионизированными при уменьшении pH, могут появляться в молоке в концентрациях, равных их концентрации в плазме крови, или более высоких.

В менструальный период следует избегать применения ЛС, усиливающих кровенаполнение органов малого таза, антиагрегантов, антикоагулянтов.

Характерологические особенности личности (эмоциональный фактор) также могут влиять на эффекты ЛС.

Действие ЛС может изменяться под влиянием таких физиологических факторов, как кислотно-основное состояние, температура тела, водный и электролитный баланс.

Комбинированное (совместное) использование ЛС может приводить к изменению эффектов препаратов. Обычно выделяют два варианта взаимного влияния ЛС: синергизм и антагонизм.

Синергизм проявляется в тех случаях, когда ЛС содействуют друг другу, т.е. способствуют усилению эффекта. В основе синергизма может лежать влияние одного вещества на фармакокинетику другого: ускорение или замедление всасывания, вытеснение из связи с белком, ингибция ферментов, принимающих участие в биотрансформации ЛС, замедление выведения. Синергизм также может быть обусловлен фармакодинамическим взаимодействием ЛС. В этом случае ЛС, оказывающие однонаправленное действие, связываются с различными молекулярными субстратами, например при совместном применении α - и β -адреноблокаторов в качестве антигипертензивных ЛС. В этом случае говорят о потенцированном синергизме. Потенцирование — наиболее частая причина использования комбинации ЛС.

Антагонизм — полное устранение или частичное уменьшение эффекта одного ЛС другим. Выделяют физический, химический и функциональный антагонизм. Абсорбция токсинов активированным углем — пример физического антагонизма. Образование неактивного соединения в результате химического взаимодействия ЛС — химический антагонизм.

Функциональный антагонизм реализуется через функциональные системы организма, между собой ЛС не взаимодействуют, а их противодействие реализуется посредством биосубстрата. Функциональный антагонизм используется в практике с целью устранения побочных эффектов ЛС, а также при их передозировке.

При назначении ЛС (и их комбинаций) необходимо учитывать такие факторы, как беременность и кормление грудью. Проникая через плацентарный барьер, ЛС может оказывать действие на плод и вызывать пороки развития, смерть плода, выкидыш, угнетение функций различных его органов и систем. При кормлении грудью ЛС, применяемое матерью, может выделяться с молоком, которое получает новорожденный. Это может стать причиной различных психосоматических изменений у ребенка. Некоторые ЛС могут уменьшать или полностью прекращать лактацию. Как правило, данных о действии препаратов на плод и новорожденного недостаточно, что связано с трудностями этих исследований.

При необходимости назначения медикаментозного лечения матери необходимо соизмерять пользу и вред — потенциальная польза должна превосходить потенциальный вред. Помня о том, что ни одно ЛС не может считаться на 100 % безопасным для плода, по возможности используют препараты, оказывающие наименьшее влияние на плод (или новорожденного). Препараты с выраженным тератогенным или эмбриотоксическим действием не должны назначаться женщинам детородного возраста без строгих показаний и надежной контрацепции.

Важно учитывать, что при беременности фармакокинетика ЛС может изменяться. Это обуславливает соответствующую коррекцию разовой дозы, кратность назначения и, возможно, путь введения лекарства.

Применение ЛС в период беременности может ограничивать наличие у них нежелательных свойств, таких как:

* **тератогенное действие** — способность ЛС вызывать структурные (уродство) и функциональные дефекты развития плода в период эмбриогенеза (примером может служить "талидомидовая трагедия", при которой отмечалось рождение детей с фокимелией ("тюленьи" конечности) у матерей, принимавших седативный препарат талидомид). Тератогенные аномалии по наследству не передаются;

* **мутагенное действие** — способность ЛС вызывать стойкое повреждение зародышевой клетки и ее генетического аппарата, которое проявляется в изменении генотипа потомства, т.е. передается по наследству. Мутагенное действие чаще возникает в результате применения ЛС родителями в период гонадо- и/или эмбриогенеза;

* **эмбриотоксическое и фетотоксическое действие** ЛС не связано с нарушением органогенеза, а расценивается как токсическое действие ЛС. Если такое токсическое действие

проявляется в первые 12 недель беременности, говорят об эмбриотоксическом (embryon — зародыш), а в более поздние сроки — о фетотоксическом (fetus — плод) действии.

Эффективность и переносимость одних и тех же ЛС у разных людей может быть неодинакова, что зачастую обусловлено генетическими факторами, определяющими процессы метаболизма ЛС, рецепции, иммунного ответа.

Изучение генетических основ чувствительности организма человека к лекарственным средствам — суть предмета фармакогенетики. Термин "фармакогенетика" был предложен в 1959 году Фогелем.

Клиническая фармакогенетика разрабатывает методы диагностики, профилактики и коррекции необычного ответа организма на действие ЛС. Наследственные факторы, определяющие необычный ответ на ЛС, чаще всего являются биохимическими. Так, наличие у некоторых людей атипичной псевдохолинэстеразы способствует развитию длительного паралича дыхательной мускулатуры после введения миорелаксанта дитилина. Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к массивному распаду эритроцитов (гемолитический криз) при назначении противомаларийного препарата примахина. Подобные гемолитические кризы могут также возникать при употреблении отдельных продуктов (конские бобы, крыжовник, красная смородина) у представителей некоторых национальностей (азербайджанцы, греки, афроамериканцы, болгары, арабы, евреи и др.). Такое заболевание получило название "фавизм". Недостаточность ацетилтрансферазы определяет снижение метаболизма противотуберкулезного препарата гидразид изоникотиновой кислоты, что обуславливает его плохую переносимость.

Побочное действие лекарственных средств

Согласно определению ВОЗ нежелательной считается любая реакция на лекарственное средство, вредная для организма, которая возникает при его использовании в дозах, рекомендуемых для лечения, диагностики или профилактики заболевания.

Синонимами побочного действия (ПД) являются лекарственно-ассоциированные, лекарственно-обусловленные, или ятрогенные, заболевания.

ЛС используют для изменения функций клеток, органов и систем организма, т.е. для достижения фармакологического эффекта.

Фармакологический эффект ЛС, желательный с терапевтической точки зрения (в данной клинической ситуации), называют главным (терапевтическим) эффектом (действием).

Фармакотерапия всегда сопряжена с опасностью развития побочной реакции/побочного действия (ПР/ПД). Побочное действие (побочный эффект) обусловлено фармакологическими свойствами ЛС (например, атония кишечника при назначении атропина сульфата), но нежелательно с терапевтической точки зрения (т.е. в данной клинической ситуации) и наблюдается при применении ЛС в дозах, рекомендованных для медицинского применения. Побочная реакция (ПР) не зависит от фармакологических свойств ЛС (аллергические проявления и т.п.), т.е. она наблюдается в тех случаях, когда не может быть исключена причинно-следственная связь между этой реакцией и применением ЛС. ПР/ПД могут усугублять течение заболевания, приводить к увеличению сроков пребывания в стационаре, а в отдельных случаях способствовать летальному исходу.

Многие лекарственные средства, оказывая полезное терапевтическое действие, могут вызывать нежелательные реакции, в некоторых случаях приводящие к тяжелым осложнениям и даже летальному исходу. Еще Гиппократ и Гален призывали к осторожности при использовании лекарственных препаратов.

Побочные реакции возникают при приеме любых лекарственных препаратов. Их частота при амбулаторном лечении достигает 10-20 %; 0,5-5 % больных нуждаются в госпитализации для лечения осложнений, вызванных ЛС.

Существуют много классификаций побочных реакций, возникающих в результате применения ЛС и осложнений фармакотерапии. Однако ни одна из них не является совершенной.

В представленной ниже классификации выделяют 4 типа побочных эффектов.

Тип А — частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС, которые могут наблюдаться у любого индивидуума (токсичность, связанная с пе-

редозировкой; токсичность, связанная с лекарственными взаимодействиями; второстепенные побочные эффекты, например, седативный эффект антигистаминных ЛС; вторичные побочные эффекты, например, дисбактериоз при использовании антибиотиков).

Тип В — нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей (лекарственная непереносимость, идиосинкразия, гиперчувствительность, псевдоаллергические реакции).

Тип С — реакции, связанные с длительной терапией (лекарственная зависимость).

Тип D — канцерогенные, мутагенные и тератогенные эффекты ЛС.

В основу следующей классификации положен патогенетический принцип.

1). Побочные эффекты, связанные с фармакологическими свойствами лекарственных средств. Данный вид побочных реакций встречается наиболее часто, они возникают при применении препарата в терапевтической дозе. Например, трициклические антидепрессанты не только влияют на ЦНС, но и вызывают сухость во рту и двоение в глазах; изопреналин при применении в качестве бронхолитика вызывает развитие аритмий. При увеличении дозы лекарственных средств риск появления побочных реакций повышается.

2). Токсические осложнения, обусловленные абсолютной или относительной передозировкой лекарственных веществ. Многие препараты в больших дозах вызывают токсические реакции. Так, парентеральное введение больших доз пенициллина (более 200 млн ЕД в сутки), особенно у больных с почечной недостаточностью, может вызвать летаргию, спутанность сознания, эпилептиформные приступы. Это может быть связано с гипонатриемией или с введением большого количества калия, содержащегося в препарате. Передозировка сердечными гликозидами приводит к нарушению ритма сердца (развитие брадикардии, нарушения со стороны ЦНС, ЖКТ и др.).

3). Вторичные эффекты, обусловленные нарушением иммунобиологических свойств организма (ослабление иммунных реакций, дисбактериоз, кандидамикоз). В результате применения антибиотиков или других противомикробных средств изменяется нормальная бактериальная флора организма, которая приводит к суперинфекции, дисбактериозу и/или кандидамикозу.

4). Аллергические (иммунологические) реакции замедленного и немедленного типов. Данный вид ПД относят к побочным реакциям, не связанным с дозой лекарственных веществ. В их основе лежат индивидуальные особенности организма — аллергия или генетически обусловленные нарушения в ферментных системах организма. Особенностью реакций этого вида является то, что их трудно предвидеть. Анафилактические реакции — реакции гиперчувствительности немедленного типа, связанные с продукцией IgE-антител. Цитотоксические и цитолитические реакции связаны с образованием IgG и IgM-антител и реакцией комплемента. Они могут вызываться сульфаниламидами, барбитуратами, производными пирозолона и др. и проявляться гемолитической анемией, гранулоцитопенией, тромбоцитопенией, развитием нефрита, артрита, лимфаденопатии.

5). Идиосинкразия — реакция, связанная с различными дефектами ферментов. Идиосинкразия — генетически обусловленная патологическая реакция на определенный лекарственный препарат. Эта реакция характеризуется резко повышенной чувствительностью больного к соответствующему препарату с необычайно сильным и/или продолжительным эффектом. В основе идиосинкразии лежат реакции, обусловленные наследственными дефектами ферментных систем.

6). Синдром отмены, наблюдающийся после прекращения длительного лечения некоторыми лекарственными препаратами. Синдром отмены возникает при быстрой отмене препарата после длительного назначения (например, при применении глюкокортикоидов, β -адреноблокаторов, клофелина, H_2 -гистаминоблокаторов и др.).

Возможны самые разнообразные клинические проявления побочного действия ЛС. Чаще всего встречаются зуд, лихорадка, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, нейропсихические расстройства (глюкокортикоиды вызывают эйфорию, психозы, амфетамины — дезориентацию, спутанность сознания). Нередко возникают кожные сыпи.

ЛС могут повреждать печень путем непосредственного воздействия самого препарата или чаще его метаболитов (например, четыреххлористый углерод и изониазид) и посредством иммунологических реакций.

Некоторые ЛС могут вызывать альбуминурию, гематурию и даже канальцевый некроз (НПВП в сочетании с фуросемидом).

Под воздействием ЛС могут более тяжело протекать некоторые заболевания, выявляясь латентно текущие патологические процессы.

Иногда ЛС могут вызывать патологические синдромы. Так, резерпин и аминазин могут вызвать паркинсонизм, а глюкокортикоиды — артериальную гипертензию, стероидный диабет.

Зависимость патологических изменений от приема лекарственного препарата может быть установлена, если препарат был назначен незадолго до их появления. Связь становится очевидной, если отмена препарата сопровождается исчезновением побочных реакций, а повторное его назначение приводит к их рецидиву.

В ряде случаев установить лекарственную этиологию патологического процесса нелегко, например, при лекарственном гепатите и нефрите. После отмены препарата симптомы этих заболеваний еще долго сохраняются.

В 1976 году Vere описал склонность ПР на ЛС маскировать первоначальные заболевания и обосновал 5 причин, нераспознавания ПР.

- ПР могут быть настолько необычными и неожиданными, что трудно заподозрить их связь с безвредными ЛС, которые принимают больные.
- Вызываемые ЛС расстройства часто могут имитировать естественные заболевания.
- ПР появляются с длительной отсрочкой.
- Лекарство может вызывать рецидив заболевания или расстройства у чувствительных лиц.
- Клиническая картина заболевания может быть настолько сложной, что вызываемые ЛС реакции проходят незамеченными.

В последние годы были уточнены основные факторы и причины возникновения ПР/ПД ЛС (Д.Р. Лоуренс, Н.П. Беннит, М. Дюкс, 1995).

Факторы, не связанные с действием ЛС:

- * особенности организма больного (возраст, пол, генетические особенности, склонность к аллергическим реакциям, специфика течения заболевания, вредные привычки);
- * внешние относительно больного факторы (врач, который проводит фармакотерапию, экология, условия труда и др.).

Факторы, связанные с ПД препаратов:

- * особенности клинико-фармакологической характеристики ЛС;
- * адекватность выбора препарата;
- * метод применения препарата;
- * взаимодействие ЛС при полипрагмазии.

В настоящее время определены основные пути (рис. 1.2) развития неблагоприятных реакций со стороны ЛС (В.В. Чельцов, 1998; А.П. Викторov и соавт., 2001).

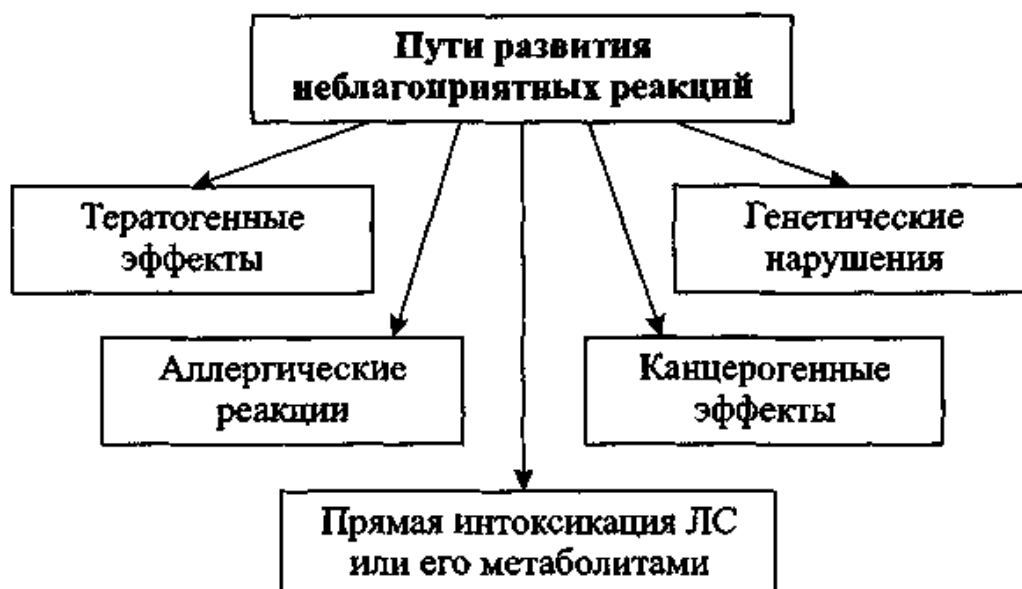


Рис. 1.2. Основные пути развития в организме неблагоприятных реакций на ЛС

В 80-е гг. благодаря усилиям ВОЗ сформирован комплексный взгляд на проблему безопасности препаратов, принятый национальными службами здравоохранения.

5. Роль фармацевта (провизора, клинического провизора) в системе фармакологического надзора различных стран мира

Фармацевты играют важную роль в системе безопасности лекарств, поскольку базовое образование фармацевта основано исключительно на изучении ЛС. В системе фармакологического надзора требуется клиническое суждение о ПД препарата и понимание фармакологических эффектов препарата, чтобы сделать заключение о соотношении эффективность/безопасность.

В настоящее время роль фармацевта в сообщении о ПД препаратов учитывается не везде. В Скандинавских странах, например, фармацевты не уполномочены сообщать о ПД, а в Великобритании им только недавно разрешили делать это независимо от врача. Так, в Нидерландах 40 % сообщений о ПД представляются фармацевтами и, кроме того, довольно существенен их вклад в развитие системы фармакологического надзора.

Роль фармацевта в разных странах различна, но общая задача — это всеобъемлющие знания о лекарствах, которые и определяют сущность профессиональной деятельности провизора. Приготовление ЛС теперь составляет лишь незначительную часть деятельности фармацевта. В последнее время все чаще аспекты безопасности ЛС и основы их клинического применения становятся обязательными в подготовке провизора общего профиля и клинического провизора. Однако фармацевты используют модель фармацевтической опеки не всегда в полной степени, и суждения об их вкладах в этом отношении не всегда благоприятны.

В современных условиях профессиональная деятельность фармацевта позволяет ему выступать в нескольких ролях.

1. Отпуск ЛС. Эта традиционная роль фармацевта составляет основу его деятельности. Большинство практикующих врачей или юристов рассматривают именно эту функцию как единственную роль, отводящуюся фармацевту. Фармацевт отпускает лекарство согласно предписанию врача и, если требуется, предоставляет информацию о препарате пациенту, хотя эта часть его обязанностей зачастую не учитывается.

2. Фармацевт — консультант врача при выборе и назначении препарата. Эту функцию фармацевт, работающий в стационаре, выполняет в большинстве стран мира. Фармацевт признан экспертом по лекарствам и выполняет консультативную роль в фармакотерапии. Он может помогать в разработке схем фармакотерапии и помогать в лечении индивидуальных

пациентов. В США фармацевт, работающий в стационаре выполняет роль координатора в случае выявления ПД и сообщения о нем в органы фармакологического надзора. В законодательстве Нидерландов рассматривается проект о предоставлении фармацевту статуса консультанта фармацевтических компаний.

3. Фармацевт — "заместитель врача". Во многих странах мира существует проблема недостаточного обеспечения врачами, и фармацевты могут быть единственными представителями медицинского персонала. Не только большие затраты, связанные с подготовкой высококвалифицированных врачей являются причиной нехватки врачей, но и большие расходы, которые нужно преодолеть для получения консультации врача играют существенную роль. Подразумевается, что пациенты будут консультироваться в ближайшей аптеке и приобретать препараты по совету фармацевта, без предварительной консультации с врачом.

Существует относительно немного информации о вкладе фармацевтов в сообщения о ПД ЛС. В международном обзоре Griffin обращает внимание, что в 1986 году во многих странах принимали сообщения фармацевтов об ПД ЛС как стандартную практику. В 1989 году Fincham указывал, что "... исключение фармацевтов из этой работы просто не имеет смысла". Roberts в 1994 году отмечал: "... надеемся, что фармацевты в других странах будут допущены к участию в сообщениях о ПД ЛС, процедуре, которая приводит только к улучшению безопасности".

Фармацевты в полном объеме отчетов о ПД, представленных в Нидерландах, играют значительную роль, особенно в сравнении с другими странами мира. Голландские фармацевты хорошо ознакомлены с непосредственной системой сообщений, и они представляют около 40 % отчетов в Фармакологический надзор Нидерландов. Таким образом, участие фармацевтов в этом процессе улучшит качество фармакотерапии в целом, так как выявление ПД и сообщение о них не только повышают число и качество отчетов, но и поощряют врачей к более активной деятельности в профилактике ПД.

Клинические провизоры играют значительную роль в сообщениях о ПД ЛС. Именно при их участии могут быть замечены наиболее серьезные ПД. Это подтверждено соответствующей статистикой: ПД ЛС при госпитализации в США составили 6,7 %, во Франции — 3,2 %, а в Швеции в 1999 г. отмечено самое большое число — 12 %. Очевидно, имеются предпосылки для профилактики и регистрации ПД ЛС в условиях стационара. К этому процессу лучше всего подключить клинического провизора, особенно, если он непосредственно включен в контроль за пациентом.

В США фармацевты вносят наибольший вклад в сообщения о ПД. Здесь большинство отчетов, которые получает FDA, представлены клиническими провизорами.

I. Факторы, влияющие на клиническую эффективность лекарственных средств.

В предыдущей теме мы с вами обсуждали сложную систему взаимоотношений в двухкомпонентной системе лекарство↔организм человека. В этой системе, с одной стороны, лекарство оказывает влияние на организм, что составляет предмет раздела фармакологии — *фармакодинамика*, так и организм воздействует на лекарственное средство. Последний процесс изучает другая отрасль — *фармакокинетика*. Кроме того, на это взаимодействие или на конечный результат его оказывают влияние множество *факторов*. Среди которых ведущими являются — возраст человека, пол, индивидуальная чувствительность, состояние организма в целом и его органов и систем, наличие той или иной патологии и др. Все эти факторы лежат в основе терапевтической неэквивалентности действия лекарств на организм.

В настоящее время этому вопросу в практической и экспериментальной медицине не отводится очень большое внимание. В то же время исследование по изучению причин *терапевтической неэквивалентности лекарств* имеет огромное значение для разработки рациональных схем терапии заболеваний. Конечная цель этих исследований — *повышение терапевтической эффективности лекарств и снижение до возможного минимума вероятности развития их побочного действия*, другими словами повышение безопасности лекарственной терапии.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

В настоящее время все разнообразие фармацевтических факторов, оказывающих влияние на биологическое действие лекарств, чаще всего сводят к следующим 5 группам:

1. *Химическая природа* лекарственного вещества (соль, кислота, основание, количество гетероциклов, эфирные связи, комплексное соединение).
2. *Физическое состояние* лекарственного вещества (форма кристаллов, размеры частиц, наличие или отсутствие электрического заряда на поверхности частиц).
3. *Вспомогательные вещества*, их природа, количество.
4. *Вид лекарственной формы* (жидкие, мягкие, твердые, газообразные) и пути ее введения (через рот, инъекционный, ингаляционный, сублингвальный, ректальный).
5. *Фармацевтическая технология*.

Биосвояемость (биодоступность) – характеристика лекарственной формы, указывающая на *скорость и величину поступления примененной дозы в системное кровообращение*. Зависит не только от физико-химических свойств лекарственной формы и самого препарата, но и в значительной мере от физиологических факторов.

Химическая эквивалентность – соответствие препарата по химическим и физическим свойствам государственному стандарту.

Биологическая эквивалентность означает, что достигаются схожие концентрации лекарства в крови и тканях.

Терапевтическая эквивалентность означает, что достигается одинаковый терапевтический результат в клинических исследованиях.

Исследование биодоступности необходимо для осуществления рациональной фармакотерапии, обеспечения доброкачественности, эффективности и безопасности лекарств, для предсказания терапевтической эффективности лекарств.

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С БИОЛОГИЧЕСКИМ ОБЪЕКТОМ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Наследственные дефекты ферментных систем, выявляемые при применении лекарственных средств

а) Атипичная псевдохолинэстераза.

Этот фермент разрушает эфиры холина и ароматических и алифатических кислот. Он, в частности, *метаболизует деполаризующие миорелаксанты* (дитилин, листепон). У большинства людей этот препарат приводит к *остановке дыхания* на 2-3 минуты. У людей с атипичной псевдохолинэстеразой апноэ продолжается до 2-3 часов.

б) Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Это самый распространенный генетический дефект. Им страдает не менее 200 млн человек. Этот фермент обеспечивает функционирование *тиоловых ферментов*, играющих важную роль в *поддержании нормальной проницаемости мембран эритроцитов*, а также *защитающих от окислительного воздействия различных веществ*, в т.ч. лекарственных. Прием лекарственных средств при недостаточности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы ведет к *массивному гемолизу* вследствие *снижения содержания восстановленного глутатиона*.

Такой дефект впервые был обнаружен у американских негров, впервые применявших *примахин*. Наследственная недостаточность обнаружена у жителей Средиземноморья и Ближнего Востока. Среди популяции СССР – азербайджанцы. Она способна вызывать *гемолитические кризы* с развитием *колтса*, *анемии* (2 млн), *желтухи*. Свойством вызывать такие состояния у людей с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы обладают – *нитрофураны, сульфаниламиды, противомаларийные препараты, фенацетин, аскорбат, аспирин*.

в) Недостаточность ацетилтрансферазы.

Впервые установлена при применении *изониазида и тубазида*, которая проявляется *головной болью, тошнотой, рвотой, тахикардией, полиневропатиями и т.д.*

Метаболизм тубазида осуществляется N-ацетилтрансферазой, которая осуществляет ацетилирование этих препаратов. На этой основе людей делят на быстрых и медленных

ацетиляторов. Так, *быстрыми ацетиляторами* являются люди, живущие в Западной Европе, Индии (50%), Японии (90-95%), *медленные* – в США (45%).

Полиморфизм реакций ацетилирования у людей установлены и в отношении *сульфаниламидов, апрессина, новокаинамида*.

г) Акаталазия.

Каталаза обеспечивает разложение перекисей, образующихся в процессе обмена веществ и метаболизма лекарственных средств ($H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$).

Акаталазия установлена у швейцарцев и японцев, *характеризуется развитием гангренозных изменений слизистых, выпадением зубов, атрофией десен*. Проявляется при применении *антигипертензивного препарата* дебризохина в виде гипотонических кризов и вегетососудистых расстройств.

Атипичные реакции при наследственных заболеваниях, связанных с нарушением обмена.

а) Врожденная метгемоглобинемия.

Метгемоглобин, содержащий Fe^{+++} , обладает прочной связью с O_2 и не пригоден для его транспорта. В норме метгемоглобин в эритроцитах 0,5-3%. *Он восстанавливается метгемоглобинредуктазой*. При дефиците этого фермента развивается *метгемоглобинемия*. Препараты, способствующие метгемоглобинообразованию – *нитроглицерин, сульфаниламиды, антипирин, ПАСК, левомецетин* – вызывают анемию с развитием цианоза.

б) Негемолитические желтухи.

Недостаточность уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы, фермента, обеспечивающего обезвреживание билирубина и многих лекарственных средств. Лекарственные средства *новобиоцин, стрептомицин, левомецетин, прогестерон угнетают уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазу*. При этой патологии противопоказаны *кортизон, хлормецетин*.

ПОЛ.

В эксперименте на животных было показано, что к ряду веществ (*никотин, стрихнин*) мужские особи менее чувствительны, чем женские. Средства, угнетающие ЦНС, такие как *морфин и барбитураты*, могут иногда вызывать состояние возбуждения у женщин. Особое внимание следует обращать при использовании лекарственных средств во время менструации, беременности и лактации.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ПЕРИОД.

В период менструации следует *избегать* применения лекарственных средств, усиливающих кровенаполнение органов малого таза, таких как *сильнодействующие слабительные*, а также препаратов, *стимулирующих миометрий*, например *алоэ*.

БЕРЕМЕННОСТЬ.

При беременности *противопоказаны* лекарственные средства, *стимулирующие миометрий*, такие, как *сильные слабительные, противомаларийные и алкалоиды спорыньи*. Кроме того, многие препараты, проникающие через плацентарный барьер, могут влиять и на развитие плода. Женщины при беременности могут быть *более чувствительными к лекарствам* (*дитилину, производным салициловой кислоты*).

ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ.

Введение лекарств в организм новорожденного с молоком матери может вызвать *медикаментозную интоксикацию* или неспецифические реакции, связанные со способностью ряда препаратов *стимулировать активность микросомальных ферментов в печени* новорожденных, вызывать явления *сенсibilизации*, изменения микрофлоры в кишечнике ребенка (*сульфаниламиды, антибиотики*). **Опасны** для детей при грудном кормлении **следующие препараты**: антикоагулянты (неодикумарин, фенилин), сердечные гликозиды (дигоксин), antibактериальные (левомецетин, тетрациклин, канамицин, бисептол), анаприлин и др.

ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

У больных циррозом печени *барбитураты и аминазин* могут вызывать необычно длительный эффект. **При нарушении функции почек** экскретируемые ими *стрептомицин*

и канамицин могут оказывать токсическое действие. При микседеме морфин действует более длительно, так как скорость окисления его снижается.

Жаропонижающие средства снижают температуру тела только при лихорадке. Действие *сердечных гликозидов* на кровообращение проявляется только на фоне сердечной недостаточности. Гипотензивное действие *ганглиоблокаторов* тем больше, чем выше тонус симпатической иннервации. При гипертиреозе повышается чувствительность миокарда к *адреналину*.

Температурегулирующий и сосудодвигательный центры в условиях патологии более чувствительны к *успокаивающим средствам*, чем в норме. Расслабление гладкой мускулатуры в нормальном тоне под влиянием *никотиновой кислоты* значительно слабее, чем при гипертонусе.

ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ.

Все жизненные процессы в нашем организме – дыхание, кровообращение, деятельность нервных клеток совершается с определенной периодичностью и ритмичностью. Вся наша жизнь вообще представляет постоянную смену покоя и деятельности, в ней царит постоянный ритм, затрагивающий все жизненные явления. *Ритмичность биологических процессов* – неотъемлемое свойство живой материи, изучением которой занимается **хронобиология**. Определенной ритмичности подвергаются и патологические процессы, что составляет предмет **хронопатологии**, изучающую пути и механизмы возникновения отклонений в биоритмах от их нормальных течения и роль этих нарушений в развитии заболеваний, а также **хронотерапии** – лечение заболеваний людей с учетом биоритмов.

Буквально в последние 2 десятилетия начали появляться работы по **хронофармакологии**, науке, изучающей ритмическую изменчивость терапевтической эффективности лекарств.

В настоящее время специалистами признается наличие у человека более 100 физиологических процессов, которым присуща ритмическая изменчивость. По классификации Хельбера (1969) **ритмические процессы** в организме могут быть разделены на 3 группы. К первой относятся **ритмы высокой частоты** с периодом до 30 минут. Это ритмы сердца и дыхания, электрических явлений в мозге, периодические колебания в системах биохимических реакций.

Вторая группа – биоритмы средней частоты с периодом от 30 минут до 6 суток – это ритмы сна и бодрствования, активности и покоя, обмена веществ. В этой группе выделяют следующие виды ритмов – ультрадианные – 1-20 часов, циркадианные – 20-28 часов, инфрадианные – 1-6 суток.

Третья группа – низкочастотные ритмы с периодом от 6 дней до 1 года, к которым относятся в основном эндокринные циклы, включая менструальный. Здесь также различают **5 видов ритмов**: *циркасептанные* (6-8 суток), *циркадисептанные* (12-16 суток), *циркавинтантные* (около 20 суток), *циркатригинтантные* (около 30 суток), *циркааннуальные* (около 1 года).

Периодически изменяющиеся условия внешней среды синхронизирующе влияют на внутренние ритмы организма путем действия **ряда факторов**, наиболее важным из которых является *периодичность света и темноты (фотопериодичность)*, а также соотношение светового и темного промежутка суток. Поэтому *наибольшее значение приобретают циркадные (околосуточные) ритмы человека и животных*. По мере усложнения организма, специализации органов и тканей возрастает потребность в системах, задающих все разнообразие циркатных ритмов, которым подчиняется все, начиная от активности ферментных систем, экскреции гормонов и заканчивается такими проявлениями координированных функций как трудоспособность, эмоциональные проявления, неспецифическая резистентность, особенности внешней нервной деятельности и восприятия.

Главенствующую роль среди координирующих систем играет **гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система**, воспринимающая экзо- и эндогенные раздражители и задающая суточные ритмы физиологических процессов. *Производство глюкокортикоидов и минералокортикоидов* изменяется в течение суток, имея максимум секреции утром и минимум – вечером при общепринятом режиме сна и бодрствования и *регулируется ритми-*

ческим выделением гормонов гипофиза. Суточная вариабельность их секреции определяет ритм метаболических процессов организма. Так, установлено, что, например, энергетический резерв организма колеблется с размахом около 50%. Другими словами к 16 часам вечера, в сравнении с 8 утра, содержание гликогена в ткани печени и мышц ниже на 50%. Эти явления обусловлены суточным колебанием уровня глюкокортикоидов.

Другими исследованиями установлено четкая коррекция между колебаниями в течение суток в моче 17-оксикортикостероидов, калия, натрия, адреналина, норадреналина, форменных элементов крови, клубочковой фильтрации, экскреции воды и других процессов, регулируемых гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой.

Начало современной хронотерапии, несомненно, положило внедрение в практику оригинальной схемы назначения гормональных препаратов надпочечников. Совершенно не случайно, видимо, что первым моментом, когда практическая медицина начинала использовать глюкокортикоиды, столкнулось с необходимостью учитывать суточную ритмичность колебания уровня этих гормонов. В «Методическом письме по применению кортикостероидов при патологии детского возраста» (1971) рекомендуется вводить кортикостероиды через 3-х часовые интервала, начиная с 7-8 часов утра и последний прием должен производиться не позднее 16-17 часов. При этом 2/3 суточной дозы вводят в утренние часы. Такая схема назначения является наиболее физиологичной и сводит к минимуму возможность развития нежелательных побочных реакций, в частности, угнетение адреналовой функции незначительно. Кроме того, в нормальных условиях именно утром происходит наибольшая секреция этих гормонов и особенно высока чувствительность к ним тканевых рецепторов.

Для анализа периодических изменений в действии лекарственных средств и возможного предвидения реакций организма в хронофармакологии выделяется **3 аспекта** временной зависимости:

1. **Хронофармакокинетика** (зависимость фармакокинетических характеристик от суточного ритма);
2. **Хронофармакодинамика** (хронестезия) – чувствительность к веществам в разное время суток;
3. **Хронергия** – ритмические изменения в биосистемных эффектах и отсюда в эффективности лекарств.

Пример хронестезии – доказано существование суточного ритма анальгетического ритма морфина (более активен в начале второй половины дня).

Суточные колебания фармакокинетических параметров и чувствительности к лекарственным средствам лежат в основе временных отличий силы их эффекта – **хронергии**. Учет хронергии позволяет выбрать время приема препаратов, когда их желаемый эффект будет оптимальным, а риск нежелательных явлений – минимальным.

Например, максимум влияния мочегонных препаратов отмечен в первой половине дня (фуросемид). Поэтому целесообразно принимать их в утренние часы. Если же диуретик вводили в 13 часов, это резко увеличивало потерю калия с мочой.

Для большинства антигипертензивных препаратов рационально однократное назначение в 15-17 часов перед обычным для многих больных подъемом АД в 18-20 часов. Так, надежный гипотензивный эффект клофелина (допегита, β -адреноблокаторов) при традиционном (3 раза в сутки) применении развивается лишь на 9-10 сутки, а при указанном подходе – уже на 4 сутки. Если частота осложнений при назначении вещества 3 раза в день достигает 60%, то хронотерапия снижает вероятность появления неблагоприятных последствий до 10%.

Доказана целесообразность нешаблонной хронофармакотерапии аллергических заболеваний. Установлено, что организм здоровых людей в 23 часа в 1,5-2 раза чувствительнее к гистамину, чем в утренние часы. Введение антигистаминных веществ в 7 часов обеспечивает защитный эффект в течение 14-16 часов, тогда как при инъекции в 19 часов они дают более слабый результат (защитный эффект 6-7 часов).

В психиатрической практике галоперидол, вводимый утром или вечером оказывает действие на больных в более короткий срок и при меньших суточных дозах, чем при использовании по обычной схеме.

При химиотерапии опухолевых процессов цитостатики целесообразно использовать в те часы суток, когда большая часть опухолевых клеток находится в фазе митоза и наиболее чувствительна к лекарственному воздействию.

У больных ревматоидным артритом индометацин в пролонгированной лекарственной форме обеспечивает наиболее оптимальный уровень концентрации при приеме в 20 часов, нежели в 16 и 8 часов.

ПИЩА.

1. Связь фармакокинетики лекарств с пищевым режимом.

а) **увеличение рН (щелочность)** желудочного сока уменьшает ионизацию лекарств и способствует всасыванию (алкалоиды, барбитураты, салицилаты). **Снижение рН (кислотность)** желудочного сока до 1,0 вызывает ионизацию оснований (алкалоидов) и прекращает всасывание, разрушает антибиотики (соки).

б) **Во время еды** принимают ферменты ЖКТ. **После еды** - для замедления всасывания - витамины (РР, группы В), для уменьшения раздражающего действия лекарств (салицилаты, пиразолон, дифенин, резерпин).

в) **Состав пищи.** Белки усиливают секрецию желудка; **углеводы** - угнетают секрецию желудочного сока и желчи; **жиры** - угнетают секрецию желудка; **органические кислоты** (лимоны, кефир, соки, квас) - усиливают секрецию желудка, разрушают антибиотики. **Молоко, слизи, гречка, яичный белок** - угнетают секрецию желудочного сока.

г) **Адсорбция лекарств пищевыми продуктами** (белками, слизями) уменьшает всасывание. **Образование нерастворимых соединений** - алкалоиды с танином пищи - скополамин, атропин; кофеина с молоком; препараты кальция с молоком; железо с чаем и кофе; железо с фитином, орехи, пшеница. **Образование невсасывающихся комплексов с белками молока** (железо, кальций, сульфаниламиды, сердечные гликозиды, тетрациклины).

д) **Белковая (мясная) диета способствует индукции ферментов печени** и скорость обезвреживания глюкокортикоидов, барбитуратов, транквилизаторов возрастает, а действие их ослабляется и укорачивается;

е) **Увеличение кислотности мочи** ускоряет выведение оснований и задерживает слабые кислоты. **Подкисляют мочу:** мясо, рыба, яйца, хлеб.

Уменьшение кислотности мочи ускоряет выделение кислотных продуктов и способствует задержке оснований. **Подщелачивают мочу:** молочные продукты, овощи, фрукты.

2. Зависимость фармакодинамики лекарств от пищевого режима.

1) Увеличение токсичности лекарств под влиянием пищевых продуктов.

а) Нарушение дезинтоксикации лекарств.

Продукты, содержащие предшественники биогенных аминов (сыр, бананы, пиво, вино, фисташки) нарушают их дезаминирование ферментом МАО, при сочетании с ингибиторами МАО (ипразидом) могут спровоцировать гипертонический криз.

б) Образование токсических продуктов из лекарств и пищевых веществ.

Мясные консервы, содержащие нитриты и нитраты, нельзя совмещать с пиразолонами, пиперазинами, тетрациклинами, бигуанидами (понижающими аппетит) так как могут образовывать канцерогенные нитрозамины.

2) Уменьшение токсичности под влиянием пищи.

а) Восполнение потери ряда элементов, наблюдающегося под влиянием лекарств.

Калиевая диета (свежая рыба, телятина, бананы, цитрусовые) снижает гипокалиемию и уменьшает токсичность диуретиков, сердечных гликозидов. Витаминные продукты уменьшают побочные реакции на антибиотики и сульфаниламиды.

б) Уменьшение образования токсичных веществ.

Безмясная молочно-растительная пища уменьшает число осложнений со стороны почек при использовании сульфаниламидов. Ограничение продуктов, содержащих серу (яйца) при лечении сульфаниламидами уменьшает побочные реакции.

АЛКОГОЛЬ.

Развитие токсических эффектов при резорбтивном действии алкоголя (явление синергизма):

а) Алкоголь резко потенцирует действие снотворных, успокаивающих, противосудорожных, транквилизаторов, антигистаминных, психостимуляторов - осложнения со стороны ЦНС и интоксикация.

б) Алкоголь, расширяя поверхностные сосуды, способен потенцировать сосудорасширяющее действие нитроглицерина, что может сопровождаться коллапсом.

в) Алкоголь, нарушая свертываемость крови, в сочетании с салицилатами может вызывать кровотечения из ЖКТ.

г) Алкоголь с антидиабетическими препаратами дает тяжелую гипогликемию (потенцирует действие).

КУРЕНИЕ.

Курение влияет на биотрансформацию препаратов. Никотин, бензопирен и их производные повышают или снижают активность ферментов метаболизма. Курение повышает скорость метаболизма фенацетина, пропранолола, теофиллина, коксирона, аминазина и диазепамы.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИИ.

Фармакотерапия в детском возрасте существенно отличается от лечения взрослых не только в количественном отношении. При назначении лекарств детям необходимо учитывать специфические особенности разных периодов развития детского организма. Основными этапами развития организма человека являются:

Пренатальный период - охватывает время от оплодотворения яйцеклетки и до рождения. Его продолжительность 9 месяцев (40 недель). Он включает стадии эмбрионального (до 3 месяца беременности) и плодного (с 3-го по 9-й месяц) развития. Наблюдается наиболее интенсивный рост организма.

Внеутробный период начинается с момента рождения ребенка. Этот период делят условно на 6 периодов:

- новорожденности (неонатальный) - после рождения до 4-х недель;
- грудной период - от 4 недель до 1 года;
- дошкольный период - от 1 года до 3 лет;
- дошкольный период - от 3 до 6-7 лет;
- младший школьный возраст - от 6-7 до 10-12 лет;
- старший школьный или подростковый - от 10-12 до 16-17 лет.

Каждому периоду соответствуют определенные анатомо-физиологические особенности организма и степень приспособленности к условиям окружающей среды. Период новорожденности характеризуется функциональной и морфологической незрелостью. Это период адаптации после внутриутробной жизни протекающий в тесной зависимости от деятельности материнского организма. Центральным органом в процессах биотрансформации ЛС является печень. Опасность возникновения ПД ЛС в период новорожденности обуславливается недостаточным выделением и обезвреживанием токсических веществ почками.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ У ДЕТЕЙ

Преимущественно нежелательные эффекты отмечают у детей первого года жизни. Чаще возникают диспептические явления (тошнота, рвота, понос, боли в животе), нарушается функция мочевыводящих путей (появление белка, цилиндров, эритроцитов в моче, ограничение диуреза), затем ЦНС (головная боль, расстройства сна, повышение или понижение возбудимости), с-с (изменение ритма, сократительной функции миокарда, снижение АД), угнетение дыхания и др.

Осложнения фармакотерапии в педиатрии.

Характер побочного эффекта	ЛС, вызывающие побочные реакции
Нарушение функции печени	Тетрациклины, левомецитин, с/а, метициллин
Нарушение функции почек	Рифампицины, канамицин, мономицин, гентамицин, стрептомицин, бутадион, фтивазид, с/а, борная кислота.
Гемолиз эритроцитов	Нитраты, парацетамол, викасол, с/а.
Тромбоцитопения	Бутадион, дифенин, левомецитин, с/а, хинидин, цитостати-

	ки, рифампицин.
Лейкопения	Цитостатики, с/а, левомецетин, карбамазепин
Нарушение зрения	Индометацин (нарушение цветового восприятия), этамбутол, изониазид (повреждение зрительного нерва), ПС (катаракта, глаукома), аминазин.
Остеопороз	ГК, дифенин, гепарин, альмагель.
Нарушение развития зубов	Тетрациклины
Нарушение слуха	Мономицин, канамицин, гентамицин, стрептомицин.

Учитывая неодинаковую частоту возникновения НЭ от разных ЛС и большую вероятность их появления у новорожденных детей, выделяют три группы лекарств: показанных новорожденным, назначаемых с осторожностью и противопоказанных.

Рекомендации к назначению ЛС новорожденным детям

Показанные новорожденным	Применяемые с осторожностью	Противопоказанные
Ампициллин Пенициллин Оксацillin Олеандомицин Цефалексин Клафоран Нистатин Кофеин Церукал Фенобарбитал Викасол Сибазон Натрия оксibuтират Пирацетам	Атропин Аминазин Дигоксин Строфантин Д-пенициламин Теofilлин Эуфиллин Гентамицин Линкомицин	Борная кислота Тетрациклины Канамицин Мономицин Налидиксовая кислота Новобиоцин Сульфаниламиды Салипилаты Морфин и его группа

Дозирование лекарств детям - одна из труднейших задач педиатрии и фармакотерапии. Особо специфично дозирование новорожденным. При дозировании ЛС новорожденным необходимо пользоваться специальными справочными таблицами. Никаких правил, позволяющих рассчитать дозу вещества для новорожденного исходя из дозы взрослого, не существует.

Скорость резорбции, биотрансформации и экскреции веществ, а также массы органов и объем сред, по которым распределяется ЛС, находится в корреляции с массой тела. Поэтому дозу лекарств в медицинской практике рассчитывают, исходя из массы тела. Поскольку масса тела ребенка зависит от возраста, то более удобно для при расчете дозы базироваться на возраст, который почти всегда известен.

Существуют эмпирические формулы, позволяющие из известной дозы лекарства для взрослого высчитать необходимую дозу для ребенка. Исходя из его массы или возраста:

$$A = \frac{a \cdot v}{20}; \quad A = \frac{a \cdot m}{70}$$

где А - доза для ребенка, в - возраст ребенка в годах, а - доза для взрослого, м - масса ребенка в кг.

Считается, что наиболее адекватно доза для детей рассчитывается на единицу поверхности тела, приблизительное всего - на год жизни ребенка.

$$\text{Доза (дети)} = \text{доза взрослого} \times \frac{\text{КО детей}}{1,73\text{м}^2} \times \text{КО}$$

где КО - поверхность тела ребенка. Поверхность тела:

новорожденный - 0,25 кв. м; 1-3 месяца - 0,28 кв.м;

6 месяцев - 0,35 кв.м.; 1 год - 0,43 кв.м; 3 года - 0,6 м²;

6 лет - 0,8 м²; 7,5 лет - 0,9 м²; 9 лет - 1,0 м²;

10 лет - 1,05 м²; 12,5 лет - 1,2 м²; 14,5 лет - 1,5 м²;

Взрослый-1,73 м².

Выведение ЛС с молоком матери ЛС, противопоказанные кормящим грудью матерям:

1). Цитостатические средства (циклофосфамид, алкилирующие соединения, винкристин и др.) - поражение кроветворной и иммунной систем ребенка.

2). Антитиреоидные препараты (мерказолил, метилтиоурацил) - зоб, снижение функции щитовидной железы, лейкопения, агранулоцитоз.

3). Левомецетин - снижение функции костного мозга, срыгивание, рвота, желтуха, судороги.

4). Изониазид (противотуберкулезное ЛС) - поражение печени.

5). Препараты лития (лития карбонат, лития оксибутират - антидепрессанты) - гипотония мышц, гипотермия, нарушение функции сердца, почек, цианоз.

6). Сибазон (диазепам, седуксен) - сонливость, снижение аппетита и прибавки массы тела.

7). Метронидазол (трихопол) - рвота, анорексия, диарея, угнетение функции костного мозга.

8) Наркотические анальгетики - угнетение дыхания.

9). Фенобарбитал.

ЛС, которые назначаются кормящим матерям с осторожностью.

1). Теофиллин - беспокойство, бессонница, тремор, раздражительность, тахикардия.

2). Резерпин - сонливость, отек слизистой носа, понос.

3). Мочегонные препараты (тиазиды) - тромбоцитопения.

4). Дифенин, фенобарбитал - сонливость, коллапс, изменение крови.

5). ГК - лучше прекратить кормление грудью.

6). Контрацептивы, содержащие эстрогены и прогестерон - тормозят лактацию, гинекомастия у мальчиков.

7). Антигистаминные препараты (дипразин) - сонливость, отказ от груди; можно обычные дозы димедрола, тавегила.

8). Слабительные средства (препараты сенны и фенолфталеин) - кишечные колики, понос.

9). М-холинолитики (группа атропина) - развитие интоксикации.

10). Салицилаты - в дозе более 5 г/с - сыпь у детей, геморрагии, нарушение дыхания, ацидоз.

11). Индометацин - доза более 200 мг/с - судороги у ребенка.

12). Анальгин (запрещен) - в дозе более 1,5 г/с.

13). Препараты брома - сыпь, сонливость или беспокойство.

14). Тетрациклины.

15). С/А - гемолитическая анемия, сыпь.

16). Налидиксовая кислота - гемолитическая анемия.

ЛС, которые можно назначать кормящим грудью матерям. Пенициллины, цефалоспорины, эритромицин, олеандомицин, линкомицин, сальбутамол, фенотерол, тербуталин, орципреналин, дикумарин, гепарин, дигоксин, строфантин, анаприлин, аминазин, амитриптилин, карбамазепин, димедрол, тавегил, магния сульфат внутрь в качестве слабительного, касторовое масло, бисакодил, антациды, вяжущие (содержащие висмут), обволакивающие и адсорбирующие средства.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ГЕРИАТРИИ

Геронтология - область медицины, изучающая биологические механизмы и процессы старения организма человека. Геронтология изучает возрастные особенности приспособления организма к окружающей среде, способы замедления старения и увеличения продолжительности жизни.

Гериатрия - это область клинической медицины, изучающая болезни людей пожилого и старческого возраста, разрабатывающая методы их лечения и профилактики с целью сохранения физического и психического здоровья человека до глубокой старости.

Пожилой возраст - от 60 до 74 лет; старческий - от 75 до 90 лет; долгожители - свыше 90 лет.

У людей пожилого и старческого возраста изменяется реакция организма на ЛС в результате физиологического старения органов и тканей и наличия различных сочетанных заболеваний. Этот факт особенно важен, т.к. около половины потребляемых препаратов приходится именно на людей старших возрастных групп.

Особенности фармакокинетики.

1. Абсорбция ЛС.

С возрастом отмечается прогрессирующая гипокинезия желудка и кишечника. Снижение эвакуаторной функции желудка приводит к более медленному его опорожнению и, соответственно, к более медленному всасыванию в тонком кишечнике. Снижение скорости абсорбции может быть обусловлено так же атрофическими изменениями слизистой оболочки, снижением кровотока в ЖКТ. У пожилых лиц часто (в 50% случаев) отмечается ахлоргидрия; снижение кислотности может обуславливать уменьшение растворимости некоторых ЛС, например, тетрациклинов, что может опосредованно снизить их биодоступность.

2. Распределение.

Снижение скорости распределения большинства ЛС происходит из-за уменьшения скорости кровотока, снижения кровоснабжения различных органов и тканей из-за склерозирования сосудов и снижения величины сердечного выброса. Отмечается также понижение количества и качества альбуминов, что в свою очередь снижает процент связывания препаратов с белками. На характер распределения ЛС могут влиять: накопление жира, снижение мышечной массы, снижение содержания воды в тканях по сравнению с этим показателем у лиц среднего возраста.

3. Метаболизм.

Снижение кровоснабжения печени, ее белковообразовательной и детоксикационной функций обуславливает меньшую активность метаболических реакций у пожилых.

4. Выведение

Выделительная функция почек снижается. Почечный кровоток у больных старше 70 лет в 2 раза ниже, чем у лиц среднего возраста. Снижается канальцевая экскреция. Учитывая неполноценность печеночного метаболизма и снижение выделительной функции почек, начальные дозы ЛС у пожилых следует снижать на 30-50%.

Реакция на ЛС зачастую бывает совершенно непрогнозируемой, что позволяет считать фармакотерапию данной категории больных постоянным врачом экспериментом.

Особое внимание следует уделять самой процедуре приема назначенных ЛС, поскольку больные могут забыть принять очередную дозу препарата, либо принять ее повторно. Крайне затруднено для пожилых больных применение жидких лекарственных форм из-за снижения зрения и тремора рук.

При проведении фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста необходимо учитывать следующее:

1. Далеко не всегда многочисленные жалобы, предъявляемые больными старшего возраста, обусловлены наличием выраженных органических изменений.

2. При лечении пожилых и старых людей недопустима полипрагмазия. Не все имеющиеся одновременно в наличии у пожилых больных хронические заболевания требуют фармакотерапии. Необходим четкий выбор ведущего заболевания.

3. Дозы назначают несколько уменьшенными (на 30-50%), чем у лиц среднего возраста. Главным образом это относится к СГ, седативным, антигипертензивным ЛС. Начальные дозы этих препаратов рекомендуется уменьшать в 2 раза по сравнению с дозами для лиц среднего возраста.

4. Антибиотики и antibактериальные химиопрепараты назначают в обычной дозе по общей схеме.

5. При длительном приеме многих ЛС, в частности, успокаивающих, обезболивающих, снотворных развивается привыкание к ним и возникает необходимость увеличения их доз, что в свою очередь является причиной развития лекарственной интоксикации. Что бы этого избежать, рекомендуется назначать ЛС в больших дозах на короткий курс, часто заменять одни препараты другими, оказывающих аналогичное действие, делать перерывы.

6. Витамины: гериатрик фарматон, геровитал, антиоксиданты, юникап, мультитабс с бета-каротином, ундевит, декамевит.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛС ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

1. Во время беременности под влиянием прогестерона и по некоторым другим причинам происходит значительное замедление перистальтики, удлиняется время эвакуации содержимого желудка и кишечника. Это приводит к изменению биодоступности некоторых лекарств со снижением их эффективности либо повышением риска передозировки.

2. Для беременности физиологично уменьшение кислотности желудочного сока и усиление продукции щелочного основного секрета в тонком кишечнике. Это также может изменять биодоступность препаратов, имеющих слабокислую или слабощелочную реакцию.

3. В организме беременной значительно повышается объем жидкости (к концу беременности избыток воды может достигать 8 л), на 35-40% растет объем циркулирующей крови (максимум наступает в период от 28 до 32 нед.), причем в большей степени за счет объема циркулирующей плазмы — развивается т.н. физиологическая гемодилюция. Результатом этих процессов является увеличение объема распределения лекарств в организме и, естественно, снижение их концентрации в плазме крови.

4. При беременности наступает умеренная гипоальбуминемия, снижается связывающая способность альбумина, уменьшается также концентрация а-гликопротеинов. Все это ведет к росту свободной, не связанной с белками крови части препарата. Соответственно, с одной стороны, повышается (в большинстве случаев) терапевтическая активность лекарства и облегчается его диффузия в ткани, с другой — усиливается метаболизм и ускоряется элиминация.

5. Под влиянием эстрогенов во время беременности повышается индукция ферментов микросомального окисления печени, что ведет к усилению биотрансформации ряда лекарств. Кроме того, многие медикаменты начинают метаболизироваться в плаценте, что также снижает их концентрацию в крови беременной. Следует отметить, что усиление метаболизма в печени отмечается не у всех препаратов. Так, если биотрансформация диазепама во время беременности действительно существенно усиливается, то метаболизм фенитоина замедляется в 2,5 раза.

6. С самых ранних сроков беременности существенно усиливается почечный кровоток и постепенно повышается скорость клубочковой фильтрации (в норме от триместра к триместру снижается концентрация креатинина). Это ведет к ускорению элиминации препаратов с преимущественно почечным путем выведения.

7. Большинство лекарств проникает через плаценту в организм плода, частично метаболизируется в его печени, частично выводится с мочой в околоплодные воды. Таким образом, за счет трансплацентарного перехода также снижается концентрация препарата в крови матери. Важно знать, что определяющим фактором проницаемости плаценты для лекарства является его жирорастворимость (липофильные молекулы значительно лучше проникают через гематоплацентарный барьер), ионизированность (неионизированные, нейтральные соединения диффундируют быстрее, чем полярные), молекулярная масса (<500 Да — легко и быстро проходят через плаценту, 500-1000 Да — значительно труднее, >1000 Да — практически не проникают), степень связывания с альбуминами сыворотки (диффундируют молекулы свободной фракции препарата). Кроме того, плацента более проницаема для лекарств в поздние сроки беременности, в случаях гипертрофии (увеличивается ее диффузионная поверхность) и при ряде патологических состояний (преэклампсия, сахарный диабет, хроническая гипоксия).

Прогнозировать токсичность лекарственных средств у беременных труднее, чем вне беременности.

Надеемся, что изложенное в настоящем разделе поможет врачам и провизорам избежать грубых ошибок, цена которых может оказаться слишком высокой. Перефразируя Антуана де Сент-Экзюпери, нужно всегда помнить о том, что: «Быть врачом — это чувствовать свою ответственность».

Применение антибиотиков при беременности

Противопоказаны (группа I)	Применяются с осторожностью (группа II)	Применение безопасно (группа III)
Тетрациклины, Фторхинолоны, Хлорамфеникол, Трипетоприм, Стрептомицин	Аминокликозиды, Клиндамицин, Кларитромицин, Рифампицин, Ванкомицин	Пенициллины, Цефалоспорины, Эритромицин, Макролиды, Карбапенемы

Фармацевтична опіка — це комплексна програма взаємодії провізора й пацієнта, провізора й лікаря протягом усього періоду лікарської терапії, починаючи від моменту відпуски ліки до повного закінчення його дії. Вона повинна проводитися провізором у тісному співробітництві з іншими професіоналами охорони здоров'я (лікарями, медичними сестрами) і хворими.

Фармацевтична опіка має на увазі прийняття провізором відповідальності перед конкретним пацієнтом за результат лікування лікарськими препаратами.

У світлі вимог Належної аптечної практики (НАП) термін фармацевтична опіка ствердився як назва ідеології практики, що визначає хворого й суспільство як первинних користувачів діяльності фармацевта. Правомірно сказати, що належна аптечна практика є одним з найбільш ефективних шляхів здійснення фармацевтичної опіки.

Фармацевтична опіка має на увазі залучення провізора (фармацевта) разом з лікарем в активну діяльність по забезпеченню здоров'я й запобігання захворюваності населення. На провізора покладає обов'язок забезпечити хворого не тільки якісними ліками й виробами медичного призначення, але й сприяти їхньому раціональному використанню.

Основою для належної фармацевтичної опіки є професійні знання й досвід провізора, норми професійної фармацевтичної етики, відношення провізора до хворого, своїм обов'язків.

Для здійснення фармацевтичної опіки при відпуску безрецептурних препаратів в аптеці провізор повинен виконати ряд обов'язкових дій, передбачених вимогами GPP.

1. Правильно оцінити проблему пацієнта.

Коли пацієнт звертається за рекомендацією або просить відпустити йому не прописаний препарат, провізор повинен одержати інформацію, що дозволяє належним чином оцінити конкретну проблему зі здоров'ям у даного пацієнта. Для цього необхідно обов'язково з'ясувати, у кого виникла проблема (щоб мати можливість оцінити приналежність пацієнта до групи ризику й використовувати ці відомості при подальшому консультуванні), які симптоми, як давно триває нездужання, чи ухвалювалися які-небудь заходи, інші лікарські препарати.

Провізорів необхідно розв'язати, не чи зв'язані симптоми із серйозним розладом здоров'я; у такому випадку хворого слід направити до лікаря, щоб він негайно одержав його рекомендації.

При менш серйозній проблемі зі здоров'ям слід дати пораду, при цьому рекомендувати використання лікарських засобів необхідно тільки у випадку реальної потреби.

2. Забезпечити пацієнта безрецептурним лікарським засобом (засобами).

Провізор повинен максимально використовувати свої професійні знання й досвід при виборі безрецептурних лікарських засобів, враховуючи їх ефективність, безпека, якість і економічну доцільність.

При відпуску безрецептурного препарату забезпечити повну інформацію про дію препарату, способі його застосування (як, коли, у яких дозах), тривалості лікування, можливих побічних ефектах, сполучуваності з іншими ліками і їжею.

3. Забезпечити пацієнтові подальше спостереження. Провізорів слід оцінити ефективність препарату за допомогою пацієнта.

Провізорів слід рекомендувати пацієнтові порадитися з лікарем, якщо симптоми не зникають через певний період.

Алгоритм дій провізора при здійсненні фармацевтичної опіки під час відпустки безрецептурних лікарських препаратів для симптоматичного лікування незначних порушень здоров'я

Відповідно до правил і рекомендаціями GPP для кожного симптому або нездужання, яке можна лікувати самостійно, існує окремо розроблений алгоритм, з яким в обов'язковому порядку повинен бути знаком провізор, що працює в аптеці. У цілому, дії провізора при здійсненні фармацевтичної опіки пацієнтів під час відпустки безрецептурних лікарських препаратів можуть бути представлені у вигляді наступних алгоритмів.

Встановити, для лікування якого саме симптому здобувається лікарський препарат

Визначити на підставі опитування пацієнта, не чи є даний симптом проявом захворювання, що вимагає обов'язкового втручання лікаря

Визначити фармакологічну (фармакотерапевтичну) групу препаратів для лікування даного симптому

Вибрати серед лікарських препаратів певної групи оптимальний препарат для даного хворого

Надати хворому належну інформацію про обраний препарат

Практичні функції провізора, які необхідні для здійснення опіки (методика збору лікарського анамнезу, розробка плану моніторингу побічної дії ЛП, профілактичні заходи щодо можливого прояву побічної дії та інше). Немаловажне значення при виборі препарату для конкретного пацієнта має лікарський анамнез — збір відомостей про попередню медикаментозну терапію. Збір лікарського анамнезу необхідний, тому що в ряді випадків лікарські препарати можуть бути причиною хвороби або викликати симптоми, що симулюють захворювання.

Алгоритм надання провізором належної інформації про лікарський препарат при здійсненні фармацевтичної опіки пацієнтів

Відміна лікарських препаратів може приводити до загострення захворювання. Дані про попереднє приймання ліків можуть допомогти при наступному їхньому виборі для попередження небажаної побічної дії й найбільш ефективного лікування.

Після вибору безрецептурного препарату фармацевтична опіка включає наступні рекомендації й консультації для пацієнта:

- вибір оптимальної лікарської форми й шляхи введення;
- правила використання різноманітних лікарських форм;
- особливості індивідуального дозування;
- особливості взаємодії даного лікарського препарату з іншими лікарськими засобами;
- особливості взаємодії даного лікарського препарату з їжею, алкоголем і нікотинном;
- час доби, оптимальне для приймання даного ліків;
- можливий несприятливий вплив ліків на функції органів і систем людини;
- умови зберігання конкретних ліків.

Для виконання вищевказаного алгоритму здійснення фармацевтичної опіки провізор повинен уміти:

- ініціювати діалог з пацієнтом для одержання достатніх даних про його захворювання;
- ставити ключові запитання для з'ясування стану пацієнта;
- бути підготовленим до розпізнавання специфічних станів, симптомів розповсюджених захворювань;

- протягом короткого часу, задавши 3-4 ключових питання, ухвалити рішення щодо можливості самолікування;
- переконати хворого в необхідності обмеженого строку лікування й консультації лікаря при триваючих несприятливих симптомах;
- переконати хворого при виявленні «загрозливих» симптомів у необхідності відвідування лікаря;
- забезпечувати конфіденційність відомостей про стан пацієнта;
- добре орієнтуватися в номенклатурі ОТС-Препаратів;
- добре знати хімічні, фармацевтичні й фармакологічні властивості ОТС-Препаратів;
- надавати об'єктивну інформацію про ліки й передавати її в доступній для пацієнта формі;
- використовувати додаткові джерела інформації про ліки для задоволення насущних потреб пацієнта;
- допомагати пацієнтам здійснювати відповідальне й адекватне самолікування;
- надавати консультації споживачам для здійснення ними усвідомленої турботи про своє здоров'я.

Для якісної фармацевтичної опіки необхідними є також наступні умови:

- Провізори повинні мати достатню інформацію про схеми лікування й основних препаратів, використовуваних для лікування найпоширеніших захворювань.
- Провізори повинні володіти знаннями по основах внутрішніх хвороб.
- Провізори повинні володіти основами раціонального застосування ліків.
- Провізори повинні володіти правилами проведення консультацій хворим.
- Також необхідний контроль інформації, що надходить до провізора від виробника ліків через їхніх представників і через рекламу.

Практичні функції провізора, які необхідні для здійснення опіки (методика збору лікарського анамнезу, розробка плану моніторингу побічної дії ЛП, профілактичні заходи щодо можливого прояву побічної дії та інше)

При розвитку концепції самолікування й розширенні показань до застосування безрецептурних лікарських препаратів роль провізора в наданні первинної медичної допомоги суттєво зростає. Володіючи належними знаннями в області клінічної фармації, провізор, виходячи з наявності відповідних симптомів, може давати споживачеві правильні ради по застосуванню лікарських препаратів. Він може пояснити, при яких симптомах можна ухвалювати ліки, призначені для самостійного застосування, а при яких симптомах необхідно обов'язково звернутися до лікаря. При легких формах захворювання провізор може дати настільки ж кваліфікована рада, як і лікар.

Оскільки пацієнт приходить в аптеку без діагнозу лікаря, при самолікуванні вихідним моментом є самодіагноз пацієнта. Звідси випливає, що провізор — грамотний консультант пацієнта, що наміряється приступитися до самолікування. Опираючись на свій утвір, досвід і спеціальні знання, з метою захисту пацієнта, він принципово та професійно зобов'язаний перевіряти доцільність дій пацієнта.

Контрольна функція провізора знаходить своє вираження в спілкуванні, коли через консультаційну бесіду він одержує від самого пацієнта надійну інформацію, необхідну для початку самолікування. При цьому провізор ні в якій мірі не є конкурентом лікаря, а навпаки, диференційовано відбирає контингент пацієнтів, що бідують саме в лікарській допомозі.

Крім цього контрольна функція провізора поширюється на:

- профілактику застосування не відповідних до показань ліків;
- вказівки на умови раціонального застосування;
- роз'яснення ризику виникнення небажаних побічних ефектів лікарських засобів;
- обмеження застосування окремих категорій ліків.

Препарати безрецептурного відпуску (ОТС-препарати)

Препарати безрецептурного відпуску (ОТС-препарати — від англ. over the counter) — велика група ліків, які пацієнт може купити для самолікування безпосередньо в аптеці (а деякі ліки й не тільки в аптеці) без рецепта лікаря.

Безрецептурні препарати є невід'ємною складовою частиною й одночасно необхідною умовою успішного розвитку концепції відповідального самолікування.

ОТС-Препарати представлені різними фармакологічними групами: анальгетики-антипіретики, антациди, антигістамінні, противокашльові та ін. Серед ОТС-Препаратів існує достатня кількість ліків, здатних виявити виражену побічну дію, особливо при нераціональному застосуванні.

Перелік препаратів, дозволених для самолікування, може суттєво відрізнятися в різних країнах залежно від існуючих систем охорони здоров'я та соціально-економічних умов. Однак критерії відбору таких препаратів повинні бути загальними й ґрунтуватися на достовірних даних, великій терапевтичній широті й вартості.

Відповідно до положень Директиви Європейського парламенту й Ради ЄС всі препарати доступні для відпуску без рецепта, крім випадків, якщо вони:

- можуть представляти пряму або непряму небезпеку, навіть при правильному застосуванні, але без спостереження лікаря;
- звичайно виписуються лікарем для парентерального застосування;
- застосовуються часто й у більшості випадків неправильно, у зв'язку із чим можуть становити небезпеку для здоров'я людини;
- містять субстанції або інгредієнти, активність або побічні ефекти яких потребують подальшого вивчення.

Остаточне рішення про прирахування лікарського препарату до рецептурного або безрецептурного розряду ухвалюється компетентними органами кожної держави.

Відповідно до наказу охорони здоров'я України лікарські засоби розділені на дві категорії:

- 1) лікарські засоби, що підлягають відпуску по рецепту;
- 2) лікарські засоби, що підлягають відпуску без рецепта.

Критерії, на підставі яких лікарські препарати відносять до категорії рецептурних або безрецептурних

1. Критерій перший. Відпуску по рецепту підлягають лікарські препарати, які можуть представляти пряму або непряму погрозу для здоров'я споживача у випадку їх використання без лікарського контролю навіть при їх правильному застосуванні.

Перш ніж ухвалити рішення, чи застосуємо даний критерій до лікарського препарату, слід урахувати наступні фактори.

1.1. Співвідношення «пряма загроза здоров'ю/безпека»:

а) пряма загроза здоров'ю навіть при правильному застосуванні лікарського препарату (відповідно до інструкції із застосування, призначеної для пацієнтів) може бути пов'язана з його токсичністю, взаємодією з іншими речовинами та побічними реакціями. Безрецептурний лікарський препарат повинен мати наступні властивості:

- низкою загальною токсичністю, не виявляти впливу на репродуктивну функцію, не виявляти генотоксичної або канцерогенної дії;
- низьким ступенем ризику виникнення виражених побічних реакцій типу А* у загальній популяції;
- дуже низьким ступенем ризику виникнення виражених побічних реакцій типу В**;
- відсутністю взаємодії із широко застосовуваними лікарськими препаратами, які можуть привести до виникнення виражених побічних реакцій;

б) оцінюючи можливу загрозу здоров'ю пацієнта, яку може представляти даний препарат, слід ураховувати можливість її запобігання. Наприклад, наявність виражених побічних реакцій типу А припустимо для безрецептурного препарату, якщо відповідну групу ризику можна легко визначити й виключити, навіть не прибігаючи до медичного контролю; в) безпека застосування даного лікарського препарату обов'язково слід порівнювати з такою альтернативних лікарських засобів.

1.2. Співвідношення «непряма загроза здоров'ю/безпека»:

а) прикладом непрямой загрози здоров'ю, навіть при правильному застосуванні лікарського препарату (при застосуванні згідно з інструкцією), може служити ситуація, коли зменшення виразності симптомів може маскувати саме захворювання, у зв'язку з яким пацієнто-

ві необхідні лікарська допомога й спостереження; застосування лікарського препарату може привести до більш пізньої постановки діагнозу, призначенню відповідної терапії, у результаті чого може бути втрачена можливість для більш успішного лікування; попередження по застосуванню лікарського препарату, зазначені в анотації-вкладиші і/або на етикетці, можуть бути необхідними для того, щоб запобігти «маскуванню» симптомів розвитку серйозного захворювання; у подібних попередженнях повинен бути зазначений максимальний строк, після закінчення якого необхідно звернутися до лікаря, якщо симптоми хвороби як і раніше проявляються; уповноваженим органом застосування безрецептурних лікарських препаратів спочатку слід дозволяти тільки для короткочасного лікування, наприклад, у тих випадках, коли існує ймовірність «маскування» симптомів більш серйозного захворювання;

б) непряма загроза існує також у випадку, якщо часте застосування лікарського препарату підвищує ризик розвитку медикаментозної резистентності, особливо серед широких верств населення, настільки, що користь від застосування цього лікарського препарату може бути сумнівна, або ж у випадку, якщо симптоми, для зменшення виразності яких застосовується лікарський препарат, звичайно є проявом ряду захворювань, які пацієнт не може діагностувати самостійно.

1.3. Можливість самостійної оцінки:

а) дуже важливо, щоб пацієнт міг об'єктивно оцінити свій стан або симптоми, при яких показаний безрецептурний лікарський препарат для того, щоб застосовувати його без медичного контролю. Це означає, що споживач повинен уміти виключити стани, для лікування яких безрецептурний лікарський препарат не є підходящим, але подібні з тими, при яких застосування даного препарату показане; слід урахувати наявність відповідних джерел інформації, за допомогою яких споживач зможе розрізнити подібні стани (таких, як друкована продукція, можливість скористатися порадою фармацевта або інших медичних працівників);

б) необхідно, щоб пацієнт міг самостійно правильно оцінити перебіг хвороби, свій стан, тривалість симптомів, їх поновлення й пов'язані із цим наслідки;

в) протипоказання, взаємодія з іншими речовинами, попередження й застереження щодо застосування лікарського препарату повинні бути викладені в доступній для споживача формі.

1.4. Ризик і наслідку неправильного застосування лікарського препарату:

а) велика кількість протипоказань, застережень і попереджень або висока частота застосування населенням лікарських препаратів, взаємодіючих з розглянутим лікарським препаратом, підвищують ризик неправильного застосування даного препарату;

б) дуже важливо, щоб ризик для здоров'я споживачів був незначним, навіть якщо споживач застосовує лікарський препарат не за показниками, використовує його протягом більш тривалого періоду в порівнянні з рекомендованим, перевищує рекомендовану дозу або не враховує застереження й протипоказання. Аналіз наслідків неправильного застосування лікарського препарату є важливої складової при загальній оцінці безпеки лікарського препарату, що повинне бути відбите в інформації, що втримується на впакуванні й/або в анотації-вкладиші.

1.5. Інструкція для пацієнта:

а) спосіб застосування безрецептурного й аналогічного рецептурного лікарських препаратів відрізняється, навіть якщо показання до їхнього застосування однакові або якщо вони застосовуються в одній і тій же терапевтичній області. Слід ухвалювати в увагу небезпека того, що споживач може вважати, що безрецептурний лікарський препарат менш небезпечний у порівнянні з аналогічним рецептурним;

б) інформація, що втримується в анотації-вкладиші й на впакуванні, повинна сприяти безпечному й ефективному застосуванню лікарського препарату; в інструкції слід пояснити, як правильно застосовувати лікарський препарат; відомості, що втримуються в інструкції, повинні бути викладені в доступній формі, щоб пацієнти могли правильно оцінити можливість застосування даного лікарського препарату; обсяг інформації повинен бути достатнім, щоб лікарський препарат можна було застосовувати без контролю з боку лікаря;

в) в інформаційних матеріалах, що супроводжують лікарський препарат, на додаток до контролю з боку фармацевта (якщо це необхідно), повинні втримуватися відомості, що дозволяють запобігти ризику застосування лікарського препарату у випадку, якщо він протипоказаний або небезпечний; протипоказання, взаємодії з іншими речовинами, попередження й застереження слід викладати в доступній для споживача формі й у такому виді, щоб привернути увагу споживача;

г) щоб звести до мінімуму ризик і максимально побільшати користь від застосування лікарського препарату в прикладеній анотації-вкладиші й на впакуванні необхідно вказати, коли не можна застосовувати лікарський препарат, причому ці відомості повинні бути не менш докладними, чому показання до застосування (див. п. 1.4), і привертати увагу пацієнта; інформація повинна відповідати затвердженій короткій характеристиці лікарського препарату.

Споживачеві необхідно знати, як зробити у випадку, якщо лікарський препарат не виявляє бажаного ефекту або викликає побічну реакцію. Тому в анотації-вкладиші й на впакуванні повинні втримуватися рекомендації про те, які дії слід почати, наприклад, проконсультуватися з лікарем або фармацевтом протягом часу, зазначеного в анотації-вкладиші або на впакуванні лікарського препарату.

2. Критерій другий. Відпуску по рецепту лікаря підлягають лікарські препарати, якщо багато споживачів часто використовують їх неправильно, у результаті чого лікарські препарати можуть представляти пряму або непряму загрозу здоров'ю людини.

При розгляді питання, чи застосуємо даний критерій до препарату, слід ураховувати наступні фактори.

2.1. Є дані про неправильне застосування лікарського препарату.

Наявність даних про неправильне застосування безрецептурного лікарського препарату (наприклад, використання для посилення дії алкоголю) є підставою для обмеження застосування даного лікарського препарату або зміни категорії його відпуску на рецептурну. У цьому випадку лікарський препарат не може бути класифікований як безрецептурний.

3. Критерій третій. Відпуску по рецепту лікаря підлягають лікарські препарати, якщо до їхнього складу входять субстанції, дія й/або побічні ефекти яких вимагають подальшого вивчення.

При розгляді питання, чи застосуємо даний критерій до препарату, слід ураховувати наступні фактори.

3.1. Торговельна ліцензія на лікарський препарат видана нещодавно /досвід застосування лікарського препарату невеликий:

а) подальше вивчення властивостей лікарського препарату може знадобитися в тих випадках, коли торговельна ліцензія на нього видана нещодавно або досвід застосування невеликий, наприклад, у зв'язку з невеликим обсягом реалізації; слід ураховувати й досвід використання лікарського препарату в інших державах ЄС і інших країнах, де зібрана достатня кількість даних про його постліцензійному (постреєстраційному) застосуванні";

б) незважаючи на наявні й обнадійливі результати клінічних досліджень, дуже важливий досвід широкого застосування лікарського препарату після видачі торговельної ліцензії, що дозволяє одержати докази його безпечного застосування в тих групах хворих, які звичайно не беруть участь у клінічних випробуваннях.

3.2. Інша сила дії лікарського засобу, доза, шлях введення, показання, вікові групи, інша комбінація субстанцій:

а) проведення додаткових досліджень необхідно, якщо подана заявка на відпустку без рецепта лікарського препарату з іншою силою дії, з іншим шляхом введення, застосовуваного в іншій дозі, в іншій віковій групі або по новому показанню, особливо по показанню, раніше не затверджене для безрецептурного лікарського препарату; при використанні лікарського препарату в більш низькій дозі або з меншою силою дії не завжди необхідне проведення досліджень, однак слід підтвердити, що зниження дози не впливає на ефективність цього препарату;

б) незважаючи на те, що характеристики безпеки лікарського препарату, що відпускається по рецепту, мають велике значення, необхідна повторна оцінка співвідношення ри-

зиск/користь, однак проведення такої оцінки може бути утруднене у зв'язку з відсутністю досвіду широкого застосування лікарського препарату в новій дозі й за новими показаннями, проте, можна екстраполювати дані по безпеці вже існуючого рецептурного лікарського препарату; метод доцільно використовувати у випадку, якщо зареєстрована незначна кількість побічних реакцій і/або якщо пропонувані дози для безрецептурного лікарського препарату нижче, чим його рецептурного аналога, категорія пацієнтів, які будуть використовувати цей безрецептурний препарат, є підгрупою в групі осіб, що застосовують аналогічний рецептурний лікарський препарат;

в) лікарський препарат, що містить комбінацію двох активних речовин, кожне з яких входить до складу безрецептурних лікарських препаратів, не можна автоматично відносити до категорії препаратів, що відпускаються без рецепта; оцінка комбінованого препарату проводиться відповідно до «Посібника з лікарських препаратів з фіксованою комбінацією активних речовин».

4. Критерій четвертий. Відпуску по рецепту підлягають лікарські препарати, які лікар звичайно призначає для парентерального застосування (наприклад, внутрішньовенно).

При розгляді питання, чи застосуємо даний критерій до препарату, слід урахувати наступний фактор:

лікарські препарати, призначені для парентерального застосування, звичайно відносяться до категорії, що відпускаються по рецепту, оскільки існують додатковий ризик і складність, пов'язані зі шляхом введення лікарського препарату.

5. Інші критерії. Лікарський препарат, що відповідає критеріям, на підставі яких його слід віднести до рецептурних, може бути класифікований як безрецептурний, якщо максимальна разова доза, максимальна добова доза, сила дії, лікарська форма, певні види пакування та інші умови застосування лікарського препарату дозволяють віднести його до категорії лікарських препаратів, що відпускаються без рецепта.

5.1. Розмір і форма пакування лікарського препарату:

а) розмір упакування лікарського препарату повинен відповідати передбачуваній тривалості лікування; обмеження відпустки лікарського препарату за рахунок невеликого розміру упакування може перешкодити неправильному використанню лікарського препарату, особливо його передозуванню, і сприяти своєчасному обігу пацієнта до лікаря;

б) конструкція упакування (контейнера) безрецептурних лікарських препаратів повинна виключати ймовірність доступу до них дітей.

5.2. Максимальна разова доза, максимальна добова доза.

Максимальна разова доза або максимальна добова доза обмежено з метою захистити здоров'я споживача незалежно від того, правильно або неправильно він ухвалює лікарський препарат. Однак необхідно обґрунтувати, що зниження дози лікарського препарату не впливає на його ефективність.

Однак поки ще врегульовані далеко не всі питання 1, про єдині критерії для включення препаратів у категорію ОТС і механізми такого включення, не здійснюються на практиці чіткі правила продажу рецептурних препаратів (за винятком сильнодіючих і наркотичних препаратів).

Зараз в Україні препарати, дозволені до відпуску без рецепта, становлять від 20% до 30% усіх зареєстрованих ліків.

У деяких випадках окремі інгредієнти можуть бути ліцензовані і як рецептурні, і як безрецептурні. У цьому випадку головним є саме захворювання й дія препарату на пацієнта. Наприклад, у Великобританії ібупрофен для лікування ревматоїдного артрити ліцензується як рецептурний препарат, а в складі комплексних препаратів для лікування м'язового болю може ліцензуватися як безрецептурний.

ОТС-препарати є засобами симптоматичного лікування, оскільки не впливають на причину й механізм розвитку хвороби. Усі вони розраховані на прийом до короткого проміжку часу й не призначені для тривалого лікування. Безрецептурні препарати використовуються, для лікування неважких станів, що легко піддаються медикаментозній корекції, та не вимагають втручання лікаря. Основна мета їх застосування:

➤ швидко й ефективно полегшувати симптоми захворювань, які не вимагають медичної консультації;

➤ в умовах фінансових і кадрових труднощів у державному секторі охорони здоров'я дати можливість пацієнтові самостійно полегшувати незначні симптоми при поганому самопочутті, що приведе до зменшення навантаження на медичні служби;

➤ підвищувати доступність лікувальної допомоги населенню, яке проживає у віддалених регіонах, де одержання кваліфікованих медичних консультацій утруднене.

Аналіз досліджень, присвячених самолікуванню, дозволяє виділити більш 10 розповсюджених станів, які лікуються за допомогою безрецептурних препаратів. Це головний біль, застуда (кашель, риніт, болі в горлі, лихоманка), розладу з боку шлунково-кишкового тракту (печія, запори або діарея), розладу з боку центральної нервової системи (підвищена тривожність, емоційна лабільність, безсоння, підвищене стомлюваність), вугровий висип, м'язові й суглобні болі, порізи та садни.

Брендові та генеричні препарати.

Поняття про генеричну і терапевтичну заміну. Компетентність провізора при виборі безрецептурного ЛП для відповідального самолікування та при здійсненні заміни безрецептурних ЛП.

У щоденній практиці при виборі оптимального лікарського препарату для хворого провізор повинен урахувати не тільки фармакологічні властивості ліків, але і його вартість. Для розв'язку цього питання провізор повинен мати чітку уяву про характерні риси оригінальних (брендових) та генеричних препаратів.

Оригінальний (інноваційний) лікарський препарат (лат. *originalis* — первинний, початковий, тобто, справжній, автентичний) — уперше введений на фармацевтичний ринок лікарський препарат, що містить новий синтезований або отриманий іншим способом активний інгредієнт, що пройшов повний цикл доклінічних та клінічних досліджень, дозволений до медичного використання й захищений патентом на певний строк.

До закінчення терміну дії патенту ніяка інша фармацевтична компанія не має права синтезувати та використовувати цю активну речовину в комерційних і некомерційних цілях. Дуже часто поняття «оригінальний лікарський препарат» ототожнюють із поняттям «лікарський препарат - бренд».

З поняттям «оригінальний лікарський препарат» не слід плутати поняття «оригінальне (торговельне) назва лікарського препарату», яке являє собою патентована назва, зареєстроване з метою захисту права його виняткового використання тільки компанією, що володіє торговельною маркою або патентом на цю назву (а не на активну речовину). За назвою можна ідентифікувати певний лікарський препарат або лікарську форму, яку реалізує його виробник.

На відміну від патенту на активну речовину, власність на який обмежена часом, власність на оригінальне (торговельна) назва зберігається й після закінчення терміну дії патенту на активну речовину. Відповідно до законодавчих положень багатьох країн, виробникам дозволяється зберігати торговельну марку при заміні допоміжних речовин в однокомпонентних лікарських препаратах і навіть активних речовин у комбінованих лікарських препаратах.

Бренд — специфічне ім'я, символ, дизайн або комбінація з певних складових, які використовуються для виділення конкретного продукту продавця. Бренд є відбиттям індивідуальності. Лікарський препарат (як оригінальний, так і по суті аналогічний) можна вважати брендом, якщо він має візуальний знак або брендову марку, і була проведена робота зі зміцнення довіри до нього, надійності або його ексклюзивності, доповнення кошовних властивостей препарату (зручність приймання, дозування, різноманітність лікарських форм, швидкість настання ефекту, тривалість дії, можливість приймання різними групами хворих — дітьми, людьми похилого віку й ін.).

Брендові препарати — це найбільш вивчені лікарські засоби, тому що фірма — творець бренда повинна провести цілий ряд досліджень при створенні нового препарату, а надалі зацікавлена в зборі як можна більш повної інформації про його застосування в

різних категорій пацієнтів для вдосконалювання свого «дітища». Нові оригінальні лікарські засоби, як правило, є брендами. Вартість цих препаратів висока.

Генеричний лікарський препарат, або препарат - генерик — це лікарський препарат, термін дії патентного захисту на активну речовину якого закінчився, і він (вірніше активна речовина), таким чином, не є виключною власністю фармацевтичної компанії, яка його розробила або володіла першою ліцензією на його реалізацію. Генеричний лікарський препарат може бути під оригінальною (брендовою) або під загальноприйнятою назвою. Загальноприйнята, або міжнародна непатентована назва, на відміну від оригінального (торговельного) назви, може використовувати будь-який виробник після витікання терміну дії патенту на активну речовину. В США загальноприйняті назви втримуються в «Переліку прийнятих назв лікарських препаратів у США» (USAN). Однак слід звернути увагу на те, що перелік генеричних назв може відрізнятися від переліку міжнародних непатентованих назв лікарських препаратів.

В останні роки генеричним препаратам приділяється все більша увага з боку як провізорів, так і лікарів. Інтерес у першу чергу викликаний прагненням урядів усіх промислово розвинених країн знижувати швидко зростаючі витрати на охорону здоров'я, зберігаючи при цьому високий рівень якості лікування.

Однією з переваг широкого використання генеричних препаратів, що дозволяє одержувати негайну економічну вигоду, — можливість забезпечення широких верств населення ліками, рівноцінними по ефективності лікування оригінальним, але із суттєво більш низькою вартістю. Застосування генериків дозволяє також направити зекономлені засоби на фінансування інших насущних потреб охорони здоров'я. Крім того, наявність на ринку конкурентоспроможних генеричних препаратів спонукує фармацевтичні компанії підвищувати якість своїх лікарських препаратів, стимулює пошук нових, більш ефективних лікарських засобів.

Препарат-генерик містить активну лікарську речовину, ідентичну відповідному до активної речовини оригінального препарату, але допоміжні речовини (барвники, смакові добавки й ін.), форма таблеток, технологія виробництва препаратів-генериків можуть відрізнятися від оригінальних.

Генеричний лікарський препарат повинен відповідати наступним вимогам:

- містити та ж активна речовина в тій же дозі й лікарській формі, що й оригінальний лікарський препарат;
- бути ідентичним оригінальному лікарському препарату по силі дії;
- мати ті ж показання до застосування, що оригінальний лікарський препарат;
- бути біоеквівалентним оригінальному препарату.

Якщо препарати нееквівалентні в біологічному змісті через різну технологію виготовлення й/або наявності неоднакових допоміжних інгредієнтів і наповнювачів, то можлива відмінність (нееквівалентність) їх лікувального ефекту. Тому при порівнянні препаратів різних фірм основними у фармакологічній характеристиці є поняття біоеквівалентності, фармацевтичної еквівалентності та альтернативності, терапевтичної еквівалентності.

Фармацевтично еквівалентні лікарські препарати — препарати в однаковій лікарській формі, які містять ті самі активні субстанції в однаковій кількості, що відповідають вимогам тих самих або подібних стандартів.

У США фармацевтично еквівалентними вважаються лікарські препарати, які містять однакові активні інгредієнти в однаковій лікарській формі, призначені для одного способу введення і є ідентичними по силі дії або концентрації активних речовин.

Фармацевтично альтернативні лікарські препарати — препарати, які містять однакову лікарську речовину, але відрізняються за хімічною формою цієї речовини (є різними солями, ефірами або комплексами цих речовин), лікарською формою або силою дії.

Два лікарські препарати вважаються біоеквівалентними, якщо вони фармацевтично еквівалентні містять ту ж кількість діючої речовини (діючих речовин), у тих же лікарських формах, що відповідають вимогам тих же або порівнянних стандартів, або фармацевтично альтернативними (містять той же активний компонент, але відрізняються хімічною

формою цього компонента (сіль, ефір і т.д.) або лікарською формою, або силою дії) і якщо їх біодоступності після введення в одній і тій же молярній дозі порівнянні настільки, що ефекти цих препаратів по ефективності й безпеці будуть по суті однаковими.

Біоеквівалентність означає, що біоеквівалентними оригіналу препарати-генерики забезпечують однаковий фармакодинамічний ефект, однакову ефективність та безпеку фармакотерапії.

Дослідження біоеквівалентності необхідно для підтвердження якості препаратів-генериків і їх відповідності оригінальному препарату.

Терапевтично еквівалентні лікарські препарати — препарати, які містять однакову активну субстанцію або лікарську речовину й, за результатами клінічних досліджень, мають однакову ефективність і безпекою.

При визначенні терапевтичної еквівалентності досліджуваний препарат рівняється із препаратом, чия ефективність і безпека вже встановлені й загально визнані.

Терапевтично еквівалентними лікарські препарати можуть уважатися тільки в тому випадку, якщо вони фармацевтично еквівалентні. У такому випадку можна чекати, що вони будуть мати однаковий клінічний ефект і однакову безпеку при їхнім призначенні пацієнтам.

З поняттям біоеквівалентності тісно зв'язане поняття біодоступності.

Біодоступність - частина препарату, що попадає в системний кровоток при позасудинному шляху введення.

При внутрішньосудинному введенні лікарська речовина повністю попадає в кровоносне русло і його біодоступність дорівнює 100%. При інших шляхах введення (навіть при внутрішньом'язовому та підшкірному) біодоступність майже ніколи не досягає 100%, тому що ліки повинні пройти через ряд біологічних мембран кліток (слизоватої оболонки шлунка, печінки, м'язів і т.д.), і тільки частина його попадає в системний кровоток. Дія препарату багато в чому залежить від того, наскільки велика ця частина.

Фактори, що впливають на біодоступність:

- шлях введення препарату;
- індивідуальні особливості організму хворого;
- стан шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, печінки, нирок;
- біофармацевтичні фактори (лікарська форма, склад допоміжних речовин, особливості технології виробництва препарату).

Препарати, що містять ті самі лікарські речовини, але, що випускаються різними фармацевтичними фірмами, можуть суттєво різнитися по біодоступності. Відмінності в біодоступності приводять до відмінностей у терапевтичній ефективності й різній частоті й виразності побічних ефектів.

Оскільки відповідальність за постановку діагнозу й лікування пацієнта, включаючи призначення відповідних ліків, несуть лікарі, вибір препарату, що ставиться до категорії рецептурних, — прерогатива тільки лікаря. Національні медичні асоціації більшості країн проводять активну роботу, спрямовану на строге дотримання правил заміни лікарських препаратів.

Генерична заміна — відпустка ліки, комерційна назва якого відрізняється від виписаного лікарем, а хімічний склад і дозування діючої речовини ідентичні.

Існують три основні системи проведення генеричної заміни.

Система тотальної генеричної заміни — по кожному рецепту, виписаному на оригінальний лікарський препарат (який може бути замінений генериком), відпускають генеричний лікарський препарат. При використанні тотальної генеричної заміни може виникнути ряд проблем, сутність яких зводиться до проблеми відповідальності при виникненні побічних ефектів, пов'язаних із заміною оригінального препарату генериком. Особливо часто небажані ефекти, загострення захворювання можуть виникнути при заміні оригінального препарату генериком з таких клініко-фармакологічних груп, як протиепілептичні засоби, β -адреноблокатори, протисудомні препарати, антагоністи кальцію. Повна обов'язкова генерична заміна може викликати безліч проблем у відносинах усіх зацікавлених

осіб, у тому числі завдати істотної шкоди системі охорони здоров'я. Тому повна обов'язкова генерична заміна не одержала широкого поширення.

Система заборонних позначок у рецепті — лікар повинен зробити позначку в рецепті, якщо він заперечує проти заміни будь-якого зазначеного їм у рецепті лікарського препарату. У цьому випадку замінити препарат можна при відсутності позначки, але лікареві надається можливість перешкодити заміні.

Система розв'язних позначок у рецепті — лікар повинен зробити спеціальну позначку, якщо він не заперечує проти заміни зазначеного в рецепті лікарського препарату. У цьому випадку заміна іншим препаратом не обов'язкова, а лікареві надається можливість вирішувати, чи припустима така заміна.

Терапевтична заміна — заміна ліків, виписаного лікарем, на інше, відмінне по хімічному складу. При цьому замінені ліки хоч і належить до того ж фармакологічному й/або фармакотерапевтичного класу, однак по хімічному складу відрізняється від прописаного, а тому може викликати в пацієнта інший ефект. Прикладом терапевтичної заміни може служити заміна антагоніста H₂-рецепторів антацидним препаратом при лікуванні хворих з виразкою шлунка. Однак терапевтична заміна розглядається як порушення взаємин лікаря й хворого. Тому повна терапевтична заміна заборонена у всіх країнах.

Відношення до генеричної заміни неоднаково в різних країнах, що пов'язане з відмінностями в організації систем охорони здоров'я й відмінностями в традиціях надання медичної допомоги. У США й Канаді фармацевтові дозволено проводити генеричну заміну, якщо лікар її не заборонив, що повинне бути зазначене в рецептурному бланку. У Великобританії проведення генеричної заміни фармацевтом заборонене. Генерична заміна дозволена тільки в госпіталях. У Німеччині лікареві необхідно відзначити в рецепті, що він згодний на заміну препарату або ж відразу виписувати рецепт із вказівкою генеричної назви. У Франції лікарям загрожують штрафні санкції, якщо вони перевищують припустимий рівень витрат на, що виписуються пацієнтам рецепти, а величину надбавки до гонорару розраховують на підставі економії витрат при виписуванні рецептів. Незважаючи на це, ринок генериків у Франції ще недостатньо розвинений.

Перед призначенням препарату лікар зобов'язано здійснити вибір ліків, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта, а, також беручи до уваги ціни подібних препаратів, щоб найкращим способом задовольнити потреби конкретного пацієнта. Вибір оптимального препарату значно полегшує при консультативній допомозі фахівця-провізора. Після вибору препарату здійснити генеричну заміну не можна без дозволу пацієнта і його лікаря. Здійснювати терапевтичну заміну можна, тільки погодивши її з лікарем. Санкціонуючи таку заміну, лікар повинен мати чітку виставу про особливості фармакодинаміки й фармакокінетики препаратів-аналогів, особливостях лікарської форми, режимах дозування.

При відпуску безрецептурних препаратів у рамках самолікування вибір ліки здійснюється хворим за допомогою провізора, і провізор сам може ухвалювати розв'язок про генеричної заміни того або іншого безрецептурного препарату.

Таким чином, розвиток концепції відповідального самолікування, постійне розширення номенклатури безрецептурних препаратів створюють умови, коли все більше число пацієнтів звертається в аптеку, минаючи лікаря. Провізор стає кваліфікованим співрозмовником споживача-пацієнта.

У цій ситуації перед провізором коштує завдання забезпечення належної якості фармацевтичної опіки кожного хворого.

Фармацевтична опіка як відповідальність провізора за ефективність терапії ЛП перед конкретним відвідувачем аптеки/пацієнтом.

Фармацевтична опіка — відповідальне надання медикаментозної терапії з метою досягнення певного результату, який поліпшить якість життя пацієнта. Таким результатом може бути:

- лікування захворювання;
- усунення або зменшення проявів симптомів;
- зупинка або гальмування процесу захворювання;

➤ профілактика захворювання або симптомів.

Фармацевтична опіка включає процес взаємодії провізора з пацієнтом і фахівцями системи охорони здоров'я в плануванні, здійсненні й моніторингу терапевтичного плану, який повинен забезпечити певний терапевтичний результат для пацієнта. Цей процес має 3 основні функції:

1) визначення потенційних і актуальних проблем, пов'язаних із застосуванням ліків;

2) вирішення актуальних проблем, пов'язаних із застосуванням ліків;

3) запобігання потенційних проблем, пов'язаних із застосуванням ліків.

Фармацевтична опіка є необхідним елементом охорони здоров'я й повинна бути інтегрована з іншими елементами. Фармацевтична опіка проводиться, проте, з метою прямої вигоди для пацієнта й провізор несе пряму відповідальність перед пацієнтом за якість її надання. Основною взаємодією у фармацевтичній опіці є взаємовигідний обмін, у процесі якого пацієнт передає повноваження, а провізор ухвалює відповідальність від пацієнта. Ці основні цілі, процеси й взаємини фармацевтичної опіки існують незалежно від існуючих умов фармацевтичної практики й професійних передумов.

З метою поширення зазначеної концепції фармацевтичної опіки й оцінки якості її надання в країнах Європи Комітетом експертів по стандартах якості й безпеки фармацевтичної практики й фармацевтичної опіки (CDP-PH/PC), під координацією Європейського Директорату по якості ліків і охорони здоров'я (EDQM) (Рада Європи) в 2009 році розроблена робоча програма по оцінці якості фармацевтичної опіки й використанню ліків у Європі і їх впливу на якість життя пацієнтів. Ціль розробленої програми — підтримка законодавчої системи охорони здоров'я й поліпшення професійних стандартів для провізорів і фармацевтів, залучених у надання фармацевтичної допомоги. Беручи до уваги різний ступінь поширеності концепції фармацевтичної опіки в країнах колишнього Радянського блоку, а так само їхні геополітичні й соціальні відмінності із країнами ЄС, в 2009 році в рамках проекту була створена окрема робоча група «Специфічні регіони Європи», у яку ввійшли експерти з України, Молдови, Грузії, Албанії, Латвії.

Бачення Радою Європи концепції фармацевтичної опіки знайшло своє відбиття в ряді нормативних документів і має на увазі безперервне вдосконалення чисте технічних фармацевтичних послуг (таких, як відпустка рецептурних і ОТС-Препаратів, діагностичні послуги — вимір артеріального тиску, рівня глюкози в крові в аптеці і т.д.). Удосконалення включає консультування пацієнтів, навчання пацієнтів, документування взаємодії (наприклад, розв'язків, пов'язаних із застосуванням ліків), відстеження розв'язків, пов'язаних із застосуванням ліків (припинення, продовження або модифікація приймання препарату), міжпрофесійне співробітництво, залучення пацієнтів у процес лікування з урахуванням бажаного якості життя, потреб і очікувань пацієнта. Ця концепція спрощує процес розуміння й впровадження філософії фармацевтичної опіки на практиці.

Щоб впоратися з поставленими завданнями по якісному забезпеченню фармацевтичної опіки фармацевтові необхідно поєднувати у своїй професійній діяльності цілий ряд функцій. Концепція «фармацевт семи зірок» (seven-star pharmacist), запропонована ВООЗ і схвалена МФФ в 2000 р. у рамках її програмного документа по Належній практиці фармацевтичного утвору (Good Pharmacy Education Practice), виділяє 7 основних функціональних обов'язків фармацевта:

➤ надає допомогу (caregiver) — послуги фармацевтів полягають у наданні допомоги найвищої якості;

➤ ухвалює рішення (decision-maker) — проводить оцінку й синтез даних і інформації з метою прийняття розв'язків по найбільш прийнятному способу дій;

➤ контактна особи, комунікатор (communicator) — є сполучною ланкою між пацієнтом і лікарем, а також джерелом інформації для суспільства з питань здоров'я й лікам;

➤ керуючий (manager) — ефективно розпоряджається ресурсами (людськими, матеріальними або фінансовими), відповідає за поширення інформації про ліки й інших продуктах для медичного застосування, а також за забезпечення їх якості;

- учитель, наставник (teacher) — зобов'язано допомагати в навчанні й підготовці майбутніх поколінь своїх колег;
 - вічний учень (life-long-learner) — безупинно навчається, починаючи з етапу базового утвору й продовжуючи протягом усієї професійної кар'єри;
 - лідер (leader) — у рамках міждисциплінарного (або командного) надання медичної допомоги, або у випадках нестачі й відсутності фахівців інших медичних напрямків зобов'язано перекласти на себе лідерську місію по забезпеченню благополуччя пацієнта й суспільства. Лідерство припускає також співчуття й доброзичливість, а також здатність до прийняття розв'язків, спілкуванню й ефективному управлінню;
- додаткова функція дослідник (researcher) — повинен уміти ефективно користуватися доказовою базою й може зробити власний внесок у доказову базу з метою поліпшення лікування пацієнтів і одержуваних терапевтичних результатів. Як дослідник може поліпшувати забезпечення достовірною інформацією про ліки як суспільство в цілому, так і інших медичних працівників, зокрема.

II. САМОСТІЙНА РОБОТА.

1. Заповнити таблицю “Методи дослідження хворого”.

Методи обстеження хворого	Визначення поняття	Значення для проведення ефективної та безпечної фармакотерапії
Фізикальні:		
- огляд		
- пальпація		
- перкусія		
- аускультация		
Лабораторні:		
- загальний аналіз крові		
- загальний аналіз сечі		
Біохімічні:		
- коагулограма		
- «ревмопроби»		
- ліпідограма		
- «печінкові» проби		
Інструментальні:		
- антропометрія		
- термометрія		
- рентгенологічні		
- ендоскопічні		

- біопсія та цитологічне дослідження		
- ультразвукові методи		

2. Дайте визначення поняттям:

“хімічна назва”, _____

“міжнародна непатентована назва” _____

“фірмове (торговельне) назва” _____

Приведіть конкретні приклади назв лікарських препаратів (не менш 6-8) різних фармакологічних груп у вигляді таблиці:

Фармакологічна група	Хімічна назва	Міжнародна непатентована назва	Фірмові (торговельні) назви
Приклад: бета-адреноблокатори	ізопропіламіно-3-(нафтоксі)- 2-пропанола гідрохлорид	Пропранолол	Анаприлин, Обзидан Індерал

3. Дайте визначення біофармації, а також характеристику факторам, що виявляють вплив на біологічну дію ліків.

Групи факторів, що виявляють вплив на біологічну дію ліків	Коротка характеристика	Приклади
1.Хімічна природа лікарської речовини.		
2.Фізичний стан лікарської речовини.		
3.Допоміжні речовини.		
4.Вид лікарської форми й шляхи її введення.		
5.Фармацевтична технологія		

4. Дайте визначення поняттям “фармакологія”, “фармакотерапія”, “клінічна фармакологія”, “клінічна фармація”.

Назва дисципліни	Визначення	Предмет вивчення	Завдання вивчення
Фармакологія			
Фармакотерапія			
Клінічна фармакологія			
Клінічна фармація			

1. Дайте визначення термінам і вкажіть препарати, що визначають явища, які можуть спостерігатись при повторному введенні та комбінованому застосуванні. Відповіді представити у вигляді таблиці:

Терміни	Визначення	Препарати
Звикання		
Тахіфілаксія		
Лікарська залежність		
Кумуляція		
Синергізм		
Антагонізм		
Ідіосинкразія		
Канцерогенна дія		

2. Заповнити таблицю «Принципи дозування залежно від виду фармакотерапії»:

Види терапії	Принцип дозування
Замісна	
Симптоматична	
Патогенетична	

Етіотропна	
Антидотна	

3. Дайте визначення поняттю «вибірковість дії» ЛЗ. Приведіть приклади препаратів з високої й низькою вибірковістю дії.

Препарати	Фармакологічна характеристика	Переваги	Недоліки
З високою вибірковістю дії:			
З низькою вибірковістю дії			

4. Дайте визначення поняттю «лікарський моніторинг»: _____

У яких випадках необхідне проведення лікарського моніторингу? _____

_____ Чому проведення лікарського моніторингу є обов'язковою умовою раціональної лікарської терапії нижчеподаними ліками?

Препарат	Причина проведення лікарського моніторингу
1. Теофілін	
2. Дігітоксин	
3. Аміноглікозиди (при застосуванні у дітей)	
4. Пропранолол (у хворих інфарктом міокардау)	

5. Пояснить, що таке біодоступність лікарського препарату? _____

У чому клінічне значення біодоступності? _____

1. Які фактори і яким шляхом можуть впливати на біодоступність?

Фактори, що впливають на біодоступність	Механізм впливу
I. Пов'язані з особливостями ліки:	
II. Пов'язані з особливостями організму хворого:	

7. Заповнити таблицю: «Негативна взаємодія ліків в інфузійному розчині»:

Взаємодіючі препарати		Причина несумісності
Папаверину гідрохлорид	Еуфілін	
Гепарин	Гентаміцину сульфат, гідрокортизон, канаміцин	
Препарати пеніциліну	Гентаміцину сульфат, тетрацикліни	
Тетрацикліни	Гідрокортизон, натрію гідрокарбонат, солі кальцію, сульфаніламід	
Ціанокобаламін	Кислота аскорбінова, кислота нікотинова, піридоксин, рибофлавін	
Еуфілін	Дибазол	

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

Виконати наступні завдання:

Завдання №1. Дайте визначення поняттям (сполучите індекси):

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

A. Лікування, спрямоване на відшкодування природних біологічно активних речовин

при їхній недостатності.

Б. Лікування, спрямоване на усунення окремих проявів захворювання, без впливу на його причину або механізм розвитку хвороби.

В. Лікування, що має метою вплив на механізм хвороби, полегшення й поліпшення функції уражених органів.

Г. Лікування, спрямоване на усунення причини захворювання.

До кожного із зазначених видів терапії приведіть конкретні приклади.

		Приклади

Завдання №2. Дайте визначення поняттям “об’єктивні симптоми” і “суб’єктивні симптоми”. З наведених нижче описів виберіть об’єктивні (А) і суб’єктивні (Б) симптоми:

1. Хворий К. 50 років. Протягом 5 років відзначалися напади за грудинного болю при емоційних навантаженнях, швидкій ходьбі, на холодному вітрі, 4-5 раз у день. Задишки не виявлено. Регулярно приймає препарат сустак-міте в дозі 3 таблетки на добу. За останній рік став відзначати по частішанню нападів за грудинного болю, самостійно збільшив дозу сустак-міте до 4; потім до 5 таблеток на добу. Останні 5 міс. став приймати сустак-форте в добовій дозі 3-4 таблетки, однак поліпшення стану не відзначає. При огляді ЧСС – 90 уд./хв., АТ – 170/90 мм рт. ст. ЕКГ в спокої без значних змін. З боку легенів, органів черевної порожнини патології не виявлено, набряків немає.

2. Хвора А., 68 років, поступила до терапевтичного стаціонару зі скаргами на задишку, що виникає при невеликому фізичному навантаженні, серцебиття, набряки ніг, загальну слабкість. Вважає себе хворою останні 6 років, стан прогресивно погіршується. В анамнезі: часті пневмонії, захворювання нирок (яке саме, хвора не пам’ятає). При обстеженні: дихання жорстке, сухі розсіяні хрипи. ЧСС – 110 ударів за хвилину, ритм правильний. АТ – 150/90 мм рт. ст. Живіт м’який, безболісний при пальпації, печінка на 2-3 см. виступає з під края реберної дуги. Набряки гомілок і стоп. Сечовипускання вільне. При біохімічному дослідженні сечовина крові 14,2 ммоль/л. Хворій призначено препарат дигоксін у добовій дозі 0,75 мг. На четвертий день приймання в неї з’явилася різка слабкість, нудота, відчуття перебоїв у роботі серця. На ЕКГ виявлена екстрасистолія. Концентрація дигоксину в сироватці крові 2,2 мг/мол.

3. Хворий С., 40 років пред’являє скарги на відчуття «закладеності» носа, кашель, утруднення дихання, особливо видих. Хворий неспокійний, переляканий, мова його утруднена, обличчя ціанотичне, стоїть, спираючись руками на стіл, експіраторна задишка, сухий приступоподібний кашель, на відстані вислуховуються свистячі хрипи.

1А	
1Б	
2А	
2Б	
3А	

3Б	
----	--

Завдання №3 З наведених нижче діагнозів назвіть і підкресліть: основне - () захворювання, що супроводжує, - (=====) і ускладнення - (~~~~~). Відповіді обґрунтуйте.

Ревматизм, активна фаза, активність 2-й ступені, безупинно рецидивуючий перебіг, кардит, митральний порок серця з перевагою стенозу. Хронічна серцева недостатність II-Б стадії.

Ревматоїдний артрит: поліартрит, повільно прогресуюча течія, активність 2-го ступеня, порушення функції суглобів 2-го ступеня. Гострий ерозивний гастрит.

Хронічний гломерулонефрит, гіпертонічна форма, фаза загострення. Алкогольний цирроз печінки, фаза ремісії.

Гіпертонічна хвороба, II стадія, гіпертрофія левого шлуночка. Цукровий діабет, I тип, важка форма. Гіпоглікемічна кома.

ИХС: стенокардія напруги III ФК, дифузійний кардіосклероз, постійна форма фібриляції передсердь, тахісistolічна форма. Хронічна серцева недостатність II-А стадії. Гострий пієлонефрит.

Завдання №4. Дайте визначення поняттям “оригінальний (брендовий) лікарський препарат” і “генеричний лікарський препарат”. Приведіть приклади брендovих і генеричних препаратів. Перерахуйте вимоги, яким повинен відповідати генеричний лікарський препарат. чи Може препарат-генерик перевершувати оригінальний лікарський препарат? _____

Завдання №5. Яка температура тіла відповідає поняттю “нормальна” (А), “субфебрильна” (Б), “помірно підвищена” (В), “висока” (Г), “гіперпіретична” (Д) і “гіпотермія” (Е).

Нижче 36°С.	36-37°С.	37-38°С	38-39°С	39-40°С	41-42°С

Завдання №6. Дайте визначення поняттю “лікарський анамнез” _____

Які з нижчеперелічених причин визначають необхідність збору лікарського анамнезу? Підтвердите свої твердження конкретними прикладами. Лікарські препарати в ряді випадків можуть бути причиною хвороби, або викликати симптоми, що симулюють захворювання: _____

_____ Скасування лікарських препаратів може приводити до загострення захворювання: _____

_____ Можливе неправильне трактування даних лабораторно-інструментального обстеження на фоні або одразу після прийому лікарського препарату: _____

Дані про попереднє приймання ліків можуть допомогти при наступному їхньому виборі для найбільш ефективного лікування: _____

_____ Дані про попереднє приймання ліків можуть допомогти при наступному їхньому виборі для попередження небажаних побічних ефектів: _____

Завдання №7. Розв'язати ситуаційне завдання. Хворий А., 35 років, скаржиться на підвищення температури тіла до 38°С, сухий кашель, біль у лівій половині грудної клітки, задишку. Занедужав гостро після переохолодження. При огляді: легкий ціаноз губ і щік, частота дихальних рухів 26 в 1 хв. При перкусії: укорочення перкуторного звуку ліворуч нижче лопатки. Аускультация: там же вислуховуються дрібнопухирчаті вологі хрипи. Загальний аналіз крові: лейкоцити $15,0 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ 25 мм/ч. Ваш попередній діагноз? _____

_____ Які ще додаткові методи дослідження необхідно рекомендувати в даній ситуації? _____

_____ Ваші рекомендації щодо тактики лікування? _____

Завдання №8. Розв'язати ситуаційне завдання. Хвора Г., 57 років, скаржиться на головний біль у потиличній області, нудоту, сухість у роті. Протягом 10 років спостерігається у лікаря з приводу підвищення АТ. Не регулярно приймає адефлан – без вираженого поліпшення. При огляді: хвора гиперстенічної статури, підвищеного харчування, пульс 88 уд. за 1 хвилину, ритм збережений, АТ 200/120 мм рт.ст. Верхівковий поштовх зміщений вліво до передньої пахової лінії, 1-й тон над верхівкою серця приглушений, 2-й тон посилений над аортою. Легені – патології не виявлене. Печінка на 3 див виступає з-під краю реберної дуги. Пастозність гомілок. Загальний аналіз крові – без особливостей. Загальний аналіз сечі: відносна щільність 1,009, білок 1,32 г/л, лейкоцити 6-8 у поле зору, еритроцити й циліндри не визначаються. Ваш попередній діагноз? _____

_____ Які ще додаткові методи дослідження (дані анамнезу, лабораторно-інструментальні) необхідно рекомендувати в даній ситуації? _____

_____ Ваші рекомендації щодо тактики лікування? _____

Завдання №9. Поняття «фармацевтичної опіки» включає:

2. Відповідальність конкретного фармацевта перед пацієнтом за результат лікування лікарськими препаратами.
3. залучення фармацевта сумісне з лікарем в активну діяльність по забезпеченню здоров'я і запобіганню захворюваності населення.
4. Забезпечення хворого на якісні ліки і вироби медичного призначення.
5. Сприяння раціональному використуванню лікарських препаратів хворими.

6. Надання консультативної допомоги пацієнтам при продажу ОТС-препаратів.

Для кожного з вказаних вище пунктів приведіть конкретні приклади.

Завдання №10.

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 № 11. Розв'язати ситуаційне завдання. Хворий Т., 42 років зробив у клініку зі скаргами на болі ниючого характеру у верхній частині живота, що виникають через 1-1,5 години після приймання їжі, “голодні” болі, періодично нудоту, печію. Хворіє протягом 1 року, періодично виникають перераховані вище скарги. Не обстежився, за медичною допомогою не звертався. Нинішній стан зв'язує з погрішностями в дієті. Об'єктивно: астеничної статури, шкірні покриви звичайного фарбування; над легеньми перкуторно легеневий звук, аускультативно - подих везикулярний; перкуторно границі 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 у пілородуоденальній області. Загальний аналіз крові й сечі без особливостей. Ваш попередній діагноз? _____

_____ Які ще додаткові методи дослідження необхідно рекомендувати в даній ситуації? _____
Ваші рекомендації щодо тактики лікування: _____

Знайомство з апаратурою, використовуваною для фармакокінетичних (спектрофотометри, калориметри, хроматографи) і фармакодинамічного контролю ефективності терапії (електрокардіограф, ХМ, спірометр, УЗД-комплекс). Аналіз електрокардіограм, хроматограм, розрахунків індивідуальних доз препаратів.

Завдання №12. Комбіновані ЛЗ містять кілька діючих речовин в одній лікарській формі. На прикладі конкретних ліків поясните переваги й недоліки комбінованих препаратів.

Препарати:	Склад	Переваги	Недоліки
Панангін			
Ко-Ренитек			

Триампур			
Амоксіклав			
Ампіокс			
Капозид			
Хелікоцин			
Адельфан-Езидрекс			

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). Асинхронність максимумів ефектів інгредієнтів (ко-ренітек).
- 7). Неможливість швидкої корекції дози в гострому періоді захворювання.

Завдання №13.

Розв'язати ситуаційні завдання:

А). При одночасному прийманні нітрогліцерину й дигітоксину перший препарат почне діяти через 1 хвилину, другий – через добу. Чим викликана така різниця у 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 настати патологічне сп'яніння у хворого, що застосовує цитостатики? _____ Поясніть особливості метаболізму речовин в умовах дії інгібіторів ферментів печінки. _____

Завдання №14. Дайте визначення різних доз, сполучивши індекси 1-9 і А-І.1). ЛД 50.

- 2). Токсична доза.
- 3). Гранична 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 виявляє лікувальний ефект.

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

Г. Доза, що викликає загибель 50% тварин.

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

Е. Максимально припустима 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. Біологічний контроль якості лікарських речовин припускає визначення біологічної активності препаратів на тваринах і проведення їх кількісної стандартизації. Такому контролю підлягають серцеві глікозиди, антибіотики, гормональні засоби та антикоагулянти прямої дії.

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.

Завдання №15. Хворий Н., 50 років, поступив у стаціонар зі скаргами на тиснучій загрудинний біль, що з'явився під час фізичного навантаження, проходить після прийому нітрогліцерину. 2 роки тому переніс інфаркт міокарда. У легенях дихання везикулярне. Тони серця приглушені, вислуховується систолічний шум на верхівці, часті екстрасистולי. Пульс – 92 за 1 хвилину. АТ – 100/60 мм рт.ст. Печінка не збільшена, набряків гомілок немає. ЕКГ – синусова тахікардія, часті шлуночкові екстрасистולי. Хворому призначений обзідан 160 мг/добу, сустак-форте 19,2 мг/добу, панангін по 1 таблетці 3 рази в день, в/в рибоксин. Який побічний ефект і чому ймовірний у хворого при даній комбінації ЛЗ (відповідь підкресліть)?

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

Завдання №16. Хворий С., 72 років протягом 7 років страждає підвищенням АТ. Пред'являє скарги на головний біль, запаморочення, серцебиття. У легенях – подих везикулярний. Тони серця приглушені, ритм збережений, акцент 2-го тону над аортою, тут же вислуховується систолічний шум. ЧСС – 84 за 1 хвилину. Периферичних ознак порушення гемодинаміки немає. АТ – 190/85 мм рт.ст. Укажіть варіант найбільш ефективної й безпечної антигіпертензивної терапії для даного хворого (відповідь підкресліть):

Бісопролол + амлодипін + триампур.

Ніфедипін + теразозін.

Атенолол + ніфедипін + фуросемід.

Завдання №17. Хворий В., 59 років, поступив до приймального відділення із клінікою лікарської інтоксикації. В анамнезі тривале приймання теофіліну з приводу хронічного обструктивного бронхіту. Добова доза теофіліну – 300 мг. Концентрація препарату становить 15 мг/мл. Які з нижчеперелічених причин могли викликати інтоксикацію (відповідь підкрес-

літь)?

1). Гіпопротеїнемія. 2). Уповільнення виділення з організму.

3). Ураження печіночних кліток. 4). Зниження аортального кровотока. 5). Висока доза препарату. 6). Посилення усмоктування препарату з кишечника.

Завдання №18. Проведіть аналіз і корекцію листа призначень. Визначите вид комбінованої дії й підкресліть (сумування(____)), потенціювання(==), антагонізм(~~)) при спільному застосуванні ЛЗ. Дайте патогенетичне обґрунтування застосуванню в даного хворого тих препаратів, які необхідно залишити в листі призначень. _____

Чим можна, якщо буде потреба, замінити залишені Вами в листі призначень препарати? _____

Проаналізуйте доцільність тієї або іншої комбінації ЛЗ. _____

Визначите способи профілактики побічної дії лікарських препаратів _____

Зауваження викладача

Тема 2.

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ. СИМПТОМИ І СИНДРОМИ ПРИ ОСНОВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ.

І. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ.

1. Симптоми та синдроми при основних захворюваннях ендокринної системи: полідипсія, поліфагія, поліурія, екзофтальм, зоб; синдром гіперглікемії, синдром гіпоглікемії, синдром гіпертиреозу, синдром гіпотиреозу, синдром йододефіциту.
2. Методи обстеження хворих в ендокринології (опитування, фізичні та інструментальні методи дослідження).
3. Епідеміологія, етіологія, патогенез і клінічна картина цукрового діабету.
4. Поняття про гіпо– та гіперглікемічну кому: причини, клінічна картина,
5. Причини, механізми розвитку, діагностичні критерії дифузного токсичного зоба
6. Етіологія, патогенез, клінічні прояви гіпотиреозу.
7. Причини виникнення, механізми розвитку, клініка патологічного ожиріння.

Цукровий діабет (ЦД) - це група метаболічних захворювань, що розвиваються внаслідок абсолютної або відносної дефіциту інсуліну. Він проявляється глюкозурією, поліурією, полідипсією, порушеннями ліпідного, білкового та мінерального обмінів. Хронічна гіперглікемія при діабеті поєднується з пошкодженням, дисфункцією і розвитком недостатності різних органів, зокрема очей, нирок, нервів, серця і кровоносних судин.

Етіологія та патогенез. Недостатність секреції інсуліну є одним з факторів, необхідних для розвитку діабету. Однак механізм інсулінової недостатності при ЦД 1 і ЦД 2 різний. При ЦД 1 маса і розміри підшлункової залози менше, ніж в осіб, не хворих на діабет або страждають на ЦД 2. Кількість і обсяг острівців у хворих на діабет I типу, а також кількість інсуліну, екстрагується з підшлункової залози, у цих хворих знижена в порівнянні з нормою, крім того в них кількість β -клітин різко зменшено. Патогенез ЦД 1 можна розділити на 6 стадій, повільно прогресуючих які переходять одна в іншу: 1) генетична схильність (обумовлена наявністю певних гаплотипів генів HLA-системи I, II і III класу), 2) трігерування або ініціація імунних процесів, 3) стадія активних імунологічних процесів; 4) прогресивне зниження першої фази секреції інсуліну, стимульованої внутрішньовенним введенням глюкози, 5) клінічно значущий або маніфестний діабет; 6) повна деструкція β -клітин. Справжня причина цукрового діабету 1 типу до цих пір не встановлена. Більшість випадків цього захворювання виявляються аутоімунними. Ідіопатичний діабет по своїй клінічній картині не відрізняється від аутоімунного. Його особливість полягає в тому, що при обстеженні таких пацієнтів не вдається знайти яких-небудь маркерів аутоімунної агресії і ознак запалення в острівцях Лангерганса підшлункової залози. При ЦД 2 підшлункова залоза та її острівковий апарат практично не відрізняються від таких у осіб відповідного віку без порушення вуглеводного обміну. Острівці менш компактні, виявляється лобулярність залози внаслідок розвитку фіброзної тканини, може бути незначне зниження кількості β -клітин, однак співвідношення клітин в підшлунковій залозі не змінено. Причини інсулінорезистентності при ЦД 2 різні, проте чітко простежується два компоненти: генетичний і набутий. При ЦД 2 також має місце зменшення кількості рецепторів до інсуліну, зниження їх чутливості.

Класифікація цукрового діабету (модифіковано за ВООЗ, 1999) за етіопатогенезом (модифіковано за ВООЗ, 1999):

1) цукровий діабет типу 1 (деструкція β -клітин, що зазвичай призводить до абсолютної інсулінової недостатності):

- а) аутоімунний (встановлено причину);
- б) ідіопатичний (причину не встановлено);

2) цукровий діабет типу 2 (з переважною резистентністю до інсуліну, секреторним дефектом – відносною інсуліновою недостатністю);

- 3) гестаційний цукровий діабет;
- 4) інші специфічні типи діабету:

- а) при генетичних дефектах ендокринного апарату підшлункової залози, дії інсуліну;
- б) при хворобах екзокринної частини підшлункової залози;
- в) при ендокринопатіях;
- г) при вживанні деяких ліків та контакті з певними речовинами;
- д) при деяких хромосомних та генетичних аномаліях.

Клінічна картина. Скарги: полідипсія, спрага, сухість у роті; сухість шкіри та слизових оболонок; поліурія, часте сечовиділення, що спричинює зневоднення; м'язова слабкість, підвищена втомлюваність; втрата апетиту (на початку можлива поліфагія); свербіж (місцевий – промежина, волосиста частина голови або генералізований); хронічне гноячкове або грибокве ураження шкіри. Для ЦД1 характерний стрімкий розвиток хвороби. В дебюті захворювання хворі скаржаться на симптоми вираженої втрати рідини (дегідратації), прогресивне зниження маси тіла, яке супроводжується наростаючою фізичною слабкістю. Існує схильність до розвитку метаболічного ацидозу. До 20% хворих ЦД1 типу на початку захворювання мають кетоацидоз. Окрім того, слід пам'ятати, що ЦД1 здебільшого виникає в дитячому та молодому віці до 30 років.

ЦД2 типу переважно є безсимптомним станом і у більшості випадків діагностується випадково, при виявленні цукру в сечі або підвищеного рівня глюкози в крові, під час проведення рутинних обстежень. Групу ризику складають хворі, в котрих спостерігаються вище зазначені симптоми або особи, родичі котрих хворіють на ЦД2, або особи з ожирінням віком від 40 років. Також сюди належить віднести жінок, які народили дитину вагою понад 4,5 кг, при чому ризик розвитку ЦД2 зростає як для матері, так і для дитини. До скарг, пов'язаних із повільним прогресуванням ЦД2, окрім спільних, згаданих вище, належать: збільшення маси тіла; болі у ногах, парестезії, втрата чутливості; порушення зору, порушення статевої функції; повільне заживання ран; сонливість; роздратування. У цієї категорії хворих відсутня схильність до кетоацидозу. Часто захворювання поєднане із ожирінням або артеріальною гіпертензією.

Діагностика цукрового діабету. У відповідності до рекомендацій ВООЗ діагностичне значення мають наступні рівні глюкози в плазмі натще:

Нормальний вміст глюкози в плазмі крові натщесерце – до 5,5 ммоль/л;

Вміст глюкози в плазмі крові натще від $\geq 6,1$ ммоль/л, $< 7,8$ ммоль/л визначається, як порушення глікемії натще;

Вміст глюкози в плазмі крові натще $\geq 7,8$ ммоль/л оцінюється, як попередній діагноз – підозра на ЦД, який повинен бути підтверджений повторним визначенням вмісту глюкози в крові в інші дні.

З віком нормальний вміст глюкози в сироватці крові збільшується, тому після 60 років необхідно проводити корекцію, яка становить 0,056 ммоль / л на кожний наступний рік. У

практично здорових осіб похилого віку глікемія натще може становити від 4,4 до 8,0 ммоль / л.

Таким чином, діагноз ЦД може бути поставлений при підвищенні концентрації глюкози в крові натще більше 7,8 ммоль / л або через 2 години після навантаження 75 г глюкози рівень глюкози більше 11,1 ммоль / л.

А також за визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Дифузний токсичний зоб - захворювання, обумовлене надлишковою секрецією тироїдних гормонів дифузно збільшеною щитовидною залозою, частіше зустрічається у жінок.

Етіологія та патогенез. Дифузний токсичний зоб - аутоімунне захворювання і розвивається в осіб зі спадковою схильністю з полігенним типом успадкування. Проте слід враховувати, що залишається актуальними в розвитку захворювання роль психічної травми, емоційного стресу. Не можна також виключити роль різних вірусів.

Класифікація: 0 - зоб не видно та не пальпується. I ступінь - на шії пальпується утворення, що відповідає збільшеній щитовидній залозі, що зміщується при ковтанні, але не видно при нормальному положенні шії. II ступінь - щитовидна залоза пальпується і чітко видна при нормальному положенні голови.

Клінічна картина. Хворі з дифузним токсичним зобом пред'являють скарги на загальну слабкість, підвищену дратівливість, нервозність і легку збудливість, порушення сну, іноді безсоння, пітливість, погане сприйняття підвищеної температури навколишнього середовища, серцебиття, іноді болі в області серця колючого або стискаючого характеру, підвищений апетит і, незважаючи на це, схуднення, діарею. Розвиток клінічних ознак дифузного токсичного зобу пов'язане з надлишковою секрецією тироїдних гормонів і їх впливом на різні органи і тканини, зокрема, з підвищенням утворення тепла, збільшенням споживання кисню. Більшість ефектів надлишку тироїдних гормонів опосередковується через симпатичну нервову систему: тахікардія, тремор пальців рук, мови, всього тулуба, пітливість, дратівливість, відчуття неспокою і страху, характерний зовнішній вигляд таких хворих. Порушення серцево-судинної діяльності проявляються у вигляді тахікардії навіть в пасивний період пульс більше 80 на хвилину, підвищення артеріального тиску нападів фібриляції передсердь, появи її постійної форми з розвитком серцевої недостатності. На ЕКГ, крім синусової тахікардії, може виявлятися синусова аритмія, високий вольтаж зубців, прискорення або уповільнення передсердно-шлуночкової провідності, негативний або двофазний зубець Т, фібриляція передсердь. З боку шлунково-кишкового тракту - підвищений апетит, хоча в осіб похилого віку апетит може бути знижений, спрага, діарея, помірне збільшення печінки, незначно виражена жовтяниця. Хворі худнуть. У важких випадках зникає підшкірний жировий шар, зменшується об'єм м'язів. Глибокі сухожильні рефлексії підвищені, виявляються тремор витягнутих пальців рук, гіперкінезія, у дітей - хореоподібні посмикування. Іноді тремор рук настільки виражений, що хворим ледве вдається застебнути гудзики, змінюється почерк. Під впливом тироїдних гормонів спостерігаються зміни в кістковій системі, розвивається остеопороз. У дітей відбувається прискорення зростання. Порушення функції ЦНС проявляються дратівливістю, занепокоєнням, підвищеною збудливістю, лабільністю настрою, втратою здатності концентрувати увагу, розладами сну, іноді депресією і навіть психічними реакціями. При дифузному токсичному зобі в більшості випадків є характерні зміни з боку очей. Очні щілини розширені, що створює враження гнівного, здивованого або переляканого погляду. Широко розширені очні щілини часто створюють враження наявності екзофтальму.

Діагноз дифузного токсичного зобу ґрунтується на результатах клінічного обстеження і підтверджується лабораторними даними. Велике діагностичне значення має дослідження

вмісту гормонів щитовидної залози в крові (загальний і вільний Т3, Т4, тироксинзв'язуючі білки). У хворих з дифузним токсичним зобом рівень Т4 і Т3 в сироватці крові підвищений. Також для діагностики використовуються радіонуклідні методи дослідження. Поряд з визначенням поглинання радіоактивного йоду проводиться сканування щитовидної залози, яке можна поєднувати з пробою з трийодтироніном. Зараз широко застосовується проба з тироліберіном, яку можна проводити вагітним.

Гіпотиреоз - синдром, обумовлений гіпофункцією щитовидної залози і характеризується зниженням вмістом тироїдних гормонів в сироватці крові.

За виникненням і розвитку гіпотиреозу класифікуються:

1. первинні гіпотиреози (вроджені та набуті), розвиваються при захворюваннях самої щитовидної залози.
2. вторинні гіпотиреози, виникають при недостатності продукції тиротропіну гіпофізом в головному мозку.
3. третинні гіпотиреози розвиваються при недостатності продукції тироліберіну гіпоталамусом головного мозку.
4. периферичні гіпотиреози, при цій патології відбувається зниження чутливості рецепторів клітин і тканин організму до дії на них тироксину і трийодтироніну.

Природжений гіпотиреоз виникає при відсутності чи недорозвиненості щитовидної залози, зустрічається спадковий дефект ферментів, які беруть участь у синтезі гормонів щитовидної залози, при цьому порушується засвоєння йоду щитовидною залозою, процес перетворення прогормона в гормон або існує дефект білкової частини гормону - тиреоглобуліну. Набутий первинний гіпотиреоз виникає після операції з видалення щитовидної залози, радіаційному ураженні або при променевому опроміненні органів шиї, лікуванні препаратами радіоактивного йоду, після запальних захворювань щитовидної залози, під впливом деяких лікарських препаратів (препарати літію, гормони кори надниркових залоз, йодиди, β -адреноблокатори, передозування вітаміну А, при виникненні пухлинних захворювань щитовидної залози. Сюди ж відносяться ендемічні форми зоба, що супроводжуються зниженням функції щитовидної залози. Вторинні тироїди викликані зниженням синтезу гіпофізом гормону тиреотропіну. При недоліку тиротропіна функція залози знижується і виникає гіпотиреоз. Причиною такого гіпотиреозу може бути крововилив у гіпофіз, запальні і пухлинні процеси, кисневе голодування клітин гіпофіза внаслідок великої крововтрати або порушень мозкового кровообігу. Лікарські препарати для лікування хвороби Паркінсона, апоморфін, резерпін можуть пригнічувати освіта тиреотропіну в гіпофізі. Третинні тиреоїди виникають при недостатній продукції гіпоталамусом тироліберіну, що в свою чергу призводить до зниження вироблення тиротропіну. В окрему групу слід виділити синдром резистентності до тироїдних гормонів, яка поділяється на генералізовану і гіпофізарну резистентність до тироїдних гормонів.

Клінічна картина. В основі розвитку гіпотиреозу лежить тривалий і виражений дефіцит специфічної дії тироїдних гормонів в організмі із зниженням окислювальних процесів і термогенезу, накопиченням продуктів обміну, що веде до тяжких функціональних порушень ЦНС, ендокринної, серцево-судинної, травної та інших систем, а також до дистрофії і своєрідного слизового набряку різних тканин і органів. Хворі мають характерний вигляд і пред'являють скарги на слабкість, стомлюваність, зниження пам'яті, сонливість, болі в м'язах, мерзлякуватість, закрепи, кровоточивість ясен, зниження апетиту і руйнування зубів. Зовні це повільні, загальмовані, сонливі і апатичні люди з низьким хрипким голосом, надмірною масою тіла, одутлим обличчям і набряклими "подушечками" навколо очей, припухлими століттями, великими губами і мовою, набряклими кінцівками, сухий, потовщеною, жовтого кольору

шкірою з гіперкератозом в області ліктьових і колінних суглобів. Волосся тьмяне, ламке, випадають на голові, бровах, кінцівках, повільно ростуть. Нігті тонкі, з поздовжньою або поперечною смугастістю. М'язи збільшені в об'ємі. Сухожильні рефлекси знижені. Кисті і стопи холодні. З боку серцево-судинної системи - спостерігається брадикардія, збільшення розмірів серця і глухість його тонів, зниження артеріального тиску, ослаблення скоротливої здатності міокарда; швидкості кровотоку і зменшення об'єму циркулюючої крові. На ЕКГ, крім брадикардії, відзначається низька амплітуда зубців R, P і всього комплексу QRS. Іноді виявляються порушення хвилі T і порушення провідності. З боку сечовидільної системи - порушується функція нирок, зменшується швидкість ниркового кровотоку; знижується також швидкість клубочкової фільтрації. У сечі з'являється помірна протеїнурія. З боку шлунково-кишкового тракту розвивається атрофія слизової оболонки шлунка і кишечника. Для гіпотиреозу характерні сонливість, слабкість, втрата інтересу до навколишнього, зниження пам'яті. Часто спостерігаються парестезії, рідше - атаксія, ністагм і полінейропатія. Іноді зустрічаються депресивні стани, галюцинації, параноїдні явища. При дослідженні крові може виявлятися анемія, відносний лімфоцитоз, еозинофілія, зрідка моноцитоз, підвищення ШОЕ. Майже постійною ознакою є гіперхолестеринемія, іноді до 20,7-26 ммоль / л. Основний обмін знижений і складає 25-35%. Незначно знижена температура тіла.

Ожиріння - надмірне накопичення жиру в організмі (надлишок маси тіла перевищує 20% від норми, ІМТ > 30). Кількість і розподіл жирової тканини залежить від віку, статі, рівня фізичної активності і прийому лікарських препаратів. У більшості випадків етіологія ожиріння залишається невідомою. В основі процесу - порушення енергетичного балансу, коли надходження енергії перевищує її витрату, що супроводжується збільшенням маси тіла. У доповненні до позитивного жировому і енергетичного балансу в розвитку ожиріння певну роль відіграють генетичні (25 -30%) і патогенетичні фактори.

Патогенетичні фактори, які відіграють роль у виникненні ожиріння, різноманітні. До них відносять чинники, що формують харчову поведінку, активність адипоцитів, швидкість окислення харчових субстратів, інсулінорезистентність та деякі інші фактори.

Класифікація ожиріння. За етіологією виділяють конституціональне і придбане ожиріння.

Конституційне ожиріння зумовлене спадкоємною порушенням обміну речовин (25-30% всіх випадків ожиріння) і характеризується рівномірним відкладенням жиру по всьому тілу. Практично завжди поєднується з інсулінорезистентністю. Придбане ожиріння не завжди асоційоване з інсулінорезистентністю.

Розрізняють **4 види** придбаного ожиріння:

1. аліментарне обумовлено надмірним прийомом їжі в порівнянні з рівнем енерговитрат;
2. діенцефальне (гіпоталамічне, церебральне) обумовлено порушеннями регуляції енергетичного обміну при ураженні ядра гіпоталамуса; характеризується відносно рівномірним відкладенням жиру по всьому тілу;
3. ендокринне - симптом первинної патології ендокринних залоз (наприклад, внаслідок гіперкортицизму, гіпотиреозу, гіпогонадізму або гіперінсулінемії).
4. ожиріння, обумовлене прийомом ЛЗ.

За типом ожиріння, виділяють чоловічий і жіночий типи ожиріння. Оцінку типу розподілу жиру проводять шляхом вимірювання об'єму талії та стегон і підрахунку відносини талії до стегон (ВТС). Чоловічий тип (андроїдне або абдомінальне), з переважним відкладенням жиру у верхній частині тіла. ВТС > 0,85 для жінок, > 0,95 для чоловіків. Чоловічий тип ожиріння частіше поєднується з інсулінорезистентністю, ніж жіночий. Жіночий тип (гінеоїд-

ное або сідничне), з переважним відкладенням жиру в нижній частині тіла. ВТС <0,85 для жінок, <0,95 для чоловіків. Жіночий тип ожиріння краще піддається лікуванню дієтою, ніж чоловічий. Змішаний тип; характерно рівномірний розподіл жирової клітковини. Виділяють **4 ступені** ожиріння.

I ступінь - перевищення ідеальної маси тіла <30%.

II ступінь - перевищення ідеальної маси тіла складає 30-50%.

III ступінь - перевищення ідеальної маси тіла складає 50-100%.

IV ступінь - перевищення ідеальної маси тіла > 100%

За типом росту маси жирової тканини виділяють гіпертрофічне, гіперпластичне та змішане ожиріння. Гіпертрофічне проявляється збільшенням розмірів жирових клітин. Гіперпластичне проявляється збільшенням кількості жирових клітин. Змішане - збільшуються як розміри жирових клітин, так і їх кількість.

Клінічна картина. Основні ознаки ожиріння - збільшення маси тіла і відкладення жирової тканини. Часто відзначають задишку навіть при мінімальному фізичному навантаженні внаслідок зменшення ємності легень. У дуже повних людей такий стан прогресує в Піквікський синдром, що характеризується загальною дебільністю, сонливістю і ознаками гіпоксії в результаті гіповентиляції і затримки вуглекислого газу. Ожиріння супроводжується ураженням основних систем і органів: з боку ендокринної системи: інсулінорезистентність і гіперінсулінемія. У чоловіків знижена концентрація загального тестостерону та ФСГ, що проявляється зниженням потенції, у дівчат швидше настає менархе, у жінок частіше відзначають порушення менструального циклу і настання менопаузи. Підвищений рівень андрогенів у жінок може призводити до гірсутизму, ановуляторним менструальним циклом і маткових кровотеч. З боку шкіри: акантоз шкіри, проявляється потемнінням шкірних складок на шиї, ліктях і тильних поверхнях пальців. При ожирінні підвищені тургор і рихлість шкіри, що підвищує ризик грибкових інфекцій на шкірних складках. З боку органів дихальної системи - помірне ожиріння без супутнього захворювання легень не порушує функцій легень. При значному ожирінні може виникати так зване обструктивне нічне апное, внаслідок відкладення жирової тканини в області трахеї і глотки. Хропіння під час сну - перша ознака захворювання. Хворі відзначають повторні пробудження від нестачі повітря або від незрозумілої причини, сонливість вдень, головні болі вранці, порушення концентрації уваги, пам'яті, дратівливість, зниження лібідо та депресію. Часто напади провокуються прийомом транквілізаторів, снодійних або антигістамінних засобів, а також алкогольних напоїв. З боку кістково-суглобової системи підвищена частота остеоартриту внаслідок більш важкого травмування суглобів на тлі надлишкової маси тіла. Ожиріння є провідним фактором як фактор ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету (ІНЦД), обструктивного нічного апное, захворювань жовчного міхура, кістково-суглобової системи.

Цукровий діабет.

Вибір тактики лікування залежить від типу діабету, клінічного перебігу, стадії розвитку хвороби, ускладнень та ін. Терапія цукрового діабету комплексна і включає в себе: 1) дієту, 2) фармакотерапію 3) дозоване фізичне навантаження, 4) навчання хворого, 5) профілактику і лікування пізніх ускладнень цукрового діабету. Завданням лікування цукрового діабету є досягнення компенсації цукрового діабету.

Фармакотерапія ЦД. В основі фармакотерапії ЦД типу 1 лежить довічна замісна інсулінотерапія, оскільки підшлункова залоза не здатна продукувати ендогенний інсулін. Показання до призначення інсуліну: 1) кетоацидоз, 2) діабетична кома; 3) значне схуднення; 4) виникнення інтеркурентних захворювань; 5) оперативне втручання; 6) вагітність і лактація; 7) відсутність ефекту від застосування інших методів лікування. Розрахунок разових та до-

бової доз інсуліну виробляють з урахуванням рівня глікемії і глюкозурії. Чутливість хворих до екзогенного інсуліну різна. Так, 1 ОД підшкірно введеного інсуліну сприяє засвоєнню від 2 до 5 г глюкози. Початкові дози інсуліну можна орієнтовно визначити за рівнем глюкози в крові: при глікемії понад 8,33 ммоль / л на кожні наступні 0,22 ммоль / л вводити 1 ОД простого інсуліну кожні 6-8 ч. Хворим з вперше виявленим ІЗЦД призначають інсулін в дозі 0,5 ОД на 1 кг маси тіла на добу; в період ремісії - 0,4 ОД / кг, а хворим з незадовільною компенсацією діабету - до 0,7-0,8 ОД / кг на добу. Як правило, добова доза більше 1 ОД / кг на добу свідчить про передозування інсуліну, за винятком III триместру вагітності та підліткового періоду, коли для підтримання вуглеводного обміну потрібна підвищена кількість інсуліну. Численні препарати інсуліну, що застосовуються в даний час, відрізняються один від одного тривалістю дії, ступенем очищення, а також видовою приналежністю. До препаратів інсуліну над короткої дії (початок дії 10-15 хвилин, тривалість дії -4 години) інсулін ліспро (хумалог), інсулін аспарт (новомікс пенфіл, новорапід флекспен), інсуліни короткої дії - початок дії через 30 хвилин після введення; максимум між 2-3 год. після введення і тривалість - 6-8 год., відносяться: інсулін людський (хумулін-регуляр, актрапід НМ, фармасулін Н). До препаратів середньої тривалості дії - початок дії препаратів через 2 години після введення; максимум через 8-10 год. і тривалість 14-18 год., відносяться: інсулін людський (хумулін-Л, монотард НМ, протазан НМ, фармасулін НNP);. До препаратів тривалої дії - початок дії препарату через 4-5 години після введення, максимум через 8-14 год і тривалість 24-36 г., відносяться: інсулін гларгін (лантус), інсулін детемір (левемір пенфіл, левемір флекспен). Крім того є комбіновані препарати, які містять інсулін короткої дії та інсулін середньої тривалості дії (мікстард 30 НМ, фармасулін Н 30/70).

Серед різних груп препаратів, що впливають на нормалізацію вуглеводного обміну при цукровому діабету, слід виділити: препарати, що безпосередньо стимулюють утворення інсуліну або посилюють його секрецію і препарати, дія яких спрямована на зниження всмоктування глюкози в кишечнику. Застосовувані в даний час цукрознижувальні препарати діляться на дві основні групи: похідні сульфонілсечовини та бігуаніди. Препарати сульфонілсечовини, які залежно від фармакодинамічної активності умовно поділяють на препарати першого покоління (толбутамід, карбутамід, цікламід, хлорпропамід), другого покоління (глібенкламід, гліпізид, гліклазид, гліквідон), проявляють свій гіпоглікемічний ефект у добовій дозі в 50-100 разів менше в порівнянні з препаратами першої генерації. Найбільш ефективним препаратом сульфонілсечовини є глібенкламід. Біологічний період напіврозпаду становить 5 год., тривалість гіпоглікемічної дії - до 24 ч. Добова доза становить 1,25-20 мг, яку призначають в два, рідше в три прийоми за 30-60 хв. до їди. Гліпізид по силі гіпоглікемічної дії відповідає глібенкламід, швидко і повністю абсорбується з шлунково-кишкового тракту, гіпоглікемічну дію триває 6-12 год. Гліклазид (діабетон, діамікрон, предіан) є також препаратом другого покоління, терапевтична доза гліклазиду становить 80-320 мг / сут. Глімепірид (Амарія) є препаратом III генерації. Період напіврозпаду глімепіриду більш тривалий, ніж у інших препаратів цієї групи, що й забезпечує його терапевтичну ефективність протягом доби. Препарат призначають один раз в день в дозі 1-2 мг. Максимально рекомендована доза - 4-8 мг. Показанням для застосування цукрознижувальних препаратів головним чином є ІНЗЦД, тому застосування препаратів сульфонілсечовини показано у хворих цією формою діабету з нормальною або надлишковою масою тіла, а також у хворих з нормальною або надлишковою масою тіла, у яких компенсація вуглеводного обміну була досягнута дозою інсуліну не більше 20 -30 ОД в день. Другу групу пероральних цукрознижувальних препаратів становлять бігуаніди фенетілбігуанід (фенформін), N, N-диметилбігуанід (метформін) і L-бутілбігуанід (буформін, глібутід, адебіт, сілубін). Ці препарати не змінюють секрецію інсу-

ліну і не дають ефекту за його відсутності. Бігуаніди збільшують у присутності інсуліну периферичну утилізацію глюкози, зменшують глюконеогенез, всмоктування глюкози в шлунково-кишковому тракті, а також знижують підвищений вміст інсуліну в сироватці крові хворих, що страждають ожирінням і ІНЗЦД. Бігуаніди мають деякий аноректичний ефект. Тривале їх застосування позитивно впливає на ліпідний обмін. В Україні з групи бігуанідів застосовується тільки метформін (сіофор, гліформін, глюкофаж). Період напіврозпаду метформіну становить 1,5-3 г. Препарат випускається в таблетках по 0,5 і 0,85 г (500 і 850 мг). Терапевтичні дози 1-2 г на добу (максимум до 2,55 г на день). Інгібітори α -глюкозидази - це третя група пероральних цукрознижуючих препаратів, які широко застосовуються для лікування діабету з метою зниження всмоктування з кишечника вуглеводів. Глюкобай знижує абсорбцію більшості вуглеводів, таких, як крохмаль, декстрини, мальтоза і сахароза, звичайні дози глюкобаю становлять від 50 мг на день при поступовому збільшенні дози до 50 мг 3 рази на день, а потім до 100 мг 3 рази на день. Потенціатори дії інсуліну підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну. До препаратів цієї групи відносяться глітазони або тіазолідин-Діон (ціглітазон, дарглітазон, троглітазон, піоглітазон, енглітазон).

Сучасний алгоритм лікування ЦД II типу включає: дієтотерапію, модифікацію способу життя (регулярне фізичне навантаження, відмова від куріння, навчання хворого), а при відсутності ефекту додаткове застосування глюкобаю. При ожирінні можуть бути рекомендовані аноректики. У разі недостатнього ефекту від прийому глюкобаю при надлишковій масі тіла проводять комбіноване лікування з метформіном або з препаратами сульфонілсечовини. Можлива комбінація метформіну з сульфомочевінними препаратами. При незадовільному ефекті від проведеного лікування в подальшому показана інсулінотерапія. Критеріями для призначення інсулінотерапії при цукровому діабеті II типу є: відсутність компенсації цукрового діабету при використанні дієтотерапії у поєднанні з інгібіторами глюкозидази, бігуанідів або препаратами сульфонілсечовини і так звана вторинна інсулінрезистентність до пероральних препаратів.

Дифузний токсичний зоб

Терапія дифузного токсичного зобу комплексна. Хворий повинен отримувати повноцінне харчування з достатньою кількістю вітамінів і мікроелементів. Необхідно відновити нормальний сон і з цією метою доцільно використовувати різні седативні препарати.

Фармакотерапія Для лікування дифузного токсичного зобу застосовуються тиростатичні препарати, препарати йоду, комбінації седативних препаратів і бета-блокаторів, радіоактивний йод, хірургічне втручання. При тиротоксикозі легкого ступеня проводять лікування йодом в поєднанні з бета-блокаторами та седативними препаратами. Слід мати на увазі, що тривале використання препаратів йоду може вести до посилення тиротоксикоза. У таких випадках доцільніше застосовувати різні бета-блокатори. Фармакодинамічний ефект бета-блокаторів при тиротоксикозі виражений більше, ніж можна було б очікувати, встановлено, що вже через 1 год. після їх введення знижується концентрація ТЗ в крові. Але слід мати на увазі, що бета-блокатори та інші симпатолітики не є засобом етіотропного лікування і повинні використовуватися тільки як додаткова патогенетична терапія. В останні роки значного поширення набуло застосування йодидів у вигляді іодату натрію (ораграфін або телепак), який, крім прямого інгібуючого впливу на функцію щитовидної залози, знижує швидкість утворення ТЗ з Т4. Препарат призначають в дозі 1 г на день і вже через 10-14 днів може спостерігатися відновлення еутироїдного стану. З методів консервативної терапії широко застосовується лікування тиростатичними препаратами, серед яких найбільш поширені похідні імідазолу - мерказоліл, карбімазол, метимазол і тіоураціл - пропілтіоураціл. Мерказоліл і пропілтіоураціл інгібують створення тироїдних гормонів. Лікування пропілтіоурацилом по-

чинають з добової дози 300-600 мг (по 100-150 мг кожні 6 год) і по досягненні еутироїдного стану (зазвичай через 2-3 тижні) доза препарату знижується до 200-400 мг (звичайно на 1/3 від вихідної) з поступовим її зменшенням кожні 2-2,5 тижні до підтримуючих доз - 50-100 мг на добу. Мерказоліл призначають в дозі 40-60 мг. Зазначена добова доза повинна бути розділена на 4 прийоми. Зазвичай така доза 2-3,5 тижні. призводить до зменшення симптомів тиротоксикозу, маса тіла хворих збільшується. З моменту настання еутироїдного стану доза поступово знижується до 5-10 мг на день. Прийом підтримуючих доз антитироїдних препаратів триває до 1-1,5 років. Передчасна відміна препарату призводить до рецидиву тиротоксикозу і необхідності призначати знову високі дози антитироїдних препаратів. У комплексній терапії дифузного токсичного зобу показано застосування імуномодуляторів (декарис, Т-активін). Хірургічне лікування показано при тиротоксикозі важкого ступеня, великому збільшенні щитовидної залози, при наявності алергічних та інших реакцій до антитироїдних препаратів, відсутності ефекту від консервативної терапії. Лікування радіоактивним йодом показано при відсутності ефекту від консервативної терапії, що проводиться протягом тривалого часу, у хворих старше 40 років, рецидиві дифузного токсичного зобу після хірургічного втручання, а також захворювання, що протікає з вираженою серцево-судинною патологією, яка не дозволяє проводити тривалий курс антитироїдної терапії або здійснити хірургічне лікування. Прогноз. При дифузному токсичному зобі сприятливий. Більш ніж у 60-70% хворих ремісія настає під впливом тиростатичної терапії, прийому препаратів йоду.

Гіпотиреоз

Основна мета лікування гіпотиреозу - досягнення еутироїдного стану і його підтримку адекватної терапією, яка не повинна перериватися, проведення замісної терапії швидко ліквідує симптоми і обмінні порушення гіпотиреозу. Застосовуються препарати тироїдних гормонів: тиреоїдин, трийодтиронін, тироксин, та ін. Початкові дози тироїдних гормонів призначають залежно від ступеня тяжкості тироїдної недостатності, віку хворого, наявності супутніх захворювань. У дорослих лікування зазвичай починають із малих доз, поступово їх підвищуючи до досягнення еутироїдного стану, так як швидке підвищення обмінних процесів може привести до появи стенокардії, аритмії, серцевої недостатності. Підвищувати дозу тироїдних гормонів слід з обережністю, особливо в осіб похилого віку. Прояв повного дії Т3 зазвичай відбувається через 2-2,5 тижні, Т4 - 4-6 тиж. В осіб молодого і середнього віку лікування тироїдними гормонами можна проводити більш енергійно. Препаратом вибору для лікування гіпотиреозу є L-тироксин. Добова доза для дорослих становить 1,7 мкг / кг, а для дітей - до 4 мкг / кг.

Ожиріння

Основною метою лікування ожиріння є зменшення маси тіла. Зниження маси тіла призводить до зменшення артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, покращує ліпідний профіль і знижує навантаження на суглоби, проте слід враховувати, що завзяте прагнення знизити масу тіла при частій безуспішності даного заходу зазвичай супроводжується повторним більш значним її збільшенням. Немедикаментозні заходи полягають у проведенні дієтотерапії та фізичних вправ. Дієтотерапія доповнюється методом регулювання харчової поведінки, тобто ретельного аналізу і зміни способу життя (зміна режиму прийому їжі, звичок, пов'язаних з їжею), спрямованих на формування харчової поведінки. Слід враховувати можливі ускладнення дієтотерапії - дегідратацію і ортостатичну гіпотензію. Фізичні вправи без дотримання дієти малоефективні.

Фармакотерапія. Її застосовують рідко внаслідок частого зловживання їжею і відновлення початкової маси тіла після закінчення прийому препаратів. З метою придушення апетиту зазвичай призначають лікарські препарати, що підсилюють викид норадреналіну з ней-

рональних минапсів (фендіметразін, фентермін, мазіндол і діетілпропіон), що блокують нейрональний захоплення норадреналіну (фенілпропаноламін) або сприяють вивільненню серотоніну і блокують його зворотне захоплення (фенфлюрамин). При обструктивному нічному апное призначають стимулятори дихання: протріптелін по 10-30 мг / добу або флуоксетин по 20-60 мг.

Хірургічне лікування показано при важкому ожирінні (IV ступеня), коли консервативна терапія неефективна; проводять радикальне зменшення об'єму шлунку.

II. САМОСТІЙНА РОБОТА.

1. Заповніть таблиці

1.1. Оберіть фактори патогенезу цукрового діабету I та II типів +/-:

Фактори патогенезу	Цукровий діабет I типу	Цукровий діабет II типу
Зловживання вуглеводною їжею		
Зменшення маси підшлункової залози		
Зменшення кількості рецепторів до інсуліну		
Зменшення кількості остр. Лангерганса		
Порушення вивільнення інсуліну бета-клітинами		
Генетична схильність		
Збільшення секреції інсуліну у відповідь на дію гормонів ШКТ		
Вироблення антитіл до клітин остр. Лангерганса		
Вірусна інфекція		
Деструкція бета-клітин		
Недостатня утилізація глюкози тканинами		
Порушення обміну глюкози усередині клітин		

1.2. Диференційна діагностика гіпо- та гіперглікемічного стану:

Ознака	Гіперглікемія	Гіпоглікемія
1. Причина розвитку		
2. Тонус м'язів		
3. Апетит		

4. Шкіра		
5. Запах ацетону з рота		

2. Вирішіть завдання.

Завдання №1. Які основні симптоми при діабетичній комі?

- A. Запах ацетону з рота.
- B. Підвищений тонус м'язів.
- C. Шумне дихання.
- D. Шкіра волога.
- E. Пульс повільний.

Завдання №2. Які основні симптоми гіпоглікемічної коми?

- A. До розвитку коми – почуття голоду.
- B. Дихання шумне.
- C. Тонус м'язів знижений.
- D. Шкіра суха, гаряча.
- E. Пульс слабкого наповнення.

Заповніть таблицю «Основні напрямки фармакотерапії цукрового діабету».

Патологічні стани	Фармакотерапевтична група	ЛЗ
1. Цукровий діабет I типу		
2. Цукровий діабет II типу		

Заповніть таблицю «Напрямки фармакотерапії тиреотоксикозу».

Напрямки фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи	ЛЗ
Пригнічення функції щитовидної залози.		
Усунення нервово-вегетативних розладів.		
Зниження надходження в кров тиреоїдних гормонів.		
Усунення підвищеної дратівливості.		

--	--	--

Заповніть таблицю «Основні напрямки фармакотерапії гіпотиреозу».

Напрямки фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи	ЛЗ
1. Постійна замісна терапія.		
2. Вітамінотерапія		

Заповніть таблицю «Основні напрямки фармакотерапії гіпо- та гіперглікемічної коми».

Напрямки фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи	ЛЗ
1. Гіпоглікемічна кома.		
2. Гіперглікемічна кома		

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Знайомство з тематичними хворими.
2. Знайомство з історіями хвороби.
3. Вирішити ситуаційні задачі:

Задача № 1. Хворий з підвищеною вагою тіла звернувся до аптеки зі скаргами на біль у суглобі великого пальця правої стопи, який з'явився вночі, суглоб набряк та почервонів. Який попередній діагноз найбільш імовірний?

- A. Подагра.
- B. Остеоартрит.
- C. Ревматоїдний артрит.
- D. Гострий тромбофлебіт.
- E. Ревматичний артрит.

Задача № 2. Хвора, 30 років, скаржиться на серцебиття, задишку, біль в ділянці серця, поганий сон, підвищену дратівливість, зниження працездатності, похудіння, субфебрилітет. При огляді: хвора зниженого харчування, шкіра волога. Дрібний тремор пальців рук. Щитовидна залоза м'яка, збільшена, особливо права частка. Пульс 120 у 1 хв., ритм правильний. АТ 170/70 мм рт.ст. Яке можливе захворювання?

- A. Тіреотоксикоз.
- B. Гіпотиреоз.
- C. Адисонова хвороба.
- D. Цукровий діабет.
- E. Гіперпаратиреоз.

Задача № 3. Хворий Н., 48 років, звернувся зі скаргами на спрагу, часте сечовипускання, слабкість, шкірну сверблячку. При огляді: хворий підвищеного харчування, останній аналіз крові на цукор -8,2 ммоль/л. Яка тактика найбільш доцільна?

- A. Призначення антибіотиків.
- B. Призначення антигістамінних.
- C. Дієтотерапія.
- D. Призначення засобів сульфонілсечовини.
- E. Призначення бігуанідів.

Задача № 4. Хвора, 52 років, пред'являє скарги на загальну слабкість, сонливість, зниження працездатності, закріпи. При огляді: обличчя округле, жовтувато-бліде, амімічне. Відзначається набряклість на тильній поверхні кистей і стіп, при натисненні ямка не утворюється. Шкіра холодна на дотик, суха, нігті ламкі. Пульс 60 у 1 хвилину. АТ 100/80 мм. рт.ст. На ЕКГ: синусова брадикардія. Яке захворювання найбільш імовірне у хворої?

- A. Цукровий діабет, декомпенсація.
- B. Тіреотоксикоз.
- C. Гіпотиреоз.
- D. Адисонова хвороба.
- E. Гіпопаратиреоз.

Задача № 5. У хворого 43 років, що працює вантажником на заводі, уперше при обстеженні в поліклініці виявлений цукровий діабет II типу. Яка тактика лікування в даному випадку?

- A. Негайне призначення інсулінів короткої дії.
- B. Негайне призначення інсулінів продовженої дії.
- C. Призначення похідних сульфанілсечовини.
- D. Призначення дієти.
- E. Призначення бігуанідів.

Задача № 6. Хвора, 45 років, скаржиться на серцебиття, задишку, біль в ділянці серця, поганий сон, підвищену дратівливість, зниження працездатності, схуднення, субфебрилітет. При огляді: хвора зниженого харчування, шкіра волога. Дрібний тремор пальців рук. Щито-

видна залоза м'яка, збільшена (видно на око), особливо права частка. Пульс 120 у 1 хв., ритм правильний. АТ 170/70 мм рт.ст. Який основний напрямок фармакотерапії в даному випадку?

- А. Усунення вегетативних реакцій.
- В. Пригнічення функції щитовидної залози.
- С. Усунення дратівливості.
- Д. Постійна замісна терапія.
- Е. Протизапальна терапія.

Задача № 7. Хворий пред'явив рецепт на інсулін. Провізор відпустив необхідний ЛЗ. Хворий, мотивуючи тим, що він уже добу не вводив інсулін і погано себе почуває, зробив ін'єкцію за допомогою провізора в аптеці. Через якийсь час хворий сплотив, на обличчі виступив піт, він поскаржився на різкий головний біль. Яка тактика провізора?

- А. Негайне дати глюкозу, виклик бригади швидкої допомоги.
- В. Негайне введення простого інсуліну, виклик бригади швидкої допомоги.
- С. Негайне введення знеболюючих засобів, виклик бригади швидкої допомоги.
- Д. Негайне введення серцевих глікозидів, виклик бригади швидкої допомоги.
- Е. Негайне введення вазопресорів, виклик бригади швидкої допомоги.

Задача № 8. У хворого цукровим діабетом (II типу) після прийому алкоголю з'явилися запаморочення, головний біль, різка слабкість, нудота, парестезії, страх, сплутана свідомість, холодний піт, артеріальна гіпотонія. Яка причина цього стану?

- А. Розвиток гіперглікемічної коми.
- В. Розвиток гіпоглікемічної коми.
- С. Розвиток лактацидемічної коми.
- Д. Розвиток кетоацетотичної коми.
- Е. Розвиток алкогольної коми.

Задача № 9. У хворого цукровим діабетом (II типу) після прийому алкоголю з'явилися запаморочення, головний біль, різка слабкість, нудота, парестезії, страх, сплутана свідомість, холодний піт, артеріальна гіпотонія. Ваша тактика?

- А. Негайне введення глюкозо-інсулінової суміші.
- В. Негайне введення 5% глюкози.
- С. Негайне введення 20% глюкози
- Д. Негайне промивання шлунку.
- Е. Негайний виклик бригади швидкої допомоги.

Задача № 10. Хворий Н., 48 років, звернувся зі скаргами на спрагу, часте сечовипускання, слабкість, шкірну сверблячку. При огляді: хворий підвищеного харчування, останній аналіз крові на цукор -8,2 ммоль/л. Яка тактика найбільш доцільна?

- Г. Призначення антибіотиків.
- Г. Призначення антигістамінних.
- Н. Дієтотерапія.
- І. Призначення засобів сульфонілсечовини.
- І. Призначення бігуанідів.

Задача № 11. Хвора, 52 років, пред'являє скарги на загальну слабкість, сонливість, зниження працездатності, закріпи. При огляді: обличчя округле, жовтувато-бліде, амімічне. Відзначається набряклість на тильній поверхні кистей і стіп, при натисненні ямка не утворюється. Шкіра холодна на дотик, суха, нігті ламкі. Пульс 60 у 1 хвилину. АТ 100/80 мм. рт.ст. На ЕКГ: синусова брадикардія. Які основні напрямки фармакотерапії?

- А. Замісна.
- В. Протизапальна.
- С. Вітамінотерапія.
- Д. Антибіотикотерапія.
- Е. Імуномодельюча.

Проведіть корекцію листів лікарських призначень у хворих, які знаходяться на стаціонарному лікуванні обравши найбільш раціональну.

А). Діагноз: Цукровий діабет (І тип), інсулінозалежний, важка форма. Гіпоглікемічна кома.

1. Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% - 1,0 ml

По 1 мл п/ш

2. Sol. Glucosi 40% - 80,0 ml

В/в крапельно

3. Insulini 12 ED

В/в, крапельно

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

В/в, крапельно

5. Haemodesi 250,0

В/в, крапельно

6. Tab. Carbonis activati 40,0

1 ст. ложку розмішати в 5 л води, ввести через зонд для промивання шлунку

7. Sol. Natrii hydrocarbonati 2,7% - 200 ml

В/в, крапельно

8. Susp. Hydrocortisoni acetatis 2,5 – 5,0

По 5 мл в/м

9. Sol. Mesatoni 1% - 1 ml

По 1 мл в/м

10. Tab. Digitoxini 0,0001

По 1 таб. 1 раз в день

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

1. Tab. Seduxeni 0,005

По 1 таб. 2 рази на день

2. Tab. Lysinoprili a 0,01

По 1 табл. 1 раз на день

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

В/в, крапельно

4. Tab. Hypothiazidi 0,025

По 1 таб. через день

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

По 5 мл 2 рази на день в/в

6. Sol. Furosemidi 1% - 2,0

По 2 мл 2 рази в день в/м

7. Tab. "Asparcam"

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 20 ED

По 10 ЕД 3 рази на день п/ш за 20 хв до їжі.

10. Tab. Verapamili a 0,04

По 1 табл. 3-4 рази на день

В). Діагноз: Гострий бронхіт. Цукровий діабет (II тип), ср. степені тяжкості, період компенсації

1. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5

По 1,0 2 рази на добу

2. Tab. Acidi ascorbinici 0,05

По 2 таб. 3 рази на день

3. Tab. Biseptoli – 480

По 1 таб. 2 рази на день

4. Ampicillini 0,5

По 0,5 в/м 4 рази на добу

5. Tab. Butadioni 0,5

По 1 таб. 2 рази на день

6. Tab. Tetracyclini 0,5

По 1 таб. 2 рази на день

7. Tab. Bromhexini 0,008

По 1 таб. 3 рази на день

8. Tab. Metformini 0,5

По 1 таб. 2 рази на день

9. Tab. Maninili 0,005

По 1 таб. 2 рази на день

10. Insulini pro injectionibus 20 ED

По 10 ОД 3 рази на день п/ш за 20 хв до їжі

Г). Діагноз: Дифузний токсичний зоб III ст., Середньої тяжкості.

1. Tab. Mercazolili 0,005

По 1 таб 2 рази на день

2. Tab. Extr. Valerianae obd. 0,02

По 2 таб. 3 рази на день

3. Tab. Propranololi 0,04

По 1 таб. 4 рази на день

4. Sol. Coffeini-natrii benzoatis 10% - 1,0

По 1 мл 1 раз на день

5. Tab. Nitrosorbidi 0,01

По 1 таб. 3 рази на день

6 Almageli 170 ml

Внутрь по 1-2 чайн. ложці за 30 хв. до їжі

4 р/д

7. Sol. Riboxini 2% - 10,0

По 10,0 в/в 1 раз на день

8. Cocarboxylasi 0,05

Вводить в/м 1 раз на день

9. Tab. Furosemidi a 0,04

По 1-2 табл. вранці

10. Tab. Triiodthyronini hydrochloridi 20 mkg

По 1 таб. 1 раз на день

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Критерії ефективності та безпеки лікарської терапії в ендокринології.
2. Принципи фармацевтичної опіки хворих ендокринологічного профілю.
3. Алгоритм дій провізора та фармацевтична опіка при відпуску ЛП для лікування йододєфіциту. Основні принципи профілактики виникнення цукрового діабету.
4. Роль провізора в забезпеченні ефективності, профілактиці ожиріння.

Зауваження викладача _____

ТЕМА 3

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ. СИМПТОМИ І СИНДРОМИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ШКТ, ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ І ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ЛЗ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КИСЛОТНО-ЗАЛЕЖНИХ СТАНІВ, ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ЗОВНІШНЬОЇ СЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.

I. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ ТА ПОЧАТКОВОГО КОНТРОЛЮ РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Симптоми та синдроми при основних захворюваннях шлунково - кишкового тракту (синдром функціональної диспепсії, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, виразкова хвороба шлунка та 12 -палої кишки).
2. Методи обстеження хворих із захворюваннями шлунково - кишкового тракту (розпитування, фізичні та інструментальні методи дослідження) .
3. Етіологія, патогенез, клінічні прояви, методи діагностики синдрому невиразкової диспепсії. Поняття про хронічний гастрит.
4. Виразкова хвороба шлунка та 12 -палої кишки: етіологія, патогенез, методи діагностики.
5. Симптоми та синдроми при захворюваннях шлунково - кишкового тракту, які можуть лікуватися хворими самостійно за допомогою безрецептурних препаратів за консультативної допомоги провізора.
6. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях печінки (синдроми жовтяниці, порталь-ної гіпертензії, гепатолієнальний, печінкової недостатності), жовчовивідних шляхів, під-шлункової залози. Механізм їх виникнення.
7. Основні захворювання печінки і жовчовивідних шляхів (етіологія, патогенез, діагностическіє критерії): хронічний гепатит; цироз печінки, хронічний холецистит; жовчокам'яна хвороба.
8. Хронічний панкреатит: етіологія, патогенез, діагностика, напрямки лікарської терапії.
9. Клінічна фармакологія лікарських препаратів, що застосовуються при захворюваннях шлунка та кишечника (клінічні аспекти фармакодинаміки , поєднане застосування ліків

та їх взаємодія при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, побічні дії , методи їх прогнозування та профілактики) : антациди , селективні М- холінолітики , інгібітори Н + - , К + - АТФази , Н2- гістаміноблокатори , антигелікобактерні засоби, засоби , що впливають на моторну функцію стравоходу , шлунка і 12 -палої кишки , симптоматичні антидиарейні засоби, засоби для лікування закрепів.

10.Вплив функціонального стану шлунка і кишечника на клінічну ефективність лікарських препаратів.

11.Безрецептурні ліки , що застосовуються при захворюваннях шлунково - кишкового тракту.

12.Клінічна фармакологія лікарських препаратів, що застосовуються при захворюваннях печінки , жовчовивідних шляхів , підшлункової залози (клінічні аспекти фармакодинаміки, поєднане застосування ліків та їх взаємодія при цій патології , можливі побічні дії , методи їх прогнозування та профілактики): глюкокортикоїди ; гепатопротектори , вітаміни ; жовчогінні препарати (холеретики , холекінетики) ; антибіотики ; ферментні препарати; симптоматичні засоби (спазмолітики, діуретики) .

13.Вплив функціонального стану печінки на клінічну ефективність лікарських препаратів.

14.Симптоми і синдроми в гепатології , при захворюваннях жовчовивідних шляхів , підшлункової залози , які можуть лікуватися хворими самостійно за допомогою безрецептурних препаратів за консультативної допомоги провізора .

15.Безрецептурні ліки , що застосовуються при захворюваннях печінки , жовчовивідних шляхів і підшлункової залози.

16.Симптоми і синдроми при основних захворюваннях гепатобіліарної системи: свербіж шкіри, лихоманка, асцит; больовий синдром, синдром жовтяниці, холестаза, портальної гіпертензії, печінкової недостатності, кишкової диспепсії, гепатолієнальний синдром, геморагічний синдром, лабораторні синдроми (цитолізу, холестаза, печінково-клітинної недостатності).

17.Захворювання гепатобіліарної системи, які вимагають обов'язкового втручання лікаря (хронічний гепатит, цироз печінки, жовчнокам'яна хвороба, хронічний холецистит).

18.Порушення функціонального стану гепатобіліарної системи, які пацієнт може лікувати безрецептурними ЛЗ в межах відповідального самолікування при консультативній допомозі провізора.

19.Підходи до медикаментозного лікування захворювань печінки та жовчного міхура.

20.Клінічна фармакологія гепатопротекторів, холеретиків, холекінетиків, холелітолітиків, вітамінів.

21.Клінічна фармакологія ЛЗ для лікування вірусних і бактеріальних інфекцій гепатобіліарної системи (α-інтерферонів, аналогів нуклеотидів; пеніцилінів, тетрациклінів, цефалоспоринів, фторхінолонів).

22.Клінічна фармакологія засобів дезінтоксикаційної терапії (ентеросорбентів, комбінованих інфузійних розчинів).

23.Клінічна фармакологія ЛЗ для усунення больового синдрому (міотропних спазмолітиків, М-холінолітиків).

24.Підходи до раціонального вибору ЛЗ при захворюваннях гепатобіліарної системи. Спільне застосування ЛЗ, які впливають на функцію гепатобіліарної системи; взаємодія з ЛЗ інших фармакологічних груп; особливості використання ЛЗ при наявності супутньої патології. ЛЗ, які чинять токсичну дію на стан печінки. Вплив функціонального стану печінки на

біодоступність і клінічну ефективність ЛЗ.

25. Побічна дія ЛЗ, які застосовуються в гепатології. Прогнозування, клінічні прояви, профілактика та шляхи усунення.

26. Сучасні спеціальні лікарські форми, які використовуються при захворюваннях гепатобіліарної системи, їх клініко-біофармацевтичні особливості (комбіновані інфузійні розчини), правила та умови раціонального застосування.

27. Принципи фармацевтичної опіки хворих з патологією гепатобіліарної системи. Безрецептурні ЛЗ, які використовуються при захворюваннях гепатобіліарної системи.

Основними проявами захворювань травного каналу є біль у животі, диспепсичні розлади, шлунково-кишкові кровотечі.

Печія - відчуття печіння (що виникає поблизу мечоподібного відростка та поширюється вгору), виникає внаслідок подразнюючої дії рефлюктату на слизову оболонку стравоходу. Іноді печія сприймається як за грудинний біль або напад стенокардії. Внаслідок порушення скоротливої функції стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, закидання шлункового вмісту в стравохід може виникати печія. Найчастіше печія відзначається у хворих з підвищеною кислотністю шлункового соку. У здорових осіб печія виникає як наслідок підвищеної чутливості організму до певних харчових продуктів.

Біль у животі. Причини та характер болю в животі можуть бути різними. Біль у епігастральній ділянці є однією з ознак захворювань шлунка. Для захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки (виразкова хвороба, гастрит) характерні біль, що пов'язаний із прийомом їжі, нічний біль. Біль, що є наслідком захворювання кишківника, не пов'язаний із прийомом їжі. Біль у животі може також виникнути внаслідок захворювань печінки, підшлункової залози.

Відзначаються диспепсичні розлади, що характеризуються втратою апетиту, відрижкою, відчуттям печії, нудоти, іноді блюванням.

Відрижка — раптове мимовільне виділення зі шлунку в порожнину рота газів або невеликої кількості шлункового вмісту. Вона може бути наслідком заковтування певної кількості повітря (аерофагія) під час швидкого вживання їжі, а також бури наслідком неврозу. Часто у разі опущення шлунка, слабкості його рухової функції, а також стенозу ворота на тлі виразкової хвороби виникає неприємна відрижка, що має запах тухлих яєць. Наявність відрижки свідчить про застій і гниття білкової частини їжі. Відрижка може бути кислою (у разі підвищеної секреції шлункового соку) та гіркою (у разі потрапляння жовчі в шлунок із дванадцятипалої кишки).

Нудота є рефлекторним актом і виникає внаслідок подразнення блукаючого нерва. Під час нудоти хворі відчувають тяжкість в епігастральній ділянці. У них спостерігаються запаморочення, слиновиділення, блідість шкірних покривів. Часто нудота передують блюванню. У виникненні нудоти провідну роль відіграють нервова система, а також патологія з боку шлунка та кишківника. У разі захворювань органів травлення нудота виникає після прийому їжі, особливо жирної.

Блювання — складний рефлекторний акт, обумовлений збудженням блювотного центру, під час якого відбувається мимовільне викидання шлункового вмісту. Блювання може мати нервове походження або виникати у разі захворювань внутрішніх органів та інтоксикацій. Важливе діагностичне значення має наявність у блювотних масах крові, слизу, жовчі, калових мас.

Пронос виникає у разі кишкових інфекцій, отруєнь, ендогенних інтоксикацій (діабет, уремія), харчових алергій. До виникнення проносу призводять посилена перистальтика кишківника, порушення всмоктування їжі в ньому, виділення великої кількості секрету, який подразнює слизову оболонку кишківника.

зную рецептори кишок.

Запори — тривала (понад 2 доби) затримка калу в кишківнику. Запори поділяються на органічні та функціональні. Органічні виникають на тлі механічної перешкоди (пухлина, рубці, спайковий процес). Функціональні — розвиваються внаслідок неврогенних розладів (гіпотиреоз, цукровий та нецукровий діабет, феохромоцитома), інтоксикацій, нерационального харчування тощо.

Кровотечі можуть бути шлункові та кишкові. *Шлункова кровотеча* характеризується виникненням кривавої блювоти або дьогтеподібних випорожнень. *Кишкові кровотечі* виникають за наявності виразкових уражень кишкової стінки, але можуть спостерігатися й у разі тромбозу брижових судин, пухлин, гельмінтозів тощо. За наявності тріщин заднього проходу і пухлин може відзначатись виділення крові із прямої кишки.

КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКТ

Захворювання стравоходу:

- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба;

Захворювання шлунку:

- функціональна невиразкова диспепсія;
- гострий гастрит;
- хронічний гастрит;
- виразкова хвороба.

Захворювання кишківнику:

- виразкова хвороба дванадцятипалої кишки;
- хронічний ентерит;
- хронічний коліт.

В даний час прийнятий термін «*функціональна диспепсія*» - комплекс функціональних розладів, який є в наявності у хворого протягом трьох місяців та більше, а в процесі обстеження не вдається виявити органічних причин. Цей комплекс включає:

- болі або дискомфорт в епігастрію;
- відчуття переповнювання в епігастрію після їжі;
- раннє насичення;
- нудоту.

Органічні диспепсії спостерігаються при:

- пептичних виразках;
- пухлинах шлунку;
- рефлюкс-езофагіті;
- панкреатиті;
- діафрагмальній грижі;
- патології жовчовивідних шляхів;
- при прийомі ліків.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – хронічне захворювання, в основі якого лежить порушення моторної функції верхніх відділів дигестивного тракту у вигляді ретроградного поступлення шлункового вмісту до стравоходу, з наступним пошкодженням його слизової. Найбільш поширеною клінічною ознакою рефлюкс-езофагіту є печія, ендоскопічною – запалення або звиразкування слизової стравоходу.

Характерні клінічні симптоми захворювання виявляються у 20-40% дорослих (у 50-70% вагітних та пацієнтів з ожирінням), в основному, в репродуктивному віці, тоді як ендоскопічні ознаки – лише у кожного десятого.

Пептична виразка шлунку і дванадцятипалої кишки - є одним з найбільш поширених захворювань, яким страждають 5-10% дорослого населення. Хворіють переважно чоловіки у віці до 50 років

Етіологія: основну роль в розвитку виразки грає Н. pylori (до 95%). Серед інших при-

чин відзначають: медикаменти (зокрема, нестероїдні та стероїдні протизапальні лікарські засоби), тривале вживання грубої їжі, їжа всухом'ятку, тривалі перерви між їдою, стресовий фактор, шкідливі звички, спадковість і ін.

Патогенез: порушення динамічної рівноваги між чинниками агресії і захисту слизової оболонки.

Основні напрями фармакотерапії виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки:

- Ерадикація *H. Pylori*;
- Усунення больового синдрому;
- Усунення диспепсичного синдрому (печія, відрижка кислим, нудота, блювота);
- Рубцювання виразкового дефекту слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки.

Хронічний ентерит – захворювання, яке характеризується порушенням кишкового травлення і всмоктування та обумовлене запальними та дистрофічними змінами слизової оболонки тонкої кишки.

Етіологія: інфекції (дизентерія, сальмонельоз, вірусні інфекції і ін.), глистові інвазії, лямбліоз, аліментарні фактори (незбалансоване живлення), фізичні і хімічні пошкодження (антибіотики і ін. ЛЗ, алкоголь), хвороби шлунку, печінки, жовчовивідних шляхів і підшлункової залози.

Патогенез пов'язаний з порушенням функції стінки кишки, що призводить до зниження активності ферментів клітинних мембран, порушення функції транспортних каналів, через які всмоктуються продукти гідролізу, іони та вода.

Вказані зміни визначають клінічну картину – синдром порушеного всмоктування і рецидивуюча діарея.

Хронічний коліт – захворювання, яке характеризується запально-дистрофічними змінами слизової оболонки товстої кишки та порушенням її функцій.

Етіологія: найчастіше хронічний коліт розвивається після перенесених гострих кишкових інфекцій (дизентерія, сальмонельоз і ін.), а також паразитарної і глистової інвазій. Причиною також можуть бути порушення харчування (великий вміст білків і вуглеводів), зловживання алкоголем. Можуть мати місце вроджена недостатність ферментів, дисбактеріоз, екзо- і ендогенні інтоксикації, радіація та ін.

Патогенез: тривала дія етіологічних факторів ушкоджує слизову оболонку товстої кишки, що призводить до порушення її секреторної і всмоктувальної функцій. Одночасна поразка нервового апарату кишкового тракту призводить до порушення моторики товстої кишки і посилює трофічні розлади в кишковій стінці.

Хронічний панкреатит – прогресуюче запально-склеротичне захворювання підшлункової залози, яке характеризується поступовим заміщенням паренхіми органу сполучною тканиною та розвитком недостатності екзокринної і ендокринної функцій залози.

Частота хронічного панкреатиту коливається від 0,2 до 0,6% в популяції. На 100 тисяч населення за рік реєструється 7-10 нових випадків захворювання. Захворюваність хронічним панкреатитом продовжує збільшуватися, що пов'язують із зростанням алкоголізму та захворювань ШКТ.

Етіологія: алкоголь є основним етіологічним чинником, особливо у чоловіків. Алкогольний панкреатит діагностують у 25-50% всіх хворих. Доведено, що добове вживання алкоголю в дозі 80-120 мл чистого етанолу впродовж 3-10 років призводить до розвитку хронічного панкреатиту. Також велике значення мають, недоїдання, захворювання жовчовивідної системи, токсична дія (в т.ч. ЛЗ), травма залози.

Патогенез: основним патогенетичним механізмом розвитку хронічного панкреатиту

вважають активацію власних ферментів (трипсиногену, хімотрипсину і ін.) з подальшим ураженням тканини залози. Це викликає розвиток набряку, некрозу й у результаті – фіброз тканини підшлункової залози.

Одним з провідних механізмів стимуляції панкреатичної секреції є підвищене виділення соляної кислоти. В зв'язку з цим використовують засоби, що знижують шлункову секрецію: селективні М-холіноблокатори (пірензепін); блокатори H₂-рецепторів гістаміну (ранітидин, фамотидин і ін.); антациди (кальцію і магнію карбонат, гідроокис алюмінію і ін.)

Больовий синдром є одним з ведучих при загостренні хронічного панкреатиту. Якщо він пов'язаний з ураженням паренхіми та капсули без залучення головного протоку, то зменшення болю наголошується вже при проведенні заходів, направлених на зменшення секреції (антациди і ін.). Больовий синдром зменшують і ферментні ЛЗ.

Якщо больовий синдром зберігається, призначають ненаркотичні анальгетики (анальгін, баралгін).

При наполегливому і вираженому больовому синдромі можна призначити наркотичні анальгетики (промедол). Морфін протипоказаний, так як може викликати спазм сфінктера Одді.

Основні напрями фармакотерапії ГЕРХ:

- зменшення кількості рефлюксату та його агресивності (кислотності),
- скорочення кислотної експозиції,
- збільшення тонуусу нижнестравохідного сфінктера.

Використовуються як нейтралізатори кислоти (антациди), так і супресори кислототворення (блокатори H₂-гістамінорецепторів, блокатори протонної помпи). Допускається призначення антацидів та блокаторів H₂-гістамінорецепторів *pro re nata* (на вимогу), перед відходом до сну, в проміжках між прийомами супресорів кислототворення. Використовують антациди, що не всмоктуються, I (фосфалюгель), II (маалокс, мегалак) та III (гавіскон, топал) поколінь. Перевага надається антацидам III покоління (алюмінієво-магнієві з алгіновою кислотою). За рахунок піноутворення збільшується часова експозиція препарату та забезпечується флотація антациду над шлунковим вмістом. Під час рефлюксу легка фаза препарату, потрапляючи першою в стравохід, створює потрібне рН. Застосовують антациди по прийому їжі та “на вимогу”.

Використання супресорів кислототворення є виправданим у випадках гіперацидності шлункового вмісту. Застосовують традиційні дози H₂-блокаторів рецепторів гістаміну II або III покоління (ранітидин 150 мг або фамотидин 20 мг, 40 мг) двічі на добу або подвійну дозу на ніч.

Доцільне призначення блокаторів протонної помпи (омепразол в добовій дозі 20-40 мг за один або два прийоми), як правило, в комбінації з гелевими антацидами. Препаратами вибору для корекції гастро-езофагеального рефлюксу є так звані «справжні» прокінетики, що не тільки стимулюють, а і координують моторику дигестивного тракту. Селективний блокатор рецепторів допаміну домперидон (мотиліум) не впливає на секрецію соляної кислоти, показники рН шлункового вмісту. Мотиліум (домперидон) призначають в дозі 10-30 мг 4 рази на добу за 15-30 хв. до їжі та на ніч. Протягом 30 хв. після прийому мотиліуму не бажано застосовувати препарати антацидної дії.

Напрямки у лікуванні ГЕРХ

Напрямки у лікуванні ГЕРХ

Напрями фармакотерапії	Фармакологічні групи	ЛЗ
Зменшення дії пошкоджуючого фактора на слизову оболонку стравоходу	Антациди	Маалокс, фосфалюгель, гавіскон

Напрями фармакотерапії	Фармакологічні групи	ЛЗ
Зниження кислотоутворюючої функції шлунка	H ₂ -блокатори гістамінових рецепторів	Фамотидин, ранітидин
	Інгібітори протонної помпи	Омепразол, лансо-разол, пантопразол, рабепразол
Збільшення тонуусу нижньостравохідного сфінктера	Прокінетики	Домперідон

Основні напрями фармакотерапії виразкової хвороби:

Ерадикація *H. pylori*:

- інгібітори Н⁺,К⁺-АТФази (Омепразол або Нексіум, або Контролок, або Ланзап) в стандартній дозі 2 рази на добу + Кларитроміцин - по 500 мг 2 рази на добу + Амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу або метронідазол по 500 мг 2 рази на добу - 7 діб.

Чотирьохкомпонентна схема:

- інгібітори Н⁺,К⁺-АТФази (Омепразол або Нексіум, або Контролок, або Ланзап) в стандартній дозі 2 рази на добу + Тетрациклін 500 мг 4 рази на добу + Колоїдний субцитрат вісмуту (Де-нол) 120 мг 4 рази на добу + Метронідазол 500 мг 3 рази на добу (все на протязі 7-10 діб).

Антисекреторна терапія:

- неселективні М-холіноблокатори (атропін, платифілін, метацін);
- селективні М-холіноблокатори (пірензепін);
- блокатори H₂-рецепторів гістаміну (ранітидин, фамотидин і ін.);
- інгібітори Н⁺,К⁺-АТФази (омепразол);
- антациди (кальцію і магнію карбонат, гідроокис алюмінію і ін.)

ЛЗ, що захищають («обволікають») слизисту оболонку: сукральфат зв'язує ізолецитін, пепсин і жовчні кислоти, підвищує вміст ПГ в стінці шлунку і збільшує вироблення слизу (цитопротективну дію).

Хронічний ентерит. Лікування передбачає корекцію білкового, жирового, електролітного й інших видів обміну:

- при вираженій втраті маси тіла вводять білкові ЛЗ: плазму (100-200 мл 1-2 рази на тиждень); суміш амінокислот (200-250 мл щодня протягом 10-15 днів);

- порушення водно-електролітного обміну усувають внутрішньовенним введенням 20-30 мл панангіну і 10-20 мл 10% р-ну кальцію глюконату в 250 мл 5% глюкози щодня протягом 3-4 тижнів;

- при появі метаболічного ацидозу додатково вводять 200 мл 4% р-ну натрію бікарбонату, а при метаболічному алкалозі – калію хлорид (2,0-4,0), кальцію хлорид (3,0) і магнію сульфат (1,0-2,0) в 500 мл ізотонічного р-ну натрію хлориду. Одночасно призначають комплекс вітамінів групи В, вітаміни А, D, Е, К, С

- однією з причин загострення або прогресування захворювання можуть бути кишкові інфекції, паразитарна або глистова інвазії, тому антибактеріальна терапія – обов'язковий компонент комплексного лікування

- протидіарейні ЛЗ призначають аж до нормалізації стільця

НАПРЯМКИ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ЕНТЕРИТУ

Напрями фармакотерапії	Фармакологічні групи	ЛЗ
Антибактеріальна терапія	Фторовані хінолони	Ципрофлоксацин, Норфлоксацин
	Пеніциліни	Амоксицилін
	Сульфаніламід	Фталазол

Нормалізація кишкової мікрофлори	Еубіотики	Ентерол, біфідум-бактерин, біфіформ, лінекс, симбітер
Зниження перистальтики кишківнику	В'язучі	Де-нол, бісмофальк
При недостатності всмоктування в кишківнику	Ферменти	Мезим, панзинорм, фестал
Стимуляція метаболічних процесів	Анаболічні стероїди	Ретаболіл

Хронічний коліт.

Протизапальна терапія: похідні 5-аміносаліцілової кислоти.

Вибір антибактеріального ЛЗ залежить від бактеріологічного дослідження калу, яке дозволяє виявити різні види дисбактеріозу

- антидіарейні ЛЗ (лоперамід) призначають при хронічному коліті з переважанням проносів;

- прокінетики (метоклопрамід) призначають при гіпо- і атонічному варіантах порушення моторної функції кишечника

НАПРЯМКИ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО КОЛІТУ

Напрями фармакотерапії	Фармакологічні групи	ЛЗ
Антибактеріальна терапія	Левоміцетини	Левоміцетин
	Сульфаніламід	Фталазол
Нормалізація кишкової мікрофлори	Еубіотики	Ентерол, біфідум-бактерин, біфіформ, лінекс
Захист слизової оболонки товстої кишки	В'язучі	Танальбін
При спастичних колітах	М-ХБ	Спазмолітин, спазмобрю
Покращання репаративних процесів	Біостимулятори	Екстракт алое

НАПРЯМКИ У ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Напрями фармакотерапії	Фармакологічні групи	ЛЗ
Промивання шлунка	Антиацидотичні	Натрію гідрокарбонат
Купірування болю	ННА	Анальгін, трамадол
Евакуація ферментів	Спазмолітики	Но-шпа
	М-ХБ	Спазмобрю, атропіну сульфат
Купірування блювоти	Протиблювотні	Метоклопрамід, новобан, зофран
Форсований діурез	Плазмозамінники й детоксикаційні розчини	Реополіглюкін, неогемодез, розчин глюкози
	Петльові діуретики	Фуросемід
Інактивація ферментів	Інгібітори протеолізу	Контрикал, гордокс
Вплив на запальний процес	Глюкокортикоїди	Преднізолон
Пригнічення аутоімунних процесів	Цитостатики	Циклофосфан
Вплив на процеси гемокоагуляції	Антикоагулянти	Гепарин
	Антиагреганти	Курантил, пенток-сифілін
Нормалізація функції цитомембран	Антиоксиданти	Токоферолу ацетат

Основні клінічні симптоми і синдроми захворювання печінки і жовчних шляхів.

Під час захворювання печінки і жовчних шляхів відзначаються біль у животі, диспепсичні розлади, свербіння шкіри, жовтяниця, збільшення розмірів, живота, гарячка.

Біль локалізується у ділянці правого підребер'я, іноді в епігастральній ділянці. В одних випадках це довготривалий тупий біль, в інших — дуже сильний приступоподібний. Він може іррадіювати у праве плече, лопатку, міжлопатковий простір (у разі хронічного холециститу, перигепатиту, тобто у разі поширення запального процесу на очеревину, а також швидкого і значного збільшення печінки, яке призводить до розтягнення гліссонової капсули). Приступоподібний біль (жовчна або печінкова кольки) виникає раптово і стає різким, нестерпним. Спочатку він обмежений ділянкою правого підребер'я, але поступово поширюється по всьому животу, іррадіюючи догори, вправо і позаду. Приступ триває від декількох годин до декількох днів, протягом яких біль то вщухає, то посилюється. Найчастіше приступоподібний біль спостерігається у хворих на жовчнокам'яну хворобу, а також під час гіпермоторної дискінезії жовчного міхура і жовчних шляхів.

Спостерігаються диспепсичні явища: зниження апетиту, поганий, часто гіркий присмак у роті, відрижка, нудота, блювання, здуття і бурчання у животі, запори і проноси. Виникнення цих явищ зумовлене розладами секреції жовчі й порушенням анти-токсичної функції печінки.

Жовтяниця (icterus) — жовтяничне забарвлення шкіри та слизових оболонок, зумовлене підвищенням вмісту у тканинах і крові білірубіну. Шкіра під час жовтяниці може набувати всіх відтінків жовтого кольору — від лимонного до зелено-жовтого. У разі легкої форми жовтяниці жовтіють тільки склери (субіктеричність). Розрізняють 3 типи жовтяниці: підпечінкову (механічну); печінкову (паренхіматозну); надпечінкову (гемолітичну).

Підпечінкова (механічна) жовтяниця виникає внаслідок стискання загальної жовчної протоки пухлиною, перекриття її каменем або збільшеними лімфатичними вузлами тощо. Жовч продовжує вироблятися, але не може нормально виділятися у дванадцятипалу кишку. Вона накопичується у печінкових протоках. У цьому разі порушується цілість жовчних капілярів, що призводить до її потрапляння у кров і лімфу. Вміст білірубіну в крові швидко підвищується, з'являється жовтяничність склер, м'якого піднебіння і шкіри. Сеча набуває кольору темного пива. Оскільки жовч не надходить у кишківник, кал набуває кольору глини. Хворого турбує свербіння шкіри. У разі надлишкового накопичення в крові жовчних кислот спостерігають сповільнення пульсу, зниження АТ, екстрасистолію. За наявності довготривалої холемії хворі втрачають масу тіла, що зумовлено припиненням надходження жовчі в кишківник. Це призводить до порушення ферментативної діяльності кишківнику, підшлункової залози і всмоктування їжі. У разі довготривалої механічної жовтяниці розвивається органічне ураження печінки (біліарний цироз).

Печінкова (паренхіматозна) жовтяниця виникає внаслідок того, що пошкоджені печінкові клітини, а разом з ними й жовчні капіляри виділяють білірубін не в жовчні шляхи, а безпосередньо у кров. Ця патологія спостерігається за наявності інфекційного та хронічного активного гепатиту і цирозу печінки. Кількість вільного білірубіну в крові підвищується. Кал втрачає колір тільки в розпалі захворювання. Після того як відновлюється функція печінки, жовч починає надходити в дванадцятипалу кишку і кал забарвлюється. Печінкова жовтяниця супроводиться порушенням обмінних функцій печінки (вуглеводної, жирової, білкової), а також антитоксичної.

Надпечінкова (гемолітична) жовтяниця виникає внаслідок розпаду еритроцитів і утворення великої кількості вільного білірубіну. Незважаючи на значне утворення білірубіну, його кількість у крові не така вже й велика. Це відбувається тому, що практично весь бі-

лірубін надходить у кишківник (печінка та жовчні шляхи не ушкоджені). Міхурова жовч має чорний колір, кал — темний, у сечі білірубіну немає. Отже, у разі гемолітичної жовтяниці не відзначається затримка жовчних кислот, свербіння шкіри і брадикардії, у сечі не збільшується вміст білірубіну, дуоденальний вміст і кал не втрачають кольору, а пожовтіння, шкіри не виражене.

Портальна гіпертонія характеризується стійким підвищенням кров'яного тиску у ворітній вені. Портальна гіпертонія виникає у разі порушення відтоку крові з ворітної вени, до чого призводять її стискання ззовні (пухлиною, збільшеними лімфатичними вузлами печінки тощо), або облітерація частини її внутрішньопечінкових розгалужень (хронічне ушкодження паренхіми печінки), або тромбозу. Тиск крові у ворітній вені підвищується настільки, що це призводить до розвитку венозних колатералей і асцити. Колатералі виникають між системою ворітної вени і гілками верхньої або нижньої порожнистої вени. Портальна гіпертонія призводить до застою крові в органах черевної порожнини, внаслідок чого збільшується селезінка. Застій крові в шлунку та кишківнику спричинює порушення секреторної і всмоктувальної функцій цих органів.

Гепатолієнальний (печінково-селезінковий) синдром характеризується збільшенням печінки та селезінки, яке у хворих на рак і цироз печінки може досягти значних розмірів (гепатомегалія).

Синдром печінкової недостатності характеризується змінами з боку ЦНС (безсоння, мінливість настрою, порушення деяких функцій), а також розвитком геморагічного діатезу.

Хронічний безкам'яний холецистит — запальне захворювання стінки жовчного міхура, яке поєднується з моторно-тонічними порушеннями жовчовивідної системи

Етіологія: хронічний холецистит звичайно обумовлений мікрофлорою (ешеріхії, стрепто-стафілокок і ін.). Мікроби проникають в жовчний міхур гемато-, лімфогенним або контактним (з кишківнику) шляхом. Сприяючим чинником вважають порушення відтоку жовчі і її застій. Велике значення має аліментарний фактор (нерегулярне харчування з великими інтервалами між їдою, рясна їжа на ніч)

Патогенез: захворювання розвивається поступово. Функціональне порушення нерво-м'язового апарату призводить до його гіпо- і атоній. Впровадження мікробної флори сприяє розвитку і прогресуванню запалення слизової оболонки жовчного міхура з подальшим розповсюдженням на підслизовий і м'язовий шари.

Крім катарального запалення може виникнути флегмонозний або гангренозний процес.

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) - рецидивуюче захворювання жовчного міхура, в основі якого лежать порушення метаболізму жовчних кислот, що супроводжуються утворенням в ньому каміння. Захворювання може протікати із загостреннями або в латентній формі, коли каміння не викликає запальних реакцій і порушень циркуляції жовчі. Жовчнокам'яною хворобою страждають до 10% населення розвинених країн.

Жовчнокам'яна хвороба є поліетіологічним захворюванням. Її розвитку сприяють:

- порушення ліпідного обміну (частіше виникають при надмірному споживанні їжі, ожирінні, гіподинамії, надмірному споживанні м'яса та тваринних жирів);
- застій жовчі, зміни її складу, підвищення літогенності;
- інфекційний процес в жовчному міхурі та протоках (нерідко спочатку виникає хронічний холецистит). Мікробний чинник запалення при ЖКХ аналогічний етіологічним чинникам інфекційного запалення при безкам'яному холециститі.

Клініка. Найхарактернішим клінічним проявом захворювання є напад печінкової коліки, коли без яких-небудь попередніх симптомів виникає напад дуже різкого болю в право-

му підребер'ї та епігастральній області колючого або ріжучого характеру. При цьому хворі не можуть знайти положення, що полегшує стан; відзначається іррадіація болю в плече або область шиї, рідше - в область серця. Виникненню нападу може передувати прийом жирної або смаженої їжі, фізична напруга, негативні емоції, у жінок - менструація або вагітність. Виникнення болю обумовлено спазмом мускулатури міхура, підвищенням тиску в жовчних протоках при знаходженні каменя в області Фатерова соска. Одночасно спостерігається нудота і блювота, що не приносить полегшення. Жовтушність шкіри та склер (ознака механічної жовтяниці) спостерігається у 1/3 хворих.

Гепатити.

Гострий вірусний гепатит – гостре запальне захворювання печінки з поразкою печінкової дольки та портальних трактів. У більшості випадків процес закінчується сприятливо, але можливий розвиток хронічного гепатиту, цирозу печінки або гепатоцелюлярної карциноми.

Хронічний гепатит - дифузне запально-дистрофічне хронічне ураження печінки різної етіології, що характеризується (морфологічно) дистрофією печінкових клітин, гістіо-лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією та помірним фіброзом портальних трактів, гіперплазією купферовських клітин при збереженні долькової структури печінки.

Хронічний гепатит може бути самостійним захворюванням, а також бути частиною якого-небудь іншого захворювання, наприклад системного червоного вовчаку (в цьому випадку його розглядають як синдром). Хронічний гепатит є поширеним захворюванням, на яке страждають люди обох статей та різного віку, проте відзначають велику його частоту у осіб літнього і старечого віку (це пов'язують з віковим ослабленням імунних реакцій, що має відношення до механізмів розвитку патологічного процесу в печінці).

Етіологія гепатиту. Існує надзвичайна різноманітність етіологічних чинників, що приводять до розвитку гепатиту. Основними етіологічними чинниками гострого гепатиту є віруси (A, B, C, D, E, G, TT); виділяють також гепатити токсичний, токсико-алергічний, алкогольний.

Найголовнішою причиною хронічного гепатиту (у 60 - 85% випадків) є гострий вірусний гепатит (ВГ). Після перенесеного вірусного гепатиту А і Е хронічний гепатит практично не формується. Існують дані, що вірусний гепатит С (ВГС) протікає хронічно значно частіше, ніж гепатит, викликаний іншими вірусами: на хронічний ВГС доводиться близько 70-80% всіх хронічних ВГ.

Серед інших причин хронічного гепатиту виділяють:

1. Хронічні виробничі інтоксикації (хлорованими вуглеводнями, бензолом, металами і металоїдами (свинець, ртуть, та ін.).

2. Лікарські ураження печінки: (антибіотики, антиметаболіти, фторотан, психотропні засоби, протитуберкульозні препарати, протизапальні засоби, гормональні препарати та ін.).

Найчастіше хронічний гепатит розвивається після лікування декількома препаратами або при повторному курсі та не завжди залежить від тривалості прийому лікарських засобів.

3. Алкоголь (крім жирової дистрофії печінки, викликає алкогольний гепатит - гострий і хронічний).

4. Наркотики

5. Спадкові захворювання (хвороба Вільсона-Коновалова, дефіцит альфа-1-трипсина)

Клініка гепатиту. При тривалості гепатиту до 3-х місяців говорять про гостру течію, від 3-х до 6-ти місяців - про затяжну течію і понад 6-ти місяців - про хронічний процес.

Вірусний гепатит А (ВГА, НАV) має грипоподібний початок, супроводжується підвищенням температури, нудотою, іноді блювотою протягом 5-7 днів, потім з'являється жов-

тяниця: склери і шкіра жовтіють, іноді темніє сеча (як пиво) та збільшується печінка. Досить часто, особливо у дітей, бувають безсимптомні та безжелтушні форми. Захворювання протікає частіше доброякісно, хронічні форми відсутні, фульмінантний (блискавичний) перебіг ВГА спостерігається у край рідко (менше 1%).

В організм вірус потрапляє з водою або з інфікованою вірусом їжею.

Вірусний гепатит В (ВГВ, HBV) - одна з найбільш важливих медико-соціальних проблем. По даним ВОЗ, більше 1/3 населення планети було інфіковано вірусом гепатиту В. 5% з них, 350 млн. чоловік, є хронічними носіями цієї інфекції. Вірусний гепатит В, на відміну від гепатиту А, починається поступово. З'являються артралгії, диспепсичні прояви (знижає апетит, з'являються нудота, блювота), потім через 1-2-3 тижні поступово наростає жовтяниця, інтоксикація, збільшується печінка, частіше, ніж при ВГА, пальпірується селезінка. Жовтяничний період триваліший. У 10-15% хворих формується хронічний гепатит з подальшим формуванням цирозу. Хронічна форма характеризується полісистемністю: уражаються суглоби, нирки, серце, легені, шкіра, судини та інші органи. Може бути вірусоносійство.

Для гепатиту В характерний переважно парентеральний шлях зараження, але може бути і контактний (включаючи статевий), вертикальний (мати – плід).

Вірусний гепатит С (ВГС, HCV). Згідно з розрахунковими даними, в світі інфіковано HCV 800млн. людей, що складає 10% всієї популяції. Припускають, що в недалекому майбутньому розповсюдження ВГС виросте в десятки разів, а мільйони носіїв HCV в найближчі 20 - 30 років стануть важкими хворими, що приведе до різкого збільшення смертності від ВГС, цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми в 3-4 рази.

Гостра форма, як правило, протікає безсимптомно, прогредієнтна течія формує у 75-85% хронічний гепатит. Клінічні ознаки хронічного гепатиту — зниження маси тіла, лихоманка, жовтяниця, геморагічний діатез, печінковий запах, позапечінкові знаки («печінкова» мова, «печінкові долоні», або пальмарна еритема, судинні зірочки, зміна нігтів, оволосіння, гінекомастія та ін.). Через 15-20 років у цих хворих формується цироз (від 2,4 до 24%, а за даними деяких авторів до 60%); через 20-30 років у 5% хворих виявляється первинний рак печінки - гепатоцелюлярна карцинома (ГКЦ). Гепатит С може протікати у вигляді вірусоносійства.

Основний шлях зараження - парентеральний: 30-40% припадає на введення наркотиків у підлітків. Крім того, татування, пірсинг, манікюр також є шляхами передачі вірусу. Групою ризику є реципієнти крові та її продуктів, а також медичні працівники, що мають прямий контакт з кров'ю пацієнтів (стоматологи, хірурги всіх спеціальностей, акушери-гінекологи, лабораторні співробітники, патологоанатоми). Статевим шляхом заражаються частіше за все особи, ведучі безладне статеве життя (повії, гомосексуалісти), частота зараження у даної групи складає 0,8-22%. Перинатальні зараження складають 5-7%. У 40-50% хворих причину зараження встановити не вдається.

Методи обстеження при гепатиті. До методів специфічної діагностики гепатиту А відносять виявлення антитіл до вірусу гепатиту А (анти-HAV-IgM).

Вірусоімуннологічні ознаки гепатиту В - виявлення в сироватці крові антигенів HBsAg (включаючи HBsAg IGM), HBeAg і антитіл до HBeAg (HbeAb). Інформативним є дослідження ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції) на ДНК вірусу в крові. Для визначення вірусного гепатиту С (ВГС) інформативними є визначення антитіл до ВГС (методами ІФА), РНК вірусу (методом ПЛР), генотипування РНК вірусу (методом ПЛР). Для визначення вірусного гепатиту D (ВГД) інформативними є визначення антитіл до ВГС (методами ІФА), генотипування РНК вірусу (методом ПЛР).

Генотипування вірусу важливе в оцінці прогнозу терапії (вибір препарату, тривалість

лікування, дозування).

У біохімічному аналізі крові характерною ознакою є гіперферментемія (підвищення активності АСТ і АЛТ), підвищення білірубіну і його фракцій; вивчаються протромбіновий час, фібриноген, протеїнограма, зміни стану імунного статусу (рівня Т- і В-лімфоцитів, НК-клітин, Т-лімфоцитів та ін.). При хронічному гепатиті можливі багаторічні періоди клініко-біохімічної ремісії, що чергуються з ферментативними ознаками загострення, яке не супроводжується погіршенням самопочуття.

У загальному аналізі крові може реєструватися тромбоцитопенія без лейкопенії та змін формули крові. Тромбоцитопенія спостерігається у відсутності цирозу печінки і не є проявом гіперспленізму, механізм її розвитку носить аутоімунний характер.

Цироз печінки. Цироз печінки - хронічне прогресуюче захворювання, що характеризується значним зменшенням маси функціонуючих гепатоцитів, формуванням вузлів регенерації паренхіми, різко вираженою фібротичною реакцією, перебудовою структури паренхіми печінки та її судинної системи.

Цироз є поліетіологічним захворюванням, до основних причин якого відносяться:

- вірусний або аутоімунний гепатит – запальний процес в печінці різного походження;
- довгострокове зловживання алкоголем - цироз печінки розвивається в 7 разів частіше у людей, що зловживають алкоголем;
- застійні явища в печінці при хронічній серцевій недостатності;
- вплив гепатотоксичних хімічних речовин та лікарських препаратів;
- генетично обумовлені порушення обміну речовин;
- захворювання, що супроводжуються порушеннями прохідності внутрішньо- та позапечінкових шляхів (розвивається вторинний біліарний цироз печінки);
- неповноцінне живлення із білковою недостатністю.

Формування цирозу відбувається протягом багатьох місяців або років. Під впливом несприятливих чинників спостерігається некроз гепатоцитів, розвивається персистуюче запалення. Змінюючись, гепатоцити отримують антигенні властивості, що підтримує аутозапальну реакцію. Тривало існуюче запалення супроводжується розростанням сполучної тканини печінки, порушенням структури органу та його функції. При цьому спостерігаються порушення синтезу білків, здатності крові згущуватися, дезінтоксикаційної функції печінки, порушується відтік жовчі, що може супроводжуватися підвищенням білірубіну сироватки.

Клінічна картина визначається ступенем вираженості порушень печінки. Основні синдроми при цирозі:

- холестатичний - на початку захворювання симптоматика пов'язана із підвищенням рівня білірубіну в сироватці: з'являється шкірне свербіння, може бути жовтяниця різного ступеня вираженості;
- астено-невротичний – підвищена збудливість, дратівливість, емоційна лабільність внаслідок інтоксикації;
- синдром портальної гіпертензії – збільшення розмірів печінки і селезінки, розширення вен черевної стінки («голова медузи»), накопичення рідини в черевній порожнині;
- анемічний синдром - в результаті шлунково-кишкових кровотеч, кровотеч із вен стравоходу, порушення обміну вітамінів В12 та фолієвої кислоти, порушення синтезу білку; може бути гемолітична анемія;
- гепатопанкреатичний синдром – цироз нерідко супроводжує хронічний панкреатит;
- синдром метаболічних порушень – сухість шкіри, порушення кальцієвого обміну, що приводить до остеопорозу і компресійних переломів.

Методи обстеження при цирозі печінки

1. Об'єктивні симптоми. У хворих є шкірні знаки (телеангіоектазії - розширення судин обличчя, плечового пояса), почервоніння долонь, підвищена кровоточивість ясен; хворих турбує шкірне свербіння, іноді дуже виражене, печінка звичайно збільшена, але в останніх стадіях може бути зменшена. Ці знаки – телеангіоектазії, виразне ущільнення та фестончатість краю печінки, збільшення селезінки є дуже характерними для цирозу печінки.

2. Лабораторні дослідження. Основні дослідження - загальний аналіз крові, активність трансаміназ сироватки, рівень білірубіну сироватки крові, протромбіновий індекс, білкові фракції, тімолова проба, маркери гепатиту тощо

3. Інструментальні дослідження. УЗІ печінки, ангіографічне дослідження, пункційна біопсія.

Хронічний безкам'яний холецистит. Антибактеріальна терапія: вибір антибіотика залежить від збудника, його чутливості до ЛЗ, а також від здатності Л проникати в жовч і накопичуватися в ній.

Тривалість антибактеріальної терапії 7-10 днів. Прийом антибіотиків бажано поєднувати з призначенням жовчогінним засобів.

По ступеню проникнення в жовч антибіотики можна розділити на три групи:

- проникаючі в дуже високих концентраціях (еритроміцин по 0,25 чотири рази на добу; рифампіцин по 0,15 три рази на добу; ампіцилін по 0,5 чотири-шість раз на добу);
- проникаючі в достатньо високих концентраціях (бензилЗеніцилін по 500000 ОД внутрішньом'язовий шість разів на добу; тетрациклін по 0,25 чотири рази на добу);
- слабо проникаючі в жовч (стрептоміцин, рістоміцин, левоміцетин).

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ). Лікування. Радикальним методом лікування ЖКХ є хірургічний. При неускладненій ЖКХ або за наявності протипоказань до хірургічного лікування використовують консервативне лікування.

Лікування при ЖКХ проводиться по 2 напрямам:

1. Усунення печінкової коліки.
2. Медикаментозна терапія у період між нападами.

Для зняття нападів печінкової коліки застосовують спазмолітики, анальгетики, після нападу хворого потрібно госпіталізувати в хірургічний стаціонар. Якщо коліка супроводжується підвищенням температури, призначаються антибактеріальні препарати.

Лікування вірусних гепатитів. Лікування гострого гепатиту проводиться в умовах стаціонару, хронічних вірусних гепатитів в більшості випадків проводиться амбулаторно, хворі можуть бути госпіталізовані у випадках загострення ХВГ або при необхідності поглибленого обстеження при підозрі на наявність ускладнень захворювання (системні прояви, гепатоцелюлярна карцинома і т.д.).

Неодмінною умовою успіху лікування є повна відмова пацієнта від вживання алкоголю, наркотиків, виключення контакту з іншими гепатотропними отрутами, зокрема розумне обмеження вживання інших лікарських препаратів. Застосування кортикостероїдів при хронічних вірусних гепатитах (ХВГ) не показане за винятком випадків ХВГ з аутоімунними порушеннями, підтвердженими лабораторно.

Виділяють 3 основних напрями терапії гепатитів:

1. Етіотропна терапія
2. Патогенетична (базисна) терапія.
3. Симптоматична терапія

При терапії гострих гепатитів етіотропне лікування, як правило, не застосовується,

при хронічних вірусних гепатитах застосовуються противірусні засоби різних груп: власне противірусні засоби (що безпосередньо впливають на процеси обміну вірусу), препарати інтерферонів і індуктори інтерферону. При призначенні цих препаратів, окрім показань до цього виду терапії, дуже важливо враховувати і чинники, здатні допомогти передбачити відповідь на терапію: це стадія фіброзу печінки, наявність гістологічних ознак аутоімунного ураження печінки, ступінь жирової дистрофії печінки.

Як засоби базисної терапії, застосовують гепатопротектори, вітаміни, засоби, що нормалізують діяльність шлунково-кишкового тракту (панкреатичні ферментні препарати, еубіотики, адсорбенти) та деякі інші групи препаратів.

Лікування вірусного гепатиту А. Клініко-епідемічні особливості вірусного гепатиту А (ВГА) визначають характер лікувальних методів. При легких формах медикаментозне лікування повинне бути мінімальним: при легкому перебігу гепатиту А противірусні препарати не застосовуються, в гострому періоді достатньо базисної терапії, яка включає аскорбінову кислоту або аскорутин. Призначається повноцінна калорійна дієта, збагачена вітамінами.

При зтяжних або важких формах гепатиту як противірусний засіб може бути застосований індуктор інтерферону циклоферон. Під його дією швидше настає клінічне поліпшення, нормалізується пігментний обмін, активність АЛТ, швидше настає зменшення розмірів печінки.

При інтоксикації рекомендується парентеральне застосування дезінтоксикаційних засобів, які забезпечують виведення метаболітів із крові, корекцію водно-електролітного та кислотно-лужного балансу. Внутрішньовенно повільно вводять 5% розчин глюкози, розчин Рінгера з аскорбіною кислотою. Розчин глюкози рекомендується комбінувати з препаратами калія та інсуліну (поляризуюча суміш: 3,7г калія хлориду та 12 ОД інсуліну на 1л 5% розчину глюкози).

Терапія гострих форм вірусних гепатитів різної етіології в основному відповідає терапії ВГА.

Лікування хронічного гепатиту В. Лікувальні заходи включають противірусну і базисну терапію. При лікуванні у фазі інтеграції призначається тільки базисна терапія, у фазі реплікації призначається противірусне лікування.

Мета противірусної терапії гепатиту В – ерадикація вірусу і запобігання прогресуванню захворювання до цирозу печінки, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми. Лікуванню підлягають ті хворі, у яких визначаються підвищені рівні АЛТ, ДНК ВГВ і некрозо-запальні зміни при гістологічному дослідженні печінки. Застосовуються наступні противірусні засоби:

1. Синтетичні нуклеозіди (інгібітори зворотної транскриптази): ламівудин (зеффікс).

2. Інтерферони: рекомбінантні альфа-2-інтерферони (лаферон, інтрон А, реаферон), пегінтерферон альфа-2а (пегасис), пегінтерферон альфа-2b (пегінтрон)

Пегінтерферон альфа-2а (пегасис), пегінтерферон альфа-2b (пегінтрон) або ламівудин (зеффікс) рекомендовані як препарати вибору в лікуванні гепатиту В у режимі монотерапії або в поєднанні препаратів. Курс інтерферонотерапії, його корекція та моніторинг ефективності необхідно здійснювати під контролем фахівців (лікарів-інфекціоністів).

3. Індуктори інтерферону: циклоферон. Відповідно з даними клінічних досліджень, проведених в Росії та Україні, препарат доцільно застосовувати при схильності гепатиту В до зтяжної течії, що приводить до скорочення періоду зворотного розвитку цитолітичного, холестатичного і мезенхимально-запального синдромів, зменшенню відсотка хворих, у яких

спостерігалася персистенція вірусу після лікування.

Базисна терапія гепатиту В включає дієту, засоби, що нормалізують діяльність шлунково-кишкового тракту (панкреатичні ферментні препарати, лактулоза і пробіотики, адсорбенти), препарати, що впливають на функціональну активність гепатоцитів (полівітаміни, антиоксиданти та інші гепатопротектори), лікування супутніх соматичних захворювань, симптоматичні засоби.

Лікування гепатиту С. Основними напрямками терапії є етіотропне (ІФН-терапія) і базисне лікування.

Фаза реплікації служить показанням для ІФН-терапії (на фоні базисної терапії). В даний час міжнародним стандартом лікування вірусного гепатиту С є тільки комбінована терапія: застосування пегінтерферона альфа-2а (пегасис) або пегінтерферона альфа-2b (пегінтрон) у поєднанні з рибавірином. Розроблені дозування і схеми лікування, ефективність яких підтверджена в багатоцентрових дослідженнях. Пацієнтам з вірусним гепатитом С може бути рекомендований також 10-20 - денний курс циклоферона.

За відсутності фази реплікації призначається тільки базисна терапія. Провідною групою при її проведенні є гепатопротектори (не тільки при гепатиті С, але й при вірусних гепатитах іншої етіології і різного ступеню важкості).

Хворим із гострим гепатитом вірусного походження на початку захворювання не показано застосування більшості гепатотропних препаратів - метіоніну, препаратів розторопші, амінокислот, есенціальних фосфоліпідів і ін. за виключенням глутаргіну. На відміну від інших гепатопротекторів, глутаргін має дезінтоксикаційні властивості, що дозволяє застосовувати його як в гострому періоді гепатиту (як детоксикант і донатор оксиду азоту), так і в період реконвалесценції (як гепатопротектор). При вірусному гепатиті А в період спалаху захворюваності застосування глутаргіну сприяло зменшенню середньої тривалості жовтяничного періоду, швидшій нормалізації проб, що характеризують функціональний стан печінки (АСТ, АЛТ, тимолова проба). Завдяки застосуванню глутаргіну скорочувалася тривалість періоду інфекційного токсикозу (на 5-6 днів), тривалість гепатомегалії (на 6 днів), істотно ослаблялися прояви астеновегетативного синдрому.

Одним із препаратів, що має антиоксидантну, мембраностабілізуючу та протизапальну активність, є тіотриазолін. На фоні застосування препарату у хворих з гепатитами різної етіології відзначали зменшення болю та важкості в правому підребер'ї, гіркоти, свербіння. Зменшувалася активність цитолітичного синдрому (зниження рівня АсАТ і АлАТ), інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів.

Основні напрямки в лікуванні цирозу печінки:

1. Етіо-патогенетичне лікування:

- лікування вірусного гепатиту при цирозі вірусної етіології (ефективність помірна);
- лікування серцевої недостатності при застійному цирозі;
- усунення токсичної дії на печінку (алкоголь, лікарські засоби)
- корекція обмінних порушень печінкових кліток та нормалізація їх функцій.
- нормалізація імунних реакцій;

2. Симптоматичне лікування проявів і ускладнень цирозу печінки:

- зменшення холестазу та шкірного свербіння;
- зменшення затримки рідини, лікування асцити;
- зменшення симптомів енцефалопатії;
- замісна терапія при панкреатичній недостатності.

Лікування вірусного гепатиту як причини цирозу печінки проводиться по загальноприйнятих методиках. З урахуванням високої вартості препаратів, що рекомендуються, воно не набуло бажаного поширення.

Лікування застійної серцевої недостатності проводиться по загальноприйнятих методиках. При виборі препаратів враховуються особливості метаболізму та виведення серцево-судинних препаратів для профілактики можливої їх кумуляції.

Для корекції обмінних порушень в гепатоцитах і нормалізації їх функції застосовуються гепатопротектори (див. Фармакотерапія вірусного гепатиту).

Для нормалізації імунних реакцій із урахуванням активності процесу з обережністю (у зв'язку з посиленням ризику остеопорозу та іншими побічними ефектами) застосовують глюкокортикостероїди (ГКС) та стероїдні імунодепресанти (делагіл, азатіоприн).

Для зменшення холестазу застосовуються препарати, що зменшують всмоктування, синтез та посилюють кон'югацію білірубіну.

Провідним препаратом для лікування холестазу є урсодезоксіхолева кислота (УДКХ, або урсофальк, урсосан, урсохол). Зменшуючи всмоктування жовчних кислот, препарат зменшує утворення білірубіну, знижує його концентрацію в сироватці крові. Одночасно з цим УДКХ має гепатопротекторну дію. Антихолестатичний ефект має адеметіонін (гептрал): нормалізуючи стан мембран гепатоцитів, він покращує вихід білірубіну в жовчні протоки, зменшуючи тим самим внутрішньопечінковий холестаз.

Для зменшення всмоктування жовчних кислот із кишківнику застосовуються сорбенти (холестирамін, активоване вугілля).

Для симптоматичного зменшення шкірного свербіння застосовують антигістамінні препарати, ГКС (з обережністю).

Для усунення асцити застосовують діуретики – антагоністи альдостерону (спіронолактон, або верошпірон) в достатньо великих дозах. Це обумовлено вторинним альдостеронізмом, виникаючим при цирозі печінки. За відсутності ефекту від терапії антагоністами альдостерону додають петлеві і тіазидові діуретики (фуросемід, гіпотіазид), комбінують діуретики різних груп. Потрібно відзначити, що дуже активна діуретична терапія (додаткова втрата більше ніж 600 мл рідини на добу) може супроводжуватися посиленням явищ енцефалопатії.

Усунення симптомів енцефалопатії можна досягти, застосовуючи лактулозу (дуфалак, нормазе, лактувіт та ін.), яка зменшує всмоктування аміаку в кишківнику, гепатопротектори – похідні амінокислот (адеметіонін, або гептрал, комплексний препарат гепасол А), прискорюючи метаболізм сечовини. Доцільна корекція мікрофлори кишківнику, при необхідності застосування антибактеріальних препаратів, оскільки при дисбактеріозі інтоксикація посилюється.

Замісна терапія при панкреатичній недостатності проводиться препаратами панкреатину (мезим форте, креон, креазим, пангрол). При використанні ферментів із жовчю (фестал та його аналоги) не слід забувати їхньої виснажуючої дії на гепатоцити, тому при вираженому цирозі їх застосовувати небажано.

II. САМОСТІЙНА РОБОТА.

1. Заповнити таблицю «Клінічні ознаки гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та синдрому функціональної (невиразкової) диспепсії» + / -:

Симптоми	Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба	Синдром функціональної диспепсії
нудота		
печія		
відрижка		

тяжкість в епігастрії після їжі		
голодні болі		
дисфагія		
Хворобливість за грудиною при ковтанні		
Регургітація		

2. Заповнити таблицю «Основні методи дослідження печінки, жовчовивідних шляхів, підшлункової залози»:

Метод дослідження	Характеристика методу	Клінічне значення
«Печінкові» проби		
копрограма		
Дуоденальне зондування		
холецистографія		
лапароскопія		
Пункційна біопсія		
УЗД		

3. Заповніть таблицю «Основні клінічні синдроми, характерні для патології гепато-біліарної системи»:

Синдром	Характеристика	Клінічне значення
Жовтяниця		
Портальна гіпертензія		
Гепатолієнальний синдром		
Печінкоклітинна недостатність		

4. Напрямки фармакотерапії ГЕРХ:

Напрямки фармакотерапії	Групи лікарських засобів
Вплив на слизову оболонку стравоходу:	
Корекція порушень шлункової секреції.	
Корекція порушень моторної	

функції шлунку.	

5. «Фармакотерапія виразкової хвороби шлунка і 12 -палої кишки»:

Групи лікарських засобів	ЛЗ
А. БАЗОВІ ЛЗ	
<i>I. Антисекреторні засоби:</i>	
Антихолінергічні засоби	
Блокатори H ₂ -гістамінових рецепторів	
Блокатори протонного “насосу”	
Антациди	
<i>II. Гастроцитопротектори:</i>	
Стимулятори слизоутворення	
Утворюючі захисну плівку	
Обволікаючі і в'язкі засоби	
<i>III. Антихелікобактерні засоби:</i>	
Антибіотики	
Антипротозойні засоби	
Б. ДОПОМІЖНІ ЗАСОБИ	
<i>IV. Засоби, що стимулюють репаративні процеси – репаранти</i>	
<i>V. Засоби, які впливають на моторну функцію шлунка і 12-палої кишки:</i>	
Гастрокінетики	
Спазмолітики	

6. «Напрямки фармакотерапії хронічного панкреатиту»:

Напрямки фармакотерапії	Групи лікарських засобів
Корекція екзокринної недостатності	

Корекція ендокринної недостатності	
Купірування болю	
Зниження секреторної функції	

7.Виберіть лікарські препарати для знищення (ерадикації) *Helicobacter pylori*. Відповіді представити у вигляді таблиці + / -:

Лікарські препарати	Ерадикація Нр	Лікарські препарати	Ерадикація Нр
ранітидин		Гастростат	
фамотидин		Хелікоцін	
циметидин		платифілін	
Гастроцепін		Но-шпа	
омепразол		Церукал	
альмагель		Пеніцилін	
фосфалюгель		Тетрациклін	

8.«Основні методи дослідження печінки, жовчовивідних шляхів, підшлункової залози»:

Метод дослідження	Характеристика методу	Клінічне значення
1. «Печінкові» проби		
2. Копрограма		
3. Дуоденальне зондування		
4. Холецистографія		
5. Лапароскопія		
6. Біопсія пункції		
7. УЗД		
8. Комп'ютерна томографія		

9. Заповніть таблицю «Основні клінічні синдроми, характерні для патології гепато-біліарної системи»:

Синдром	Характеристика	Клінічне значення
1. Жовтяниця		
2. Портальна гіпертензія		
3. Гепатоліснальний синдром		
4. Печінковокліточна недостатність		

10. Заповнити таблицю «Групи лікарських засобів для лікування хронічного холециститу»:

Фармакологічні групи	ЛЗ
1. Антибіотики	
2. Жовчогінні ЛЗ:	
1) Холеретики: ЛЗ, що містять жовчні кислоти	
- рослинного походження	
- синтетичні	
- гідрохолеретики	
2) Холекінетики	
3. Спазмолітики	

11. Виберіть із нижчеприведених препаратів гепатопротектори (1), жовчогінні (2) і ферментні (3) лікарські засоби.

Препарат	1	2	3	Препарат	1	2	3
Сульфат магнію Холосас Сирепар Фестал Алохол Вітогепат Карсил Панзінорм Холензим Нікодин Вітогепат Гептрал Панцитрат Лів-52 Ліпостабіл				Сорбіт Фламін Ліобіл Ксиліт Креон Мезим-форте Дигестал Оксафенамід Дехолін Оразу Солізім Циквалон Глутамінова к-та Трифермент Панкурмен			

Примітка: відповіді представити у вигляді знаків «+» або «-»

13. Вибрати з нижчеприведених груп лікарських препаратів засоби, які застосовуються при хронічному гепатиті, цирозі печінки, хронічному холециститі, хронічному панкреатиті. Відповідь представити у вигляді таблиці:

Групи лікарських засобів	Хронічний гепатит	Цироз печінки	Хронічний холецистит	Хронічний панкреатит
1. Антибактеріальні				
2. Стероїдні гормони анаболізму				
3. Дезінтоксикаційні засоби				
4. Вітаміни				
5. Глюкокортикоїди				
6. Гепатопротектори				
7. Жовчогінні препарати				
8. Ферментні препарати				
9. Діуретики				

Примітка: відповіді представити у вигляді знаків «+» або «-»

14. Заповнити таблицю «Критерії ефективності терапії хронічного гепатиту, жовчнокам'яної хвороби, хронічного панкреатиту»:

Методи дослідження	Критерії ефективності		
	Хронічний гепатит	Хронічний холецистит	Хронічний панкреатит

Скарги			
Фізичні методи дослідження:			
огляд			
пальпація			
перкусія			
Лабораторні:			
дослідження сечі			
дослідження крові:			
загальний аналіз крові			
«печінкові» проби			
амілаза			
копрограма			
Інструментальні:			
Рентгенологічні			
УЗД			

Вирішіть завдання:

Завдання №1. У хворого після їжі та паління виникає печія, болі у верхній частині живота (“під ложечкою”), печія, біль та печія зменшується після прийняття соди. Який імовірний діагноз у цього хворого?

А. ГЕРХ. В. Панкреатит. С. Гепатит. D. Жовчнокам’яна хвороба. Е. Холецистит.

Завдання №2. У чоловіка 32 років, який нерегулярно приймає їжу внаслідок характеру праці з’явилися болі в верхній ділянці живота, які з’являються натщесерце, вночі, турбує нудота, біль минає після прийому їжі. Яка найбільш імовірна причини виникнення скарг у хворого?

А. Виразкова хвороба 12-палої кишки. В. Гострий холецистит. С. Гострий панкреатит. D. Хронічний гепатит. Е. Жовчнокам’яна хвороба.

Завдання №3. Хвора 34 років скаржиться на тягнучі, нудні болі в правому підребер’ї, тяжкість у правому боці після жирних страв, турбують закріпи. Яке найбільш імовірне захворювання у хворої?

- A. Гастрит.
- B. Виразкова хвороба шлунку.
- C. Виразкова хвороба 12-палої кишки.
- D. Пankреатит.
- E. Холецистит.

Завдання №4. Хвора скаржиться на біль у правому підребер'ї інтенсивного характеру, нудоту, підвищення температури тіла до 37,6 С, жовтяницю, світлий кал та темну сечу, заболіла гостро. З її слів також захворіли її подруги з якими вона разом відпочивала три тижні тому. Який найбільш імовірне захворювання у хворої?

- A. Гострий панкреатит.
- B. Гострий холецистит.
- C. Гострий гепатит.
- D. Виразкова хвороба 12-палої кишки.
- E. Виразкова хвороба шлунку.

Завдання №5. У хворого, який тривалий час хворіє на хронічний гепатит, з'явилися жовтяничне докрашування склер та слизових, маленькі "зірочки" на шкірі, асцит, набряки гомілок і стоп, нудота, блювота. Що стало причиною виникнення цього стану?

- A. Загострення гепатиту.
- B. Розвинення серцевої недостатності.
- C. Формування цирозу печінки.
- D. Гострий панкреатит.

Розвинення виразкової хвороби шлунку.

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Знайомство з тематичними хворими, аналіз листів призначень.
2. Знайомство з історіями хвороб.
3. Вирішити ситуаційні задачі:

Задача №1. Хворий А., 34 роки, надійшов у клініку із скаргами на напади болю в лівому підребер'ї, які з'являються після порушень дієти. Біль зменшується після застосування холоду на ділянку підшлункової залози, супроводжується нудотою, блювотою, проноси змінюються запорами, спостерігається загальна слабкість. При пальпації визначається болісність у лівому підребер'ї. Напади супроводжуються підвищенням амілази сечі, лейкоцитозом і збільшенням ШОЕ. Якому захворюванню найбільш відповідає клінічна картина?

- A. Загостренню сечокам'яної хвороби.
- B. Загостренню жовчнокам'яної хвороби.
- C. Загостренню хронічного панкреатиту.
- D. Загостренню хронічного холециститу.
- E. Загостренню хронічного гепатиту.

Задача №2. Хворий Д., 56 років, відзначає біль в правому підребер'ї, тупі, ниючі болі по всьому животу, що підсилюються особливо після жирної їжі, фізичної роботи. Апетит знижений, відзначається нудота, іноді блювота, метеоризм. Працездатність знижена. Турбує слабкість, швидка стомлюваність, безсоння. Об'єктивно: субіктичність шкіри і слизових, живіт збільшений у розмірах, з розширеними венами на передній черевній стінці. На шкірі передньої грудної стінки і на спині судинні «зірочки», еритема долонь. Набряки гомілок, асцит. Для якого захворювання характерні скарги й об'єктивні дані?

- A. Хронічний холецистит.
- B. Хронічний панкреатит.
- C. Хронічний гепатит.
- D. Хронічний гастроентероколіт.
- E. Хронічний лейкоз.

Завдання № 3. До Вас в аптеку звернувся хворий 30 років з печією, яка турбує його близько 1 місяця. Ваші рекомендації щодо діагностики і терапії в даному випадку? _____

Завдання № 4 . З трьох нижченаведених схем лікування виберіть найбільш прийнятну для проведення ерадикаційної терапії інфекції *Helicobacter pylori* (правильну відповідь підкресліть) ?

- Омепразол по 20 мг 2 рази на день , метронідазол по 125 мг 4 рази на день , кларитроміцин по 1000 мг 2 рази на день.

- Омепразол по 20 мг 2 рази на день , метронідазол по 500 мг 2 рази на день , кларитроміцин по 500 мг 2 рази на день.

- Омепразол по 20 мг 2 рази на день , метронідазол по 500 мг 2 рази на день , амоксицилін 1000 мг 2 рази на день.

Відповідь обґрунтуйте_____

Завдання № 5. У аптеку звернувся хворий із загостренням виразкової хвороби 12-палої кишки («голодні » і нічні болі , печія) . З анамнезу Ви встановили , що він приймає індометацин з приводу захворювань суглобів. Ваші рекомендації щодо тактики терапії?_____

Завдання № 6. До провізора звернулася годувати мати з проханням відпустити їй омепразол і метронідазол для комплексного лікування загострення виразкової хвороби 12-палої кишки. Яка тактика провізора ? Ваші рекомендації?_____

Завдання № 7 . Провізор від хворого отримав рецепти на тетрацикліну гідрохлорид та альма - гель А. Ваші рекомендації щодо сумісного застосування даних лікарських препаратів ?_____

Завдання № 8 . До провізора звернулася вагітна жінка з проханням відпустити де-нол і тет - рациклин для лікування виразкового гастриту , асоційованого з інфекцією *Helicobacter pylori* .. Тактика провізора ?_____

Задача №9. До Вас в аптеку звернувся хворий із приводу появи перших ознак загострення виразкової хвороби 12-палої кишки (“голодні” болі в епігастрії, печія). Ваші рекомендації в даному випадку?

- A. Розпочати прийом H2-блокаторів.
- B. Розпочати прийом блокаторів протонного “насосу”.
- C. Розпочати прийом засобів вісмуту.
- D. Розпочати прийом антибіотиків або антипротозойних засобів.
- E. Розпочати прийом спазмолітиків та гастрокінетиків.

Задача №10. До Вас в аптеку звернувся хворий на виразкову хворобу 12-палої кишки з рецептами на фамотидин і альмагель. З анамнезу Ви з'ясували, що в нього при фіброгастроскопії виявлений *Helicobacter pylori*. Ваша думка щодо тактики терапії?

- A. Не повна терапія, треба додати блокатори протонного “насосу”.
- B. Не повна терапія, треба додати ЛЗ вісмуту.
- C. Не повна терапія, треба додати спазмолітики.
- D. Не повна, треба додати антибіотики або антипротозойні ЛЗ.
- E. Терапія повна, треба повторити аналіз на *H. pylori* після 2 тижнів лікування.

Задача №11. До аптеки звернувся хворий, який раніше страждав на виразкову хворобу 12-палої кишки, хронічний холецисто-панкреатит. Протягом дня після вживання жирних

та жарених страв відчув нудоту, тяжкість в правому боці, сухість в роті, гіркий смак у роті, підвищення температури тіла до 37,3 С. Всі, хто їв ці страви разом з хворим здорові. Які рекомендації слід дати хворому?

- А. Дієта, спазмолітики.
- В. Негайно звернутися до хірургічного відділення.
- С. Негайно звернутися до інфекційного відділення.
- Д. Негайно звернутися до гастроентерологічного відділення.
- Е. Прийом жовчогінних та гастропротекторів.

Завдання № 12 . Хворий з маніакально- депресивним психозом отримує у складі комплексної тера -ПІІ галоперидол (0,0015 x 2 рази на день) , аміназин (0,025 x 3 рази на день) , азафен (0,025 1 раз на день). Через 2 тижні від початку лікування у нього з'явилися болі в животі , температура 370С , жел - Тушнов забарвлення шкіри . Ваша думка щодо даного стану ? Ваші рекомендації?_____

Завдання № 13 . Виберіть оптимальний антибактеріальний препарат для лікування інфекції желчеви - водящих (наводяться антибіотики , до яких чутливий збудник) . Відповідь обґрунтуйте. Цефазолін, кефзол, ампіцилін, гентаміцин, тетрациклін, канаміцин, цефотаксим. _____

Завдання № 14. Виберіть оптимальний антибактеріальний препарат для лікування пневмонії у біль -ного цирозом печінки (наводяться антибіотики , до яких чутливий збудник пневмонії). 1.Гентаміцин . 2.Тобраміцин . 3.Цефалорідін . 4.Ампіцилін . 5.Канаміцин . 6.Ріфампіцин . 7.Оксацілін . 8.Тетрациклін. Свій вибір обґрунтуйте. _____

Завдання № 15 . В аптеку звернулася жінка з проханням порекомендувати жовчогінний лікарський засіб для «сліпого» зондування . Ваш вибір? Як проводиться процедура «сліпого» зондування? Які показання та протипоказання?_____

Задача №16. Хворий Д., 56 років, відзначає біль в правому підребер'ї, тупі, ниючі болі по всьому животу, що підсилюються особливо після жирної їжі, фізичної роботи. Апетит знижений, відзначається нудота, іноді блювота, метеоризм. Працездатність знижена. Турбує слабкість, швидка стомлюваність, безсоння. Об'єктивно: субіктичність шкіри і слизових, живіт збільшений у розмірах, з розширеними венами на передній черевній стінці. На шкірі передньої грудної стінки і на спині судинні «зірочки», еритема долонь. Набряки гомілок, асцит. Для якого захворювання характерні скарги й об'єктивні дані?

- А. Хронічний холецистит.
- В. Хронічний панкреатит.
- С. Хронічний гепатит.
- Д. Хронічний гастроентероколіт.
- Е. Хронічний лейкоз.

Завдання №17. Хворий Д., 53 років скаржиться на біль в області правого підребер'я, тупі, ниючі болі по всьому животу, що посилюються після їжі, особливо жирної та після фізичного навантаження. Апетит знижений. Наголошується нудота, іноді блювота, метеоризм, слабкість, швидка стомлюваність. Хворий вказує на домішок крові в блювотних масах і темний стул. При огляді: обличчя сіре, з субіктирними кольором шкіри, губи і язик яскраві, живіт збільшений в розмірі, з розширеними венами на передній черевній стінці. На шкірі передньої грудної стінки і на спині судинні «зірочки», еритема долонь. Набряки гомілок. Печінка збільшена, при пальпації щільна, нижній край її гострий. Пальпується збільшена селезінка. Ваш попередній діагноз? Які додаткові методи дослідження Ви рекомендуєте провести для уточнення діагнозу? Тактика терапії? _____

Завдання №18. Хворий А., 34 року, поступив в клініку з скаргами на нападоподібні болі в лівому підребер'ї, які з'являються після порушення дієти. Біль носить оперізувальний характер, зменшується після застосування холоду на область підшлункової залози, супроводжується нудотою, блювотою, проносами або запорами, спостерігається загальна слабкість. Напади супроводжуються підвищенням амілази сечі, лейкоцитозом і збільшенням ШОЕ. При пальпації визначається хворобливост в області лівого підребер'я. Якому захворюванню відповідає приведений клінічний випадок? Які додаткові методи дослідження Ви рекомендуєте провести для уточнення діагнозу? Тактика терапії? Ваші рекомендації щодо тактики медикаментозного лікування? _____

Проведіть корекцію листів лікарських призначень у хворих, що знаходяться на стаціонарному лікуванні, вибравши найбільш раціональну терапію

1). Діагноз: Хронічний холецистит з гіпомоторної дискінезією жовчного міхура, фаза загострення.

1. Tab. "Allocholum" obductae

По 1 таб. 3 рази на день після їжі

2. Tab. "Cholenzymum" obductae

По 1 таб. 3 рази на день після їжі

3. Tab. Flamin 0,05

По 1 таб. 3 рази на день за 30 хв. перед їжею

4. Tab. Liobili 0,2

По 2 таб. 3 рази на день після їжі

5. Tab. No-spani 0,04

По 2 таб. 3 рази на день

6. Ampicillini 0,5

По 0,5 в / м 4 рази на добу

7. Sol. Pyridoxini hydrochloridi 5% - 1 ml

По 1 мл в / м 2 рази на добу

8. Sol. Cyanocobalamini 0,01% - 1,0 ml

Вводити по 1,0 мл в / м 2 рази на день

9. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1,0 ml

Вводити по 0,5 мл п / к 1 раз на день

10. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml

По 1 мл в / м 2 рази на день

2). Діагноз: Цироз печінки, алогольної етіології, активна фаза, прогресуючий перебіг, стадія компенсації.

1. Tab. Triamsinoloni 0,004

По 2 таб. 2 рази на день

2. Sol. Thiamini bromidi 3% - 1 ml

По 1 в / м 1 раз на день

3. Syrepari 10 ml

По 3 мл в / м 1 раз на день

4. Cap. "Essentiale"

По 2 капс. 3 рази на день

5. Sol. Pyridoxini hydrochloridi 5% - 1 ml

По 1 мл в / м 2 рази на день

6. Sol. Cyanocobalamini 0,01% - 1,0 ml

Вводити по 1,0 мл в / м 2 рази на день

7. Tab. «Ursosan» 0,1

По 1 таб. 4 рази на день після їжі

8. Sol. Kalii chloridi 4% - 50 ml

В / в крапельно в 40% розчині глюкози

9 . Sol. Glucosi 5 % - 50 ml

Вводить в / в крапельно 2 рази на день

3). Діагноз: Хронічний алкогольний панкреатит . фаза загострення з порушенням екскреторної функції підшлункової залози.

1 . Sol. Promedoli 2% - 1 ml

По 1 мл 2 рази на день 2 дні (при болях)

2 . Sol. Natrii chloridi 0,9 % - 400 ml

В / в крапельно 1 раз на добу

3 . Sol. Glucosi 5 % - 200 ml

Вводити в / в крапельно 2 рази на добу

4 . Contrycal 10000 ED

Вводити по 25000 ОД в / в повільно

5 . Sol. Atropini sulfatis 0,1 % - 1,0 ml

Вводити по 0,5 мл п / к 1 раз на день

6 . Tab. No- spani 0,04

4)Діагноз: Хронічний холецистит з гипомоторной дискінезією жовчного міхура , фаза загострення.

1. Tab. “Allocholum” obductae

По 1 таб. 3 рази в день после еды

2. Tab. “Cholenzymum” obductae

По 1 таб. 3 рази в день после еды

3. Tab. Flamini 0,05

По 1 таб. 3 рази на день за 30 хв. до їжі

4. Tab. Liobili 0,2

По 2 таб. 3 рази в день после еды

5. Tab. No-spani 0,04

По 2 таб. 3 рази в день

5). Діагноз: Цироз печінки, алогольной етіології, активна фаза, прогресуючий перебіг, стадія компенсації.

1. Tab. Triamsinoloni 0,004

По 2 таб. 2 рази в день

2. Sol. Thiamini bromidi 3% - 1 ml

По 1 в/м 1 раз в день

3. Syrepari 10 ml

По 3 мл в/м 1 раз в день

4. Cap. “Essentiale”

По 2 капс. 3 рази в день

5. Sol. Pyridoxini hydrochloridi 5% - 1 ml

По 1 мл в/м 2 рази в день

6). Діагноз: Хронічний алкогольний панкреатит. фаза загострення з порушенням екскреторної функції підшлункової залози

1. Sol. Promedoli 2% - 1 ml

По 1 мл 2 рази в день 2 дня (при болях)

2. Sol. Natrii chloridi 0,9% - 400 ml

В/в крапельно 1 раз в сутки

3. Sol. Glucosi 5% - 200 ml

10 . Sol. Furosemidi 1 % - 2 ml

По 2 мл 1 раз на день

По 2 таб . 3 рази на добу

7 . Tab. Tetracyclini 0,25 obductae

По 1 таб. 3-4 рази на день

8 . Sol. Papaverini hydrochloridi 2 % - 2 ml

По 1 -2 мл п / к

9 . Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2 % - 1 ml

По 1 мл в / м 2 рази на день

10 . Tab. " Mezim forte "

По 1 таб. 3 рази на день під час їжі

6. Ampicillini 0,5

По 0,5 в/м 4 рази в сутки

7. Sol. Pyridoxini hydrochloridi 5% - 1 ml

По 1 мл в/м 2 рази в сутки

8. Sol. Cyanocobalamini 0,01% - 1,0 ml

Вводить по 1,0 мл в/м 2 рази в день

9. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1,0 ml

Вводить по 0,5 мл п/к 1 раз в день

10. Sol. Platyphyl. hydrotartratis 0,2% - 1 ml

По 1 мл в/м 2 рази в день

6. Sol. Cyanocobalamini 0,01% - 1,0 ml

Вводить по 1,0 мл в/м 2 рази в день

7. Tab. «Ursosan» 0,1

По 1 таб. 4 рази в день после еды

8. Sol. Kalii chloridi 4% - 50 ml

Вводить в/в крап. на 40% розч. глюкози

9. Sol. Glucosi 5% - 50 ml

Вводить в/в крапельно 2 рази в день

10. Sol. Furosemidi 1% - 2 ml

По 2 мл 1 раз в день

Вводить в/в крапельно 2 рази в сутки

4. Contrycal 10000 ED

Вводить по 25000 ЕД в/в медленно

5. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1,0 ml

Вводить по 0,5 мл п/к 1 раз в день

- | | |
|--|--|
| 6. Tab. No-spani 0,04
По 2 таб. 3 раз в сутки | По 1 –2 мл п/к |
| 7. Tab. Tetracyclini 0,25 obductae
По 1 таб. 3-4 раз в день | 9. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml
По 1 мл в/м 2 раз в день |
| 8. Sol. Papaverini hydrochloridi 2% - 2 ml | 10. Tab. “Mezim forte”
По 1 таб. 3 раз в день во время еды |
| 7). Діагноз: Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба , 2 стадія | |
| 1. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml
По 1 мл в/м 2 раз в день | По 1 таб. 2 раз в день |
| 2. Tab. Oхacillini 0,25
По 2 таб. 4 раз в день | 7. Tab. “Pansinorm”
По 1 таб. 3 раз в день |
| 3. Tab. Ranitidini 0,15
По 1 таб. 2 раз в день | 8. Tab. “Vicalinum”
По 1 таб. 3 раз в день после еды |
| 4. Tab. Gastrozepini 0,025
По 1 таб. 2 раз в день | 9. Plantaglucidi 50,0
По 1 чайной ложке 3 раз в день перед едой. |
| 5. Almagel A 200,0
По 1 стол. ложке 3 раз в день | 10. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2 ml
По 2,0 мл в/м 3 раз в день |
| 6. Tab. Omeprazoli 0,02 | |
| 8). Діагноз: Виразкова хвороба 12-палої кишки, виразковий дефект задньої стінки цибулини, активна фаза, середньої важкості. ІХС: стенокардія напруги, ІІ функціональний клас . | |
| 1. Claritromycini 0,25
По 2 таб. 2 раз в день | 6. Tab. Corinfari 0,01
По 1 таб. 4 раз в день |
| 2. Tab. Omeprazoli 0,02
По 1 таб. 2 раз в день | 7. Tab. Nitrosorbidi 0,01
По 1 таб. 4 раз в день |
| 3. Tab. Metronidazoli 0,25
По 1 таб. 3 раз в сутки | 8. Almagel A 200,0
По 1 стол. ложке 3 раз в день |
| 4. Tab. Gastrozepini 0,025
По 1 таб. 2 раз в день | 9. Sol. No-spani 2,0 ml
Вводить по 2,0 мл в/м 2 раз в день |
| 5. Tab. Ranitidini 0,15
По 1 таб. 2 раз в день | 10. Tab. Analgini 0,5
По 1 таб. 2 раз в день |
| 9). Діагноз: Хронічний ерозивний гастрит, асоційований з інфекцією Helicobacter pylori, період загострення. Гіпертонічна хвороба ІІ стадії (АТ 180/90 мм рт.ст.). | |
| 1. Tab. “De-Nol”
По 1 таб. 4 раз в день | 6. Dragee “Festal”
По 1 драже 3 раз в день |
| 2. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1,0 ml
Вводить по 0,5 мл п/к 1 раз в день | 7. Tab. “Vicalinum”
По 1 таб. 3 раз в день после еды |
| 3. Tab. Acidin-pepsini 0,5
По 1 таб. 2 раз в день | 8. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml
По 1 мл в/м 2 раз в день |
| 4. Tab. Ampicillini 0,25
По 2 таб. 4 раз в день | 9. Tab. Methacini 0,002
По 1 таб. 2 раз в день |
| 5. Tab. Metronidazoli 0,25
По 1 таб. 3 раз в сутки | 10. Tab. Claritromicyni
Вводить по 5,0 мл в/в капельно 1 раз в день |

ІV. Питання для контролю кінцевого рівня знань.

1. Принципи вибору напрямків терапії захворювань органів ШКТ.
2. Роль провізора в діагностиці захворювань органів ШКТ.
3. Принципи вибору методів діагностики захворювань органів гепато-біліарної системи.
4. Роль провізора в діагностиці захворювань органів гепато-біліарної системи.
5. Принципи вибору напрямків фармакотерапії захворювань органів гепато-біліарної системи.

Зауваження викладача _____

ЛІТЕРАТУРА

А. ОСНОВНА

- 1.Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Вікторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с.
- 2.Болезни органов эндокринной системы. Учебное пособие / под редакцией Дедова И.И., Балаболкина М.И., Марова Е.И. Москва 2000. - 556 с.
- 3.Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии /Л.В. Дериведмедь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, И.А. Зупанец, В.Н. Хоменко; под ред.. проф.. И.М. Перцева – Х.: Изд-во «Мегаполіс», 2001. – 784 с.
- 4.Зозуляк В.І. Фтизіатрія: Навч. посібник.- Івано-Франківськ, 2006 – 100с.
- 5.Ківера О. Клінічна оториноларингологія.- Львів, 2006.- 531 с.
- 6.Клінічна фармакологія: підручник / Кол. авторів; за ред.. О.Я. Бібка, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. – К.: Медицина, 2008. – 768 с.
- 7.Клиническая фармакология: Учеб. для студ. высш. учеб. завед.: В 2 т. Т. 1 /С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева и др.; Под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова. – Харьков: Уzd-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 448 с.
- 8.Клиническая фармакология: Учеб. для студ. высш. учеб. завед.: В 2 т. Т. 2 /С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева и др.; Под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова. – Харьков: Уzd-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 400 с.
- 9.Клиническая фармакология в кардиологии. Руководство для врачей, провизоров, студентов медицинских вузов – под общ. ред. Крайдашенко О.В., Налетова С.В., Свинтозельского А.А. - Запорожье, ООО «Издательско-полиграфическое объединение «Запоріжжя», 2008 г. – 216 с.
10. Клиническая фармакология. Национальное руководство / под. ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 976 с.
11. Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд). Под редакцией Н.Т. Старковой, СПб. 2002. - 576 с.
- 12.Компендиум 2011 - лекарственные препараты / Под ред. Коваленко В.Н, Викторова А.П.. - К.: Морион, 2011. - 2320 с.
- 13.Невідкладна медична допомога / за ред.. Ф.С.Глумчера, В.Ф.Москаленка – К.: Медицина, 2006.- 632 с.
- 14.Невідкладні стани : Підручник/ за ред.. М.С.Регеди,- Львів, 2008.-844с.
- 15.Нейко Є.М. Лікування основних захворювань внутрішніх органів.- Івано-Франківськ.- 2001.- 318 с.
- 16.Окороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: В 4х томах. – Минск: Высшая школа, 1997. – Т.1 – 552с., Т.2 – 596с., Т.3 – 464с., Т.4 – 480с.
- 17.Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Рук. для практикующих врачей /Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой.– М.: Бионика, 2002. – 368 с.
- 18.Пропедевтика внутрішніх хвороб/ За ред. Децика Ю.І.- К.: Здоров'я, 2000.-504 с.
- 19.Ревматология. Национальное руководство/ под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.-720 с
- 20.Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Монография, Москва, 2011.-477 с
- 21.Середюк Н.М. Внутрішня медицина.- К: Медицина.-2009.-1102 с.
- 22.Фармакотерапія: підручник для студентів фарм. факультетів / Під ред.. О.В. Крайдашенка, І.Г. Купновицької, І.М. Кліща, В.Г. Лизогуба. – Вінниця: Нова книга, 2010. – 644 с.

23. Фармацевтическая опека: Практик. руководство для провизоров и семейных врачей/ И.А. Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Москаленко и др.; Под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца, В.А. Усенко—Х.: Золотые страницы, 2002. — 264 с.

24. Фармацевтическая опека: Курс лекций для провизоров и семейных врачей / И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов и др.; Под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца, В.А. Усенко—Х.: Мегаполис, 2003. — 608 с.

Б ДОДАТКОВА

1. Дроговоз С.М., Страшний В.В. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту// Харьков.: Изд-во ХАИ.- 2002.- 450с.

2. Клинические рекомендации + фармакологический справочник/ под ред. Денисова И.Н., Шевченко Ю.Л. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 1147 с.

3. Клиническая фармакология: учебник. / под ред. В.Г. Кукеса. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1056 с.

4. Купновицкая И.Г. Клиническая фармация / учебник.- Ивано-Франковск, б.и., 2007.- 232 с.

5. Михайлов И.Б., Маркова И.В. Лекарственные средства в педиатрии.- С.-Петербург. мед.изд., 2002.- 313 с.

6. 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.

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

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

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

10. Регада М.С. Запальні захворювання легенів та бронхів.- Львів, 2009.- 206с.

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

12. Середюк Н.М. Внутрішня медицина і терапія.- К: Медицина, 2007 – 686 с.