

Запорізький державний медичний університет
Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії та
управління і економіки фармації
Факультет післядипломної освіти

Білай І.М., Войтенко Г.М., Давтян Л.Л., Стець Р.В., Райкова Т. С.,
Бушуєва І.В., Стець В.Р., Зарічна Т. П., Білоус М. В., Пругло Є.С.

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОВІЗОРІВ-ІНТЕРНІВ

Навчально-методичний посібник
для провізорів-інтернів
зі спеціальності «Загальна фармація»
для самостійної роботи очної
та дистанційної форми навчання

Запоріжжя – 2014

Автори: д.мед.н., проф. Білай І.М.; д.мед.н., проф. Войтенко Г.М.; д.фарм.н., проф. Давтян Л.Л.; к.мед.н., ас.Стець Р.В.; к.фарм.н., доц.,: Райкова Т. С.; к.фарм.н., доц.: Бушуєва І.В.; к.фарм.н., ст. преп. Зарічна Т. П.; д.мед.н., проф. Стець В.Р.; ас. Білоус М. В.; к.фарм.н.,ас. Пругло Є.С.

Під редакцією завідувача кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО, Запорізького державного медичного університету, професора І. М. Білая.

Рекомендовано Міністерством освіти і науки України як навчальний посібник для провізорів-інтернів зі спеціальності "Загальна фармація" очної та дистанційної форми навчання (протокол № 1 / 11-13387 від 20.08.2014 р.)

Рецензенти: Завідувач кафедри клінічної фармакології, фармакотерапії та клінічної фармації Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, професор **С.В. Нальотов**

Завідувач кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», професор **І.М. Фуштей**

Навчально-методичний посібник з клінічної фармації рекомендується провізорам-інтернам для проведення самостійної роботи. Ознайомлення з анотаціями дасть змогу краще оперувати знаннями з тем посібника. Представлені завдання, які повинні заповнити провізори-інтерни, сприяють розвитку клініко-фармакологічного мислення майбутніх спеціалістів з вибору конкретних лікарських засобів при різних клінічних ситуаціях.

Зміст

Вступ	7
Тема 1. Введення в клінічну фармацію	21
Тема 2. Чинники, що впливають на клінічну ефективність ліків	33
Тема 3. Клінічна фармація в педіатрії, геріатрії. Застосування лікарських засобів у вагітних та годуючи жінок	39
Тема 4. Побічні дії лікарських препаратів, їх профілактика і лікування	51
Тема 5. Фармацевтична опіка та її забезпечення при відпуску рецептурних та безрецептурних лікарських препаратів	61
Тема 6. Клінічна фармація лікарських препаратів, які впливають на функцію дихальної системи	68
Тема 7. Клінічна фармація в кардіології (частина I)	79
Тема 8. Клінічна фармація в кардіології (частина II)	88
Тема 9. Клінічна фармація в гастроентерології	107
Тема 10. Клінічна фармація в ревматології	119
Тема 11. Клінічна фармація в гематології	122
Тема 12. Клінічна фармація в ендокринології	131
Тема 13. Клінічна фармація в імунології та алергології	136
Тема 14. Клінічна фармація антибактеріальних препаратів	144
Тема 15. Клінічна фармація при невідкладних станах	160
Тема 16. Фармацевтична опіка і планування сім'ї Сучасні методи контрацепції	166
Список літератури	182

Список скорочень

А – атеросклероз
АА – апластична анемія
АГ – артеріальна гіпертензія
АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент
АТ – артеріальний тиск
АТФ – аденозинтрифосфат
БА – бронхіальна астма
ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕРХ – гастроєзофагальна рефлюксна хвороба
ГКС – глюкокортикостероїди
ГП – гемоглобінопатія
ГРЗ – гостре респіраторне захворювання
ГХ – гіпертонічна хвороба
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ДОА – деформуючий остеоартроз
ДТЗ – дифузний токсичний зоб
ЕЕ – етинілестрадіол
ЕКГ – електрокардіограма
ЗАК – загальний аналіз крові
ЗАС – загальний аналіз сечі
ЗХС – загальний холестерин
ІМТ – індекс маси тіла
ІХС – ішемічна хвороба серця
КІК – Комбіновані ін'єкційні контрацептиви
КОК – комбінований оральний контрацептив
КП – кольоровий показник
КФ – клінічна фармація

ЛЗ – лікарський засіб
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
ЛПЗ – лікувально-профілактичний заклад
МАО – моноамінооксидаза
НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби
ОД – одиниці дії
ОЗ – охорони здоров'я
ОЦК – обсягу циркулюючої крові
ПВШ – пептична виразка шлунку
ПВ ДПК – пептична виразка дванадцятипалої кишки
ПД – побічна дія
ПР – побічні реакції
ПТП – протизапальні таблетки прогестеронового ряду
РА – ревматоїдний артрит
РНК – рибонуклеїнова кислота
ССС – серцево-судинна система
СТГ – соматотропний гормон
СЧВ – системний червоний вовчак
ТТС – трансдермальна терапевтична система
УДХК – уродезоксихолева кислота
ФК – функціональний клас
ФО – фармацевтична опіка
ХДХК – хенодезоксихолева кислота
ХНН – хронічна ниркова недостатність
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легенів
ХС – холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД – цукровий діабет

ЦНС – центральна нервова система

ЦОГ – циклооксигеназа

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

Вступ

Дослідження з історії медицини України, як правило, мають констатуючий характер, базуються на літописних та архівних історичних джерелах, працях дореволюційної історії медицини, зокрема: Л.Ф. Змеєва, Я.А. Чистовича, М.П. Загоскіна, М.Ю. Лахтіна, В.М. Флоринського, М.Я. Новомбергського.

Фармація є невід'ємною частиною медицини і разом з лікувальною справою є однією з найдавніших наук людського суспільства, однак, в науковій літературі зустрічаються лише окремі історичні праці, в яких представлено розвиток аптечної справи в епоху пізнього середньовіччя та еволюцію національної фармації у зв'язку із розвитком суспільства, що підтверджує актуальність проведення досліджень у цьому напрямку.

Реалії сучасності, значним чином впливаючи на розвиток медичної галузі, характеризуються звуженням (спеціалізацією) та відокремленням «нових» спеціальностей чи напрямків діяльності. До них належать: «медична психологія», «клінічна фармація», «медична хімія», «клінічна біохімія», «фахова комунікація», спеціальність «клінічний провізор» тощо.

Як вважають деякі дослідники, історія аптечної справи на теренах України бере відлік часу від початків писемної цивілізації, а періодом формування КФ вважається 70-ті роки ХХ ст.

Бурхливий і тривалий сучасний світовий прогрес фармацевтичного синтезу, збільшення асортименту ЛЗ та нераціональне їх застосування, перехід

практичної фармації на засади ринкових механізмів із майже тотальною комерціалізацією галузі та знищення, посуті, «аптекаарства» як мистецтва екстемпорального індивідуального виготовлення ліків та фармацевтичної опіки населення, призвело до появи нової спеціальності - клінічної фармації, покликаної вирішити проблему якості фармацевтичних послуг та повернути фармацію в лоно охорони здоров'я та в бік споживача-пацієнта. На нашу думку, початок цього процесу надзвичайно знаковий для вітчизняної медичної галузі і, фактично, відкрив широкі перспективи як щодо можливостей раціоналізації фармакотерапії, а відтак - підвищення якості медичної допомоги, так і інтеграції в сучасну світову медичну та фармацевтичну практику.

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

В процесі навчання клінічної фармації провізори-інтерни повинні:

- засвоїти ознаки основних захворювань внутрішніх органів людини;
- засвоїти ознаки основних синдромів, що можуть лікуватися за допомогою безрецептурних препаратів в межах концепції самолікування (нежить, головний біль, діарея тощо);
- засвоїти ознаки основних синдромів, що потребують обов'язкового втручання лікаря;
- вивчити загальні принципи діагностики захворювань внутрішніх органів;
- засвоїти методологію диференціальної діагностики захворювань внутрішніх органів;
- засвоїти загальні принципи інтерпретації результатів обстеження хворого;

- засвоїти основні принципи симптоматичної лікарської терапії захворювань і патологічних станів, при яких можливе самолікування;

- засвоїти основні принципи та придбати основні навички здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів при лікуванні безрецептурними та рецептурними ліками;

- сформувати системні знання з клінічної фармакології, питань взаємозаміни препаратів; поєднання та взаємодії лікарських засобів при проведенні комплексної лікарської терапії захворювань внутрішніх органів ;

- засвоїти основні принципи та закономірності підвищення ефективності та зниження побічної дії лікарських препаратів при призначенні їх конкретним хворим;

- навчитися методології порівняльної оцінки окремих лікарських препаратів;

- придбати навички проведення інформаційної роботи серед медичних працівників про лікарські препарати;

- навчитися консультувати лікаря з питань фармакологічних властивостей різноманітних лікарських препаратів, показанням та протипоказанням до їх застосування;

- придбати основні навички проведення клінічних випробувань нових лікарських препаратів;

- придбати навички проведення консультаційної роботи серед різних верств населення з широкого кола питань, що стосуються лікарських препаратів.

Країни, в яких розвивається клінічна фармація, мають свої власні національні моделі її розвитку, що базуються на особливостях системи охорони здоров'я, рівні культури, свідомості суспільства, ступені фахової підготовки і ментальності медичної та фармацевтичної громади тощо.

Розвиток клінічної фармації в Україні йде своїм, притаманним

соціально-політичному устрою та рівню системи охорони здоров'я шляхом, хоча й з рисами, що нагадують моделі клінічної фармації Великої Британії та США. Проте, якщо існують національні моделі клінічної фармації в різних державах світу, то в Україні ці моделі регіональні і не мають поки що тенденції до уніфікації, нехай в консенсусно-компромісну, але одну національну.

Методичні вказівки по проведенню курації хворого та написанню протоколу по вивченню ефективності та безпечності фармакотерапії

Анотація.

Сучасна фармакотерапія представляє розвиваючий напрямок клінічної медицини, що розробляє науково-обґрунтовані принципи зцілення хворого за допомогою лікарських препаратів.

За родом своєї діяльності провізор безпосередньо контактує з хворими, допомагає їм у виборі лікарських засобів (безрецептурна група препаратів); при необхідності надає першу медичну допомогу, бере участь у контролі ефективності та безпеки проведеної фармакотерапії. Високі вимоги до рівня підготовки провізорів в області фармакотерапії диктує нагальну необхідність у розвитку навичок «деонтологічного спілкування» з хворими, умінні провести анамнез хворого з метою складання раціональної схеми проведення безпечної фармакотерапії.

Головним обов'язком провізора є турбота про здоров'я хворого. Хворий шукає допомоги, співчуття, тактовності. Більшість хворих відчують страх, тривогу, неспокій. Їхні проблеми дуже часто виражаються у скаргах.

Іноді провізор стикається з пацієнтом, який викликає в ньому сильну негативну емоційну реакцію. Необхідно контролювати свою поведінку, тому що інтереси хворого є пріоритетними в будь-яких подібних ситуаціях.

Слід особливо підкреслити необхідність дотримання медичної таємниці щодо інформації про стан здоров'я хворого.

При написанні протоколу необхідно враховувати всі факти життя хворого, які мають медичне значення. Бажано, щоб перерахування скарг велося на підставі власних слів хворого. Задавати навідні запитання слід обережно, не зумовлюючи відповіді на них. У спілкуванні з хворим не допускати грубість, зневажливе ставлення.

Серйозною деонтологічною помилкою провізора є обговорення при хворому призначень лікаря. Дуже часто такі оцінки є непрофесійними і суттєво порушують взаємини пацієнта з медичними працівниками взагалі. Це може стати причиною відмови від необхідного лікування і вплинути на результат захворювання. У разі виявлення дійсних помилок в призначеннях лікаря слід інформувати про це адміністрацію відповідного лікувального закладу, а пацієнту м'яко відмовити у відпуску даних ліків, пославшись на необхідність деяких уточнень. Провізор завжди повинен пам'ятати про свою високу відповідальність перед пацієнтом і наслідки необдуманих висловлювань.

Пристаючи до курації хворих слід дотримуватися таких правил поведінки в клінічній лікарні:

- не використовувати різко пахучі косметичні засоби, парфумерію, тому що у хворих, схильних до алергічних реакцій, це може викликати появу симптомів;
- у випадках наявності у куратора «простудного захворювання» обов'язкове носіння маски;
- одягатися охайно і скромно. Халат повинен бути застебнутий;
- не палити в приміщенні лікарні, не смітити, не вести себе зухвало, не розмовляти голосно;
- неприпустимо обговорення медичної інформації, отриманої про пацієнтів зі сторонніми, в транспорті і т. д.

ПЛАН НАПИСАННЯ ПРОТОКОЛУ

1. Загальні відомості про хворого (паспортні дані).
2. Скарги.
3. Опитування по системам.
4. Анамнез хвороби.
5. Анамнез життя.
6. Алергологічний і лікарський анамнез.
7. Дані об'єктивного дослідження.
8. Дані додаткових методів досліджень з інтерпретацією результатів.
9. Клінічний діагноз з описом етіології, патогенезу, клінічних проявів, принципів лікування, виявлених лікарем захворювань.
10. Фармакотерапія.
11. Оцінка характеру можливого впливу препаратів.
12. Вибір параметрів оцінки ефективності та безпеки проведеної фармакотерапії.
13. Щоденники динамічного контролю ефективності і безпеки фармакотерапії.
14. Виписати призначені хворому препарати у вигляді рецептів.

I. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ХВОРОГО (Паспортні дані)

1. Прізвище, ім'я, по батькові.
2. Дата і рік народження.
3. Стать.
4. Професійний маршрут.
5. Дата (число, місяць, рік, години з хвилинами) надходження в клініку.
6. Дата виписки з клініки

II. СКАРГИ

Детальний опис скарг пацієнта на момент курації та на момент

надходження в стаціонар.

III. ОПИТУВАННЯ ПО СИСТЕМАМ

1. Загальний стан: слабкість, підвищення температури (добові коливання температури), озноби, набряки (локалізація), свербіж загальний або місцевий, жовтяниця; спостерігалися чи в минулому крововиливи, висипу, виразки; зміни з боку органів руху: болі (спонтанні, при активних і пасивних рухах), обмеження рухливості, зміна форми окремих суглобів.

2. Органи дихання: дихання через ніс (вільне, утруднене). Нежить: частота, тривалість, чи супроводжується підвищенням температури, в яку пору року переважно спостерігається, кількість і характер виділень з носа.

Носові кровотечі: чи супроводжуються нежиттю, чи пов'язані з підвищенням температури, супроводжуються чи головним болем, чи пов'язані з хвилюванням, тривалість та інтенсивність носових кровотеч (у хворюючих на гіпертонічну хворобу).

Стан нюхової функції.

Носоглотка: болі (спонтанні, при ковтанні), сухість в зіві.

Гортань - чи змінився голос, чи буває афонія.

Кашель - сухий, з харкотинням; інтенсивність кашлю, час його появи, тривалість; періодично наступаючий кашель.

Мокрота: кількість (разове, добове); час її відходження (вранці, протягом дня), умови для кращого відходження (положення на спині, боці); характер, колір і запах мокротиння.

Кровохаркання: частота, інтенсивність, умови виникнення; не супроводжується чи кровохаркання підвищенням температури (при туберкульозі), не викликається хвилюванням (гіпертонічна хвороба), не поєднується з іншими проявами геморагічного діатезу (петехії, пурпура, синці), чи не з'являється при фізичному навантаженні і не супроводжується чи задишкою (при мітральному стенозі).

Задишка: інспіраторна, експіраторна, змішана; тимчасова, постійна; давність задишки, умови появи задишки (при хвилюванні, при рухах), час появи задишки, положення хворого під час задишки (на боці, ортопное).

Болі в грудях: локалізація, характер (гострі, тупі, ниючі і т.д.) Зв'язок з актом дихання, з кашлем (незалежно від них).

Ставлення до фізичних рухів.

3. Серцево-судинна система: Серцебиття: при русі, в спокої, при хвилюванні, настає пароксизмами; супроводжується запамороченням, «завмиранням» серця, болями. Відчуття пульсації у грудях, на шиї, перебоїв і т.д.

Болі в області серця: час їх виникнення, інтенсивність, характер (колючі, ниючі, що стискають та ін), тривалість, іррадіація. Передбачувана причина болю (стресові стани, напругу, втому, прийом їжі і т. д.), ніж знімається біль.

4. Органи травлення. Сухість у роті, слиновиділення. Ненормальний смак (металевий, гіркий). Апетит. Ковтання: вільне, скрутне. Якщо є розлад ковтання, то яка їжа проходить краще: рідка, тверда. Розподіл прийому їжі протягом дня, манера їжі (ретельне або погане розжовування їжі, їжа на ходу).

Диспептичні явища. Відрижка: порожня (повітрям), гірка, кисла, смердюча (запах тухлих яєць). Печія: інтенсивність, частота, тривалість. Залежність від часу прийому і характеру їжі.

Нудота після їжі. блювота, зв'язок її з часом прийому їжі, Кількість і якість блювотних мас:

- блювота убога, слизом (натще);
- блювота рясна, з залишками їжі, з'їденої напередодні або раніше;
- домішки крові, кривава блювота;
- блювота «кавовою гущею».

блювота, штучно викликається самим хворим з метою полегшення свого стану.

Тяжкість і болю в підложечній ділянці, інтенсивність, характер болю, періодичність (нічні болі, сезонність болю), залежність від якості та кількості їжі, часу прийому їжі і положення тіла. Іррадіація болів в хребет, лопатки, плечі і т.д.

Чи спостерігаються збільшення живота, важкість, бурчання, болі (постійні, спазмові). Стілець - правильний, запори, проноси, болі при дефекації.

5. Печінка: болі в правому підребер'ї, їх характер: у вигляді нападів, сила їх, іррадіація, чи супроводжуються жовтяницею, підвищенням температури, ознобом, нудотою, блювотою (характер блювотних мас). Вплив їжі, фізичної роботи на виникнення і посилення болю. Болі в лівому підребер'ї (характер, інтенсивність, тривалість).

6. Сечостатева система. Болі в області нирок (попереку) - постійні або нападами. Частота їх і тривалість, іррадіація в стегно, в статеві органи, в сечовипускальний канал. Чи супроводжуються болі підвищенням температури, нудотою, блювотою, діуретичними явищами. Добовий діурез, поліурія, олігурія, ніктурія і т. д.

Січковий міхур - відчуття важкості в надлобковій області, сечовипускання хворобливе, вільне.

7. Нервова система: настрої спокійний або дратівливий, апатія. Здатність до розумової роботи. Професійна працездатність. Пам'ять, сон - швидкість наступу, глибина сну, переключення ритму сну (сон вдень, безсоння вночі).

Головні болі: локалізація, частота, інтенсивність, тривалість. Супутні явища: нудота, блювання, миготіння перед очима, шум у вухах.

8. Органи почуттів: зір, слух.

IV. АНАМНЕЗ ХВОРОБИ

Уточнити коли пацієнт відчув нездужання. Які при цьому з'явилися скарги (хворобливі відчуття). Захворювання почалося гостро або поступово. Які хворобливі відчуття почалися раніше і які приєдналися пізніше. Що, на думку

хворого, стало причиною захворювання. Чи звертався до лікаря і коли або лікувався самостійно. Якщо звертався до лікаря, то який діагноз був поставлений і де лікувався - в стаціонарі або амбулаторно.

З'ясувати які лікарські препарати приймав хворий для лікування: перорально або в ін'єкціях (дізнатися назву лікарських препаратів). Який був ефект від лікування погіршення, поліпшення або стан залишилося без змін. Якщо погіршення або поліпшення, то в чому конкретно, - інтенсивність яких неприємних відчуттів зменшилося, які скарги зникли, відновилися чи працездатність.

Якщо лікувався в стаціонарі, виписався з погіршенням чи ні. Які неприємні відчуття продовжували турбувати після виписки зі стаціонару або після амбулаторного лікування. Яке лікування продовжать приймати в період ремісії захворювання, одержувана терапія підтримувала чи добре самопочуття чи самопочуття хворого поступово погіршувався.

Які при цьому з'явилися скарги та інтенсивність, яких неприємних відчуттів збільшувалася.

Коли виникло наступне загострення захворювання, які хворобливі відчуття збільшилися у своїй інтенсивності, які нові скарги з'явилися і яка, на думку хворого, причина цього загострення захворювання. Де лікувався, і з яким діагнозом, якими медикаментами. Який ефект від лікування.

Яким було самопочуття пацієнта в період ремісії. Чим лікувався хворий у період ремісії. Які лікарські препарати краще допомагають.

Якщо в перебігу хвороби було кілька загострень, то вказують їх кількість, частоту, сезонність. Скільки разів на рік лікувався в стаціонарі. Обов'язково потрібно вказати час появи нових симптомів. Наприклад, в якомусь році в період чергового загострення ревматизму був ревматичний поліартрит, в якомусь році приєдналася хронічна серцева недостатність (задишка, набряки, підвищена стомлюваність і т. д.)

Чи отримував санаторно-курортне лікування, в якому році, де, ефект від нього.

Коли і з яких скарг почалося останнє погіршення самопочуття й у зв'язку з чим (причина). Які скарги з'явилися на початку і які приєдналися пізніше. Коли звернувся до лікаря. Який діагноз був поставлений і яке лікування було призначено. Де лікувався до вступу у цей лікувальний заклад, ефективність лікування. Які хворобливі відчуття змінилися в інтенсивності, які приєдналися знову. Що стало причиною госпіталізації в даний заклад.

V. АНАМНЕЗ ЖИТТЯ

У цьому розділі викладаються відомості, що відображають життєвий шлях хворого від моменту народження до теперішнього часу (коли хворий звернувся до лікаря). Вказується місце народження, яким за рахунком народився, стан здоров'я та вік батьків у момент народження дитини, як розвивався в дитячому віці.

Особливу увагу приділяється праці (початок трудової діяльності, характер її), наявності професійних шкідливостей (робота з бензином, фарбами, антибіотиками та ін), режиму праці (позмінна, денна, нічна робота).

Умови побуту (житло, одяг).

Перенесені в минулому захворювання, залишкові явища після них. Особлива увага звертається на туберкульоз, часті ангіни, «простудні захворювання», вірусний гепатит.

Шкідливі звички: куріння (з якого віку і по скільки сигарет в день), вживання алкогольних напоїв (кількість і частота), наркотиків тощо.

Захворювання у батьків і найближчих родичів.

VI. АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ І ЛІКАРСЬКИЙ АНАМНЕЗ

Ретельно збирається і викладається алергологічний анамнез: алергічні реакції на лікарські засоби (вказати ЛЗ), харчові і природні речовини,

вказується форма прояву алергічних реакцій (анафілактичний шок, алергічний висип, її характер, набряк Квінке і т.д.), вказується яке лікування проводилось у зв'язку з алергічною реакцією, його ефективність.

З'ясовують і описують алергічні реакції, які мали місце в анамнезі, непереносимості ліків, харчових продуктів, інших речовин.

VII. ДАНІ ОБЄ'КТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктивні дані, отримані лікуючим лікарем і занесені в історію хвороби докладно переносяться провізором-інтерном в протокол. В кінці цього розділу дається детальний опис суті, механізму виникнення, клінічного значення, виявлених лікуючим лікарем фізикальних характеристик і симптомів.

VIII. ДАНІ ДОДАТКОВИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ З ІНТЕРПРЕТАЦІЄЮ ДАНИХ

Наводяться результати лабораторних, інструментальних та інших методів обстеження з обов'язковою їх оцінкою (норма, патологічні зміни, в чому вони полягають).

Особлива увага приділяється оцінці органів, які визначають фармакокінетику: печінки (печінкові проби - білірубін, тимолова проба, АЛТ, АСТ, альбумін), нирок (рН сечі, клубочкова фільтрація та канальцева реабсорбція, креатинін, сечовина крові, проба за Зимницьким). При виявленні патологічних змін висловлюється думка про можливий їх вплив на кінетичні процеси і динамічні ефекти ліків.

IX. КЛІНІЧНИЙ ДІАГНОЗ З ОПИСОМ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ, ВИЯВЛЕННЯ ЛІКАРЕМ ЗАХВОРЮВАНЬ.

(Діагноз переноситься з історії хвороби).

Приклад, якщо лікуючим лікарем діагностовано ревматизм, то студенту слід відобразити в протокол:

1. Визначення: ревматизм - це системне запальне захворювання

сполучної тканини з переважним ураженням серцево-судинної системи (з частим розвитком клапанних вад серця).

2. Етіологія: β -гемолітичний стрептокок групи А. Атака ревматизму дуже часто розвивається після гострої носоглоткової стрептококової інфекції. У крові хворих підвищується титр протистрептококкових антитіл.

3. Патогенез: в механізмі розвитку захворювання провідну роль відіграють імунні порушення. Для виникнення ревматизму важлива індивідуальна реакція імунної системи хворого на стрептококові антигени. Антигени стрептококів групи А перехресно реагують з антигенами міокарду. Важливу роль відіграють циркулюючі імунні комплекси і аутоімунні реакції до різних компонентів тканини клапанів серця. Результатом дії іммуногістологічних механізмів є розвиток запалення, опосередкованого лімфомонокінінами, факторами хемотаксису.

4. Клінічна картина: після перенесеної стрептококової ангіни (іноді через 2-3 тижня) виникає поліартрит, ознаки міокардиту, ревматична хорея. Далі слід описати клінічні синдроми ревматизму.

Принципи лікування і профілактики. Хворого з підозрою на ревматизм слід госпіталізувати, забезпечити фізичний і психологічний спокій. Лікарська терапія включає в себе антистрептококові антибіотики (бензилпеніцилін, еритроміцин і т.д.)

Нестероїдні протизапальні препарати (ацетилсаліцилова кислота, індометацин, бруфен і т.д.), глюкокортикоїди (при вираженій активності), антиревматичні препарати тривалої дії (делагил, плаквенил).

Первинна профілактика ревматизму: загартовування організму, своєчасне лікування стрептококової інфекції.

Вторинна профілактика рецидивів ревматизму: біцилін-5 по 1500000 ОД щомісяця протягом 3-5 років.

Х. ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Аналізуються призначені хворому препарати, виділяються базисні. Викладаються механізм первинної фармакодинамічної реакції і викликані ліками ефекти. Описуються основні фармакодинамічні параметри кожного призначення ЛЗ.

Перераховуються небажані ефекти, властиві призначеним ліками. Якщо фармакотерапія супроводжувалася появою небажаних ефектів, то з'ясовується можлива причина їх виникнення і механізм розвитку ефектів в конкретній ситуації.

XI. ОЦІНКА ХАРАКТЕРУ МОЖЛИВОЇ ВЗАЄМОДІЇ ПРЕПАРАТІВ

Шляхом попарного зіставлення препаратів, які призначені хворому, оцінюється можливість і ймовірність їх взаємодії. Уточнюється характер взаємодії (синергізм, антагонізм) і механізм: фізико-хімічні (в шприці, в інфузату, в ШКТ), фармакокінетичні (при всмоктуванні, зв'язки з білками плазми, в процесі біотрансформації, елімінації), фармакодинамічні (конкуренція за рецептори, вплив на медіатори, зміна чутливості рецепторів), фізіологічні (вплив на різні органи і тканини, що утворюють частину однієї і тієї ж фізіологічної системи).

Можливі взаємодії ЛЗ представляються у вигляді таблиці 1.

Таблиця 1. Взаємодії ЛЗ, призначених хворому, якого курирують.

Пропонуються заходи профілактики можливих небажаних ефектів взаємодії ЛЗ.

XII. ВИБІР ПАРАМЕТРІВ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ПРОВЕДЕНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

На основі знання індикаторів, надійно характеризують перебіг патологічного процесу і ясного розуміння цілей лікування визначаються достовірні параметри оцінки ефективності фармакотерапії хворого в конкретній клінічній ситуації.

Параметри безпеки реально проведеної фармакотерапії формулюються на

підставі даних про можливі небажані ефекти прийнятих ЛЗ.

XIII. ЩОДЕННИКИ ДИНАМІЧНОГО КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

На основі щоденної реєстрації обраних параметрів ефективності у вигляді щоденника або таблиці відображається динаміка змін цих показників у ході медикаментозної терапії.

Звертається увага на:

- адекватність добової дози;
- адекватність разової дози і кратність прийому;
- виразність і достатність ефекту на день обстеження;
- присутність небажаних ефектів, препаратів, які використовуються.

XIV. ВИПИСАТИ ПРИЗНАЧЕНІ ХВОРОМУ ПРЕПАРАТИ У ВИДІ РЕЦЕПТІВ

ТЕМА № 1
ВВЕДЕННЯ В КЛІНІЧНУ ФАРМАЦІЮ.
ОСНОВИ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

Анотація.

Клінічна фармакологія – інтегративна наука, яка об'єднує експериментальну фармакологію з клінічною фармакотерапією. Її поява обумовлено стрімким ростом виробництва й впровадження у практику охорони здоров'я нових лікарських засобів зі збільшуючим потоком інформації про результати їх застосування в клініці. Виникла необхідність виконати синтез теоретичних знань отриманих в експерименті, з вивченням дії ліків на людину, з урахуванням його патологічних, генетичних, фізіологічних, психологічних, вікових, статевих, соціальних особливостей. Клінічна фармакологія базується на експериментальній фармакології та включає вивчення у людини особливостей фармакокінетики, фармакодинаміки, взаємодії та побічних ефектів ЛЗ.

Клінічна фармакологія вивчає вплив лікарських засобів на організм хворої людини. Розвиток клінічної фармакології почався з 60-х років, коли в багатьох країнах різко підвищилися вимоги до випробування нових фармакологічних засобів. З'явилася необхідність розробки принципів і методів всебічного вивчення дії фармакологічних препаратів у клінічних умовах.

Клінічна фармакологія тісно пов'язана з іншими областями медицини і біології. Так, розкриття етіології і патогенезу багатьох захворювань дозволяє не тільки створити необхідний лікарський препарат, але і розробити раціональні методи його застосування. Завдяки успіхам аналітичної хімії та розробці високочутливої апаратури стало можливим визначення в тканинах і рідинах організму мізерно малих концентрацій лікарських речовин, дослідження їх біотрансформації та виведення з організму.

У різних країнах положення клінічної фармакології як науки неоднаково.

У деяких з них вона виділена в окрему дисципліну, а в системі охорони здоров'я працюють спеціально підготовлені клінічні фармакологи. В інших - клінічна фармакологія як наука не існує. Проте в даний час стало очевидно, що кожен лікар незалежно від спеціалізації повинен добре знати основи клінічної фармакології.

Основними розділами клінічної фармакології є фармакодинаміка і фармакокінетика. Предмет фармакодинаміки - вивчення сукупності ефектів лікарської речовини та механізмів його дії, а предмет фармакокінетики - вивчення шляхів надходження, розподілу, біотрансформації та виведення лікарських засобів з організму хворого. Крім того, клінічні фармакологи вивчають побічні реакції, особливості дії лікарських речовин у різних умовах (дитячий та похилий вік, вагітність і т.п.), взаємодія препаратів при їх спільному застосуванні, вплив їжі на фармакокінетику лікарських засобів та ін. Відносно новий розділ клінічної фармакології - фармакогенетика, предметом якої є визначення генетичних основ реакцій організму на лікарські речовини.

Основні завдання клінічної фармакології:

- клінічні випробування нових фармакологічних засобів;
- клінічні дослідження і переоцінка старих препаратів;
- розробка методів ефективного і безпечного застосування лікарських засобів;
- організація інформаційних служб та консультативна допомога різним фахівцям;
- навчання студентів, лікарів та провізорів

На практиці фахівець займається вирішенням наступних питань:

- вибір лікарських засобів для лікування конкретного хворого;
- визначення найбільш підходящих лікарських форм і режиму їх застосування;
- вибір шляху введення препарату;

- спостереження за дією лікарського засобу;
- попередження і усунення побічних реакцій і небажаних наслідків взаємодії лікарських речовин

Перш ніж призначити лікування фахівець повинен відповісти собі на наступні питання:

Яких конкретних змін у стані хворого він хоче домогтися?

Які лікарські засоби можуть надати бажану дію?

Який препарат найбільш підходить до даного хворому?

Яким чином застосувати препарат, щоб дія його було найбільш ефективною?

Які побічні реакції може викликати препарат, чи може він шкодити хворому?

Яке співвідношення можливих користі і шкоди при використанні лікарського засобу?

Види дії лікарських засобів.

1. Місцева – явище розвивається на місці аплікації лікарської речовини:
 - Місцеві анестетики призначені у вигляді мазі, пасти, присипки блокують закінчення чутливих нервів на місці нанесення.
 - Обволікаючі засоби покривають слизову оболонку, перешкоджаючи подразненню чутливих нервів.
2. Резорбтивна дія – виникає після всмоктування, надходження речовини в загальний кровотік і дія його на ті чи інші органи і тканини.
3. Рефлекторна дія – зміни, які наступають в результаті впливу речовини на екстеро- або інтерорецептори, а ефект проявляється зміною функції того чи іншого органу, або нервового центру. Наприклад: зміна кровообігу в легенях при аплікації гірчичників.
4. Вибірча дія – переважна дія речовини на певний орган. Наприклад: наперстянка => серце.

5. Пряма і непряма. Уповільнити серцеві скорочення можна серцевими глікозидами діючими безпосередньо на серце – пряма дія. Частота серцевих скорочень сповільнюється під впливом стимуляції блукаючого нерву пілокарпіном – побічна дія.

6. Головна і побічна. Головна – лікувальна з терапевтичної точки зору, побічна – непотрібна для цілей терапії, але супутня. Наприклад:

- Морфін: аналгезуюча дія – головна; ейфорія, пристрасть – побічна.

- Стрептоміцин: викликає загибель бактерій – головна; вражає орган слуху – побічна.

7. Оборотна і необоротна – коли явища, які викликаються ліками проходять безслідно. Наприклад:

- Хлороформ: наркотична дія, передозування – печінка.

- Ефір – ЦНС.

Види дії залежать від взаємодії речовини з рецепторами. Лікарська речовина проникнувши в кров через систему капілярів досягає клітинних мембран, де і фіксуються на специфічних рецепторах відповідальних за біологічні ефекти. Рецептори – це молекулярні структури – білки, нуклеїнові кислоти, деякі іони (іон кальцію) та інші, які здатні зв'язуватися, фіксувати на собі ті чи інші лікарські речовини. Фіксація молекули лікарської речовини на рецепторі призводить до зміни його функціонального стану в результаті ми спостерігаємо посилення або зменшення функції органу або системи. Через ці рецептори ліки реалізують свою терапевтичну дію.

Рецептори, які забезпечують основну дію речовин називають специфічними. Так, холінорецептори знаходяться в закінченнях холінергічних нервів взаємодіють з ацетилхоліном (медіатор), і речовинами діючими подібно ацетилхоліну (холіноміметиками), а також з антагоністами ацетилхоліну (холіноблокаторами).

Існують неспецифічні рецептори, взаємодія з якими не супроводжується

біологічним ефектом (білки плазми крові).

Зв'язок між хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями і фармакодинамікою.

Є тісний зв'язок між хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями і фармакологічною дією.

1. Похідні барбітурової кислоти – снодійні.

Збільшення бічного ланцюга у 5 вуглецевого атома підвищує силу і зменшує тривалість дії препарату (молекула швидше руйнується). Звідси й класифікація снодійних: а) Тривало діючі (барбітал, фенобарбітал); б) Середньої тривалості дії (барбаміл, етамінал); в) Короткочасної тривалості дії (гексенал, тіопентал).

2. Похідні фенантрени – морфін, який має знеболюючу дію, завдяки наявності гідроксилів в положенні 3 і 6. Якщо їх прибрати і замінити на метильні або етильний радикали отримаємо нові препарати метілморфін і етілморфін (протикашльові).

Способи дії лікарських речовин.

1. Фізичний спосіб дії – проносні солі підвищують у кишечнику осмотичний тиск, затримують всмоктування води -> розтягнення кишечника -> посилення перистальтики.

2. Хімічний спосіб дії – кислоти і луки вступають в хімічні реакції. Антацидні засоби нейтралізують соляну кислоту в шлунку.

3. Вплив на ферментативні процеси (системи) організму. Прозерин – знижує активність холінестерази. Ефедрин – знижує активність моноаміноксидази. Солі ртуті і миш'яку – знижують активність тіолових ферментів. Гіпотіазид – знижує активність карбоангідрази.

4. Принцип конкурентного антагонізму. Сульфаніламід - конкурентні взаємини з параамінобензойною кислотою. Антиметаболіти - пуринові, піримідинові основи -> порушують синтез нуклеїнових кислот.

У кінцевому підсумку ефективність і безпека фармакотерапії залежать багато в чому від уміння провізора правильно оцінити всі ці фактори, яка повинна ґрунтуватися на глибоких знаннях як клінічної медицини, так і експериментальної фармакології.

Етіотропна терапія спрямована на усунення причини хвороби, наприклад, застосування протимікробних засобів при інфекційних захворюваннях або антидотів при отруєннях токсичними речовинами.

Патогенетична терапія спрямована на усунення або пригнічення механізмів розвитку хвороби. Більшість лікарських препаратів надають саме патогенетичну дію - гіпотензивну, антиаритмічну, протизапальну, психотропну і т.д.

Симптоматична терапія спрямована на усунення або зменшення окремих проявів хвороби. До симптоматичних засобів можна віднести знеболюючі препарати, які не впливають на причину або механізм розвитку хвороби.

Замісна терапія проводиться при недостатності природних біологічно активних речовин. До засобів замісної терапії відносять ферментні препарати, гормони та їх аналоги, вітаміни, які, не усуваючи причини захворювання, можуть забезпечити нормальну життєдіяльність організму протягом багатьох років.

Профілактична терапія проводиться для попередження захворювань. До профілактичних засобів відносять деякі противірусні, дезінфікуючі препарати, вакцини, сироватки і т.д.

Самолікування (син. концепція самолікування, відповідальне самолікування) — застосування споживачем лікарських препаратів, що знаходяться у вільному продажу, для профілактики і лікування у разі порушень самопочуття та для зменшення вираженості симптомів, розпізнаних ним самим; є частиною сучасної системи охорони здоров'я, спрямованої на виховання у громадян відчуття відповідальності за своє здоров'я, їх навчання в цій сфері та

надання медичних і фармацевтичних послуг, які дозволяють громадянам реалізувати право на самостійну охорону власного здоров'я. На практиці поняття самолікування включає також лікування членів родини і знайомих, особливо коли справа стосується лікування дітей. Таке визначення самолікування надано в документах ВООЗ. Ключовою характеристикою цього поняття є відповідальність хворого за своє здоров'я, тому в 1994 р. Європейська асоціація виробників безрецептурних препаратів (AESGP) термін самолікування замінила на відповідальне самолікування. Як синонім самолікування це поняття, на відміну від нього, визначає концепцію, яка передбачає перенесення більшої частини турбот (і витрат) про здоров'я з медичних працівників і державної системи охорони здоров'я безпосередньо на пацієнтів за умови надання їм відповідної інформації. Відповідальне самолікування є об'єктивно існуючою первинною ланкою сучасної системи охорони здоров'я і не потребує створення якої-небудь спеціальної організації. Дуже важливо підкреслити, що застосування ліків, які не знаходяться у вільному продажі, під власну відповідальність, але без кваліфікованого контролю (за порадою друзів, із запасів домашньої аптечки тощо) жодною мірою не можна вважати самолікуванням і варто розглядати як зовсім неприпустиме явище, хоча і широко розповсюджене в реальному житті.

З поняттям самолікування тісно пов'язані поняття самопомоги і самопрофілактики. У першому випадку мають на увазі ті випадки, коли пацієнту необхідно полегшити свій стан при тих чи інших хворобах, у момент загострення хронічного захворювання, надати до прибуття лікаря першу медичну допомогу. Самопрофілактика захворювань полягає в прийнятті населенням заходів для зниження ризику виникнення захворювання, виявленні симптомів хвороби на ранній стадії для запобігання розвитку або для більш легкого її перебігу, заходів з попередження рецидивів певного захворювання та поліпшення якості життя хворого. Самопомога і самопрофілактика –

невід’ємні складові концепції відповідального самолікування. Вони включають також поняття здорового способу життя, відмови від шкідливих звичок (паління, малорухомий спосіб життя, помірне вживання алкоголю тощо), правильне використання ліків.

Концепція відповідального самолікування визнає, що в окремих випадках навіть лікарю не завжди легко провести межу між серйозним і несерйозним захворюванням, тим більше що під маскою легких хвороб можуть приховуватися тяжкі патологічні стани. Тому люди, що вибирають самолікування, повинні бути поінформовані, коли можна його застосовувати, а коли слід звертатися до лікаря. Крім того, хворого необхідно інформувати про ефективні й найбезпечніші безрецептурні лікарські препарати, що можуть бути використані для самолікування у тих чи інших ситуаціях. Безумовними позитивними моментами впровадження концепції самолікування у структуру охорони здоров’я є: 1) економія часу і коштів пацієнтів; 2) зменшення навантаження на лікувально-профілактичні заклади і лікарів; 3) економія бюджетних коштів; 4) активне впровадження в практику аптечних закладів фармацевтичної опіки; 5) збільшення прибутку аптечних установ; 6) активне формування номенклатури ОТС-препаратів. Разом з тим, як у будь-якого явища, у концепції самолікування існують негативні моменти — небезпека несвоєчасного звернення до лікаря і, як наслідок, високий ризик ускладнення захворювань, а також високий ризик виникнення медикаментозних ефектів.

Слід підкреслити, що сучасною концепцією самолікування передбачено наявність у структурі державної системи охорони здоров’я, крім провізора і фармацевта, клінічного провізора, підготовленого з питань фармацевтичної опіки і раціонального використання ОТС-препаратів. Упровадження відповідального самолікування у повсякденну практику системи охорони здоров’я населення сприяє підвищенню загального рівня здоров’я нації та економічно вигідним змінам у структурі бюджетних витрат на охорону здоров’я

населення.

Самостійна робота.

1. Дайте визначення поняттям «фармакологія», «фармакотерапія», «клінічна фармакологія», «клінічна фармація».

№	Дисципліна	Визначення	Завдання	Предмет вивчення
1.	Фармакологія			
2.	Фармакотерапія			
3.	Клінічна фармакологія			
4.	Клінічна фармація			

2. Заповніть таблицю «Види фармакотерапії».

№	Вид фармакотерапії	Визначення поняття	Приклади
1.	Етіотропна		
2.	Патогенетична		
3.	Симптоматична		
4.	Замісна		

3. Заповніть таблицю «Фармакокінетичні параметри і їх клінічне значення».

№	Фармакокінетичні параметри	Визначення	Клінічне значення
---	----------------------------	------------	-------------------

1.	Рівноважна концентрація		
2.	Біодоступність		
3.	Період напіввиведення		
4.	Об'єм розподілу		

4. Заповніть таблицю «Види дії ліків».

№	Види дії	Характеристика	Препарати
1.	Пряма (первинна)		
2.	Непряма (вторинна)		
3.	Місцева		
4.	Резорбтивна		
5.	Виборча		
6.	Головна (основна, типова, характерна)		
7.	Побічна: <ul style="list-style-type: none"> •1 негативна •2 позитивна 		
8.	Оборотна		

9.	Необоротна		
----	------------	--	--

Контроль кінцевого рівня знань.

1. Яку роль відіграє клінічний провізор в проведенні раціональної фармакотерапії? Яким чином клінічний провізор може вплинути на підвищення ефективності і безпеки фармакотерапії?

2. Перерахуйте основні методи обстеження хворого. Яке значення мають клінічні і лабораторно-інструментальні методи дослідження під час контролю ефективності і безпеки лікарських призначень?

3. Місце деонтології та етики в сучасній медицині і фармації.

Література.

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепахин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.

2. Зупанец І.А., Бездетко Н.В., Попов С.Б. Развитие клинической фармации в Украине: итоги и перспективы // Ремедиум. — 2004. — № 4;

3. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.

4. Мельников А. Фармацевт и самолечение // Аптечный рынок. – 1998. - №2. – С.36-37.

5. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 192 с.

6. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.

7. Система безрецептурных препаратов в Украине – какой ей быть? //

Провизор. – 1997. – С11-12.

8. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.

9. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

10. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

11. A university course in pharmacokinetics: Textbook / В.В.Samura, В.А.Samura, V.F.Chernykh et al. – Kharkiv: NUPh, 2005. – 188 p.

12. Boroujerdi M. Pharmacokinetics: principles and applications. – New York: McGraw-Hill, 2002. – 420 p.

13. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: McGraw-Hill, 2006. – 2021 p.

ТЕМА № 2

ЧИННИКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КЛІНІЧНУ ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКІВ

Анотація.

За визначенням ВООЗ раціональне застосування лікарських засобів (ЛЗ) - це використання ліків, при якому пацієнти отримують їх відповідно до клінічної необхідності, у дозах, що відповідають індивідуальним потребам, протягом адекватного періоду часу та при найменших витратах для себе та для суспільства¹⁹. За сучасними даними ВООЗ у світі більше 50% ЛЗ виписуються, видаються або реалізуються некоректно, а половина хворих приймає їх не належним чином. Міжнародний досвід засвідчує важливість вивчення нераціонального використання ЛЗ з метою попередження та корекції цього процесу. Розвиток серйозних побічних реакцій ЛЗ через некоректності лікаря або ігнорування рекомендацій щодо раціонального застосування ліків невпинно зростає. Нераціональне використання ЛЗ може мати різні форми і причини: від неправильного застосування ЛЗ пацієнтом до невірної тлумачення лікарем інформації про ЛЗ. Неадекватне та надмірне використання ЛЗ наносить суттєву шкоду здоров'ю хворих (небажані наслідки фармакотерапії (ФТ) та виникнення побічних реакцій тощо), а також зумовлює необґрунтовані додаткові витрати, спричинені таким лікуванням, часто із коштів хворого. Серед найбільш поширених форм нераціонального використання ЛЗ можна виділити: одночасне застосування надто великої кількості ЛЗ, без врахування їх можливої небажаної взаємодії (поліпрагмазія); неправильні дозування та тривалість застосування ЛЗ; невірно обраний шлях введення (наприклад, надмірне застосування ЛЗ у ін'єкційних формах у випадках, коли більш адекватними були б пероральні форми і навпаки); призначення, які не відповідають клінічним рекомендаціям, опрацьованим за принципами доказової медицини; некоректне застосування ЛЗ при самолікуванні тощо.

Лікарська речовина взаємодіє із молекулами клітин у всіх людей за однаковими біофізичними та хімічними закономірностями, але кінцевий фармакологічний ефект визначається біологічними властивостями клітини та тканини, які у різних людей різні. Індивідуальні властивості організму залежать від спадкових, генетичних особливостей і властивостей, надбаних у період внутрішньоутробного розвитку та індивідуального життя. Важливою обставиною, яка визначає фармакологічну реакцію органа, функціональної системи цілого організму є зміна чутливості та реактивності їх до лікарських речовин. Чутливість живої системи визначається пороговою величиною концентрації або дози, яка починає викликати першочерговий мінімальний специфічний ефект. Реактивність визначається величиною реакції живої системи на порогову дозу і більш високі дози речовини впритул до доз, які викликають максимальний специфічний ефект. При дальшому збільшенні доз визначається виносливість організму до токсичної дії. Фармакологічний ефект залежить від функціонального стану організму. Наприклад, при пригніченні ЦНС, викликаній наркотичними або снодійними засобами, чутливість організму до збуджуючих речовин значно зменшується, тому їх призначають в максимальних дозах.

У дії лікарських речовин мають значення вік і стать пацієнта. Так, для дітей характерна підвищена чутливість до блювотних і відхаркувальних засобів. Організм дитини менш стійкий до препаратів, які пригнічують або збуджують нервову систему. У похилому та старечому віці відбувається порушення обмінних процесів, послаблюються функції різних органів і систем, що призводить до зміни реакції на лікарську речовину. Як уже зазначалося важливу роль у дії ліків має стать. Так, жінки більш чутливі до стрихніну, нікотину, ніж чоловіки. Позначаються на дії ліків фізіологічний стан: вагітність, клімакс, менструація змінюють чутливість жіночого організму до лікарських речовин.

При стані психомоторного збудження чутливість до засобів, які

гальмують ЦНС (заспокійливі, наркозні, снодійні та ін.), знижена, тому ці засоби вводять хворим в максимальних або близьких до них дозах.

Відмінності в чутливості до лікарських речовин жіночої та чоловічої статі невеликі.

Декілька більш чутливий жіночий організм до отрути стрихніну і нікотину, однак більш стійкі до алкоголю.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Ефективність лікарських засобів при різних шляхах введення».

№	Шлях введення	Швидкість настання дії	Концентрація в крові	Лікарські форми	Біологічна фільтрація
1.	Приклад: Внутрішньовенний	Через 1-2 хвилини	Висока	Тільки істині розчини	Відсутня
2.	Підшкірний				
3.	Інгаляційний				
4.	Внутрішньом'язовий				
5.	Ректальний				
6.	Всередину				

2. Заповніть таблицю «Чинники, що впливають на клінічну ефективність і фармакокінетику лікарських засобів».

№	Група чинників	Приклади
1.	Фізіологічні фактори	
2.	Патологічні стани	
3.	Чинники, пов'язані з біологічним об'єктом	

4.	Чинники, пов'язані зі шляхом введення ліків до організму	
5.	Чинники, пов'язані з навколишнім середовищем	
6.	Структура речовин і їх фізико-хімічні властивості	
7.	Взаємодія ксенобіотиків в організмі	

3. Заповніть таблицю «Вплив їжі на всмоктування ліків».

№	Лікарські препарати	Всмоктування	
		Відсутність впливу	Уповільнення
1.	Теофілін		
2.	Фуросемід		
3.	Фенобарбітал		
4.	Сульфаніламід		
5.	Цефалоспорини		
6.	Преднізолон		
7.	Нітразепам		
8.	Нітросорбіт		
9.	Дігосин		
1	Глібенкламід		

0.			
1 1.	Ацетамінофен		
1 2.	Ацетилсаліцилова кислота		
1 3.	Амоксицилін		

4. Заповніть таблицю «Вплив алкоголю на дію лікарських препаратів».

№	Препарат	Ефекти
1.	Нітрогліцерин	
2.	Етакринова кислота	
3.	Пероральні гіпоглікемічні препарати	
4.	Метронідазол	
5.	Фуразолідон	
6.	β – адреноблокатори	
7.	Антигістамінні препарати	

8.	Антидепресанти	
9.	Антикоагулянти	
10.	Анальгетики	

5. Заповніть таблицю: «Хронобіологія і хрономедицина».

№	Поняття	Визначення
1.	Хронобіологія	
2.	Хрономедицина	
3.	Хронофармакокінетика	
4.	Хронофармакологія	
5.	Хронопатологія	
6.	Хронотерапія	
7.	Десинхронози	
8.	Біоритм	
9.	Циркадні ритми	

6. Заповніть таблицю «Основні методи хронотерапії».

№	Методи хронотерапії	Визначення
1.	Превентивний	
2.	Метод «нав'язування ритму»	
3.	Імітаційний	

--	--	--

III. Контроль кінцевого рівня знань.

1. Перерахуйте основні фактори, що впливають на терапевтичну ефективність ліків.
2. Яка роль провізора в виборі лікарських засобів при зверненні пацієнта до аптеки?
3. Запропонуйте Ваш погляд щодо підвищення безпеки пацієнтів.

Література

1. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.
2. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.
3. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.
4. Арушанян Э.Б. Современные проблемы и перспективы развития хронофармакологии // Фармакология и токсикология.-1989.-Т.52, №5.-С.10-16.
5. Лазарева Д.Н. Действие лекарственных средств при патологических состояниях. – М.: Медицина, 1990.-288с.
6. Михайлов И.Б. Основы рациональной фармакотерапии / Учебное пособие по клинической фармакологии - СПб.: "Фолиант". - 1999. - 480 с.
7. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.

ТЕМА № 3

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ПЕДІАТРІЇ ТА ГЕРІАТРІЇ. ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ВАГІТНИХ ТА ГОДУЮЧИХ ЖІНОК

Анотація.

Значення віку для дії фармакологічних засобів.

Дитина – знаходиться в стадії формування, пристосувальні і запущені механізми розвинені слабо. До 1 року - ще недостатньо сформовані ферментативні системи, які знешкоджують отрути.

Нервова система має підвищену чутливість до ліків, особливо до наркотичних.

Має значення фізичний розвиток дитини. Десятирічна дитина з вродженими вадами серця з фізичного розвитку може відповідати 6-ти літній.

Понад 60 років доза зменшується на 25-50%. Це пов'язано зі старінням органів – змінюється функціональна активність органів і систем, змінюється обмін речовин. Зростає чутливість нервової системи до одних речовин (наркотики) і знижується до інших (стимуляторів).

Спостерігається зміна характеру дії лікарських препаратів.

Розрізняють 5 типів змін, що викликаються фармакологічними препаратами:

1) Тонізація (підвищення функції до норми). Кофеїн – чай, кава.

2) Збудження (підвищення функції понад норму). Фенамін, фенатін, алкоголь, наркотики.

3) Заспокоєння (седативна дія – зниження функції до норми). Транквілізатори: триоксазин, бром, валеріана.

4) Пригнічення (зниження нище норми). Аміназин – в психіатрії.

5) Параліч (припинення функції). Отруєння, наркоз.

Первісну дію лікарської речовини на рецептори, субклітинні утворення і

всю клітину називають первинною фармакологічною реакцією. Остання завжди пов'язана з оборотними функціональними, біохімічними, молекулярними та структурними змінами в клітині, які, в кінцевому підсумку, призводять до зміни діяльності цілого організму.

Серцеві глікозиди підвищують тонус м'язу серця, збільшують його працездатність з перекачування крові, в результаті спостерігається нормалізація кровообігу, зменшення набряків, відновлення дихальної функції легень, видільної функції нирок та інших органів і систем.

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

Швидкість спорожнення шлунка у новонароджених нижче, ніж у дорослих, проте протягом 1-8 міс вона підвищується. Моторика шлунку знижується у недоношених дітей, за наявності респіраторного дистрес-синдрому, вроджених захворюваннях серця. Материнське молоко збільшує швидкість спорожнення шлунка, в той час як при підвищенні калорійності їжі та вмісту жирних кислот з довгими ланцюгами вона знижується. У цілому у дітей в перші 6 міс життя всмоктування лікарських речовин відбувається повільніше, ніж у дорослих.

Швидкість синтезу і загальний обсяг солей жовчних кислот у новонароджених знижені; в результаті зменшуються швидкість і ступінь всмоктування жиророзчинних лікарських речовин, вітамінів D і E.

Зв'язує здатність білків у новонароджених і дітей першого року життя знижена в результаті перевантаженості білків ендогенними продуктами метаболізму (білірубін, вільні жирні кислоти), зменшення вмісту альбумінів у крові, якісних змін структури білка. Після народження вміст білка в крові і

аффініть альбумінів до лікарських засобів поступово підвищуються, хоча у віці 10-12 міс не завжди досягають норми для дорослих.

В організмі дитини з лікарськими речовинами відбуваються ті ж біохімічні зміни, що й у дорослих, однак інтенсивність метаболічних процесів може істотно відрізнятись. Зокрема, у новонароджених швидкість окиснювальних реакцій за участю цитохрому Р450 і НАДФ-цитохром-С-редуктази знижена вдвічі, тому біотрансформація лікарських речовин, в основі якої лежать ці реакції, сповільнюється. Через відносно невисокої швидкості і біотрансформації лікарських речовин збільшується їх виведення в незміненому вигляді. Функція нирок у новонароджених знижена, тому виведення з сечею багатьох речовин відбувається менш інтенсивно, ніж у дорослих. Нирковий кровотік з віком наростає в результаті збільшення хвилиного об'єму серця та зменшення загального периферичного судинного опору.

Особливості фармакокінетики лікарських засобів у людей похилого віку.

Всмоктування. Для похилих характерна прогресуюча гипокінезія шлунка і кишечника. Зниження евакуаторної функції шлунку призводить до більш повільного вступу ЛЗ в тонку кишку. Особливе значення це має при використанні ЛЗ з коротким Т_{1/2} і кислотонестійких ЛЗ. Зниження швидкості всмоктування може бути обумовлено також атрофічними змінами слизової оболонки шлунка і кишечника, зниженням кровотоку в ШКТ. У похилих пацієнтів часто виникає ахлоргідрія, що може обумовлювати зменшення розчинності деяких ЛЗ.

Розподіл. У літньому віці на 10-15% зменшується кількість білків плазми, що пов'язують ЛЗ. Цей факт поряд з погіршенням кровопостачання елімінувальних органів і порушенням функцій останніх призводить до уповільнення виведення ЛЗ. Особливе значення це має для ЛЗ, виведення яких

залежить, перш за все, від швидкості їх доставки до елімінувальних органів. Це може призвести до збільшення концентрації ЛЗ в плазмі крові при призначенні стандартних доз і розвитку побічної дії. Зниження швидкості розподілу більшості ЛЗ відбувається внаслідок погіршення кровопостачання різних органів і тканин через склерозування судин і зменшення серцевого викиду. На характер розподілу ЛЗ можуть впливати накопичення жирової тканини, зниження м'язової маси, зменшення вмісту води в тканинах у порівнянні з особами середнього віку. Зниження кровопостачання печінки, її білковосинтезуючої та дезінтоксикаційної функцій обумовлює зниження інтенсивності метаболізму ЛЗ у похилих людей.

Виведення. Видільна здатність нирок з віком погіршується. У похилих нормальна концентрація креатиніну в крові не завжди свідчить про збереження видільної функції нирок. Враховуючи неповноцінність печінкового метаболізму і зниження видільної функції нирок, початкові дози ЛЗ у похилих слід знижувати на 30-50%.

Особливості фармакодинаміки лікарських засобів у похилих людей. У пацієнтів похилого віку можливий розвиток важко прогнозованих, нетипових і парадоксальних реакцій на вводимі ЛЗ. Цьому сприяють зміна щільності або чутливості рецепторів, зниження фізичної активності, порушення функцій шлунково-кишкового тракту, гіповітамінози, погіршення кровопостачання тканин і т.д. У результаті барбітурати, наприклад, часто викликають порушення свідомості або парадоксальне збудження, нейролептики – сплутаність свідомості, нітрати і прокаїнамід - сильніше, ніж у пацієнтів середнього віку, зниження артеріального тиску і можливе погіршення мозкового кровообігу, наркотичні анальгетики - пригнічення дихального і збудження блювотного центрів.

Принципи фармакотерапії у похилих людей. Питання про призначення того чи іншого ЛЗ слід вирішувати лише після всебічного аналізу

його впливу на організм літнього пацієнта, керуючись при цьому такими принципами. Необхідно враховувати підвищену чутливість похилих людей до ЛЗ (особливо до серцевих глікозидів, антигіпертензивних засобів, транквілізаторів, антидепресантів), а також стану психіки хворого і соціальні чинники. Режим дозування ЛЗ повинен бути суворо індивідуальним. На початку лікування ЛЗ призначають у дозах, приблизно в 2 рази нижче, ніж для хворих середнього віку. Потім, поступово збільшуючи дозу, встановлюють індивідуальну переносимість ЛЗ. Після досягнення лікувального ефекту дозу зменшують до підтримуючої (як правило, вона менше дози, яка призначається пацієнтам середнього віку). По можливості слід уникати призначення всередину рідких лікарських форм, так як через зниження гостроти зору і тремору рук літні хворі відчують труднощі при їх дозуванні. У стаціонарних умовах медичному персоналу слід приділяти особливу увагу контролю за своєчасним прийомом призначених ЛЗ, оскільки хворі можуть забути прийняти чергову дозу препарату або прийняти її повторно.

Особливості клінічної фармакології у вагітних і плоду

Широке використання ЛЗ при лікуванні вагітних - об'єктивна реальність, обумовлена спостерігаємим зниженням рівня здоров'я жінок дітородного віку і збільшенням середнього віку первісток. Складність проблеми безпеки застосування ЛЗ для лікування вагітних багато в чому визначається тим, що ЛЗ можуть впливати як на формування і функціонування статевих клітин, так і на сам багатоступінчастий процес вагітності (запліднення, імплантація, ембріогенез, фетогенез). В даний час близько 60-80% вагітних застосовують ЛЗ (протиблювотні, анальгетики, снодійні, седативні, діуретики, антибіотики, антациди, антигістамінні, відхаркувальні та ін.) У ряді випадків через поліпрагмазії (в середньому вагітна приймає чотири ЛЗ, не рахуючи полівітамінів і препаратів заліза) не представляється можливим визначити «винуватця» вад розвитку. Крім того, виявлення серйозних ускладнень

фармакотерапії утруднено наявністю інших можливих причин аномалій розвитку плоду (наприклад, вірусні інфекції, несприятливі фактори зовнішнього середовища, алкоголізм тощо).

На підставі результатів клінічного застосування і експериментальних досліджень за ступенем ризику для плоду ЛЗ підрозділяють на категорії від А (безпечні) до D (протипоказані при вагітності), виділяють також категорію X (абсолютно протипоказані вагітним).

Категорії ЛЗ за ступенем ризику для плоду.

A. Відсутність ризику для плоду.

B. У експерименті на тваринах виявлено ризик для плоду, але при адекватних дослідженнях у людей не виявлено, або в експерименті ризик відсутній при недостатньо вивченій дії в клінічній практиці.

C. Очікуваний терапевтичний ефект препарату може виправдати його призначення, незважаючи на потенційний ризик для плоду.

D. Переконливі докази ризику для плоду, однак очікувана користь від його застосування для майбутньої матері може перевищити потенційний ризик для плоду.

E. Застосування в період вагітності не може бути виправдано, ризик для плоду перевищує потенційну користь для майбутньої матері.

X. Безумовно небезпечний для плоду засіб, причому негативний вплив його на плід перевищує потенційну користь для майбутньої матері.

У внутрішньоутробному розвитку виділяють наступні критичні періоди, що відрізняються підвищеною чутливістю до різних факторів зовнішнього середовища, в т.ч. і дії ЛЗ.

1. Період передімплантаційного розвитку бластоцисти (1-ий тиждень вагітності). У цьому періоді спостерігають максимальний ризик токсичної дії ЛЗ, який проявляється найчастіше в загибелі ембріона до встановлення факту вагітності.

2. Стадія ембріогенезу (зазвичай закінчується до 8-го тижня вагітності) - ЛЗ може надати ембріотоксичну і тератогенну дію. У період органогенезу найбільш чутливі перші 3-6 тижнів після зачаття. Тератогенної дії ЛЗ в цей період практично не відзначається.

3. Період, що безпосередньо передує пологах, - ЛЗ, що призначаються породіллі, можуть змінити перебіг пологів і знизити адаптацію новонародженого до нових умов існування.

Особливості фармакокінетики лікарських засобів у вагітних:

- **Особливості всмоктування.** Під час вагітності знижені скорочувальна і секреторна функції шлунка, що призводить до уповільнення всмоктування погано розчинних ЛЗ. У той же час всмоктування інших ЛЗ може підвищуватися в результаті збільшення часу їх перебування в кишечнику у зв'язку з ослабленням його моторики. Індивідуальні відмінності в адсорбції ЛС у вагітних залежать від терміну вагітності, стану ССС, шлунково-кишкового тракту і фізико-хімічних властивостей ЛЗ.

- **Особливості розподілу.** Під час вагітності внаслідок збільшення обсягу циркулюючої крові (ОЦК), клубочкової фільтрації, активності печінкових ферментів можуть змінитися обсяг розподілу ЛЗ, інтенсивність їх метаболізму та елімінації.

- **Особливості метаболізму.** Під час вагітності змінюється активність багатьох печінкових ферментів, що беруть участь в метаболізмі ЛЗ (естрогени знижують, а прогестини підвищують рівень ізоферменту цитохрому P450). На інтенсивність печінкового метаболізму впливає також збільшення співвідношення величини серцевого викиду і печінкового кровотоку.

- **Особливості виведення.** У вагітних збільшена швидкість клубочкової фільтрації і зростає реабсорбція в ниркових каналцях.

У пізній термін вагітності швидкість ниркової елімінації суттєво залежить від положення тіла. Патологічно протікаюча вагітність вносить

додаткові зміни до фармакокінетики ЛЗ.

Особливості фармакокінетики лікарських засобів у плода:

- **Особливості всмоктування.** ЛЗ, які надійшли в амніотичну рідину, можуть всмоктатися в ШКТ плода, кількість всмоктуваного ЛЗ буде залежати від обсягу поглинання амніотичної рідини (наприкінці вагітності він дорівнює 5-7 мл / год). У зв'язку з раннім проявленням активності глюкуронілтрансферази в слизовій оболонці тонкої кишки кон'югати, які екскретуються нирками плоду, можуть реабсорбуватися, що призводить до рециркуляції деяких ЛЗ і подовженню їх дії на плід. Через шкіру плоду відбуваються абсорбція та екскреція водорозчинних ЛЗ.

- **Особливості розподілу.** Гідрофільні ЛЗ мають більший об'єм розподілу, а ліпофільні ЛЗ накопичуються в основному в останній триместр вагітності. ЛЗ в меншій мірі зв'язуються з білками плазми крові, так як в плазмі крові плода вміст білків менше, ніж в крові вагітної та новонародженого. Крім того, зниження білковозв'язуючої здатності плазми крові вагітної може мати значний вплив на розподіл ЛЗ в системі вагітна-плід. Це веде до збільшення вмісту вільної фракції ЛЗ і підвищує ризик ураження плоду, що посилюється особливостями його кровообігу. Після проходження через плаценту ЛЗ попадають у пупкову вену, 68-80% крові з якої проходить в печінку через ворітну вену, а близько 20-40% потрапляє через шунт (венозний протік) у нижню порожнисту вену і досягає серця і головного мозку, минаючи печінку.

Особливості метаболізму. Метаболізм ЛЗ у плода протікає повільніше, ніж у дорослих. Активність ферментів, які беруть участь у мікросомальному окисненні ЛЗ, виявляють вже наприкінці I триместра, проте вони більш активні у відношенні ендогенних речовин. Органи біотрансформації ксенобіотиків у плоді (в порядку убутання значимості) - надниркові залози, печінка, підшлункова залоза і статеві залози. У процесі метаболізму деякі ЛЗ окиснюються до епоксидів, що обумовлюють в більшості випадків тератогенну

дію ЛЗ. Концентрація цитохрому Р450 у надниркових залозах вище, ніж в печінці. Різні ізоферменти цитохрому Р450 набувають функціональну активність неодноразово, що служить причиною різноманітної окиснювальної здатності по відношенню до різних ЛЗ, що відносяться іноді до однієї групи речовин. Наприклад, теофілін піддається метаболічним перетворенням раніше і швидше кофеїну. Інші ферменти і ферментативні процеси у плода відстають у функціональній активності.

Особливості виведення. Головний екскреторний орган для більшості продуктів обміну плода і ЛЗ - плацента, при цьому важливий фактор, який визначає транспорт речовин через плаценту, - розчинність в жирах. Другий за значенням екскреторний орган - нирки. Екскреція ЛЗ нирками плода залежить від розвитку процесів реабсорбції і секреції в канальцях нирок. З амніотичної рідини ЛЗ можуть потрапити в ШКТ плода та реабсорбуватися в кишечнику.

Використання ЛЗ у лактуючих жінок. Більшість ЛЗ, прийнятих матір'ю, яка годує, виділяються з молоком. Часто при застосуванні матір'ю, яка годує ЛЗ, особливо довгостроково, з вузьким терапевтичним діапазоном, у дітей можуть розвинути небажані лікарські реакції. Ряд ЛЗ (наприклад, впливаючі на секрецію пролактину, інтенсивність кровопостачання молочної залози) можуть зменшити або навіть припинити лактацію, що, природно, в більшості випадків також несприятливо.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Особливості фармакокінетики ЛЗ залежно від віку хворого».

№	Фармакокінетичні процеси	Дитячий вік	Похилий і старечий вік
1.	Всмоктування препарату		
2.	Зв'язування ЛЗ з білками		

	плазми крові		
3.	Розподіл ЛЗ		
4.	Швидкість метаболізму		
5.	Виведення ліків		

2. Заповніть таблицю «Характеристика основних геріатричних засобів».

№	Геріатричні засоби	Показання	Механізм дії препаратів	Шляхи введення, дози
1.	Вітаміни			
2.	Мікроелементи			
3.	Гормони			
4.	Тканинна терапія			
5.	Апілакотерапія			
6.	Адаптогени			

3. Заповніть таблицю «Вплив антимікробних засобів на плід».

№	Лікарський препарат	Вплив на плід
1.	Сульфаніламід	
2.	Канаміцин	
3.	Стрептоміцин	
4.	Еритроміцин і олеандоміцин	
5.	Левоміцетин	
6.	Рифампіцин	
7.	Тетрациклін	
8.	Пеніцилін	

4. Заповніть таблицю «Ембріотоксичність лікарських засобів».

№	Ліки високого ризику	Ліки значного ризику	Ліки помірного ризику

5. Заповніть таблицю « Призначення антибактеріальних засобів під час лактації».

№	Антибактеріальні засоби, протипоказані годуючим жінкам	Антибактеріальні засоби, які можна призначати годуючим жінкам

6. Заповніть таблицю «Лікарські засоби, що впливають на секрецію молока».

№	ЛЗ, що підсилюють секрецію молока	ЛЗ, що пригнічують секрецію молока

Література.

1. Астраханцева Л.З. Гериатрическая фармакология, Л., 1972
2. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.
3. И.С. Чекман. Осложнения фармакотерапии – Киев, Здоров'я, 1980.
4. Клиническая фармакология: Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 944 с.
5. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.
6. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. – М.:

ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 192 с.

7. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.

8. Справочник педиатра по клинической фармакологии. – Л.: Медицина, 1989. – 320 с.

9. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.

10. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

11. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

12. Хмелевская С.С. Организация лекарственной помощи лицам пожилого и старческого возраста, Киев, 1985

13.A university course in pharmacokinetics: Textbook / В.В.Samura, В.А.Samura, V.F.Chernykh et al. – Kharkiv: NUPh, 2005. – 188 p.

14.Boroujerdi M. Pharmacokinetics: principles and applications. – New York: McGraw-Hill, 2002. – 420 p.

15. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: McGraw-Hill, 2006. – 2021 p.

ТЕМА № 4

ПОБІЧНІ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЇХ ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ.

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ. ПРИНЦИПИ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ.

Анотація.

Відповідно до визначення ВООЗ, до ПД відноситься будь-яка реакція на ЛЗ, шкідлива або небажана для організму, яка виникає при його використанні для лікування, діагностики та профілактики захворювань.

За даними ВООЗ – до 40% випадків спостерігаються ПЕ ЛЗ.

Вибираючи необхідний ЛЗ, лікар спирається на його фармацевтичні властивостях, необхідні для лікування даного хворого. Але при цьому не завжди враховує, що більшість ЛЗ має різноманітний спектр впливу на функціональні системи організму, клінічні прояви яких і характеризуються ПД препаратів.

Виділяють такі поняття:

Непереносимість препарату – крайній прояв індивідуальної чутливості до нього. ПЕ виникають від незвично малих доз препарату.

Ідіосинкразія – розвиток незвичайних, не характерних для даної речовини токсичних проявів, часто на малі дози і передаються у спадок.

Звикання – поступове ослаблення лікувального ефекту при повторному прийомі одних і тих же доз препарату.

Парадоксальний ефект ЛЗ – загострення тих симптомів захворювання, для лікування яких призначено даний ЛЗ.

Тахіфілаксія – швидкий розвиток толерантності при повторному застосуванні ЛЗ.

Рефрактерність – вихідна нечутливість до препарату.

Види ПД ЛЗ:

1. ПЕ прямої дії – фармакодинамічні, супутні небажані ефекти.

Їх легко передбачити.

Приклади: дія антагоністів Са на «повільні» канали міоцитів серця і коронарних судин формує бажаний антиангінальний ефект, а аналогічний вплив на шлунково-кишковий тракт може сприяти появі закрепів.

Глюкокортикоїди стабілізують клітинні мембрани, підсилюють катаболізм запальних елементів і в той же час сприяють розвитку цукрового діабету, подагри, виразкової хвороби, синдрому Іценко-Кушинга та ін. До цієї ж групи ПД відносяться сухість у роті при прийомі атропіну, глаукома, закрепи.

-β-адреноблокатори: ПЕ – брадикардія, уповільнення а-в провідності.

2. Токсична дія ЛЗ.

Перша причина - прийом неадекватної дози або порушення кінетики ЛЗ у даного хворого: зниження зв'язку з білком і підвищення вільної фракції, уповільнення біотрансформації, зниження ниркової екскреції і т.д.

Друга причина токсичної дії ЛЗ – підвищення тканинної чутливості (ідіосинкразія) до препарату, яка може бути вродженою (генетично детермінованою) або придбаною (наслідок перенесених чи наявних захворювань).

До прояву токсичного ефекту ЛЗ належить: нейро-, нефро-, гепато- і ототоксичність, пригнічення кровотворення, місцевопоздразнювальна дія. У зв'язку з цим виділяють ЛЗ з переважним гепато-, гемато-, нефро-, нейротоксичністю і т.д. Приклад: Гостру ниркову недостатність викликають антикоагулянти, дизопірамід, препарати вісмуту. Нефрит може розвинутиися при застосуванні новокаїнамідів, адрессину. Інтерстиціальний запальний процес у нирках виникає при тривалому використанні фенацетину, диклофенаку, тіазидних діуретиків, феніліну. Левоміцетин, сульфаніламід – призводять до пригнічення кровотворення і т.д.

3. Алергічні реакції.

Алергічні реакції є наслідком ПД більшості ЛЗ. Розвиток алергічної ПД

можливо лише тоді, коли організм був попередньо сенсibilізований. Для лікарської алергії не існує залежності між дозою і виразністю реакції. Нерідко незначна кількість ЛЗ може викликати важке алергічне ускладнення, яке загрожує життю. Ступінь вираженості алергічної реакції визначається: властивостями ЛЗ, методом введення, індивідуальною реактивністю хворого, груповою або специфічною чутливістю до ЛЗ.

Алергічні реакції на введений препарат за швидкістю розвитку клінічних проявів можуть бути розділені на три типи. До першого відносяться реакції, що виникають гостро, іноді миттєво або протягом години після введення ЛЗ. В їх число входять кропив'янка, бронхіальна астма, гемолітична анемія, анафілактичний шок.

Підгострі і уповільнені алергічні реакції, що розвиваються через декілька годин або декілька днів після застосування ліків, можуть проявлятися реакціями з боку слизових оболонок і шкірних покривів (кропив'янка, дерматит, ангіоневротичний набряк, кон'юнктивіт), колагеновими (переартеріт, системний червоний вовчак, артралгії), ураженнями крові (апластична анемія, тромбоцитопенія), лихоманкою, симптомами з боку дихальної системи (риніт, бронхіальна астма), порушеннями функції нирок, печінки та серцево-судинної системи.

Часта симптоматика при цьому виді ПД ЛЗ: головний біль, слабкість, диспепсія, коливання артеріального тиску, ЧСС і т.д.

4. Фармакогенетичні реакції.

Генетично опосередковані, що передаються у спадок.

5. Від раптового припинення прийому ліків (синдром «відміни»).

Синдром виникає при раптовому припиненні прийому ЛЗ. Відміна нітратів викликає напад стенокардії; антикоагулянтів – тромбоембалічний рикошет; β -адреноблокатори – симпатoadреналовий криз; транквілізатори – збудження, безсоння.

6. Мутагенні, ембріотоксичні, тератогенні ПР.

ЛЗ можуть згубно впливати на формування чоловічих і жіночих статевих клітин, впливаючи на ембріон на стадії прогенезу, викликаючи хромосомні аберації або мутації генів. Ймовірність пошкодження чоловічих статевих клітин значно менше, ніж жіночих, так як сперматогенез триває близько 64 днів, а овогенез починається ще внутрішньо утробно і може статися в будь-який час від статевого дозрівання до 50-55 років жінки.

Хромосомні аномалії особливо характерні для цитостатиків і антиміотичних препаратів, антибіотиків, що гальмують синтез білка (левоміцетин, тетрацикліни, макроліди, аміноглікозиди). Доведено мутагенну дію фенобарбіталу, триметропріму, дифеніну, гексамідину, групи морфіну.

ЛЗ, що застосовуються вагітною жінкою, можуть викликати 2 варіанти впливу на майбутню дитину: ембріотоксичну і тератогенну.

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

Тератогенна дія (від початку 4-го тижня) - проявляється у виникненні вад розвитку і каліцтв (від грец. слова тератос - чудовисько).

7. Парамедикаментозні ПР.

Це прояви, не пов'язані з дією самої активної речовини. Вони можуть бути обумовлені властивостями наповнювача, психогенними впливами (після знайомства з анотацією, після заміни препарату відомих фірм, ціною препарату і т.д.).

8. Лікарська стійкість.

Феномен, зворотний сенсibilізації. При застосуванні середніх доз ЛЗ – відсутність ефекту. Шляхи подолання – підвищення дози.

9. Синдром обкрадання.

Виникає на тлі прийому деяких ЛЗ. Суть його полягає в тому, що ЛЗ, покращуючи (або посилюючи) функцію окремого органу або його ділянок, тим самим погіршує діяльність суміжних систем і окремих ланок.

Так, застосування сильних вазодилататорів (папаверин, платифілін, ніфедипін) призводить до посилення об'ємного кровотоку в ділянках, де добре функціонує судинна система. Це призводить до відтоку крові від регіонів, де судини склерозовані і не реагують на вазодилатацію. Клінічно це проявляється ішемією.

10. Лікарська залежність.

Характеризується психічним, фізичним станом, певними реакціями, які включають нагальну потребу в постійному або періодично поновлюваному прийомі певних ЛЗ.

При тривалому застосуванні психотропних засобів відбувається формування певних умовно рефлекторних зв'язків і впливу на деякі нейромедіаторні та біохімічні процеси, що протікають в ЦНС.

Синдром психічної залежності - це стан організму, що характеризується патологічною потребою в прийомі будь-якого психотропного засобу з тим, щоб уникнути порушення психіки чи дискомфорту, що виникають при припиненні прийому, але без явищ абстиненції.

Синдром фізичної залежності - це стан, що характеризується розвитком абстиненції при припиненні прийому ЛЗ. Це насамперед виникає при застосуванні наркотичних анальгетиків.

Лікарські речовини можуть взаємодіяти на рівні рецепторів або медіаторів. В цьому випадку біодоступність препаратів не змінюється. Такого роду взаємодія називають фармакодинамічною.

Конкурувати за специфічні рецептори можуть як агоністи, так і антагоністи. Класичним прикладом конкурентної взаємодії є застосування

атропіну – блокатора холінергічних рецепторів при передозуванні холіноміметичних засобів або отруєння ними. Конкурентна взаємодія цих же препаратів в іншій ситуації може виявитися небезпечною. Так, у хворого глаукомою, який отримує пілокарпін, призначення атропіну як спазмолітичного засобу при будь-якому супутньому захворюванні може привести до різкого підвищення внутрішньоочного тиску. Пригнічення викликаного гістаміном секреції шлункового соку блокаторами H₂-гістамінових рецепторів також є прикладом конкурентного антагонізму препаратів, як і взаємодія адреноблокаторів з адреноміметиками.

Лікарські препарати можуть змінювати місцевий транспорт, біотрансформацію та зв'язування з неактивними ділянками тканини інших речовин. Ці по суті кінетичні зміни проте відносять до фармакодинамічної взаємодії препаратів, так як вони відбуваються в області специфічних рецепторів і тісно пов'язані з механізмом дії лікарських речовин. Прикладом такої взаємодії є зміна активності гіпотензивного препарату гуанетидину під впливом трициклічних антидепресантів. Гуанетидин проникає в закінчення адренергічних нейронів і викликає вивільнення норадреналіну, який руйнується моноаміноксидазою. Виснаження запасів норадреналіну призводить до зниження синаптичної іннервації судин і АТ. Трициклічні антидепресанти, блокуючи мембранно-транспортну систему, порушують поглинання гуанетидину симпатичними нейронами і перешкоджають його дії. Призначення дезипіраміну хворим, яких успішно лікували гуанетидином або бетанідіном, також призводить до підвищення артеріального тиску і в деяких випадках - до повного усунення гіпотензивної дії препаратів.

Терапевтична дія деяких лікарських засобів пов'язана не з безпосереднім збудженням або пригніченням ними специфічних рецепторів, а з впливом на медіатори проведення збудження. Ефективність таких препаратів істотно змінюється при одночасному прийомі лікарських речовин, що надають дію на ті

ж медіатори. Прикладом може служити взаємодія резерпіну з інгібіторами моноаміноксидази (МАО). Резерпін вивільняє катехоламіни, які руйнуються МАО, що призводить до виснаження запасів медіаторів. Усунення ефекту резерпіну інгібіторами МАО є результатом порушення метаболізму медіаторів, які вивільняються під впливом резерпіну. Інгібітори МАО, сповільнюючи руйнування медіаторів, підсилюють і пролонгують дію ефедрину та інших адреноміметичних засобів.

В анестезіології широко використовується антагонізм між курареподібними засобами, які блокують рецептори, чутливі до ацетилхоліну, і антихолінестеразними засобами, блокуючими фермент, що каталізує перетворення ацетилхоліну. При введенні прозерину, галантаміну та інших препаратів цієї групи підвищується концентрація ацетилхоліну, що призводить до витіснення міорелаксантів з рецепторів скелетних м'язів і відновлення нервово-м'язової передачі збудження.

Деякі препарати змінюють чутливість тканин до інших лікарських засобів. Механізм сенсibiliзації рецепторів не завжди цілком ясний. Підвищення чутливості міокарду до адреналіну під час циклопропанового або фторетанового наркозу є причиною порушень ритму серця. Виснаження запасів калію під впливом діуретичних засобів підвищує чутливість міокарду до серцевих глікозидів.

Лікарські препарати можуть викликати незалежну дію на різні органи і тканини, що утворюють частину однієї і тієї ж фізіологічної системи. Прикладом може служити застосування серцевих глікозидів та діуретиків при серцевій недостатності або естрогенів і прогестерону в якості протизаплідних засобів. Взаємодія таких препаратів називають фізіологічною.

Слід окремо згадати про взаємодію лікарських засобів, що вкликають дію на різні органи або клітини, але застосовуються зазвичай спільно з метою підвищення ефективності терапії або попередження побічних реакцій. Приклад

– застосування анальгетиків, транквілізаторів і антиаритмічних засобів при інфаркті міокарду або призначення протигрибкових засобів при тривалому лікуванні антибіотиками.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Види побічних дій лікарських засобів (ПДЛЗ)».

№	Види ПД ЛЗ	Залеж-ність від дози	Залеж-ність від тривалості прийому	Передба-чені	Непередба-чені
1.	Фармакодинамічні				
2.	Токсичні				
3.	Алергічні				
4.	Синдром «відміни»				
5.	Мутагенні, онкогенні, ембріотоксичні				
6.	Парамедикаментозні				
7.	Лікарська стійкість				
8.	Синдром «обкрадання»				
9.	Лікарська залежність				

2. Заповніть таблицю «Побічна дія антиангінальних препаратів».

№	Побічні дії	Нітрати	β-блокатори	Антагоністи кальцію
1.	Синусна брадикардія або атріовентрикулярна блокада			
2.	Синусна тахікардія			

3.	Синдром «міжкоронарного обкрадання»			
4.	Розвиток толерантності			
5.	Запаморочення			
6.	Приливи, гіперемія			
7.	Інсулінорезистентність			
8.	Похолодання кінцівок			
9.	Периферичні набряки			
10.	Імпотенція			
11.	Дісліпідемія			
12.	Бронхоспазм			
13.	Ортостатичні реакції			
14.	Головний біль			

III. Контроль кінцевого рівня знань.

1. Принципи роботи системи фармакологічного нагляду в Україні.
2. Шляхи покращення системи збору інформації про ПД/ПР ЛЗ та розповсюдження цих даних. Якою може бути роль провізора?

Література

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К., Брайцева Е.В. Методы выявления неблагоприятных побочных реакций лекарств // Безопасность лекарств. — 2000. — № 2
2. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова.—К.: МОРИОН, 2007.—240 с.
3. Безопасность препаратов – главная забота производителя. Практические рекомендации по становлению системы фармаконадзора на

предприятиях // Аптека. - 2006.-№34(555) -С.8-9.

4. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.

5. Болткайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1992. – 304 с.

6. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Деримедведь Л.В.и др., Издательство: Мегapolis, 2002 г. – 784 с.

7. Викторов А.П., Передерий В.Г., Щербак А.В. Взаимодействие лекарств и пищи. – К.: Здоров'я, 1991.-240с.

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 531 від 24.07.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я».

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 654 від 01.09.2009 р. «Про затвердження Плану заходів щодо покращання здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою та ефективністю лікарських засобів та моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я».

10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №898 від 27.12.2006 р. «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування».

11. Станева-Стойчева Д., Стойчев У. Лекарственные взаимодействия. – Т.: Изд-во им. Ибн Сины, 1990. –303с.

12. Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека / Н.А. Ляпунов, Л.И. Ковтун, Е.П. Безуглая и др.; под ред. А.В.Стефанова и др. -К.: МОРИОН, 2003. - 216 с.

13. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Чорних, В. Ф.

Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт
Практика», 2004. – 192 с.

14. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів /
[І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А.
Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

15. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних
лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В.
П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

ТЕМА № 5

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ТА ЇЇ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ ВІДПУСКУ РЕЦЕПТУРНИХ ТА БЕЗРЕЦЕПТУРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Анотація.

У зв'язку з активним розвитком фармацевтичного сектора з'являються й нові терміни та поняття, історія яких може бути недосліджена, вони не завжди однозначно трактуються, не обов'язково є синонімами, часто використовуються із доволі значними відхиленнями в перекладі щодо подання мовою оригіналу. Серед цих дефініцій - «фармацевтична допомога», «фармацевтичний сервіс», «фармацевтична послуга», «фармацевтичне обслуговування» і, нарешті, «фармацевтична опіка» (ФО). Натомість, відсутність консенсусу в розумінні, а відтак, - уніфікованого тлумачення основоположних визначень та понять, на фоні недосконалості державного регулювання стандартизації трактування медичних та фармацевтичних термінів в Україні, безперечно загрожує відхиленнями у реалізації основних засад та розвитку галузі загалом. Науковою гіпотезою нашого дослідження була теза, що краще розуміння понятійного апарату, в тому числі й фармації, полягає в дослідженні як появи самого терміну, історичних передумов та обставин цього процесу, так і еволюції його трактування, знову ж таки, за вимогою часу та нових умов застосування, що склалися з прогресом медичної науки та практики.

Фармацевтична опіка (англ. - pharmaceutical care) за одним із перших офіційних визначень (Mikael і співавт., 1975), трактувалась як «опіка, яку потребує певний пацієнт у ракурсі безпечного і раціонального застосування лікарських засобів (ЛЗ)». Дискусії навколо тлумачення цього терміну продовжуються від введення його в обіг фахівцями по сьогоднішній час, породжуючи все нові версії. Між іншим, як засвідчили результати нашого попереднього інформаційно-історичного пошуку, саме у цьому визначенні

вперше з'являється теза про раціональність застосування ліків. Уже в 1980 р. Brodie та співавт. запропонували трактувати ФО як «визначення потреб певного індивідууму стосовно ліків та надання фармацевтом необхідних послуг у період фармакотерапії (ФТ) і після неї, які гарантують її оптимальну безпеку і ефективність». Ці визначення об'єднані ідеєю зворотного зв'язку як засобу забезпечення безперервності опіки. Разом із тим, трактування терміну в такому ракурсі безперечно мало велике значення у розвитку процесу сприяння безпечному і ефективному використанню ЛЗ і проклало шлях до розуміння ФО як «важливого елементу суспільно-професійної комунікації».

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

Фармацевтична опіка - комплексна програма взаємодії провізора, лікаря і хворого протягом всього періоду медикаментозної терапії. Вона повинна проводитися провізором в тісному співробітництві як з лікарями (медичними сестрами), так і з хворими.

Основою для належної фармацевтичної опіки є професійні знання і досвід провізора, норми професійної фармацевтичної етики, ставлення провізора до хворого та своїх обов'язків.

Для здійснення фармацевтичної опіки при відпуску безрецептурних препаратів в аптеці провізор повинен виконати такий алгоритм дій:

- встановити, для лікування якого саме симптому застосовується лікарський препарат;
- визначити (на підставі розпиту пацієнта), чи не є цей симптом проявом захворювання, вимагає обов'язкового лікарського втручання;
- визначити фармакологічну (фармакотерапевтичних) групу препаратів

для лікування даного симптому;

- вибрати серед лікарських препаратів певної групи оптимальний препарат для даного пацієнта.

Важливе 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. Скасування лікарських препаратів може призводити до загострення захворювання. Дані про попередні прийоми ліків можуть допомогти при подальшому їх виборі для попередження небажаної побічної дії і найбільш ефективного лікування.

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

- вибір оптимальної лікарської форми і шляху 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;
- про час доби, оптимальному для прийому даних ліків;
- про можливий несприятливий вплив ліків на функції органів і систем людини;
- про умови зберігання конкретних ліків.

Для виконання вищевказаного алгоритму провізор повинен вміти:

- ініціювати діалог з пацієнтом для отримання достатніх даних про його захворювання;
- ставити ключові питання для з'ясування стану пацієнта;

- бути підготовленим до розпізнавання специфічних станів, симптомів поширених захворювань;
- протягом короткого часу, задавши 3-4 ключові питання, прийняти рішення про можливість самолікування;
- переконати хворого в необхідності обмеженого терміну лікування і потреби консультації лікаря при тривалих несприятливих симптомах з боку здоров'я;
- 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 та фармакологічні властивості ОТС - препаратів;
- надавати об'єктивну інформацію про ліки і передавати її в доступній для пацієнта формі;
- використовувати додаткові джерела інформації про ліки для задоволення насущних потреб пацієнта;
- допомагати пацієнтам здійснювати відповідальне і адекватне самолікування;
- надавати консультації споживачам для здійснення ними усвідомленої турботи про своє здоров'я.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Основні поняття фармацевтичної опіки».

№	Поняття	Визначення	Приклад
1.	Фармацевтична опіка		

2.	Безрецептурний препарат		
3.	Самолікування		
4.	Лікарський анамнез		
5.	Алгоритм спілкування з пацієнтом		
6.	Біоеквівалентність ліків		
7.	Біодоступність ліків		
8.	Побічна дія ліків		
9.	Комплаєнс		
10.	Психо-фармакологічний ефект		
11.	Брендовий препарат		
12.	Генеричний препарат		

2. Наведіть 2-3 конкретних приклада відомих Вам брендowych і генеричних препаратів. Проведіть порівняльну клініко-фармакологічну характеристику.

№	Характеристики	Брендовий препарат	Генеричний препарат
1.	Назва		
2.	Активна речовина		
3.	Показання		
4.	Фармакологічні ефекти		
5.	Фармакокінетика		
6.	Клінічна ефективність		
7.	Побічна дія		
8.	Ціна за упаковку		

Після проведення порівняльної характеристики, дайте відповідь на питання:

- A. У чому відмінності генериків від брендів?
- B. У чому переваги генериків перед брендами?
- C. У чому відмінності генериків один від одного?

3. Заповніть таблицю «Шляхи підвищення комплаєнсу».

№	Фактори, що впливають на комплаєнс	Можливі шляхи підвищення комплаєнсу
1.	Кратність прийомів на добу, дозування	
2.	Кількість одночасно призначених препаратів у складі комплексної терапії	
3.	Лікарська форма препарату	
4.	Побічні ефекти лікування	
5.	Повнота і доступність інформації про препарат	

4. Заповніть таблицю «Функції провізора при проведенні фармацевтичної опіки в аптеці».

Функції провізора при проведенні фармацевтичної опіки в аптеці	
Під час відпуску рецептурних препаратів	Під час відпуску безрецептурних препаратів
1.....	1.....
2.....	2.....
3.....	3.....

III Контроль кінцевого рівня знань.

- 1. Значення фармацевтичної опіки для раціонального застосування ЛЗ.
- 2. Зв'язок самолікування з фармацевтичною опікою – шлях до безпечної та ефективною фармакотерапії.

Література.

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.
2. Зарума Л.Є., Калинюк Т.Г. Контрольована фармакотерапія як складова частина фармацевтичної опіки // Клін. фармація. — 2000. — № 4.
3. Зупанец І.А. Фармацевтическая опека: значение для медицины и фармации // 36. наук. праць Міжнарод. наук.-практ. конф. — Х., 2003.
4. Кукес В. Г. Клінічна фармакологія / В. Г. Кукес. – [2 вид.]. – М. : Геотар Медицина, 1999. – 528 с.
5. Раціональна фармакотерапія захворювань органів дихання : кер. для практикуючих лікарів / [А. Г. Чучалін, С. Н. Авдєєв, В. В. Архипов та ін.]. – М. : Літterra, 2004. – 874 с.
6. Раціональна фармакотерапія захворювань органів травлення : кер. для практикуючих лікарів / [В. Т. Івашкин, Т. Л. Лапіна та ін.] ; під заг. ред. В. Т. Івашкіна. – М. : Літterra, 2003. – 1046 с.
7. Раціональна фармакотерапія ревматичних захворювань : кер. для практикуючих лікарів / [В. А. Насонова, Є. Л. Насонов, Р. Т. Алекперов та ін.] ; під заг. ред. Л. І. Алексєєва та ін. – М. : Літterra, 2003. – 507 с.
8. Раціональна фармакотерапія серцево-судинних захворювань : кер. для практикуючих лікарів / [Є. І. Чазов, Ю. Н. Беленков, Є. О. Борисов та ін.] ; під заг. ред. Є. І. Чазова, Ю. Н. Беленкова. – М. : Літterra, 2004. – 972 с.
9. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.
10. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А.

Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

11. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

ТЕМА № 6

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІЮ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ

Анотація.

Захворювання органів дихання у різних вікових групах складає від 15 до 20%. Значними є тимчасова непрацездатність та інвалідність при захворюваннях органів дихання. На щастя, захворювання органів дихання, які часто зустрічаються нетривалі, щоб зробити істотний вплив на здоров'я. Однак, якщо лікування не буде проведено вчасно, висока ймовірність переходу захворювань у хронічну форму, розвиток ускладнень. Найбільш частою скаргою при захворюваннях органів дихання є кашель. Пацієнти, які бажають придбати засіб для лікування кашлю, становлять значну частину відвідувачів аптеки. При відпуску цих ліків провізор повинен пам'ятати, що серед захворювань органів дихання самолікування за допомогою безрецептурних препаратів можливе тільки на першому етапі гострих респіраторних захворювань (застуди) та гострого бронхіту (не важкої форми). Обов'язкової участі лікаря в медикаментозній терапії вимагають гострий бронхіт (важкий перебіг), загострення хронічного бронхіту, пневмонія, бронхіальна астма, туберкульоз, плеврит, абсцес і пухлини легені. Враховуючи зростання захворюваності на туберкульоз, провізору слід проявляти обережність при відпуску безрецептурних препаратів хворим зі скаргами на кашель.

Пневмонія - гостре інфекційне захворювання переважно бактеріальної етіології, яке характеризується локальним ураженням респіраторних відділів легень.

З урахуванням особливостей інфікування, пневмонію класифікують на позагоспітальну, внутрішньогоспітальну, або нозокоміальну, аспіраційну і пневмонію в осіб з імунодефіцитом.

Ефективність лікування хворого залежить в першу чергу від своєчасного, раннього призначення антибактеріальної терапії. Дослідження показали, що затримка призначення першої дози антибіотиків більш ніж на 8 годин призводить до зростання летальності.

Антибактеріальну терапію пневмоній прийнято умовно поділяти на два етапи: до виявлення збудника (емпіричний) і після його виявлення (за даними етіологічної діагностики і досліджень чутливості до антибіотиків). Оскільки результати лабораторних досліджень збудника бувають готові не раніше, ніж на 2-3-й день, тому антибактеріальну терапію практично завжди призначають емпірично. Полегшити вибір терапії покликані рекомендації по клінічній практиці, які засновані на стратифікації хворих по групах. При цьому враховується тяжкість стану пацієнта, наявність інфекційних захворювань та факторів ризику. Крім того, важливо, що кожній з груп відповідає певний спектр збудників. Це і визначає вибір препаратів для емпіричної терапії.

Бронхіальна астма (БА).

Цим захворюванням хворіють до 7-15% населення земної кулі.

Бронхіальна астма - хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризує зміну реактивності бронхів, обумовленої імунологічними і (або) неімунологічними механізмами, обов'язковою клінічною ознакою якого є приступ задухи і (або) астматичний статус.

Етіологія. Зовнішніми етіологічними факторами ризику розвитку бронхіальної астми є домашній пил, епідермальні, пилкові, харчові, лікарські (НПВС, β -адреноблокатори) алергени, холодне повітря, фізичне навантаження, перепади метеорологічних показників.

До внутрішніх факторів - генетична схильність, атонія (вроджена здатність імунної системи виробляти підвищену кількість специфічного Ig E у відповідь на контакт з алергеном) і гіперреактивність бронхів.

Патогенез. Імунологічні (алергологічні) механізми пов'язані з реакціями

негайного або реактивного типу. Реагінами називаються антитіла, пов'язані з імуноглобулінами класу E.

В основі реакції гіперчутливості негайного типу лежить Ig E - залежна дегрануляція тучних клітин, що супроводжується виділенням медіаторів H₂ - рецепторів, антибіотиків, надмірного вживання продуктів (кислої капусти, шпинату, помідор) або сприяють його звільненню (шоколад, горіхи, яйця).

В основі нейрогуморальних механізмів лежить стимуляція n.vagus, що викликає бронхоспазм і гіперсекреція бронхіальної слизу, сприйнятливість β₂-адренорецепторів бронхіального дерева (вроджена чи набутий дефект або зменшення β₂-адренорецепторів).

Клінічна картина.

Приступ експіраторного задухи в результаті запального набряку слизової оболонки бронхів, бронхоспазму і гіперсекреції бронхіального слизу. Зазвичай починається вночі і рано вранці з болісного кашлю без виділення мокротиння. Дихання шумне, свистяче, чути на відстань. Напад закінчується кашлем з виділенням світлого, в'язкого і густого мокротиння.

Фармакотерапія.

Етіологічне лікування полягає в усуненні контакту з виявленим алергеном. Одним з нових його методів є імунотерапія (специфічна гіпосенсибілізація) - спроба забезпечити стійкість до дії алергенів навколишнього середовища шляхом профілактичного введення антигену, що викликає у хворого алергічні симптоми.

Патогенетичне лікування.

Бронходилататори – препарати для профілактики та купірування синдрому бронхіальної обструкції (СБО).

За кордоном їх називають препаратами, що полегшують стан (relievers).

β-адреноміметики.

Складають основу лікування бронхіальної астми:

- а) α -і $\beta_{1,2}$ -стимулятори: адреналін, ефедрин;
- б) β_1 і β_2 - адреностимулятори (неселективні): ізопротеренол (ізадрін), орципреналін (алупент, астмопент);
- с) β_2 -адреностимулятори (селективні) короткого: сальбутамол (вентолін), фенотерол (беротек), тербуталін (бріканіл) і тривалого: формотерол, салметерол (серевент).

Фармакодинаміка.

Бронхолітична дія ЛЗ пов'язана зі стимуляцією β_2 -адренорецепторів бронхів, що призводить до активації аденілатциклази, збільшенню кількості цАМФ, зниженню вмісту Ca^{2+} в ГМК і в кінцевому підсумку до розслаблення м'язів бронхів.

Збільшують частоту і силу серцевих скорочень (у селективних β_2 -адреноміметиків даний ефект практично відсутній).

Фармакокінетика.

Препарати вводять парентерально (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно), інгаляційно і всередину. Вони добре (70-80%) всмоктуються з шлунково-кишкового тракту. При інгаляційному введенні – адреностимулятори біотрансформуються таксамо, як при пероральному прийомі, так як суттєвий відсоток (>60%) інгаляційної дози проковтується. Біодоступність препаратів зі слизової оболонки бронхів близько 10%. При парентеральному введенні препарат здатний досягати всіх рівнів дихальних шляхів і надавати бронхолітичний ефект особливо при важкому ступені бронхіальної обструкції при евакуації в'язкого секрету з просвіту дихальних шляхів і набуханням слизової оболонки бронхів.

Ефект виникає через 3-5 хвилин при інгаляційному, через 20-30 хвилин при парентеральному способі їх введення і через 1 год. (іноді 3г.) при прийомі всередину. Ефект триває до 6-8 годин у β_2 -АМ короткої дії, до 12 ч. - β_2 -АМ тривалої дії (сальметеролу та формотеролу), що дає можливість попереджувати

ранкові приступи бронхіальної астми.

Біотрансформація здійснюється в різних органах. Екскреція відбувається з сечею, за допомогою легенів (при інгаляційному способі введення). Деякі метаболіти мають блокуючу дію на адренорецептори (виникнення тахіфілаксії та синдрому «рикошету» (різкого посилення бронхоспазму)).

Побічні ефекти.

1. Тахікардія, порушення кровопостачання міокарду, серцева недостатність.
2. Підйом тиску в малому і великому колах кровообігу.
3. Порушення мікроциркуляції в органах.
4. Гіперглікемія.
5. Тремор.
6. Затримка сечі.
7. Синдром «рикошету» - наростання бронхіальної обструкції аж до астматичного статусу (виникає як наслідок утворення метаболітів, що володіють адренолітичною активністю).
8. Синдром «замикання легень» - результат розширення бронхіальних судин і збільшення набряку слизової оболонки бронхів (у хворого з'являється важка задишка).
9. Синдром «німих легенів» - заповнення дрібних бронхів в'язким секретом (трансудатом з плазми крові).
10. Пригнічення родової діяльності у породіль.

Похідні ксантину.

Бронходилатуючий ефект похідних ксантину обумовлений прямим релаксуючим ефектом на гладенькі м'язи бронхів.

Похідні ксантину протипоказані для пацієнтів з відомою гіперчутливістю, пептичною виразкою, судомами, неконтрольованими аритміями, гіпертиреозом. Ці ліки обережно використовуються у пацієнтів віком більше 60 років, з захворюваннями серця, гіпоксемією, гіпертензією, хронічною

серцевою недостатністю, захворюваннями печінки.

При призначенні ксантинів разом з симпатоміметиками можуть виникати додаткові кардіоваскулярні ефекти. Деяка їжа містить ксантини (кава, шоколад) і може підвищувати ризик негативного впливу на серцево-судинну і центральну нервову системи. Тютюнопаління, нікотинові гумки, барбітурати, фенітоїн, петльові діуретики, ізоніазид, рифампіцин можуть знижувати ефективність ксантинів. Підвищується ризик розвитку токсичності ксантинів після призначення ксантинів під час вакцинації, прийому пероральних контрацептивів, глюкокортикоїдів, β -адреноблокаторів, циметидину, макролідів, тиреоїдних гормонів, алопуринолу.

Препарати попередження приступів бронхіальної астми

Для попередження нових приступів бронхіальної астми застосовують декілька груп ліків з протизапальними властивостями: кортикостероїди, інгібітори лейкотриєнів, антагоністи лейкотриєнових рецепторів та кромони.

1. Корт ікост ероїди

У відповідь на адренкортикотропний гормон, що утворюється в передній долі гіпофізу, у корковому шарі наднирників декретується декілька гормонів (глюкокортикоїди, мінералкортикоїди, статеві гормони). Глюкокортикоїди та мінералкортикоїди називаються взагалі кортикостероїдами. Глюкокортикоїди регулюють функцію імунної системи, регулюють обмін вуглеводів, протеїнів, ліпідів, контролюють протизапальні механізми.

Кортикостероїди, такі як беклометазон, флутиказон, триамцинолон призначають в інгаляціях з метою пригнічення запалення в бронхах у хворих на бронхіальну астму. Крім того, кортикостероїди підвищують чутливість β_2 -рецепторів, що покращує ефективність агоністів β_2 -рецепторів.

Глюкокортикоїди після досягнення таргетних клітин зв'язуються з

рецепторами та ініціюють комплексний вплив на організм людини. Ця група включає кортизон, гідрокортизон, преднізон, преднізолон, тріамцинолон.

Глюкокортикоїди застосовуються в якості замісної терапії при наднирковій недостатності, для лікування алергічних реакцій, колагенозах (системний червоний вовчак), захворювань шкіри. Протизапальна активність цих гормональних ліків дозволяє їх застосовувати як протизапальні засоби та імуносупресанти для супресії запалення та модифікування імунної відповіді.

Кортикостероїди протипоказані при відомій чутливості до них. Кортикостероїди обережно застосовуються при скомпрометованій імунній системі, глаукомі, захворювання нирок або печінки, судомах, цукровому діабеті, під час вагітності та лактації. Кетоконазол може підвищувати концентрації будезоніду і флутиказону в плазмі крові.

Глюкокортикоїди протипоказані для пацієнтів з тяжкими інфекціями, такими як туберкульоз, грибкові та антибіотик-резистентні інфекції. Глюкокортикоїди застосовуються обережно у пацієнтів з недостатністю нирок або печінки, гіпотиреоїдизмом, виразковим колітом, дивертикулі том, виразковою хворобою, цукровим діабетом. Глюкокортикоїди застосовуються при вагітності та в період лактації тільки при станах, що загрожують життю.

2. Ант агоніст и лейкот триєнових рецепт орів і інгібіт ори лейкот триєнів.

Антагоністи лейкотриєнових рецепторів включають монтелукаст і зафірлукаст.

Лейкотриєни відносяться до бронхоконстрикторних субстанцій, синтез яких прискорюється під час запалення. Блокування біологічних властивостей лейкотриєнів приводить до бронходилатації. Монтелукаст і зафірлукаст завдяки блокуванню лейкотриєнових рецепторів респіраторного тракту попереджують набряк слизової оболонки бронхів і прискорюють бронходилатацію.

Препарати протипоказані при відомій гіперчутливості до них. Монтелукаст і зафірлукаст не застосовуються під час гострої атаки бронхіальної

астми. Їх обережно застосовують у пацієнтів з дисфункцією печінки, на протязі вагітності та лактації.

Призначення зафірлукаста і ацетилсаліцилової кислоти підвищує плазмові концентрації зафірлукаста. При призначенні зафірлукаста разом з варфарином посилюється ефект антикоагулянта. Призначення зафірлукаста з теофіліном або еритроміцином може привести до зниження концентрації зафірлукаста в плазмі крові.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Ускладнення антибактеріальної терапії».

№	Ускладнення	Визначення	Механізм розвитку	Клінічні прояви
1.	Дісбіоз			
2.	Суперінфекція			
3.	Гіповітаміноз			
4.	Реакція масивного бактеріоліза			

2. Заповніть таблицю «Побічні дії деяких антибіотиків»

№	Препарат	Побічні дії	
		часті	рідкісні
1.	Азітроміцин		
2.	Еритроміцин		
3.	Гентаміцин		
4.	Метицилін		
5.	Цефтазидим		
6.	Амоксиклав		
7.	Кларітроміцин		
8.	Ампіцилін		

9.	Цефазолін		
10.	Бензилпеніцилін		
11.	Цефуроксим		

3. Заповніть таблицю «Антибіотикотерапія пневмоній».

	Найбільш вірогідний збудник	Препарат І-го ряду	Альтернативний препарат
Негоспітальна пневмонія	Пневмокок		
	<i>Haemophilus influenzae</i>		
	<i>Mycoplasma</i>		
	<i>Legionella</i>		
	<i>Staphylococcus aureus</i>		
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Нозокоміальна госпітальна пневмонія	<i>Staphylococcus aureus</i>		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Enterobacter spp.</i>		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		

4. Заповніть таблицю «Лікарські засоби для лікування БА».

№	Препарати	Приклади	Механізм дії	Довготривалий/швидкий ефект	Побічні дії
1.	Глюкокортикоїди	Беклометазон Будесонід Флутіказон			
2.	Кромоглікат натрію	Інтал			

3.	Недокроміл натрію	Тайлед			
4.	Тривалодіючі β_2 -агоністи	Сальметерол Формотерол			
5.	Теофілін повільного звільнення	Теопек Вентакс Ретафін			
6.	Кетотифен	Задітен			

Література.

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепахин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.

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

3. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.

4. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: в 4 томах. – Минск: Высшая школа, 1997. – Т1 – 522с., Т2 – 596с., Т3 – 464с., Т4 – 480с.

5. Передрий В.Г., Ткач С.М. Клинические лекции по внутренним болезням в 2 томах. – Киев, 1998. – Т1 – 512с., Т2 – 574с.

6. Пилипчук Н.С., Молотков В.Н., Андрущенко Е.В. – Болезни органов дыхания. – Киев: Вища школа, 1986. – 336с.

7. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.

8. Самура Б.А., Дралкин А.В. Фармакокінетика. Учебник для фармацевтичних вузів і факультетів. – Харків: Основа, 1996. – 288с.

9. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанця, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.

10. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанця, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

11. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанця, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

12. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: McGraw-Hill, 2006. – 2021 p.

ТЕМА № 7
КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В КАРДІОЛОГІЇ
(ІХС, АТЕРОСКЛЕРОЗ)

Анотація.

Атеросклероз — хронічне захворювання, що уражає переважно великі артеріальні судини; здебільшого спостерігається у людей похилого віку.

Атеросклероз характеризується ущільненням артеріальної стінки за рахунок розростання сполучної тканини через відкладення жовтої жирової речовини на поверхні стінок артерій, утворенням «*атеросклеротичних бляшок*». Потік крові зменшується і збільшується кров'яний тиск, що може привести до інфаркту, інсульту та деяких інших захворювань у середньому і літньому віці.

Етіологія та патогенез

Виникненню А сприяє багато факторів, серед яких — підвищення кров'яного (артеріального) тиску, ангіоспазм, спричинюваний розладами нервової регуляції судин, нервово-психічні фактори (хронічна перенапруга, перенапруження, хвилювання), порушення діяльності ендокринних залоз, тощо.

Розвиток А пов'язаний з загальними порушеннями обміну ліпоїдів; при цьому в крові протягом тривалого часу (або періодично) збільшується вміст ліпоїду холестерину. Це спричинює відкладання холестерину та інших ліпоїдів у внутрішню оболонку стінок артерій з подальшою глибокою зміною їхньої будови.

Внаслідок відкладання холестерину у внутрішній шар артеріальної стінки на поверхні цього шару спочатку виникають поодинокі жовтуваті плями — т. з. атеросклеротичні бляшки. Кількість і розміри їх поступово збільшуються, одночасно в них відбувається розростання сполучної тканини, що призводить до ущільнення бляшок. Іноді в бляшки відкладається вапно. При дуже

розвиненому А бляшки зливаються; згодом вони розпадаються з утворенням кашкоподібної маси, яка надходить до просвіту артерії. На місці бляшок, що розпалися, виникають атероматозні виразки; на поверхні виразок нерідко утворюються тромби — згустки крові.

Властиві А зміни стінок артерій нерідко призводять до звуження їхнього просвіту, а іноді до повної закупорки. Це відповідно позначається на кровообігу і викликає ознаки недостатнього кровопостачання (аж до змертвіння певної ділянки тіла).

В деяких випадках може статися розрив хворобливо зміненої судинної стінки. До найтяжчих наслідків призводить А артерій головного мозку (може спричинитися до апоплексії, тобто крововиливу в мозок, або до розм'якшення певної ділянки мозку), А вінцевих артерій серця, що нерідко спричиняється до інфаркту міокарда, та А артерій нижніх кінцівок (в деяких випадках зумовлює змертвіння кінцівки — т. з. старечу гангрену).

Здебільшого при А спостерігається одночасне ураження артеріальної системи одного або кількох органів (найчастіше — артерій головного мозку, серця, нирок, нижніх кінцівок).

Загальний А спостерігається рідко. Атеросклероз є самостійним захворюванням, яке не можна ототожнювати з артеріосклерозом, що являє собою сукупність різноманітних хворобливих станів, пов'язаних з ущільненням судинних стінок.

У вивченні проблеми А велика роль належить радянським ученим (М. М. Анічкову та ін.).

До зменшення синтезу холестерину приводить конкурентне пригнічення статинами ГМГ-КоА-редуктази в каскаді обміну холестерину, що протікає в печінці. По механізму зворотного зв'язку це викликає збільшення кількості рецепторів ЛПНЩ в гепатоцитах, що приводить до захоплення ХС ЛПНЩ і зниженню рівня холестерину в плазмі крові, знижується також вміст

тригліцеридів в плазмі крові. Крім гіполіпідемічної дії статини володіють антидисліпопротейдемічною дією, тобто зменшують вміст ліпідів в ліпопротейнах низької щільності і ліпопротейнах дуже низької щільності, а також збільшують їх вміст в ліпопротейнах високої щільності.

Секвестранти жовчних кислот (аніонообмінні смоли) зв'язують жовчні кислоти в просвіті кишківнику за рахунок чверткових амонієвих груп, утворюючи нерозчинний комплекс, який виводиться з фекаліями. Це стимулює утворення жовчних кислот з ендogenous холестерину. Зниження вмісту ендogenous холестерину стимулює його синтез, що частково знижує ефект «вилучення» холестерину з плазми крові. Проте, збільшується кількість рецепторів ліпопротейн низької щільності в гепатоцитах і зниження у плазмі. Рівень тригліцеридів практично не змінюється або може дещо підвищитися.

Фібрати (похідні фіброевої кислоти) збільшують активність ліпопротейнліпаз і знижують синтез тригліцеридів. Зменшують синтез ліпопротейнів дуже низької щільності і збільшують розпад ліпопротейнів низької щільності. За рахунок цього знижується вміст ХС.

Нікотинова кислота пригноблює ліполіз в жировій тканині. Це призводить до гальмування секреції ліпопротейнів низької щільності і ліпопротейнів дуже низької щільності багатих тригліцедами. Рівень тригліцедами в плазмі знижується, у меншій мірі знижується рівень холестерину. Тривале застосування нікотинової кислоти приводить до підвищення рівня ліпопротейнів високої щільності.

Мета фармакотерапії стенокардії включає:

- 1 купірування кожного нападу стенокардії;
- 2 профілактику нових нападів стенокардії.

Мета лікування стенокардії принципово може бути досягнути двома основними шляхами:

- 3 Зменшення потреби міокарду в кисні;

4 Поліпшення доставки кисню міокарду.

Основні напрями фармакотерапії стабільної стенокардії включає:

5 Покращання коронарного кровообігу (нітрати);

6 Зниження потреби міокарда в кисні (β -адреноблокатори);

7 Зниження тонузу периферичних артерій (антагоністи кальцію);

8 Покращання мікроциркуляції (антиагреганти);

9 Зниження підвищеного загального рівня холестерину (гіпохолестеринемічні засоби).

Основні напрями фармакотерапії нестабільної стенокардії включають:

10 Покращання коронарного кровообігу (нітрати);

11 Зниження потреби міокарда в кисні (β -адреноблокатори);

12 Зниження тонузу периферичних артерій (антагоністи кальцію);

13 Запобігання тромбоутворювання (антикоагулянти);

14 Покращання мікроциркуляції (антиагреганти);

15 Усунення больового синдрому (наркотичні анальгетики, нейролептики, транквілізатори).

Для купірування нападу стенокардії використовують органічні нітрати (нітрогліцерин або ізосорбід дінітрат для сублінгвального застосування), що забезпечує швидкий початок розвитку ефекту (до 5 хвилин).

Для лікування стенокардії використовують органічні нітрати (нітрогліцерин, ізосорбиду-5-мононітрат або ізосорбід динітрат). Всі органічні нітрати є донаторами оксиду азоту, який викликає генералізовану вазоділатацию. В результаті зменшується пред- і постнавантаження на серце, що призводить до зниження потреби міокарду в кисні. Також за рахунок розширення коронарних артерій поліпшується доставка кисню міокарду.

Всі нітрати мають схожі побічні ефекти, хоча інтенсивність деяких рацій залежить від препарату і дози. До найбільш поширених побічних ефектів нітратів відносять: головний біль, гіпотензію, запаморочення, слабкість. Може

виникати гіперемія обличчя внаслідок дилатації дрібних судин. З'явлення деяких побічних ефектів залежить від методу введення.

Нітрати протипоказані, якщо пацієнт має гіперчутливість до нітратів, закритовугольну глаукому, гіпотензію, геморагічний інсульт (так як нітрати можуть підвищити внутрішньочерепний тиск), конструктивний перикардит. Нітрати використовуються обережно, якщо у пацієнта спостерігається тяжке захворювання печінки або нирок, тяжка травма голови, гострий інфаркт міокарда, гіпотиреоз, під час вагітності та лактації.

Гіпотензивний ефект нітратів може підсилитися при одночасному використанні з антигіпертензивними засобами, алкоголем, фенотіазінами. При внутрішньовенному використанні нітрати можуть знижувати фармакологічну активність гепарину. Концентрація нітратів у плазмі крові може підвищитися при одночасовому використанні з ацетилсаліциловою кислотою.

β -Адреноблокатори знижують частоту і силу серцевих скорочень, за рахунок чого зменшується потреба міокарду в кисні. Дія розвивається через десятки хвилин, що не дозволяє використовувати їх для купірування нападу. Використовують тільки для профілактики нападів стенокардії навантаження.

Механізм дії β -адреноблокаторів пов'язаний з блокадою β -адренорецепторів серця (зниження частоти і сили серцевих скорочень), нирок (зниження активності ренін – ангіотензин – альдостеронової системи) і судин (вазоконстрикція). β -Адреноблокатори можуть також стимулювати утворення оксиду азоту ендотелієм судин (небіволол).

Дигідропиридинові антагоністи кальцію зменшують вміст кальцію в гладеньком'язових клітинах судин, знижуючи тонус і розширюючи їх, за рахунок чого знижують рівень артеріальний тиск і навантаження на міокард. Антагоністи кальцію, розширюючи коронарні судини, покращують доставку міокарду кисню. Використовуються для профілактики нападів стенокардії спокою і навантаження. Антагоністи кальцію дигідропиридинового ряду є

препаратами вибору при вазоспастичній стенокардії. Антагоністи кальцію фенілалкіламінового ряду широко використовуються при лікуванні надшлункових аритмій. Дигідроїридини та бензотіазепіни широко використовуються в лікуванні артеріальної гіпертензії.

Побічні ефекти антагоністів кальцію рідко є причиною їх відміни. До найбільш поширених побічних ефектів відносять: запаморочення, нудота, діарея, закріпи, периферичний набряк, головний біль, брадикардія (фенілалкіламіни), тахікардія (дигідроїридини), висип на шкірі, роздратованість.

Антагоністи кальцію протипоказані при гіперчутливості, слабкості синусового вузлу, блокада AV-вузлу II, III ступеня (за виключенням функціонуючого пейсмейкера), гіпотензії, дисфункції шлуночків, кардіогенному шоці. Антагоністи кальцію застосовуються обережно в періоди вагітності та лактації, у пацієнтів з застійною серцевою недостатністю, при порушенні функції печінки або нирок. Ефект антагоністів кальцію посилюється при одночасовому прийомі з ранітидином. Може виникнути послаблення фармакологічного ефекту антагоністів кальцію при призначенні разом з фенобарбіталом або фенітоїном. Антагоністи кальцію при одноразовому призначенні з ацетилсаліциловою кислотою пригнічують функцію тромбоцитів, чим викликає з'явлення синців, петехій та кровотеч. Адитивний депресивний ефект пригнічення міокарда спостерігається при введенні фенілалкіламінів разом з β -адреноблокаторами. При призначенні антагоністів кальцію з дигоксином підвищується ризик розвитку дигіталісної інтоксикації.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Побічні дії антиангінальних лікарських засобів».

№	Побічні дії	Нітрати	β-адреноблокатори	Антагоністи кальцію	
				Ніфедипін	Верапаміл

1.	Бронхоспазм				
2.	Головний біль				
3.	«Приливи», гіперемія				
4.	Синдром «міжкоронарного обкрадання»				
5.	Синусна брадикардія, атріовентрикулярна блокада				
6.	Ортостатичні реакції				
7.	Інсулінорезистентн ість				
8.	Гіпотензія				
9.	Порушення потенції				
10	Синусна тахікардія				
11	Розвиток толерантності				
12	Периферичні набряки				

2. Заповніть таблицю «Комбінації антиангінальних засобів».

β-адрено-бло	
--------------	--

катори				
Ніфедипін				
Верапаміл				
Нітрати				
	Нітрати	β -адрено-бло катори	Ніфедипін	Верапаміл

3. Заповніть таблицю «Ефективність антиангінальної терапії».

№	Методи обстеження	Критерії ефективності
1.	Скарги хворого	
2.	Об'єктивний огляд	
3.	Кардіоспецифічні ферменти сироватки крові	
4.	ЕКГ	
5.	Толерантність до фізичного навантаження	

4. Заповніть таблицю «Гіполіпідемічні лікарські засоби».

№	Групи препаратів	Оригінальний препарат	Генеричний препарат	Побічні дії
1.	Статини			
2.	Фібрати			
3.	Похідні нікотинової кислоти			
4.	Секвестранти жовчних кислот			
5.	Пробукол			
6.	Інші препарати			

Література.

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.
2. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Медпрактика, 1996. – 784 с.
4. Передрий В.Г., Ткач С.М. – Клинические лекции по внутренним болезням: в 2-х томах. – Киев, 1998.
5. Побочное действие лекарственных средств. / Под ред. М.Г. Дюкс. – М: Медицина, 1985. – 560 с.
6. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.
7. Самура Б.А., Дралкин А.В. – Фармакокинетика. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. – Харьков: Основа, 1996. – 288 с.
8. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.
9. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.
10. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.
11. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New

York: McGraw-Hill, 2006. – 2021 p.

ТЕМА № 8

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В КАРДІОЛОГІЇ (ГІПЕРТОНІЧНА ХВОРОБА, СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ, АРИТМІЯ)

Анотація.

Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) артеріальною гіпертонією (АГ) називають стійке підвищення артеріального тиску (АТ) вище 160/95 мм рт.ст. АГ - одне з найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи. Підвищені цифри АТ зустрічаються у 15 % дорослого населення. Нелікована АГ може привести до втрати працездатності, появи таких ускладнень, як крововилив в мозок, гіпертонічна енцефалопатія, гіпертонічне серце, стенокардія (СТ), інфаркт міокарда (ІМ), гостра і хронічна серцева недостатність, аритмії і раптова серцева смерть, зморщення нирок з хронічною нирковою недостатністю. Як відомо, в 75-90 % випадків АГ зумовлена гіпертонічною хворобою (ГХ) При ГХ (есенціальній гіпертонії, первинній артеріальній гіпертензії) етіологічний фактор залишається невідомим. Між тим факторами ризик) ГХ є спадковість, ожиріння, психоемоційні перевантаження, зловживання кухонної солі, гіперсимпатикотонія, дисгормональні розлади. У решти хворих стійке підвищення АТ зумовлене хворобами нирок, ниркових судин, ендокринних залоз, гемодинамічними розладами, застосуванням ліків, які підвищують АТ. Частота діагностики симптоматичної (вторинної) АГ залежить від рівня обстеження в спеціалізованих центрах.

Покази для фармакотерапії ГХ: а/ стабільний діастолічний АТ 95-105 мм рт.ст. і його не вдалося знизити нефармакологічними методами, б/ гіпертрофія лівого шлуночка, в/ спадкова ГХ у хворих віком до 40 років.

Оскільки у 85 % хворих на ГХ буває м'яка гіпертонія, то вони підлягають монотерапії *III* ступінь/. Призначення медикаменту має бути патогенетично

обґрунтованим, мінімальним за дозою протягом довготривалого часу з незначним ризиком виникнення побічних ефектів. Довготривала гіпотензивна терапія буває ефективною приблизно у 70 % хворих, якщо вони її дотримуються.

Сучасні ефективні гіпотензивні препарати за механізмом дії ділять на 5 груп: β -адреноблокатори, діуретики, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II.

β -адреноблокатори

Блокатори бета-адренорецепторів знайшли широке застосування в практичній кардіології в 70-80-их роках. Згадані препарати показані при високому систолічному і пульсовому АТ, гіперкінетичному типі кровообігу, синусовій тахікардії, порушеннях серцевого ритму, гіпертонічних кризах, гіперсимпатикотонії. Бета-адреноблокатори викликають виражений клінічний ефект при поєднанні ГХ зі СТ, гіпертрофією лівого шлуночка у хворих молодого віку, при гіперреніновій формі захворювання.

Механізм гіпотензивної дії β -адреноблокаторів остаточно не відомий. До недавнього часу обговорювалися наступні аспекти гіпотензивної дії β -адреноблокаторів:

- зменшення частоти серцевих скорочень і серцевого викиду;
- блокада через адренергічні нервові закінчення вивільнення опосередкованого реніну з юктагломерулярних клітин нирок;
- зниження периферичного еферентного симпатичного тону.

Некардіоселективні β -адреноблокатори

Виражену гіпотензивну дію мають неселективні бета-адреноблокатори (пропранолол, анаприлін, обзідан, індерал). Вони пригнічують центральну симпатичну інервацію і активність реніну, знижують серцевий індекс, мають антиангінальну і антиаритмічну дію. При м'якій і помірній формі ГХ гіпотензивний ефект настає через 30-60 хв.

Пропранолол (анаприлін, індерал, обзидан) - некардіоселективний β -адреноблокатор без внутрішньої симпатоміметичної активності.

Добова доза анаприліну підбирається індивідуально емпіричним шляхом, залежить від рівня АТ і частоти серцевих скорочень. В цілому середньотерапевтична доза при монотерапії ГХ дорівнює 80-200 мг/добу. Оскільки лікування продовжується місяцями або тижнями, то в амбулаторних умовах медикамент приймають два рази: зранку і ввечері. В стаціонарних умовах при поєднанні ГХ з ІХС анаприлін призначають в 4 прийоми, бо його антиангінальний ефект продовжується 6 год.

Надолол (коргард) - некардіоселективний β -адреноблокатор продовженої дії без внутрішньої симпатоміметичної активності і мембраностабілізуючого ефекту.

Тимолол - некардіоселективний β -адреноблокатор без внутрішньої симпатоміметичної активності.

Вискен (піндолол) - некардіоселективний β -адреноблокатор, має внутрішню симпатоміметичну активність, що сприяє зменшенню периферичної вазоконстрикції і перешкоджає розвитку брадикардії.

Віскалдікс - комбінований препарат, що складається з 10 мг піндолола (вискен) і 5 мг діуретика клопаміду.

Тразікор (окспренолол) - некардіоселективний β -адреноблокатор, що володіє внутрішньо-симпатоміметичною активністю, призначається 2 рази на день.

Алпренолол (аптін) - некардіоселективний β -адреноблокатор, що володіє внутрішньо-симпатоміметичною активністю, не викликає брадикардії.

Пенбутолол (бетапресін, леватол) - некардіоселективний β -адреноблокатор з власною симпатоміметичною активністю.

Лазіпресін - комбінований препарат, що містить в 1 таблетці 40 мг пенбутололу і 20 мг фуросеміду.

Бопіндолол (сандонорм) - некардіоселективний β -адреноблокатор продовженої дії з власною симпатоміметичною активністю.

Хлоранолол (тобанум) - некардіоселективний β -адреноблокатор без внутрішньої симпатоміметичної активності.

Соталол (бетакордон) - некардіоселективний β -адреноблокатор без внутрішньої симпатоміметичної активності, середня добова гіпотензивна доза препарату становить від 200 до 600 мг (розподіляється на 2 прийоми).

Тертатолол - некардіоселективний β -адреноблокатор продовженої дії без внутрішньої симпатоміметичної активності.

Кардіоселективні β -адреноблокатори

Кардіоселективні β -адреноблокатори вибірково блокують β_1 -адренорецептори міокарду і майже не впливають на β_2 -адренорецептори бронхів (при призначенні великих доз кардіоселективність може зникати), не викликають звуження судин скелетних м'язів, не погіршують кровотік в кінцівках, незначно впливають на вуглеводний обмін і мають менш виражений негативний вплив на ліпідний обмін.

Пролонговані кардіоселективні препарати другого покоління мають вибіркову дію на бета₁-адренорецептори. Метопролол і його аналоги (атенолол) при довготривалому призначенні викликають регрес гіпертрофованого міокарда ЛШ, практично не впливаючи на ліпідний обмін. Підбір дози індивідуальний. Добова доза метопрололу (атенололу) коливається в межах від 50 до 200 мг.

Атенолол (тенормін) - кардіоселективний β -адреноблокатор без внутрішньої симпатоміметичної активності, позбавлений мембраностабілізуючого ефекту.

Тенорик - комбінований препарат, що містить 0.1 г атенололу і 0.025 г діуретика хлорталідону. Тенорик призначається по 1-2 таблетки 1-2 рази на день.

Мемопролол (спесикор, бетаксол) - кардіоселективний β -адреноблокатор

без внутрішньої симпатоміметичної активності.

Беталок (дурулес) - метопролол продовженої дії.

Топрол АХ - метопрололу сукцинат продовженої дії.

Ацебуталол (сектраль) - кардіоселективний β -адреноблокатор з внутрішньою симпатоміметичною активністю.

Корданум (талінолол) - кардіоселективний β -адреноблокатор з внутрішньою симпатоміметичною активністю.

Бетаксолोल (локрен) - β -адреноблокатор продовженої дії з високою кардіоселективною, випускається в таблетках по 0.01 і 0.02 г. Гіпотензивна дія препарату зберігається протягом 24 годин, тому його можна призначати 1 раз на добу. Ефект бетаксололу починає проявлятися через 2 тижні, а через 4 тижні досягає максимуму.

Бісопролол - кардіоселективний β -адреноблокатор продовженої дії. Препарат випускається в таблетках по 0.01 г і призначається по 1 таблетці 1 раз на добу, вранці.

Зіак - комбінований препарат, випускається в таблетках, що містять бісопрололу фумарат і гідрохлортіазид у співвідношеннях 2.5 мг/6.25 мг; 5 мг/6.25 мг; 10 мг/6.25 мг.

Есмолол - кардіоселективний β -адреноблокатор для внутрішньовенного введення, без внутрішньої симпатоміметичної активності, з дуже короткою тривалістю дії.

Небівалол - кардіоселективний β -адреноблокатор продовженої дії без внутрішньої симпатоміметичної активності. Призначається по 5 мг 1 раз на добу.

Целіпролол - препарат третього покоління бета-адреноблокаторів. Він блокує бета,-адренорецептори при одночасній стимуляції бета,-адренорецепторів. Целіпролол не провокує такі побічні ефекти, як гіперліпідемію, гіперглікемію, бронхоспазм. Гіпотензивна дія продовжується до

24 год. Клінічний досвід його застосування відносно невеликий. Середньотерапевтична доза 200-600 мг/добу.

Діуретики

Монотерапія діуретиками показана хворим на ГХ старшого віку без явних ознак гіперсимпатикотонії при явищах гіперволемії, з високим діастолічним АТ, синусовою брадикардією, набряками, надлишком маси тіла. При їх призначенні зменшуються об'єми плазми і позаклітинної рідини. Лікування діуретиками мало впливає на смертність від ГХ.

Діуретики мають наступні механізми гіпотензивної дії:

- 1 посилюють діурез, викликають зменшення вмісту натрію і води в судинному руслі і в позаклітинних просторах, знижуючи тим самим ОЦК та серцевий викид; впливають на пасивний, а через підвищення активності Na, K-АТФ-ази та на активний транспорт іонів натрію в гладко-м'язових клітинах артерій і вен;
- 2 видаляють натрій із судинної стінки, знижують її ригідність, набряклість, чутливість до судинозвужувальної дії катехоламінів, ангіотензину II і, отже, зменшують судинний тонус;
- 3 зменшують вміст кальцію в гладком'язових клітинах артеріол;
- 4 підвищують активність депресорних гуморальних систем: збільшують синтез простагландинів у нирках, підвищують активність калікреїнкінінової системи.

Тіазидні і тіазидоподібні діуретики •

Найбільш часто тіазидні діуретики застосовуються у хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. Максимальний гіпотензивний ефект розвивається через кілька тижнів після початку лікування.

Будучи патогенетичним засобом, гідрохлортіазид, циклометіазид збільшують в перші 2-3 дні виділення натрію і води з сечею. Одночасно зменшується вміст їх в клітинах гладких м'язів судин та міжклітинному

просторі, що веде до зниження ригідності судинної стінки і реактивності до пресорних речовин. Вазодилатація розвивається через 10-14 днів лікування зі зниженням притоку крові до серця, падає периферичний опір судин.

Гідрохлортіазід (гіпотіазід, дігідрохлортіазід, езідрекс) - гіпотензивна дія гіпотіазиду починається через 2 год, максимум дії - через 4 год, тривалість складає 6-12 год.

Бендрофлуметазід (натуретін, апрінокс, центіл, урізід) - початок діуретичної дії спостерігається через 1-2 год, максимум гіпотензивного ефекту - через 6-12 годин після прийому.

Хлортіазід (діуріл) - гіпотензивний ефект розвивається через кілька днів після прийому, діуретичний - через 2 год.

Петльові діуретики

Відомі такі петльові діуретики: фуросемід (лазикс), етакринова кислота (едекрін, урегит), буметанід (бумекс), азосемід (лурет), торасемід, індакрінон, музолімін, піретанід (арлікс).

Зазвичай петльові діуретики застосовуються у хворих артеріальною гіпертензією при резистентності до тіазидних діуретиків, для купірування гіпертонічних кризів, при тяжкій нирковій недостатності.

Фуросемід, урегит як сильні петлеві діуретики мають менший гіпотензивний, але більш виражений діуретичний ефект. Їх призначають в тих випадках, коли потрібно одержати форсований діурез, при невідкладних станах, серцевій або нирковій недостатності. Вони не знайшли широкого застосування при довготривалому лікуванні ГХ. Для монотерапії більше підходять тіазидові похідні, в тому числі в комбінації з тріамтереном.

Фуросемід - при прийомі всередину дія фуросеміду починається через 20-40 хв, максимум дії настає через 1-2 год, тривалість дії становить 6-8 год.

Етакринова кислота (урегит) - параметри дії такі ж, як у фуросеміду.

Калійзберігаючі діуретики

Найбільш часто застосовуються такі калійзберігаючі засоби:

- 1 спіронолактон (верошпірон, альдактон);
- 2 тріамтерен (птерофен);
- 3 амілорид.

Спіронолактон (верошпірон, альдактон) - є специфічним антагоністом альдостерону, конкурентно зв'язується з рецепторами альдостерону в цитоплазмі, гальмує вплив останнього в дистальному відділі ниркових каналців.

Тріамтерен викликає прямий блокуючий вплив на реабсорбцію натрію в дистальних каналцях і секрецію калію, незалежно від альдостерону.

Амілорід - дія препарату починається швидко (в межах 2-4 год), але максимум дії виявляється протягом декількох діб.

Антагоністи кальцію

Залежно від хімічної структури антагоністи кальцію поділяють на три групи:

- 1 похідні фенілалкіламіну (верапаміл, аніпаміл, галлопаміл);
- 2 похідні бензотіазепіну (ділтіазем, клентіазем);
- 3 похідні дигідропіридину (ніфедипін, ісрадипін, німодипін, нисолдипін, нітрендіпін, ріодипін, фелодипін).

Антагоністи кальцію першого покоління

Ніфідипін є найсильнішим антагоністом кальцію короткої дії, має виражену антиангінальну та гіпотензивну ефектом.

Верапаміл. Для лікування артеріальної гіпертензії препарат застосовується у такий спосіб;

а) у звичайних лікарських формах - початкова доза становить 80 мг 3 рази на день;

б) подовжені форми верапамілу - початкова доза становить 120-180 мг 1 раз на день, потім через тиждень можна збільшити дозу до 240 мг 1 раз на день;

Ділтiazем. Для лікування артеріальної гіпертензії ділтiazем застосовується наступним чином:

а) звичайні лікарські форми (таблетки капсули) - починають з дози 30 мг 3 рази на день, потім добову дозу поступово збільшують до 360 мг (в 3 прийоми);

б) лікарські форми тривалої дії (уповільненого вивільнення) - починають з добової дози 120 мг (в 2 прийоми), потім добову дозу можна збільшити до 360 мг (в 2 прийоми);

Антагоністи кальцію другого покоління

До антагоністів кальцію другого покоління відносяться нові форми дигідропіридину (амлодипін, ісрадипін, нікардипін, німодипін, нісолдипін, нітредипін, фелодипін), похідні фенілалкіламінів (аніпаміл, галлопаміл), похідні бензотіазепіну (клентіазем).

Інгібітори АПФ

Для лікування артеріальної гіпертензії найбільш часто застосовують такі інгібітори АПФ.

Еналаприл (енап, ренітек, вазотек, ксанеф) - початкова доза - 5 мг всередину 1 раз г добу. При необхідності можна поступово підвищувати дозу до 20-40 мг / добу в 1-2 прийоми.

Лізиноприл (прівініл, сіноприл, корік). Препарат призначається по 5-10 мг 1 раз на день, у разі недостатньо гіпотензивного ефекту доза поступово збільшується до 20-40 мг.

Періндоприл (престаріум, коверсіл) - тривало діючий інгібітор АПФ. Максимальний гіпотензивний ефект проявляється через 4-6 год і зберігається близько доби.

Фозіноприл - перетворюється в печінці у фармакологічно активний метаболіт фозіноприлат, виводиться в рівній мірі печінкою і нирками.

Квінаприл (акууприл, аккупро) - початок гіпотензивної дії-1год,

максимум дії - 2-4 год після прийому, тривалість дії 12-24 год.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II

Препарат **лозартан** (козаар) є непептидним антагоністом рецепторів АТ II (підтипу АТ₁ і блокує такі ефекти АТ II, що мають відношення до патогенезу артеріальної гіпертензії:

- 1 підвищення артеріального тиску;
- 2 вивільнення альдостерону;
- 3 вивільнення реніну (негативний зворотний зв'язок);
- 4 вивільнення вазопресину;
- 5 посилення спраги;
- 6 вивільнення катехоламінів;
- 7 розвиток гіпертрофії міокарду лівого шлуночка.

Побічна дія, протипоказання та взаємодія гіпотензивних препаратів

Ризик виникнення побічних ефектів, серйозних для життя, перебільшується. Довготривалий прийом пропранололу /анаприліну/ викликає у 8-9 % хворих на ГХ такі побічні явища, як брадикардію, СТ, порушення атріовентрикулярної провідності, бронхоспазм, безсоння, гіперліпідемію. Досить рідко при цукровому діабеті він підсилює гіпоглікемічну дію сульфаніламідів. Легка форма цукрового діабету не є протипоказом для призначення анаприліну. Раптова відміна препарату може спровокувати синдром відміни ліків /гіпертонічний криз, крововилив в мозок тощо/. Від неселективних бета-адреноблокаторів варто утримуватись при наступних супутніх захворюваннях: тяжка серцева і ниркова недостатність, виражений бронхообструктивний синдром, поперечна блокада серця, синдром слабості синусового вузла.

До найбільш частих побічних ефектів антигіпертензивних ліків відноситься ортостатична гіпотензія, особливо на ранніх етапах лікування. Ця реакція зменшується при поступовій зміні положення тіла з горизонтального на

вертикальне. Може виникати рефлекторна тахікардія (ніфедипін), брадікардія (метапролол), уповільнення провідності в АВ-вузлі (β-адреноблокатори, верапаміл), кашель (інгібітори АПФ), гіпокаліємія (гідрохлортіазид), еректильна дисфункція (неселективні β-адреноблокатори, тіазидні діуретики), бронхоспазм (неселективні β-адреноблокатори) та інші.

Антигіпертензивні ліки протипоказані при відомій гіперчутливості до них. Інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензина II протипоказані в другому та третьому триместрах вагітності, так як можуть негативно впливати на плід та стати причиною його смерті. Тіазидні діуретики протипоказані при подагрі внаслідок того, що сприяють затримці сечової кислоти в організмі. Неселективні β-адреноблокатори протипоказані при бронхообструктивному синдромі, оклюзійних захворюваннях судин нижніх кінцівок та інше.

Антигіпертензивні ліки обережно призначають при нирковій і печінковій недостатності, електролітному дисбалансі, під час лактації і вагітності, у пацієнтів похилого і старечого віку, гіповолемії, коронарній і цереброваскулярній недостатності, під час гемодіалізу.

Гіпотензивний ефект більшості антигіпертензивних ліків збільшується при комбінованому їх призначанні. Багато ліків можуть зменшувати ефективність антигіпертензивних препаратів (антидепресанти, інгібітори MAO, блокатори H₁-гістамінових рецепторів). Ефект інгібітора АПФ може зменшуватися при призначенні разом з неспецифічним протизапальним засобом. Абсорбція інгібіторів АПФ, як і більшості інших ліків, зменшується при застосуванні разом з антацидами. При призначенні інгібіторів АПФ зі спіронолактоном великий ризик розвитку гіперкаліємії. Зменшується гіпотензивний ефект при призначенні антагоніста рецепторів ангіотензина II разом з неспецифічним протизапальним засобом або фенобарбіталом.

Антиаритмічні препарати

Антиаритмічні препарати перш за все застосовуються для лікування

аритмій. Метою призначення антиаритмічних ліків є поновлення функції серця та попередження аритмій, безпечних для життя.

Деякі аритмії серця є наслідком виникнення ненормальної кількості електричних імпульсів. Ці імпульси можуть виникати як у синопередсердному вузлі, так і у інших структурах міокарду.

Антиаритмічні ліки класифікують згідно їх механізмів дії та ефектів на кардіоміоцит.

Клас I ант иарит мічних ліків.

Антиаритмічні препарати I класу мають мембрано-стабілізуючий та анестетичний ефекти у відношенні до кардіоміоцита, що є причиною їх досить частого застосування. I клас антиаритмічних ліків у порівнянні з іншими класами вміщує найбільшу кількість препаратів. Препарати цієї групи суттєво відрізняються один від одного, що є підставою для їх розподілення на класи I-A, I-B і I-C.

Клас I-A ант иарит мічних ліків.

Такі ліки, як дізопирамід, прокаїнамід, хінідин, відносяться до класу I-A антиаритмічних ліків. Хінідин пригнічує здатність міокарду відповідати на електричні імпульси, що є причиною зниження частоти серцевих скорочень і корекції аритмії. Хінідин також подовжує тривалість рефракторного періоду та пригнічує потужність та швидкість потенціалу дії імпульсу, що проходить через міокард. Визнано, що дія прокаїнамиду обумовлена уповільненням швидкості деполяризації у шлуночках, зниженням потужності та швидкості потенціалу дії. Дізопирамід також пригнічує деполяризацію у міокардіоцитах впродовж діастолічної фази серцевого циклу, рефракторного періоду, гальмує швидкість потенціалу дії.

Клас I-B ант иарит мічних ліків.

Лідокаїн, як класичний представник класу I-B, підвищує поріг збудливості міокарда шлуночків, що приводить до зниження частоти скорочень і корекції

аритмії. Мексилетин і токаїнід діють подібно до лідокаїну.

Клас I-C ант иарит мічних ліків.

Флекаїнід і пропафенон, як представники класу I-C, володіють прямою стабілізуючою дією на міокард, знижують потужність та швидкість потенціалу дії, чим сповільнюють провідність всієї структур міокарда.

Клас II ант иарит мічних ліків.

Клас II антиаритмічних ліків включає β -адреноблокатори (есмолол, пропранолол). Ці ліки знижують відповідь міокарда на адреналін та норадреналін завдяки їх здатності блокувати β -адренорецептори, наслідком чого є зменшення частоти серцевих скорочень.

Клас III ант иарит мічних ліків.

Аміодарон, подовжує рефракторний період і реполяризацію мембрани клітини, що збільшує поріг збудження шлуночків. Нові представники цієї групи (ібутілід, дофетілід) застосовуються для конверсії фібриляції або тріпотіння передсердь в нормальний синусовий ритм. Дія ібутіліду обумовлена подовженням потенціалу дії, чим гальмується синусовий ритм і атріовентрикулярна провідність. Дофетілід селективно блокує калієві канали, поширює комплекс QRS, подовжує потенціал дії. Цей препарат також має вплив на кальцієві канали і провідність міокарда.

Клас IV ант иарит мічних ліків.

Клас IV антиаритмічних ліків включає верапаміл та інші представники антагоністів кальцію (дилтіазем). Антиаритмічна дія антагоністів кальцію обумовлена пригніченням пересування кальцію через канали клітинної мембрани міокарду і гладеньких м'язів судин. Гальмування струму кальцію пригнічує синоатріальний і атріовентрикулярний вузли, що подовжує рефракторний період.

Взагалі антиаритмічні ліки застосовуються для попередження і лікування

аритмій серця. Деякі антиаритміки, наприклад β -блокатори, незалежно від їх антиаритмічної активності, знижують ризик смерті та повторного інфаркту міокарда. β -Блокатори також застосовуються для контролю тахікардії у пацієнтів, які страждають на феохромоцитому, мігрень, стенокардію напруги.

Взагалі побічні ефекти антиаритміків включають слабкість, гіпотензію, брадикардію та сонливість. Всі без винятку антиаритмічні ліки мають проаритмічну активність, тобто можуть бути причиною виникнення нових аритмій або погіршення існуючих. Проаритмічний ефект частіше виникає при призначенні великої дози препарату, внутрішньовенному введенні, при призначенні з метою лікування станів, що загрожують життю пацієнта.

Антиаритмічні ліки протипоказані при відомій гіперчутливості до препарату, в періоді лактації. Під час вагітності антиаритмічні препарати застосовуються тільки у випадках, коли позитивні ефекти препарату переважають його негативні впливи на плід. Антиаритмічні ліки відносно протипоказані при AV-блокаді високого ступеню, некомпенсованій серцевій недостатності, аортальному стенозі, гіпотензії, кардіогенному шоці. Хінідин і прокаїнамід протипоказані для пацієнтів з міастенією.

Всі антиаритмічні ліки обережно застосовуються при наявності недостатності нирок або печінки. Хінідин і прокаїнамід обережно застосовуються при наявності серцевої недостатності. Дізопірамід обережно застосовується для лікування пацієнтів з міастенією, глаукомою, гіпертрофією простатити. Верапаміл обережно застосовується при наявності в анамнезі шлуночкових аритмій або хронічної серцевої недостатності. Електролітні порушення, такі як гіпокаліємія, гіперкаліємія, або гіпомагнійємія, можуть впливати на фармакодинамічні дії антиаритміків.

При призначенні двох антиаритміків може розвинути адитивний ефект, що підвищує ризик виникнення токсичності. При призначенні хінідину або прокаїнаміду з серцевими глікозидами підвищується ризик глікозидної

інтоксикації. При призначенні разом з хінідіном може посилюватися фармакологічний ефект прокаїнаміду. Спостерігають підвищення концентрації хінідіну в плазмі при призначенні його разом з циметидином. Підвищується ризик гіпотензії при введенні верапамілу разом з хінідіном. При призначенні хінідіну з дізопирамідом є ризик підвищення концентрації дізопираміда і зменшення концентрації хінідіну в плазмі крові. Пропранолол може збільшувати концентрацію прокаїнаміду в плазмі крові. Спостерігається адитивний кардіодепресивний ефект при сумісному призначенні прокаїнаміду з лідокаїном. При призначенні β -адреноблокаторів з лідокаїном підвищується ризик розвитку токсичності лідокаїну. Пропранолол та інші β -адреноблокатори можуть впливати на ефективність інсуліну і оральних гіпоглікемічних препаратів. Верапаміл виявляє адитивний гіпотензивний ефект при сумісному призначенні з антигіпертензивними ліками, алкоголем, нітратами. Верапаміл підвищує концентрацію дигоксина в плазмі.

Кардіотоніки – ліки, які підвищують ефективність та поліпшують скорочувальну функцію міокарда, наслідком чого є збільшення перфузії всіх тканин організму. Ці ліки вже досить тривалий час застосовуються для лікування серцевої недостатності.

Препарати дигіталісу діють двома основними шляхами: підвищення серцевого викиду внаслідок позитивного інотропного ефекту і уповільнення проведення в антріовентрикулярному і синопередсердному вузлах.

Побічні ефекти серцевих глікозидів є дозозалежними. Так як деякі пацієнти є більш чутливими до побічних ефектів дигоксину, доза повинна підбиратися індивідуально з врахуванням клінічного стану пацієнта. За останній час побічні ефекти серцевих глікозидів виникають рідше завдяки контролю маси тіла, функції нирок, супутньої фармакотерапії. Безпечний коридор між терапевтичною та токсичною концентраціями кардіотоніків є дуже вузьким. Більш того, навіть звичайні дози кардіотоніків можуть визвати токсичні

ефекти.

Кардіотоніки протипоказані при відомій гіперчутливості до препарату, шлуночкової тахікардії, AV-блокаді або ознаках інтоксикації серцевими глікозидами.

Кардіотоніки обережно призначають пацієнтам з порушеннями електролітного балансу (особливо при гіпокаліємії, гіпокальціємії, гіпомагnezіємії), тяжким кардитом, блокадою серця, інфарктом міокарда, тяжким захворюванням легень, гломерулонефритом, зниженням функції нирок і печінки.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Побічні дії гіпотензивних препаратів». Відповіді позначте «+» або «-».

№	Побічні дії	Інгі біто ри АП Ф	β	Ді ур ет ик и	Ант агон істи Ca ²⁺	Блокатор и ангіотенз инових рецепторі в

			о р и			
1.	Бронхоспазм					
2.	Імпотенція					
3.	Периферичні набряки					
4.	Ортостатичні реакції					
5.	Інсулінорезистентність					
6.	Синдром «міжкоронарного обкрадання»					
7.	Запаморочення					
8.	Гіпотензія 1-ої дози					
9.	Гіперурикемія					
10.	Похолодження кінцівок					
11.	Приливи, почервоніння					
12.	Головний біль					
13.	Кашель					
14.	Дисліпідемія					

2. Заповніть таблицю «Гіпотензивні препарати та супутня патологія».

№	Клінічний стан	Препарати, що рекомендуються, їх поєднання
1.	ГХ + ХСН	
2.	ГХ + ІХС	
3.	ГХ + Брадиаритмії	

4.	ГХ + Цукровий діабет	
5.	ГХ + Хронічна ниркова хвороба	
6.	ГХ + Обструктивні захворювання легень	
7.	ГХ + Аденома передміхурової залози	
8.	ГХ + Облітеруючі захворювання периферичних судин	
9.	ГХ + Судинні захворювання мозку	

3. Заповніть таблицю «Ефективність та безпека фармакотерапії при ХСН».

№	Методи обстеження	Критерії ефективності	Критерії безпеки
1.	Суб'єктивні дані		
	Об'єктивні дані:		
	•1 огляд;		
	•2 пальпація;		
	•3 перкусія.		
3.	Лабораторні методи дослідження		
	Інструментальні методи обстеження:		
	•1 Ехо – КГ;		
	•2 ЕКГ.		

4. Заповніть таблицю «Клініка глікозидної інтоксикації».

№	Органи та системи	Клініка
1.	Очні симптоми	
2.	ЕКГ	

3.	Серцеві зміни	
4.	Психоневрологічні розлади	
5.	Порушення з боку ШКТ	

Література.

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.

2. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.

3. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение сердечной недостаточности. – Запорожье: Знание, 1998. – 184 с.

4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Медпрактика, 1996. – 784с.

5. Передрий В.Г., Ткач С.М. – Клинические лекции по внутренним болезням: в 2-х томах. – Киев, 1998.

6. Побочное действие лекарственных средств. / Под ред. М.Г. Дюкс. – М: Медицина, 1985. – 560 с.

7. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.

8. Самура Б.А., Дралкин А.В. – Фармакокинетика. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. – Харьков: Основа, 1996. – 288 с.

9. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.

10. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А.

Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

11. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

12. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: McGraw-Hill, 2006. – 2021 p.

ТЕМА № 9

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ

Анотація.

Гастроентерологія — розділ медицини, який вивчає органи травної системи людини, їх будову і функціонування, їх захворювання і методи їх лікування.

Висока частота і тенденція до зростання захворюваності на кислотозалежні захворювання (гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), пептичну виразку шлунка (ПВШ) і дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК)) у пацієнтів, часті їх рецидиви та ускладнення, необхідність лікування знижують рівень життя і визначають складні соціально-економічні аспекти цієї проблеми. Захворювання езофагогастроуденальної зони є причиною професійної дискваліфікації пацієнтів, які працюють, що, окрім соціальних наслідків, завдає чималих економічних збитків нашій державі.

Сьогодні у лікуванні пептичної виразки досягнуто певного прогресу, що насамперед пов'язано з антигелікобактерною терапією (АГБТ). Ерадикація *H. pylori*-інфекції сприяє швидшому зникненню виразкового дефекту і досягненню стійкої ремісії, зменшенню частоти ускладнень та розвитку тяжких форм захворювання. Згідно з даними численних контрольованих досліджень, саме ерадикація *H. pylori* -інфекції при ПВШ і ПВ ДПК сприяє зниженню частоти їх рецидивів з 70—80 % до 1—5 % та кровотеч з 25—30 % до 1—2 %. Окремі дослідження свідчать на користь профілактики пренеопластичних уражень і нормалізації моторної функції стравоходу при успішній ерадикації хелікобактеріальної інфекції у хворих на ГЕРХ.

Проте останніми роками ефективність стандартних антихелікобактерних комплексів знижується у зв'язку з розвитком метронідазоло- і кларитроміцинорезистентності, з одного боку, та з відсутністю впливу

кларитроміцину і амоксициліну на кокові форми *H. pylori*, з іншого. Тому замість метронідазолу в схемах ерадикації *H. pylori* у нашій країні дедалі частіше використовують орнідазол, здатний впливати на кокові форми *H. pylori*, оскільки резистентність до орнідазолу є відносно незначною. Велике значення для досягнення ерадикації *H. pylori* має також вибір інгібітора протонної помпи (ППІ), який входить до антигелікобактерного комплексу. Рабепразол вирізняється найшвидшим пригніченням кислотопродукції вже в перший день застосування, що дає змогу досягти необхідного рівня рН для ефективної роботи антибіотиків.

Антациди – ліки, які зменшують кислотність шлункового вмісту за рахунок хімічної взаємодії з соляною кислотою в порожнині шлунку.

Антациди спроможні абсорбувати пепсин, крім того, підвищення рН гальмує конвертацію пепсиногена в пепсин. Ці ліки мало впливають на нічну продукцію кислоти, навіть якщо їх призначають перед сном.

Антациди поділяють на антациди, що всмоктуються (системні, розчинні) і не всмоктуються (несистемні, нерозчинні). До розчинних антацидів відносять натрія гідрокарбонат, до нерозчинний – кальція карбонат, магнія оксид, магнія гідроксид, магнія карбонат, алюмінію гідроксид, алюмінію фосфат.

Згідно сучасних рекомендацій застосування розчинних антацидів є небажаним. Нерозчинні антациди не повинні застосовуватися при порушенні функції нирок, хворобі Альцгеймера. Антациди, що містять алюміній, протипоказані під час вагітності.

Антациди впливають на всмоктування більшості ліків. Так, тетрацикліни з антацидами утворюють комплекси, які практично не всмоктуються. Підвищення рН шлунку веде до зниження всмоктування слабких кислот (дигоксин, фенітоїн, хлорпромазин, ізоніазид). Також антациди внаслідок збільшення рН сечі спроможні впливати на елімінацію деяких ліків (прискорення екскреції саліцилатів, гальмування екскреції амфетамінів).

Антациди зменшують всмоктування антагоністів H_2 -гістамінових рецепторів, тому ці ліки повинні призначатися з інтервалом мінімум 2 години. Антациди зменшують всмоктування непрямих антикоагулянтів, деяких сульфаніламідів, саліцилатів, інгібіторів протонної помпи, фторхінолонів, макролідів, протигрибкових ліків, протипротозойних ліків, противірусних ліків, протитуберкульозних ліків, серцевих глікозидів, інгібіторів АПФ, протиепілептичних ліків, нейролептиків, НПЗЗ.

Активний вплив на моторику ШКТ спроможні завдавати декілька груп ліків: прокінетики, проносні ліки, жовчогінні ліки, комбіновані ферментні препарати і деякі інші. Прокінетики (домперидон, метоклопрамід) мають лікувальний ефект при порушенні моторики ШКТ, переважно його верхніх відділів, а також центральний протиблювотний ефект.

Прокінетики є специфічними антагоністами дофамінових рецепторів. Вони пригнічують хеморецептори тригерної зони мозоку, зменшують чутливість вісцеральних нервів, що передають імпульси від пілоричного відділу шлунку і дванадцятипалої кишки до блювотного центру. Через гіпоталамус і парасимпатичні нерви впливають на тонус і моторику ШКТ. Метоклопрамід частково блокує серотонінові (5-НТ₃) рецептори. Домперидон переважно має периферичну дію.

Ліки, що регулюють моторику ШКТ, попереджують печію, гикавку, аерофагію, відрижку, нудоту, блювоту, дискомфорт у епігастрії, шлунково-стравохідний рефлюкс. Вони підвищують тонус гладеньких м'язів шлунку та дванадцятипалої кишки шляхом послаблення сфінктеру воротара шлунку. Вони зменшують спазм сфінктеру Оді, нормалізують моторику жовчного міхура.

Прокінетики з групи дофамінових рецепторів протипоказані при кровотечі з ШКТ, перфорації шлунку або дванадцятипалої кишки, механічній непрохідності кишківника, епілепсії, хворобі Паркінсона та інших

екстрапірамідних розладах, глаукомі, феохромоцитомі, пролактин-секретуючій пухлині гіпофізу, гіперпролактинемії, вагітності, лактації, у дітей до 1 року життя, при підвищеній чутливості до ліків цієї групи.

Метоклопрамід посилює всмоктування ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу, етанолу, діазепаму, леводопи, ампіциліну, тетрацикліну, проранололу. Вони послаблюють всмоктування дигоксину. Нейролептики підвищують ризик виникнення екстрапірамідних розладів під впливом метклопраміда. Антисекреторні ліки та антациди знижують біодоступність домперидона, а М-холінолітики – зменшують його вплив на евакуаторну функцію шлунку і перистальтику кишківника.

Блокатори H_2 -гістамінових рецепторів – клас антисекреторних засобів, механізм яких заснований на конкурентному пригніченні рецепторів гістаміну парієтальними клітинами.

Мехізм дії блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів заснований на ліквідації ефекту гістаміну при конкуренції з ним на рівні H_2 -гістамінових рецепторів клітини. Блокатори H_2 -гістамінових рецепторів активують рецептори і викликають формування вторинних месенджерів.

Блокатори H_2 -гістамінових рецепторів протипоказані при відомій гіперчутливості до данної групи ліків, вагітності та лактації.

Вони застосовуються обережно у дітей до 12 років, при захворюваннях печінки і нирок. Хворим після 75 років необхідно корегувати дозу.

Взаємодії блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів описані з цілим рядом ліків:

- наркотичні анальгетики (пригнічення метаболізму, підвищення плазмових концентрацій);
- анксиолітики та снодійні (пригнічення метаболізму бензодіазепінів, підвищення плазмових концентрацій);
- антиаритмічні (підвищення плазмових концентрацій аміодарона,

прокаїнаміда);

- макроліди (підвищення плазмових концентрацій еритроміцина з підвищенням ризику токсичності);
- нейролептики (може посилюватися дія клозапіну, хлорпромазину).

Інгібітори протонної помпи клас антисекреторних ліків, які утворюють ковалентні зв'язки з молекулою (H^+,K^+) -АТФ-ази парієтальної клітини, що приводить до призупинення переносу йонів гідрогену у просвіт залоз шлунку. Інгібітори протонної помпи мають найпотужніший антисекреторний ефект.

Інгібітори протонної помпи накопичуються в кислому середовищі секреторних каналців парієтальних клітин, де вони перетворюються в кативну форму і утворюють ковалентні зв'язки з молекулою (H^+,K^+) -АТФ-ази парієтальної клітини

Інгібітори протонної помпи протипоказані при вагітності, гіперчутливості до цього класу ліків, лактації, дітям до 14 років.

Взаємодії інгібітори протонної помпи описані з цілим рядом ліків:

- кетоконазол, інтраконазол (зменшення всмоктування протигрибкових ліків);
- фенітоїн (підвищення концентрації в крові та посилення ефектів фенітоїна під впливом омепразола);
- пероральні антикоагулянти (підвищення концентрації в крові та посилення ефектів антикоагулянтів під впливом омепразола);
- діазепам (пригнічення метаболізму діазепаму під впливом омепразола);
- дигоксин (можливо підвищення концентрації дигоксину в плазмі крові);
- пероральні контрацептиви, теофілін (можливо прискорення метаболізму під впливом лансопрозолу).

В роботі органів ШКТ важливе значення мають ферменти, які беруть участь у травленні на різних рівнях (шлунок, тонкий кишківник).

До препаратів ферментів шлунку відносять сік шлунковий натуральний, пепсиділ, абомін.

До ферментів підшлункової залози відносять панкреатин (містить трипсин і амілазу), інші ліки, що містять трипсин і протеазу, а також амілазу і ліпазу.

Ферменти шлунку беруть участь у протеолізі протеїнів їжі до рівня поліпептидів, частково амінокислот.

Трипсин і протеаза ферментів підшлункової залози розчинюють білки з утворенням поліпептидів і вільних амінокислот, амілаза гідролізує крохмаль (в умовах лужної фосфатази при участі нормальної флори кишечника), ліпаза розщеплює нейтральні ліпіди до гліцерину і жирних кислот.

До протипоказань ферментів відносять індивідуальну непереносимість, вік до 1 року. Використання панкреатину під час вагітності та лактації.

Пепсин руйнується під впливом спирту, луг (антацидів), таніну.

Панкреатин може знижувати всмоктування препаратів заліза. Антациди, які містять карбонат кальцію або магнію гідроксид, можуть знижувати ефективність панкреатину.

Холелітичні ліки включають похідні дезоксихолевої кислоти (хенодезоксихолева кислота (ХДХК), уродезоксихолева кислота (УДХК)), які застосовують з метою зменшення виникнення та розщеплення холестеринових конкрементів у жовчних шляхах.

ХДХК і УДХК пригнічують мікросомальний фермент – 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА)-редуктаза, внаслідок чого в печінці гальмується синтез холестерину і пригнічується його всмоктування в кишківнику. У жовчі вони підвищують розчинність холестерину, підвищують вміст кон'югованих жовчних кислот, пригнічують всмоктування ліпідів, стимулюють виведення токсичних жовчних кислот. В результаті літогенний індекс жовчі знижується, холестерин мобілізується з конкрементів і холестеринові камені поступово розчинюються.

Крім того, ХДХК і УДХК мають холеретичну дію, чим збільшують об'єм секретуємої жовчі.

Похідні дезоксихолевої кислоти протипоказані при рентгенпозитивних конкрементах, цирозі печінки, запаленні жовчного міхура і жовчних протоків, емпіємі жовчного міхура, повній або частковій обструкції жовчних шляхів і частих коліках, ентеритах і колітах, виразковій хворобі шлунку і дванадцятипалої кишки, недостатності печінки і нирок, під час вагітності та лактації, підвищеній чутливості.

Холестирамін, коlestипол і антациди, що вміщують гідроксид алюмінію, зв'язують кислоти жовчі, знижують всмоктування і ефективність ХДХК і УДХК. Похідні дезоксихолевої кислоти посилюють дію гіпокглікемічних ліків, підвищують абсорбцію циклоспорину.

Ліки, що підвищують вміст холестерину у жовчі (естрогени, фібрати) можуть знижувати ефективність ХДХК і УДХК.

Самостійна робота.

1. Виберіть лікарські препарати для ерадикації *Helicobacter pylori*.
Відповіді необхідно представити у вигляді таблиці.

№	Препарати	Ерадикація НР	№	Препарати	Ерадикація НР
1.	Гастростат		11.	Кларітроміцин	
2.	Езомепразол		12.	Рабепразол	
3.	Тетрациклін		13.	Ранітидин	
4.	Омепразол		14.	Альмагель	
5.	Но-шпа		15.	Метронідазол	
6.	Маалокс		16.	Фосфалюгель	
7.	Фамотидин		17.	Хелікоцин	

8.	Тінідазол		18.	Цефазолін	
9.	Гастроцепін		19.	Пілобакт	
10.	Церукал		20.	Пеніцилін	

2. Заповніть таблицю «Диференційна діагностика гастро-езорефлюксної хвороби і синдрому функціональної диспепсії». Правильні на Вашу думку відповіді позначте знаками «+» або «-».

№	Симптоми	ГЕРХ	Синдром функціональної диспепсії
1.	Відрижка		
2.	Дисфагія		
3.	Печія		
4.	Голодні болі		
5.	Хворобливість за грудиною при ковтанні		
6.	Нудота		
7.	Регургітація		
8.	Тяжкість в епігастрії після їжі		

3. Заповніть таблицю. Правильні на Вашу думку відповіді позначте знаками «+» або «-».

Препарат	Антиреторні препарати	Замісна терапія	Засоби, що впливають на моторну функцію	Препарат	Антиекреторний препарат	Засоби, що впливають на моторну функцію

						а П ія	
Фамотидин				Мотіліум			
Езомепразол				Маалокс			
Альмагель А				Фосфалюгель			
Ацидінпепсин				Сукральфат			
Роксатидин				Омепразол			
Но-шпа				Гастроцепін			
Метоклопрамід				Платифілін			
Де-нол				Пантопразол			
Ранітидин				Соляна кислота			
Лансопразол				Плантаглюцид			
Пепсиділ				Натуральний шлунковий сік			

4. Заповніть таблицю «Лікарські засоби, що використовуються для лікування діареї».

№	Група лікарських засобів	Препарати	Клінічне застосування
1.	Препарати, що знижують тонус і перистальтику кишечника		
2.	Препарати з протизапальною дією		
3.	Препарати, що мають		

	адсорбуючу і обволікаючу дію		
--	------------------------------	--	--

5. Заповніть таблицю «Лікарські засоби, що використовуються для лікування закрепів».

№	Група лікарських засобів	Препарати	Клінічне застосування
	Засоби, що стимулюють функцію кишечника:		
	•1 похідні антрахінів		
	•2 похідні діфенілметана		
2.	Засоби, що сприяють пом'якшенню калових мас		
3.	Засоби з осмотичними властивостями (затримують воду в кишечнику)		
4.	Засоби, що збільшують об'єм вмісту кишечника (наповнювачі)		

6. Виберіть з нижче приведених груп лікарських препаратів засоби, які застосовуються при хронічному гепатиті, цирозі печінки, хронічному холециститі, хронічному панкреатиті. Правильні на Вашу думку відповіді позначте знаками «+» або «-».

№	Групи лікарських засобів	Хронічний гепатит	Цироз печінки	Хронічний холецистит	Хронічний панкреатит
1.	Вітаміни				
2.	Цитостатики				
3.	Жовчогінні засоби				

4.	Гепатопротектори				
5.	Діуретики				
6.	Дезінтоксикаційні засоби				
7.	Ферментативні препарати				
8.	Глюкокортикоїди				
9.	Антибактеріальні препарати				
10.	Стероїдні гормони анаболізму				

7. Заповніть таблицю. Правильні на Вашу думку відповіді позначте знаками «+» або «-».

Препарат	Гепатопротектор	Жовчогінний засіб	Ферментативний засіб	Препарат	Гепатопротектор	Жовчогінний засіб	Ферментативний засіб
Оксафенамід				Нікодин			
Мезим-форте				Лів-52			
Холагон				Холензім			
Дігестал				Трифермент			
Фебіхол				Панкурмен			
Креон				Сирепар			
Фестал				Панзінорм			
Ліобіл				Вітогепат			

Фламін				Панцитрат			
Сульфат магнію				Карсил			
Солізим				Холосас			
Сорбіт				Гептрал			
Дехолін				Ліпостабіл			
Ксиліт				Аллохол			

Література.

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.
2. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.
3. Лобанков В.М., Лызиков А.Н. Клиническая эпидемиология язвенной болезни в Беларуси. Хирургические аспекты // Актуальные проблемы медицины : сборник научных статей. — Вып. 4. — Гомель, 2003. — С. 155-158.
4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Медпрактика, 1996. – 784 с.
5. Очерки клинической гастроэнтерологии / Под ред. В.И. Хворостника. – Харьков: ФАКТ, 1997. – 280 с.
6. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Борохов А.И. Хронические неспецифические заболевания легких. – М.: Медицина, 1985. – 239 с.
7. Пилипчук Н.С., Молотков В.Н., Андрущенко Е.В. Болезни органов дыхания. – Киев: Вища школа, 1986. – 336 с.
8. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1993. – 554 с.
9. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.

10. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанця, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.

11. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанця, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

12. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанця, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

13. Філіппов Ю.О., Гравіровська Н.Г., Петречук Л.М. Стан амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим на виразкову хворобу // Гастроентерологія. — 2007. — Вип. 39. — С. 3-10.

14. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: McGraw-Hill, 2006. – 2021 p.

ТЕМА № 10

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В РЕВМАТОЛОГІЇ

Анотація.

Ревматологія - розділ медицини, присвячений вивченню ревматичних хвороб. До них відноситься більше 120 різноманітних за походженням нозологічних форм, переважно системного, рідше локального характеру, провідним проявом яких є стійке ураження опорно-рухового апарату: суглобів, м'язів, зв'язок, сухожилів і кісток.

В даний час для лікування ревматичних захворювань використовується велика кількість ЛЗ з різними фармакологічними механізмами дії, що відносяться до різних хімічних класів, загальною властивістю яких є здатність пригнічувати розвиток запалення. Це нестероїдні протизапальні ЛЗ, глюкокортикоїди, що володіють протизапальною активністю і так звані "базисні" протизапальні ЛЗ (солі золота, D-пеніциламін, антималярійні ЛЗ, цитотоксіки тощо), які роблять більш глибокий вплив на імунну систему і запальні процеси, що лежать в основі ревматичних захворювань.

Зараз ми зупинимося детальніше на особливостях тих груп ЛЗ, з якими Ви будете частіше зустрічатися в лікарській практиці.

Нестероїдні протизапальні препарати

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), основними показаннями для призначення яких є запалення різної природи і локалізації, біль і лихоманка, - найбільш широко застосовуються в клінічній практиці ЛЗ. Вони володіють унікальним поєднанням протизапальної, анальгетичної, жарознижуючої, а також антитромботичного механізму дії (в першу чергу ацетилсаліцилова кислота), які потенційно дозволяють контролювати основні симптоми багатьох захворювань ревматичної природи. Одночасної присутності такого спектра позитивних ефектів не спостерігається ні в одній іншій групі ЛЗ, включаючи

глюкокортикоїди.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЛ) включають велику кількість лікарських засобів, що мають протизапальну, антипіретичну і анальгетичну активність.

НПЗЗ завдяки пригнічення активності циклооксигенази зменшують синтез простагландинів. НПЗЗ інгібують активність двох ферментів:

- 1) циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1),
- 2) циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2).

Протизапальний ефект НПЗЗ обумовлений пригніченням ЦОГ-2. Ульцерогенний ефект НПЗЗ пов'язаний з пригніченням ЦОГ-1. Нові НПЗЗ (целекоксиб і рофекоксиб) практично не впливають на активність ЦОГ-1. Але тривале застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 (особливо рофекоксибу) може бути пов'язано з підвищенням розвитку тромботичних ускладнень.

НПЗЗ не застосовуються при наявності гіперчутливості. Є докази перехресної алергії до різних представників групи НПЗЗ. Взагалі, всі НПЗЗ протипоказані у третьому триместрі вагітності та на протязі лактації.

НПЗЗ необхідно застосовувати обережно при наявності кровотечі, захворюваннях нирок, серцево-судинних захворюваннях, враженні печінки у пацієнтів похилого та старечого віку.

НПЗЗ подовжують час кровотечі та посилюють ефект антикоагулянтів, препаратів літію, циклоспорину. НПЗЗ можуть послаблювати ефекти діуретиків та антигіпертензивних ліків. Довготривале застосування НПЗЗ з ацетамінофеном може підвищити ризик пошкодження нирок.

Целекоксиб протипоказаний при наявності гіперчутливості до нього, а також до сульфонамідів, інших НПЗЗ, вагітності і лактації.

Целекоксиб обережно застосовується при наявності виразкової хвороби, хворим літнього віку та хворим, які отримують антикоагулянти або стероїди. При комбінованому застосуванні целекоксибу і антикоагулянтів підвищується

ризик кровотечі.

Ібупрофен протипоказаний при наявності гіперчутливості до нього та інших НПЗЗ; пацієнтам з гіпертензією, пептичною виразкою, шлунково-кишковою кровотечею; на протязі вагітності та лактації. Препарат обережно застосовується при наявності ниркової або печінкової недостатності. При комбінованому застосуванні препаратів літію з ібупрофеном підвищується ризик розвитку токсичності препаратів літію.

Ібупрофен здатен зменшувати ефект діуретиків при одноразовому застосуванні. При застосуванні ібупрофену з β -адреноблокаторами з ібупрофеном виникає ризик зниження антигіпертензивного ефекту β -адреноблокаторів.

Напроксен протипоказаний при наявності гіперчутливості до нього та інших НПЗЗ; на протязі вагітності та лактації. Препарат обережно призначається пацієнтам з бронхіальною астмою, гіпертензією, виразковою хворобою, погіршенням функції нирок або печінки. Як ібупрофен, напроксен підвищує ризик токсичності препаратів літію, ризик кровотеч при одноразовому застосуванні з антикоагулянтами.

При призначенні напроксену з антигіпертензивними препаратами зменшується їх антигіпертензивний ефект. При комбінації напроксену з діуретинами зменшується діуретичний ефект.

До найбільш розповсюджених побічних ефектів целекоксибу відносять диспепсію, абдомінальний біль, діарею, нудоту, головний біль. Як і інші НПЗЗ, целекоксиб здатен погіршувати функцію нирок, підвищувати рівень амінотрансфераз.

Ібупрофен може призначатися дітям з 6 місяців. Побічні ефекти включають головний біль, запаморочення, сонливість, нудоту, диспепсію, біль у шлунку та кишковнику, висип.

Побічні ефекти напроксену включають головний біль, запаморочення,

сонливість, інсомнію, нудоту, диспепсію, біль у шлунку та кишковнику, висип.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Лікарські препарати, що використовуються при захворюваннях суглобів і системних захворюваннях сполучної тканини». Правильні на Вашу думку відповіді позначте «+» або «-».

№	Препарати	ДОА	Подагра	РА	Ревматизм	СЧВ
1.	Препарати золота					
2.	Препарати, що регулюють обмін сечової кислоти					
3.	Хондропротектори					
4.	Сульфаніламідні препарати					
5.	D-пеніциламін (купреніл)					
	Імунодепресанти:					
	•1 циклофосфан;					
	•1 азатіоприн;					
	•2 метотрексат;					
	•3 циклоспорін					
7.	Глюкокортикоїди					
8.	НПЗЗ					
9.	Похідні хіноліна: хлорохін, плаквеніл					

2. Заповніть таблицю «Взаємодія НПЗЗ з іншими лікарськими засобами».

№	НПЗЗ	Інші ЛЗ	Взаємодія
	Фенілб	Дигоксин	
	утазон	Пеніцилін	

		Інсулін	
		Барбітурати	
		Непрямі антикоагулянти	
		Глюкокортикоїди	
	Індоমে тацин	Пропранолол	
		Тіазидні діуретики	
		Глюкокортикоїди	
		Фуросемід	
	Ацетил саліцил овакис лота	Метотрексат	
		Гепарин	
		Глюкокортикоїди	
		Вітамін С	
		Непрямі антикоагулянти	

3. Заповніть таблицю «Побічні дії НПЗЗ». Правильні на Вашу думку відповіді позначте «+» або «-».

№	Препарат	Гепат оток- сичні сть	Нефр оток- сичні сть	Ідіоси н-кра зія	Впли в на ЦНС	Кожн і прояв и	Впли в на кров
1.	Індометацин						
2.	Саліцилати						
3.	Піроксикам						
4.	Ібупрофен						
5.	Мелоксикам						
6.	Напроксен						
7.	Німесулід						

8.	Кетопрофен						
9.	Диклофенак						
10.	Фенілбутазон						

4. Заповніть таблицю «Побічні дії глюкокортикоїдів і імунодепресантів».

№	Ефекти	Метотрексат	Циклофосфан	Азатиоприн	ГКС
1.	Підвищення АТ				
2.	Стероїдний діабет				
3.	Міопатія				
4.	Синдром Іценко-Кушинга				
5.	Порушення менструального циклу				
6.	Остеопороз				
7.	Виразки шлунка				
8.	Пригнічення функції кісткового мозку				
9.	Канцерогенність				
10.	Тератогенність				
11.	Ураження печінки				
12.	Активація інфекції				
13.	Зміна психіки				

Література

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. –

541 с.

2. Ганджа И.М., Сахарчук В.М., Свирид Л.М. Системные болезни соединительной ткани. – К.: Вища школа, 1988. – 270 с.

3. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.

4. Насонова В.А., Астапенко М.Т. Клиническая ревматология. – М.: Медицина. 1990. – 319 с.

5. Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства / Под ред. Трещинского А.М. – К.: Вища школа, 1996. – 126 с.

6. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.

7. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.

8. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

9. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

10. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: Mckraw-Hill, 2006. – 2021 p.

ТЕМА № 11

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ

Анотація.

Кров – це внутрішнє середовище організму з різноманітними функціями. Кров складається з формених елементів (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити) та плазми, до складу якої входять електроліти, білки, ферменти, та ряд інших сполук.

Кров є універсальною транспортною системою. Завдяки крові підтримується єдність внутрішнього середовища організму. Плазма та форменні елементи крові (тромбоцити) беруть участь у процесі гемостазу. Термін «гемостаз» означає всі процеси, направлені на збереження крові у судинному руслі, запобіганню кровотечі та відновлення кровотоку у випадку оклюзії (закупорки) сосуду тромбом.

Анемії

Анемії – ряд захворювань зі зниженням кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну в одиниці об'єму крові, які призводять до порушення транспорту кисню в організмі.

Анемії, що розвиваються в результаті дефіциту заліза в організмі, найбільш широко поширені в клінічній практиці. За даними ВООЗ близько 1 мільярда людей на землі мають дефіцит заліза. Навіть у розвинених країнах Європи та Північної Америки залізодефіцитною анемією страждають 7,5-11% всіх жінок дітородного віку, а у 20-25% спостерігається прихований тканинний дефіцит заліза. Значно більша частота залізодефіцитних анемій в країнах Азії, Африки і Латинської Америки.

Гемоглобінопатії (ГП) - це спадкові гемолітичні анемії, зумовлені порушенням синтезу гемоглобіну (Нв) людини, що приводить або до появи в еритроцитах аномальних гемоглобінів, які не зустрічаються у здорових людей,

або до порушення швидкості синтезу поліпептидних ланцюгів глобіну з незміненою первинної архітектурою молекули глобіну. Згідно сучасним уявленням синтез молекули гемоглобіну регулюється двома парами генів: структурними генами, які відповідають за кількість, тип і розташування амінокислот в ланцюгах глобіну, і регуляторними генами, що регулюють кількісну продукцію тих чи інших поліпептидних ланцюгів. Порушення будови поліпептидних ланцюгів глобіну аномальних гемоглобінів (у тому числі HBs) відбувається внаслідок мутації структурних генів, а порушення швидкості синтезу поліпептидних ланцюгів глобіну відповідно залежить від мутації регуляторних генів. Все це створює умови для виникнення гемоглобинопатій, отримання двох і більше різних аномальних неалельних генів.

Характер успадкування гемоглобинопатій - аутосомно-кодомінантний. Внаслідок численних глобінних алелів існують особи, крім простих гетерозигот і гомозигот, що успадкували різні аномальні ізоаллельні гени або отримали два аномальних неалельних гена, подвійні гетерозиготи. Перший тип ГП позначається як якісні ГП, а другі - як кількісні ГП.

Мегалобластні анемії - це макроцитарні анемії, при яких в кістковому мозку, попередники еритроцитів мегалобласти характеризуються певними особливостями: великі, незрілі за зовнішнім виглядом, ядра оточені відносно більш зрілою цитоплазмою. З біохімічної точки зору, первинним при цьому стані є порушення синтезу ДНК: клітини припиняють розвиватися в S-фазі клітинного циклу і не можуть завершити процес поділу. У результаті цього відбувається накопичення великих, очікуючих мітозу клітин і їх передчасна загибель. Найчастіше мегалобластоз обумовлений недостатністю вітаміну В12 (кобаламіну) і фолієвої кислоти, а також прийомом лікарських препаратів, що пригнічують синтез ДНК.

Апластичні анемії (АА) - захворювання, що є наслідком зупинки або різкого уповільнення процесів проліферації стовбурових поліпотентних клітин,

що призводить до спустошення або аплазії кісткового мозку. Морфологічно це проявляється заміщенням діяльного кісткового мозку жировим і панцитопенією периферичної крові. Частота апластичних анемії становить 5-10 випадків на 100000 населення в рік.

Залежно від наявності доведеного етіологічного чинника або його відсутності використовується наступна класифікація апластичних анемії.

I. Ідіопатичні апластичні анемії.

- a) вроджена (анемія Фанконі);
- b) придбана;

II. Вторинні апластичні анемії (внаслідок впливу лікарських і хімічних речовин):

- a) лікарські засоби (хлорамфенікол, сульфаніламід, пірозолони, препарати золота та інші);
- b) хімічні речовини (бензол і його похідні, інсектициди й інші);
- c) інфекційні та вірусні агенти (вірусний гепатит, міліарний туберкульоз, сепсис та інші);
- d) метаболічні (панкреатити, вагітність);

III. Імунологічні (аутоімунні, при реакції – трансплантат проти господаря).

IV. При пароксизмальній нічній гемоглобінурії.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Основні фармакологічні групи і препарати, що використовуються при лікуванні захворювань крові».

№	Захворювання	Фармакологічні групи	Препарати	Шляхи введення	Побічні дії
1.	Гострий лейкоз				
2.	Хронічний				

	мієлолейкоз				
3.	Хронічний лімфолейкоз				
4.	Залізодефіцитна анемія				
5.	В ₁₂ -дефіцитная анемія				
6.	Гемолітична анемія				

2. Заповніть таблицю «Критерії ефективності лікування захворювань крові»

№	Методи дослідження	Залізодефіцитна анемія	В ₁₂ -дефіцитна анемія	Гострий лейкоз	Хронічний лейкоз
1.	Суб'єктивні дані				
2.	Фізикальні методи дослідження				
3.	Лабораторні методи				
4.	Інструментальні методи				

Література.

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.
2. Дворецкий Л.И., Воробьев П.А. Дифференциальный диагноз и лечение при анемическом синдроме. – М.: Ньюдиамед-АО, 1994. – 32 с.
3. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270

с.

4. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.

5. Руководство по гематологии. В 2 томах / Под ред.. А.И. Воробьева. М.: Медицина, 1985. Т1 – 488 с. – Т2 – 968 с.

6. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.

7. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

8. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

9. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: McGraw-Hill, 2006. – 2021 p.

ТЕМА № 12

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

Анотація.

Ендокринологія - наука про будову і функцію залоз внутрішньої секреції (ендокринних залоз), гормони, що виробляються ними, шляхи їх перетворень і дії на організм людини. Клінічна ендокринологія вивчає захворювання, що виникають в результаті порушення функції ендокринних залоз. Ендокринологія пов'язана з багатьма розділами біології, медицини та особливо з фізіологією, з якої ендокринологія виділилася в самостійну науку, а також з біохімією, фармакологією і молекулярною біологією. Досягнення в області вивчення механізму дії гормонів за допомогою активації генів дають підставу визначити ендокринологію як науку про регуляцію основних функцій організму.

За спрямованістю дії на той чи інший регульований процес гормони можуть бути класифіковані як синергісти і антагоністи. Так, наприклад, катехоламіни і глюкагон однонаправлено регулюють вуглеводний і ліпідний обміни: СТГ, інсулін і Т синергічні в стимуляції ростових процесів; ЛТГ, естрогени, глюкокортикоїди та інсулін - стимулятори диференціювання молочної залози та інш. Разом з тим паратгормон і кальцитонін – антагоністи в регуляції кальцієвого обміну, ефекти тиреоїдних гормонів антагоністичні дії ЛТГ на процеси розвитку в нижчих хребетних, глюкагон і інсулін впливають у протилежних напрямках на вуглеводний і жировий обміни і т.п. Однак до понять антагонізм і синергізм в ендокринології слід по ряду причин ставитися з великою обережністю.

У всіх країнах світу інтенсивно ведуться дослідження з ендокринології, вивченню гормонів, механізму їх дії, особливо на молекулярному рівні. До основних проблем сучасної ендокринології відноситься вивчення гормональної регуляції обміну речовин і різних функцій організму, механізмів виникнення,

ранньої діагностики, лікування і профілактики цукрового діабету і інших ендокринних розладів.

Цукровий діабет – ендокринне захворювання, пов'язане з абсолютною або відносною недостатністю інсуліну, що призводить до порушення всіх видів обміну, в першу чергу – вуглеводного.

При тривалому перебігу цукрового діабету розвивається важке ураження нирок, очей, нервової системи, ангіопатія.

Захворюваність на цукровий діабет становить 1% і має тенденцію до подальшого зростання, особливо серед осіб старше 40 років. Мабуть, є ще більше число хворих з прихованим цукровим діабетом і людей, схильних до цього захворювання. У містах цукровий діабет зустрічається частіше, ніж у сільській місцевості.

Фармакотерапія

Основною метою лікування є досягнення компенсації всіх видів обміну, насамперед вуглеводного і жирового, а також нормалізація артеріального тиску.

Сучасна тенденція в дієтотерапії цукрового діабету – наближення харчового раціону в якісному і кількісному відношенні до фізіологічного і його індивідуалізація в залежності від маси тіла, характеру виконуваної роботи. З дієти виключають легкозасвоювані вуглеводи, що рекомендується у співвідношенні жирів – 30-35%, вуглеводів – 50-60%, білків – 10-15%. Прийом їжі має бути дробовим, 5-6 разів на добу з інтервалами між прийомами їжі не більше 3-4 годин і розподілом величини порцій в залежності від режиму дня і характеру медикаментозного лікування. Велике значення надається використанню продуктів, багатих харчовою клітковиною (висівки, хліб із зерна грубого помелу, горіхи), які сприяють зменшенню всмоктування легкозасвоюваних вуглеводів у кишечнику, нормалізації кишкової мікрофлори.

Критеріями адекватності використовуваної дієти є нормалізація маси тіла

і показників компенсації метаболізму.

Основними медикаментозними засобами, що використовуються при лікуванні ІНЦД при відсутності ефекту тільки від дієтичного лікування, залишаються препарати сульфанілсечовини і бігуаніди.

Згідно сучасним уявленням центральним механізмом дії препаратів сульфанілсечовини є не тільки стимуляція синтезу ендogenous інсуліну β -клітинами, а й зниження тканинної інсулінорезистентності.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Фармакокінетичні параметри препаратів інсуліну»:

№	Тип інсуліну	Назва препарату	Початок дії (години)	Максимальна дія (години)	Тривалість дії(години)
1.	Короткої дії				
2.	Середньої тривалості дії				
3.	Тривалої дії				

2. Заповніть таблицю «Механізм дії пероральних цукрознижуючих препаратів».

Правильні на Вашу думку відповіді позначте «+» або «-».

№	Механізм дії	Бігуаніди	Похідні сульфанілсечовини
1.	Посилюють поглинання вуглеводів периферійними тканинами		
2.	Стимулюють β -клітини підшлункової залози		
3.	Підвищують чутливість β -клітин підшлункової залози до інсуліну		
4.	Збільшують синтез ендogenous		

	інсуліну		
5.	Зменшують всмоктування вуглеводів		
6.	Гальмують глюконеогенез		
7.	Надають всі вище перераховані ефекти		

3. Заповніть таблицю «Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози».

№	Препарати	Показання до призначення		Протипоказання	Побічні дії
		ДТЗ	Гіпотиреоз		
1.	Мерказоліл				
2.	Ліотироксин				
3.	Дийодтирозин				
4.	Тіреокомб				
5.	Тиреоїдин				

4. Заповніть таблицю «Критерії ефективності терапії ендокринних захворювань».

№	Методи дослідження	Гіпоглікемічна терапія	Терапія ожиріння	Терапія при гіпо-тиреозі	Анти-тиреоїдна терапія
1.	Суб'єктивні дані				
2.	Фізикальні методи дослідження				
3.	Лабораторні методи				
4.	Інструментальні методи				

Література.

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.
2. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.
3. Потемкин В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 1987. – 432 с.
4. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.
5. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.
6. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.
7. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.
8. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: McGraw-Hill, 2006. – 2021 p.

ТЕМА № 13

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ІМУНОЛОГІЇ ТА АЛЕРГОЛОГІЇ

Анотація.

Початок розвитку імунології відноситься до кінця XVIII століття і пов'язаний з ім'ям Е. Дженнера, що вперше застосував на підставі лише практичних спостережень згодом обґрунтований теоретично метод вакцинації проти натуральної віспи. Розвиток імунології довгий час відбувався в рамках мікробіологічної науки і стосувався лише вивчення несприйнятності організму до інфекційних агентів. Початок XX століття - час виникнення іншої гілки імунологічної науки - імунології неінфекційної. Як відправною крапкою для розвитку інфекційної імунології з'явилися спостереження Е. Дженнера, так для неінфекційної - виявлення Ж. Борде і Н. Чистовічем факту вироблення антитіл в організмі тварини у відповідь на введення не лише мікроорганізмів, а взагалі чужорідних агентів.

Можна з гордістю стверджувати, що, незважаючи на мінімальну увагу до проблем алергології, алергологічна служба розвивається й іде у фарватері світової алергології. Про це свідчить, насамперед, те, що лікарі-алергологи України при обстеженні й лікуванні пацієнтів із алергічними захворюваннями (АЗ) застосовують сучасні технології: шкірне й лабораторне тестування алергенами, функціональні дослідження тощо. Причому особисте знайомство зі станом алергологічної практики в провідних країнах світу дозволяє вважати, що певна частина вітчизняних алергологів не поступається за кваліфікацією колегам із цих країн або навіть перевершує їх. Інша справа, що така ситуація склалася далеко не всюди, а передовий досвід, технології й навички кращих не завжди стають надбанням усіх (відсутні механізми зацікавлення або певного примусу і контролю).

Антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів – група ліків, дія яких

обумовлена їх взаємодією з рецепторами гістаміну на клітинах різних тканин. Антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів блокують їх по принципу конкуренції з гістаміном. Дія антагоністів є зворотною і виявляється блокадою таких ефектів гістаміну, як скоротливість гладких м'язів кишечника, бронхів та ін. Ці препарати не пригнічують секрецію соляної кислоти в шлунку, яка стимулюється гістаміном, не змінюють тонус матки.

Більшість антагоністів H_1 -гістамінових рецепторів I покоління, крім гістамінових, впливають і на інші рецептори:

- 1 блокада H_1 -гістамінових рецепторів і пригнічення дії гістаміну;
- 2 блокада холінергічних мускаринових рецепторів (зменшення екзокринної секреції, підвищення в'язкості секретів);
- 3 блокада центральних холінергічних рецепторів (седативна, снодійна дія);
- 4 підвищення дії антидепресантів ЦНС;
- 5 посилення ефектів катехоламінів (коливання АД);
- 6 місцевоанестезуюча дія.

Деякі ліки мають антисеротонінову (піперидини) і антидопамінову (фенотіазіни) активність. Фенотіазінові препарати можуть блокувати α -адренергічні рецептори. Деякі ліки мають властивості місцевих анестетиків, можуть мати стабілізуючу дію на мембрану, хініноподібні ефекти на міокард, що може виявлятися зменшенням рефракторної фази і розвитком шлуночкової тахікардії.

До недоліків антагоністів H_1 -гістамінових рецепторів відносять:

- 1 неповний зв'язок з H_1 -рецепторам, у зв'язку чим необхідні відносно великі дози;
- 2 короткочасний ефект;
- 3 блокування M-холінорецепторів, α -адренорецепторів, D-рецепторів, 5-HT-рецепторів, кокаїноподібна і хінідиноподібна дія;

4 побічні ефекти не дозволяють досягати високих концентрацій в крові, достатніх для повної блокади H_1 -гістамінових рецепторів;

5 необхідність зміни антагоністів H_1 -гістамінових рецепторів різних груп кожні 2-3 тижня внаслідок розвитку тахіфілаксії.

Антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів мають переваги у наступних випадках:

1 гострі алергічні реакції (кропивниця, набряк Квінке) при необхідності парентерального введення ліків;

2 дерматози (атопічний дерматит, екзема, хронічна рецидивуюча кропивниця) при необхідності додаткового седативного ефекту;

3 премедикація перед діагностичними і хірургічними втручаннями для попередження вивільнення гістаміну неалергічного генезу;

4 холінергічна кропивниця.

Антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів II покоління мають високу конгруєнтність до H_1 -рецепторів, тому в терапевтичних дозах не впливають на інші медіатори (ацетилхолін, катехоламіни, дофамін) внаслідок чого не виявляють побічні дії, характерні для препаратів I покоління.

Антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів II покоління мають наступні переваги:

1 висока специфічність до H_1 -рецепторів;

2 швидкий початок дії;

3 велика тривалість терапевтичного ефекту;

4 відсутність блокади інших типів рецепторів;

5 відсутність проникнення через гематоенцефалічний бар'єр в терапевтичних дозах;

6 відсутність залежності швидкості всмоктування від їжі (крім астемізолу).

Стабілізатори мембран тучних клітин широко застосовуються при

лікуванні хворих на бронхіальну астму, алергічний риніт. До групи стабілізаторів мембран тучних клітин відносять кетотифен і похідні кромону – кромогліцієва кислота та недокроміл.

Механізми дії стабілізаторів мембран тучних клітин обумовлений гальмуванням вивільнення з тучних клітин та інших клітин запалення медіаторів алергії – гістаміна та інших біологічно активних речовин. Кетотифен і кромони опосередковано гальмують вхід у клітину необхідних для дегрануляції іонів кальцію завдяки блоку провідності у мембранах каналів для іонів хлору, а також пригнічують фосфодіестеразу і процес окислювального фосфорилування.

Кетотифен має антианафілактичні і антигістамінні властивості, пригнічує вивільнення медіаторів запалення (гістаміна, лейкотриєнів) тучними клітинами і базофілами, є антагоністом кальцію, попереджує тахіфілаксію β -адренорецепторів. Він зменшує гіперреактивність дихальних шляхів, пов'язану з фактором активації тромбоцитів або дією алергенів, пригнічує накопичення в дихальних шляхах еозинофілів. Кетотифен також блокує H_1 -гістамінові рецептори.

Кромоглікат натрію попереджує алерген-індуковану бронхообструкцію, зменшує бронхіальну бронхореактивність, попереджує бронхоспазм, що виникає після фізичного навантаження, холодним повітрям і інгаляцією алергена. Він не має бронходилатуючих або антигістамінних властивостей.

Недокроміл натрію східний за хімічною структурою і механізмом дії з кромоглікатом натрію, але у 4-10 разів більш потужний, ніж кромоглікат натрію у відношенні попередження розвитку бронхіальної обструкції і алергічних реакцій. Недокроміл натрію спроможний пригнічувати активацію медіаторів алергії з еозинофілів, тучних клітин, базофілів, макрофагів, тромбоцитів, що пов'язано з впливом на хлорні канали клітинних мембран.

Кромони протипоказані для призначення пацієнтам з відомою

гіперчутливістю до них, при гострому нападі бронхіальної астми внаслідок вірогідності розвитку бронхоспазму. Препарати обережно застосовують для лікування пацієнтів з порушенням функції нирок і печінки, під час вагітності та лактації.

Антагоністи лейкотриєнових рецепторів (зафірлукаст, монтелукаст) блокують цистеїнілові рецептори I типу, зилеутон пригнічує активність 5-ліпооксигенази. Ці ліки попереджують або пригнічують дію лейкотриєнів, а саме спазм гладких м'язів бронхів, гіперсекрецію слизу, гальмування мукоцільярного транспорту, хемотаксис еозинофілів, гіперреактивність бронхів. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів мають протизапальну дію, пригнічують клітинні та позаклітинні компоненти запалення в бронхах. Терапевтичний ефект монтелукаста досягається після першої дози і підтримується на протязі 24 годин. Терапевтичний ефект зафірлукаста починається на протязі перших днів прийому препарату 2 рази на добу.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Лікарські препарати, що застосовуються в алергології». Правильні на Вашу думку відповіді позначте «+» або «-».

№	Препарат	Фармакотерапевтичні ефекти					
		Антигістамінові	Протирвотні	Седативні	Холінолітичні	Антиерогонічні	Місцево-анестезуючі
1.	Діазолін						
2.	Супрастин						
3.	Цетиризин						
4.	Перітол						
5.	Кетотифен						
6.	Фенкарол						

7.	Кларитин						
8.	Тавегіл						
9.	Дипразин						
10.	Рапідол						
11.	Інтал						
12.	Астемізол						
13.	Димедрол						

2. Заповніть таблицю «Ефекти гістаміну, пов'язані зі збудженням H_1 та H_2 -гістамінорецепторів». Правильні на Вашу думку відповіді позначте «+» або «-».

№	Фізіологічні ефекти	Збудження H_1 -гістамінорецепторів	Збудження H_2 -гістамінорецепторів
1.	Підвищення проникності капілярної стінки		
2.	Підвищення тону гладко-м'язових органів (бронхи, стравохід, кишечник, матка)		
3.	Зміна активності ЦНС		
4.	Підвищення секреції всіх травних залоз		
5.	Бронхоспазм		
6.	Гальмування виділення гістаміну огрядними клітинами		

7.	Участь у рецепції свербіння		
8.	Участь у рецепції болю		
9.	Розширення капілярів		
10.	Зниження АТ		

3. Серед перерахованих препаратів виберіть ті, що перешкоджають вивільненню гістаміну і ті, що знижують активність гістаміну. Правильні на Вашу думку відповіді позначте «+» або «-».

№	Лікарські препарати	Знижують активність гістаміну	Перешкоджають вивільненню гістаміну
1.	Гістамін		
2.	Тавегіл		
3.	Інтал		
4.	Фенкарол		
5.	Клемастин		
6.	Діазолін		
7.	Цетиризин		
8.	Супрастин		
9.	Кетотифен		
10.	Преднізолон		

4. Які з перерахованих фармакологічних груп патогенетично обґрунтовані в лікуванні алергічних захворювань (відповіді пояснить):

- А. Гістамін.
- В. Імуномодулятори.
- С. Імунодепресанти.
- Д. Глюкокортикоїди.

- Е. Вакцини.
- Ф. β -адреноблокатори.
- Г. H_1 -гістаміноблокатори.
- Н. β -адреноміметики.
- І. H_2 -гістаміноблокатори.
- Ж. Стабілізатори мембран огрядних клітин.

Література.

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.
2. Гургенидзе Г.В. Аллергология. – Тбилиси; Гатлеба, 1987. – 345 с.
3. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.
4. Кулага В.В., Романенко І.М. Алергічні захворювання шкіри. – К.: Здоров'я, 1997. – 256 с.
5. Лопатин А.С. Лекарственный анафилактический шок. – М.: Медицина. 1983. – 160 с.
6. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артамасова А.В. Аллергические заболевания. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
7. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.
8. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.
9. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А.

Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

10. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

11. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: McGraw-Hill, 2006. – 2021 p.

ТЕМА № 14

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Анотація.

З усіх ЛЗ за кількістю призначень антибіотики стоять на першому місці. Їх призначають 1/3 від усіх шпитальних хворих, при чому половина лікується неадекватно. Антибіотики лідирують за кількістю побічних реакцій та ускладнення фармакотерапії. Неадекватне застосування цих засобів викликає шкоду здоров'ю хворого, ускладнює епідемічну обстановку в популяції за рахунок формування антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів. Нераціональна антимікробна терапія часто не тільки малоефективна, але і затрудняє співпрацю лікаря та хворого в лікувальному процесі.

Антибіотики підрозділяються на наступні групи:

1. Антибіотики, які мають у своєму складі β -лактамний цикл: пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами.
2. Макроліди.
3. Лінкозалиди.
4. Аміноглікозиди.
5. Поліміксини.
6. Тетрацикліни.
7. Рифаміцини.

8. Глікопептиди.
9. Похідні діоксіфенілпропанолу (левоміцетин).
10. Різні антибіотики: фузидін, ристоміцин, фосфоміцин.

За типом дії антибіотики поділяють на бактерицидну та бактеріостатичну дію. До бактерицидного відносяться: пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, рифампіцини, поліміксини, ристоміцин, лінкоміцин. До бактеріостатичного: макроліди, тетрацикліни, левоміцетини.

Бактерицидні антибіотики використовують як правило при важких інфекціях. При цьому можливо робити інтервали в лікуванні. Бактеріостатичні антибіотики застосовують як правило при не важких інфекціях і тільки непереривно.

За спектром протимікробної дії антибіотики поділяють на:

- 1) Антибіотики, діючі переважно на грампозитивні бактерії (бензілпеніциліни, біциліни, оксациліни, макроліди);
- 2) Антибіотики, діючі переважно на грамнегативні бактерії (поліміксини);
- 3) Антибіотики широкого спектру дії (ампіцилін, карбоцеліни, уреїдопеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, тетрацикліни, левоміцетин, рифампіцини);
- 4) Протигрибкові антибіотики (ністатин, леворин, гризеофульвін, амфотеріцин, мікогептин).

За механізмом дії антибіотики поділяються на:

- 1) Пригнічуючі синтез клітинної стінки (бензілпеніцилін, оксацилін, ампицилін, цефалоспорини);
- 2) Пригнічуючі синтез білка (тетрацикліни, левоміцетин, еритроміцин);
- 3) Пригнічуючі синтез РНК (рифампіцин);
- 4) Порушуючі проникливість цитоплазматичної мембрани

(поліміксини).

Антибіотики – речовини біологічного походження, які синтезують мікроорганізми, що отримують з рослинних та тваринних тканин та пригнічують ріст бактерій та інших мікроорганізмів (спірохети, мікоплазми, хламідії, рикетсії, та гриби). Використовують також напівсинтетичні похідні антибіотиків та їх синтетичні аналоги.

Всі антимікробні лікарські засоби можна розділити на п'ять груп в залежності від переважної активності – антибактеріальні, протитуберкульозні, антипротозойні, антивірусні та протигрибкові.

Група антибактеріальних препаратів є самою великою за кількістю лікарських засобів, які розділені на підгрупи в залежності від хімічної структури – бета-лактами (всі мають бета-лактамне кільце), макроліди (мають макроциклічне лактонне кільце), аміноглікозиди (мають аміноцукор, який поєднаний глікозидним зв'язком з агліконовим фрагментом) і т.д.

Препарати двох інших груп (протитуберкульозні та антипротозойні лікарські засоби) також об'єднано за хімічним складом. При цьому, до них входять багато ліків, які включено за переважною активністю в групу антибактеріальних препаратів.

Антибактеріальні властивості пеніцилінів були досліджені у 1928 році А.Флемінгом. Через 10 років британські вчені дослідили ефекти природних пеніцилінів на мікроорганізми, що викликають інфекційні захворювання. Тим не менш, тільки з 1941 році природні пеніциліни застосовуються для лікування інфекцій у людини. Хоча пеніцилін і застосовуються у медицині більше 60 років, вони широко призначаються при багатьох захворюваннях, а при деяких є препаратами вибору.

Пеніциліни поділяють на природні (бензилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін) та напівсинтетичні (ізоксазолілпеніциліни, амінопеніциліни, карбоксіпеніциліни, уреїдопеніциліни, інгібітор-захищені

пеніциліни).

Внаслідок тривалого застосування пеніцилінів до них розвинулася резистентність у багатьох мікроорганізмів.

Основний механізм придбанної резистентності до пеніцилінів пов'язаний з продукцією бета-лактамаз. На теперішній час більшість штамів стафілококів не чутливі до пеніцилінів. В останні роки збільшуються випадки нечутливості *N. gonorrhoeae*.

Основою хімічної структури пеніцилінів є 6-амінопеніциланова кислота. Всі ліки цієї групи діють бактеріцидно.

Всі природні пеніциліни мають схожу антимікробну активність переважно у відношенні грампозитивних мікроорганізмів (стафілококи, стрептококи, ентерококи, *Bacillus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*), а також грамнегативних коків (менінгококи, гонококи), деяких анаеробів, спірохет. Грамнегативні мікроорганізми звичайно не чутливі, за виключенням *Haemophilus ducreyi* і *Pasteurella multocida*.

Бензилпеніцилін нестабільний у кислому середовищі шлунку, тому використовується виключно парентерально. Феноксиметилпеніцилін стабільний в кислому середовищі шлунку, його можна використовувати перорально. Він схожий з бензилпеніциліном за спектром антимікробної дії, але менш активний. Бензилпеніцилін має короткий період напівжиття. Прокаїнпеніцилін та бензатинпеніцилін, які є пролонгованими формами бензилпеніциліна, створюють депо при внутрим'язовому введенні та забезпечують уповільнене вивільнення активної речовини.

Амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін) мають поширений у порівнянні з природними пеніцилінами спектр антимікробної активності, діють на деякі мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*, гемофільну палочку, *Helicobacter pylori*, анаероби (за виключенням *B. fragilis*). Активність у відношенні грампозитивних і грамнегативних коків не поступається

бензилпеніциліну. Амінопеніциліни гідролізуються бета-лактамазами. Ампіцилін погано всмоктується при пероральному прийомі, причому їжа знижує його біодоступність. Амоксицилін має високу біодоступність, яка не залежить від прийому їжі.

Антипсевдомонадні пеніциліни включають карбоксіпеніциліни (карбеніцилін, тікарцилін) і уреїдопеніциліни (азлоцилін, мезлоцилін, піперацилін). Антипсевдомонадні пеніциліни в порівнянні з амінопеніцилінами мають більш широкий спектр дії. Вони активні у відношенні багатьох грамнегативних бактерій, включаючи *P. aeruginosa*. Антипсевдомонадні пеніциліни за активністю до *P. Aeruginosa* можна розташувати за зниженням активності: азлоцилін = піперацилін > тікарцилін > карбоксіпеніцилін. Ці ліки гідролізуються бета-лактамазами, що суттєво обмежує їх використання. Більше клінічне значення мають захищені антипсевдомонадні пеніциліни (тікарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам).

Пеніциліни протипоказані при гіперчутливості до пеніцилінів або цефалоспоринів в анамнезі. Вони повинні призначатися обережно хворим на захворювання нирок, на протязі вагітності та лактації.

Деякі пеніциліни (ампіцилін) можуть взаємодіяти з естрогенами. При комбінації з тетрациклінами знижується ефективність пеніциліна. Великі дози пеніциліна можуть спровокувати кровотечу у пацієнта, який отримує антикоагулянти. Більшість пеніцилінів при пероральному введенні взаємодіють з їжею, тому повинні призначатися за 1 годину або через 2 години після прийому їжі.

На теперішній час цефалоспорини займають основне місце в лікуванні інфекції у лікарні. Переваги цефалоспоринів:

- 1 мають широкий спектр антимікробної активності, низьку токсичність та добру переносність;

- 2 добре комбінуються з іншими антибактеріальними засобами;

Зручні у використанні та дозуванні.

Застосування цефалоспоринів обмежує розвиток резистентності мікроорганізмів внаслідок продукції бета-лактамаз.

В залежності від спектру антимікробної активності цефалоспориної ділять на покоління.

Цефалоспориної впливають на бактеріальну стінку, пошкоджують її та дестабілізують клітину в цілому. Звичайно вони мають бактерицидну дію.

Цефалоспориної I покоління (цефазолін, цефалексин, цефадроксил) активні переважно у відношенні до грампозитивних мікроорганізмів (стафілококів, стрептококів). Їх активність у відношенні до грамнегативних збудників обмежена.

Цефалоспориної II покоління (цефуроксим) в порівнянні з ліками I покоління мають підвищену активність у відношенні до грамнегативних мікроорганізмів, насамперед *H. influenzae*, і більшу стабільність до дії бета-лактамаз. В той же час вони утримали високу активність у відношенні до грампозитивних бактерій.

Цефалоспориної III покоління (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон) є високоактивними у відношенні більшості грамнегативних мікроорганізмів.

Цефалоспориної IV покоління, які мають високу активність цефалоспоринів I-II поколінь у відношенні стафілококів і цефалоспоринів III покоління у відношенні грамнегативних мікроорганізмів.

Цефалоспориної з потужною активністю у відношенні до *P.aeruginosa* включають: цефтазидим, цефоперазон, цефіпім, цефоперазон/сульбактам).

Практично всі цефалоспориної не активні у відношенні ентерококів, малоактивні проти грампозитивних анаеробів і мають низьку активність у відношенні до грамнегативних анаеробів.

Цефалоспориної протипоказані при гіперчутливості до пеніцилінів або

цефалоспоринів в анамнезі. Вони повинні призначатися обережно хворим на захворювання нирок, на протязі вагітності та лактації.

Ризик нефротоксичності підвищується при комбінації цефалоспоринів з аміноглікозидами. Підвищується ризик кровотечі при комбінації цефалоспоринів з антикоагулянтами.

Тетрацикліни включають природні та синтетичні антибіотики, близьких за хімічною структурою та біологічними властивостями, основу яких складає поліфункціональна гідронафтаценова сполука.

Тетрацикліни пригнічують синтез протеїнів в бактерії на рівні 30S рибосом. Вони мають бактеріостатичну активність. У них широкий спектр антимікробної дії, що включає грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми. Внаслідок тривалого застосування тетрациклінів у багатьох мікроорганізмів, особливо госпітальних штамів (стафілококів, грамнегативних бактерій), розвинулася резистентність до цих ліків. Доксоциклін в порівнянні з тетрацикліном характеризується більш високою антистафілоковою активністю.

Практичне значення представляє активність тетрациклінів у відношенні до збудників епідемічного тифу (*R. prowazekii*), п'ятнистої лихоманки Скелястих гір (*R. rickettsii*), особливо небезпечних інфекцій (*F. tularensis*, *Y. pestis*). Є данні про активність тетрациклінів у відношенні до малярійного плазмодія.

Тетрацикліни протипоказані при гіперчутливості, вагітності, лактації, дітям до 8 років, печінково-нирковій недостатності.

Вони обережно застосовуються при погіршенні функції нирок, печінки.

Знижують всмоктування тетрациклінів їжа, катіони магнію, алюмінію, кальцію, заліза.

Тетрацикліни посилюють антикоагулянтний ефект варфарина, периферичних міорелаксантів, гіпоглікемічну дію протидіабетичних ліків.

Тетрацикліни послаблюють дію оральних контрацептивів. Карбамазепін, барбітурати, фенітоїн посилюють метаболізм доксоцикліна, чим знижують його концентрацію в крові.

Макроліди в клінічній практиці застосовуються більше 50 років і зарекомендували себе як ефективні та одні з найбільш безпечних антибіотиків з мінімальною кількістю протипоказань до призначення. Вони виявляють активність у відношенні до великої кількості мікроорганізмів, особливо збудників інфекцій респіраторних шляхів.

Макроліди зв'язуються з різними доменами каталітичного пептидо-трансфертного центру 50S субодиниці рибосом. Внаслідок цього порушуються процеси тронслокації/транспептидації та передчасного відокремлюється тРНК-поліпептидний ланцюжок, що призводить до припинення синтезу молекули пептиду.

Звичайно макроліди визначаються як бактеріостатичні ліки, хоча в деяких умовах, що залежать від мікроорганізму, концентрації антибіотика та мікробного навантаження, можна спостерігати бактерицидну дію.

Всі макроліди мають схожий спектр антимікробної активності, який включає грампозитивні, грамнегативні, а також внутрішньоклітинні збудники.

Однак є і розбіжності. Так, проти метицилінчутливих штамів *S.aureus* найбільш активними є кларитроміцин та міокаміцин, а у відношенні до еритроміциннечутливих штамів *S.aureus* – джозаміцин. У відношенні до резистентних *S.pneumoniae* з успіхом застосовуються тільки кетоліди (телітроміцин).

Макроліди характеризуються не тільки антимікробною дією, але протизапальною активністю.

Абсолютні протипоказання до призначення макролідів включають гіперчутливість, вагітність (кларитроміцин).

Вони відносно протипоказані при вагітності (мідекаміцин, рокситроміцин,

азитроміцин), лактації (азитроміцин, кларитроміцин, мідекаміцин), недостатності печінки (азитроміцин). Під час вагітності можуть безпечно застосовуватися еритроміцин, спіраміцин, джозаміцин).

Основною причиною обмеження застосування макролідів з іншими ліками є їх вплив на систему цитохрома P450 (CYP3A4) в печінці та ентероцитах. Взаємодії макролідів та ліками з низьким терапевтичним індексом, що є субстратами CYP3A4 (карбамазепін, циклоспорин, терфенадін, астемізол) зустрічаються найбільш часто.

Макроліди підвищують концентрацію дигоксина, теофіліну в плазмі та посилюють ефекти антикоагулянтів. Застосування антацидів послаблює всмоктування макролідів. Вони внаслідок послаблення їх активності не повинні призначатися разом з кліндаміцином, лінкоміцином, хлорамфеніколом. На всмоктування азитроміцина впливають магній та алюміній, що містяться в антацидах.

Фторхінолони завдяки широкому антимікробному спектру дії, великій біодоступності при пероральному прийомі, відносно низькій токсичності широко застосовуються при лікуванні бактеріальних інфекцій. Вони пригнічують ключовий фермент бактерій – ДНК-гіразу (топоізомеразу II), який бере участь в процесі біосинтезу ДНК. Деякі з них пригнічують топоізомеразу IV. Фторхінолони мають постантибіотичний ефект, який залежить від мікроорганізму та максимальної концентрації препарату. Переважна активність їх виявляється у відношенні грамнегативних бактерій. Активність більшості фторхінолонів (крім нових) у відношенні грампозитивних мікроорганізмів менш виражена в порівнянні з грамнегативними бактеріями. Більшість анаеробів (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp.) резистентні або помірно чутливі до фторхінолонів (за виключенням моксифлоксацина).

Фторхінолони останньої генерації (левофлоксацин, моксифлоксацин), крім високої активності у відношенні багатьох грамнегативних бактерій,

отримали підвищену активність у відношенні до грампозитивних мікробів, атипових мікроорганізмів, анаеробів. Фторхінолони протипоказані при наявності гіперчутливості до них. Вони проникають через плаценту і виділяються з молоком, тому під час вагітності та лактації їх застосування не рекомендується. Фторхінолони не слід широко використовувати у педіатрії, за виключенням тяжких, погрожуючих життю інфекцій при відсутності альтернативних ліків. В геріатрії, при порушенні функції нирок може бути необхідною корекція їх дози.

Антациди, які вміщують алюміній і магній, суттєво знижують всмоктування фторхінолонів. Деякі з них (ципрофлоксацин, пефлоксацин) можуть впливати на метаболізм ксантинів (теофілін, кофеїн).

Описаний антагоністичний ефект при сумісному використанні фторхінолонів і ліків, які пригнічують синтез РНК (тетрациклін, хлорамфенікол).

Вони можуть підвищувати ефекти пероральних антикоагулянтів. Виявлено ризик судом при використанні фторхінолонів разом з НПЗЗ. Можуть виникнути аритмії при їх призначенні (гatifлоксацин, моксифлоксацин) з ліками, які подовжують інтервал QT (прокаїнамід, аміодарон, соталол).

Аміноглікозиди – одна з старіших груп антибіотиків природного або синтетичного походження.

Вони пригнічують синтез протеїнів на стадії зв'язування з 30S субодиницею бактеріальної рибосоми. В процесі зв'язування порушується порядок амінокислот на рівні „інформаційна РНК – протеїн”.

Аміноглікозиди активні у відношенні більшості грамнегативних мікроорганізмів, в меншому ступені - грампозитивних мікроорганізмів і не діють на анаероби. Деякі з них впливають на мікобактерії туберкульозу (стрептоміцин, канаміцин) та атипові мікобактерії, *P.aeruginosa* (гентаміцин, тобраміцин, амікацин, нетиліцин).

Аміноглікозиди протипоказані при наявності гіперчутливості до них, враженні VIII пари черепномозкових нервів, порушенні функції нирок, нейтропенії, ступорі, пригніченні дихання. Внаслідок підвищеного ризику нейром'язової блокади вони не застосовуються при ботулізмі, міастенії, паркінсонізмі. Внаслідок підвищеного ризику ото- і нефротоксичного ефектів аміноглікозиди не застосовуються під час вагітності.

Вони обережно застосовуються у хворих похилого і старечого віку. Для попередження побічних дій аміноглікозидів слід контролювати функцію нирок і регулярно проводити аудіометрію.

Аміноглікозиди не слід вводити в одному шприці або інфузійній системі з іншими ліками у зв'язку з вірогідністю фізико-хімічної несумісності.

Одночасне або послідовне призначення аміноглікозидів з іншими ліками, які мають ототоксичні або нефротоксичні властивості (ванкоміцин, поліміксини, амфотеріцин В, форосемід, етакринова кислота), може посилювати ці ефекти. Одночасне використання їх з ліками для інгаляційного наркозу, сульфатом магнію може підвищити ризик розвитку нейрон-м'язової блокади. НПЗЗ можуть гальмувати екскрецію аміноглікозидів, внаслідок чого підвищується ризик розвитку побічних ефектів.

Комбінація їх з бета-лактамами може попередити розвиток резистентності мікроорганізмів при лікуванні завдяки бактерицидному синергізму.

Виділяють чотири основних груп сульфаніламідних засобів:

- 1 Сульфаніламідни для системного застосування (при бактеріальних і протозойних інфекціях).
- 2 Сульфаніламідни для місцевого застосування (при гнійних бактеріальних інфекціях шкіри і слизових оболонок).
- 3 Сульфаніламідни, які погано всмоктуються у кишківнику (при гострих бактеріальних кишкових інфекціях).

4 Салазосульфаниламід (при неспецифічному виразковому коліті та ревматоїдному артриті).

Для підвищення активності сульфаниламідів розроблені комбіновані лікарські препарати, які включають амідопіримідини. В залежності від швидкості елімінації сульфаниламідів діляться на чотири групи: короткої дії (сульфадимідин, сульфаниламід, сульфатіазол, сульфацетамід), середньої тривалості дії (сульфадіазин), тривалої дії (сульфадиметоксин).

Сульфаниламідів впливають на грамнегативні ентеробактерії (ешеріхії, шигели, клебсієли), грампозитивні коки (крім ентерококів і деяких стрептококів) і нейсерії. Сульфапіридазин і сульфамонетоксин додатково впливають на хламідії, токсоплазми, протей, плазмодії малярії.

У мікроорганізмах досить швидко розвивається резистентність до сульфаниламідів.

Сульфаниламідів мають бактеріостатичну активність завдяки пригнічення синтезу дигідрофолієвої та тетрагідрофолієвої кислот, необхідних для синтезу ДНК і РНК.

Сульфаниламідів протипоказані при гіперчутливості, гематологічних захворюваннях, порушеннях функції нирок, печінки, захворюваннях щитовидної залози, вагітності, лактації, дітям до 3 місяців.

Алергія до сульфаниламідів має перехресний характер в межах цього класу препаратів і з речовинами зі схожою структурою (фуросемід, тіазидні діуретики, інгібітори карбоангідрази, похідні сульфанилсечовини).

Застосування з антагоністами сульфаниламідів (прокаїн, фолієва кислота) знижує антимікробну дію сульфаниламідів.

Негативна взаємодія може відмічатися при сумісному застосуванні з препаратами, конкуруючими з сульфаниламідів за зв'язок з протеїнами плазми (НПЗЗ, метотрексат, непрямі антикоагулянти, синтетичні протидіабетичні засоби).

При сумісному застосуванні з аскорбіновою кислотою збільшується ризик кристалурії у зв'язку з підвищенням кислотності сечі.

Не слід призначати сульфаніламідри разом з пероральними контрацептивами, що вміщують естрогени у зв'язку з послабленням контрацептивної дії і з'явленням маткових кровотеч.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Побічні дії антибактеріальних засобів».

№	Препарат	Побічні дії		
		часті	нечасті	рідкі
1.	Тетрациклін			
2.	Оксацилін			
3.	Метіцилін			
4.	Кларитроміцин			
5.	Кліндаміцин			
6.	Еритроміцин			
7.	Лінкоміцин			
8.	Цефазолін			
9.	Цефуроксим			
10.	Цефотаксим			
11.	Цефтазидим			
12.	Гентаміцин			
13.	Канаміцин			
14.	Азітроміцин			
15.	Бензилпеніцилін			
16.	Ампіцилін			
17.	Амоксицилін			

18.	Амоксицилін-кла вуланат			
19.	Діклоксацилін			
20.	Левоміцетин			

2. Заповніть таблицю «Тривалість курсу антибактеріальної терапії».

№	Локалізація інфекції	Діагноз	Трива лість терапі ї (доба)	Критерії ефектив-ності
	Сечовивідніш ляхи	Пієлонефрит гострий		
		Пієлонефрит хрон.		
		Цистит		
	Глотка	Дифтерія		
		Носії Streptococcus гр. А		
		Тонзилофарингіт (Streptococcus гр. А)		
	ШКТ	Черевний тиф		
		Псевдомембранозний ентероколіт		
		Бактеріальна дизентерія		
	Легені	Пневмонія в імуноском-прометованих осіб		
		Позалікарняна пневмонія		

		Аспіраційна пневмонія		
5.	ЦНС	Менінгіт		
	Суглоби	Гонікоковий артрит		
		Інфекційний артрит		
	Серце	Інфекційний ендокардит викликаний:		
		a). <i>Streptococcus viridans</i>		
		b). <i>Enterococcus spp</i>		
		c). <i>Staphylococcus aureus</i>		
		Перикардит		
8.	Вуха	Гострий отит		
9.	Пазухи носа	Гострий синусит		
	Простата Статевіоргани	Негонококовий уретрит		
		Інфекції тазових органів		
		Хронічний простатит		

3. Заповніть таблицю «Емпірична терапія пневмонії в Україні».

Пневмонія	Найбільш вірогідний збудник	Препарат	Альтернативні препарати	Контроль ефективності
1) Негоспітальна пневмонія у хворих до 60 років без супутньої патології				
2) Негоспітальна пневмонія у хворих з супутньою патологією і/або у віці понад 60 років при амбулаторному лікуванні				
3) Негоспітальна пневмонія, яка вимагає госпіталізації (без інтенсивної терапії)				
4) Важка негоспітальна пневмонія, що вимагає інтенсивної терапії				
5) Нозокоміальна пневмонія				
6) Аспіраційна пневмонія				
7) Пневмонія в осіб з імунодефіцитом				

4. Заповніть таблицю «Взаємодія між антибактеріальними засобами». Правильні на Вашу думку відповіді позначте «+» або «-».

№	Комбінація антибіотиків	Синергізм	Антагонізм
1.	Пеніциліни + левоміцетин		
2.	Цефалоспорини + пеніциліни		
3.	Ампіциліни + аміноглікозиди		
4.	Цефалоспорини + аміноглікозиди		

5.	Макроліди + левоміцетин		
6.	Пеніциліни + тетрациклін		
7.	Ампіцилін + оксацилін		

Література.

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.

2. Инфекционные болезни тропиков / Под ред. А.С. Сокол, А.Ф. Киселевой. – К.: Здоров'я, 1992. – 280 с.

3. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.

4. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.

5. Тропические болезни: Учебник / Под ред.. Е.П. Шуваловой. – М.: Медицина, 1989. – 496 с.

6. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.

7. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

8. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

9. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New

York: McGraw-Hill, 2006. – 2021 p.

ТЕМА № 15

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ ПРИ НЕВІДКЛАДНИХ СТАНАХ

Анотація.

Значення долікарської допомоги важко переоцінити. Своєчасно надана та правильно проведена медична допомога часом не лише рятує життя потерпілому, а й забезпечує подальше успішне лікування хвороби або пошкодження, попереджає розвиток важких ускладнень (шок, нагноєння рани), загальне зараження крові, зменшує втрату працездатності.

В аптеку в будь-який момент може звернутися потерпілий або раптово захворілий. Тому на робочому місці необхідно мати комплект обладнання та медикаментів для надання першої медичної допомоги. В аптечці повинні бути: розчин перекису водню, спиртової розчин йоду, нашатирний спирт, анальгетики, серцево-судинні засоби, жарознижуючі, антимікробні, проносні засоби, кровоспинний джгут, термометр, індивідуальний перев'язувальний пакет, стерильні бинти, вата, шини.

В останні десятиліття отримала розвиток і досягла значних успіхів медична дисципліна реаніматологія – наука про механізм розвитку і методах лікування термінальних станів, прикордонних з біологічною смертю. Успіхи реаніматології мають безпосередній вихід у практичну медицину і складають основу реанімації (оживлення), яка представляє систему заходів; спрямованих на відновлення життєдіяльності організму і виведення його з термінального стану. Ці заходи забезпечують в першу чергу ефективне дихання і кровообіг. .

До термінальних станів відносяться: **предагонія, агонія і клінічна смерть**. **Предагональним** називають період, що передує розвитку агонії, з вкрай важким станом хворого, грубим порушенням дихання, кровообігу та інших життєво важливих функцій організму. Тривалість предагонального періоду та особливості клінічної картини в значній мірі залежать від характеру

основного захворювання, що призвів до розвитку преагонального стану. Так, преагонія може тривати кілька годин при наростаючій дихальній недостатності і практично відсутня при раптовій "серцевій" смерті.

Агональний період характеризується відсутністю відчутною пульсації великих артерій, повною відсутністю свідомості, важким порушенням дихання з рідкісними глибокими вдихами за участю допоміжної мускулатури і мимічних м'язів обличчя (характерна передсмертна гримаса), різким ціанозом шкірних покривів.

Клінічною смертю називають короткий період, який настає після припинення ефективного кровообігу і дихання, але до розвитку необоротних некротичних (некробіотичних) змін в клітинах центральної нервової системи та інших органів. У цей період за умови підтримання достатнього кровообігу і дихання принципово досяжно відновлення життєдіяльності організму.

Перша медична (долікарська) допомога потерпілому або раптово хворому здійснюється на місці події і в період доставки до медичного закладу. У залежності від того, хто надає першу допомогу, розрізняють: першу медичну некваліфіковану допомогу, здійснювану немедичним працівником, що часто не має необхідних коштів і медикаментів; першу медичну кваліфіковану (долікарську) допомогу, що проводиться середнім медичним працівником (фельдшер, медична сестра, зубний технік, лаборант, фармацевт, акушер). Щоб уміти кваліфіковано надати долікарську допомогу при екстрених ситуаціях, всі медичні працівники повинні чітко знати основні симптоми різних ушкоджень, раптових захворювань, чітко уявляти, наскільки ці пошкодження можуть бути небезпечні для потерпілого. Перша медична (долікарська) допомога включає три групи заходів.

1. негайне припинення впливу пошкоджуючих факторів (електричний струм, висока або низька температура тощо) і видалення потерпілого з несприятливих умов (з води, палаючого приміщення, з приміщення, де

скупчилися отруйні гази, луги, кислоти та інше).

2. Надання долікарської допомоги (тимчасова зупинка кровотечі, відновлення працездатності серця і легень - штучне дихання, непрямий масаж серця; накладання стерильної пов'язки на рану, транспортна іммобілізація, введення знеболюючих засобів, введення протитотрут).

3. Організація якнайшвидшої доставки ураженого чи захворілого до лікувального закладу за профілем.

Заходи першої групи є першою допомогою взагалі, її надають в порядку взаємодопомоги, самопомоги, тому що якщо не витягнути потопаючого з води, не винести потерпілого з палаючого приміщення, не звільнити людину з-під обрушених уламків, він загине. Другу групу заходів здійснюють медичні працівники. Перша допомога повинна бути надана в максимально ранні терміни після того, що сталося, щоб уникнути ускладнень та загибелі потерпілого. Транспортувати потерпілого слід не тільки швидко, але і правильно, тобто в найбільш безпечному для нього положенні, відповідно до характеру захворювання або виду травми. Краще за все для перевезення користуватися спеціальним санітарним транспортом. При його відсутності транспортування здійснюють за допомогою будь-яких доступних засобів пересування (перенесення на руках, ношах та ін.) При цьому необхідно здійснити правильне перенесення хворого, перекладання з одного транспортного засобу на інший. Медичний працівник повинен надати медичну допомогу в дорозі і прийняти всі заходи з попередження ускладнень, які можуть бути викликані блювотою, порушенням транспортної іммобілізації, переохолодженням та іншими причинами.

Першочергові заходи першої допомоги включають в себе огляд місця події, евакуацію з небезпечної зони, реанімацію, зупинку кровотечі. Спочатку виконують ті прийоми, від яких залежить збереження життя потерпілого, або ті, без яких неможливо виконати наступні прийоми першої допомоги. Всі прийоми

першої допомоги повинні бути шадними, грубі втручання можуть викликати погіршення стану хворого. Своєчасно і правильно надана медична допомога часом не лише рятує життя потерпілого, але й забезпечує подальше успішне лікування, запобігає розвитку тяжких ускладнень (шок, сепсис, нагноєння рани), зменшує втрату працездатності.

При огляді потерпілого спочатку встановлюють, живий він чи мертвий, потім визначають вид і тяжкість травми, чи продовжується кровотеча.

При важкій травмі, ураженні електричним струмом, утопленні, удушенні, отруєння, ряді захворювань можлива втрата свідомості, тобто потерпілий лежить без руху, не відповідає на питання, не реагує на навколишнє середовище. Надаючи допомогу повинен зуміти відрізнити втрату свідомості від смерті. При виявленні мінімальних ознак життя негайно приступають до надання першої допомоги.

Самостійна робота.

1. Напишіть схему надання невідкладної допомоги при:
 - 1 укусі отруйними комахами, зміями (гадюка, гюрза, кобра);
 - 2 анафілактичному шоці.

2. Заповніть таблицю «Лікарські засоби, що використовуються при невідкладних станах».

№	Невідкладні стани	Лікарські засоби
1.	Напад бронхіальної астми	
2.	Біль	
	Гостра серцево-судинна патологія:	
	•1 напад стенокардії;	
	•2 набряк легень;	

	•3 гіпертензивний криз	
4.	Кровотечі	
5.	Опіки та відмороження	

3. Заповніть таблицю «Професійні отруєння і їх лікування».

№	Речовина	Симптоми	Лікування
1.	Антифризи		
2.	Бензин, газ, скипідар		
3.	Кислоти (будь-які)		
4.	Гриби отруйні		
5.	Миш'як і його сполуки		
6.	Оцетова есенція		
	Спирти:		
	•1 етанол		
	•2 метанол		
8.	Ртуть		
9.	ФОС (карбофос, хлорофос, дихлофос та ін.)		

4. Заповніть таблицю «Невідкладна допомога при отруєннях лікарськими засобами».

№	Лікарський засіб	Симптоми	Невідкладна допомога
1.	Похідні фенотіазину (аміназин, пропазин, етаперазин, тріфтазин і ін.)		
2.	Група атропіну (красавка, білена, платіфілін і ін.)		

3.	Барбітурати (барбітал, барбаміл, фенобарбітал і ін.)		
4.	Бензодіазепіни (сибазон, феназепам, нозепам, хлосепід і ін.)		
5.	Антигістамінні засоби (димедрол, дипразин, піпольфен, супрастин)		
6.	Кодеїн, морфін та ін. наркотичні анальгетики		
7.	Ксантини (теофілін, кофеїн, теобромін)		
8.	Серцеві глікозиди (строфантин, целанід, дігосин, дігітоксин)		

Література.

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепахин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.
2. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.
3. Лопатин А.С. Лекарственный анафилактический шок. – М.: Медицина, 1983. – 160 с.
4. Неотложные состояния в клинике внутренних болезней / Грицюк А.И., Голиков А.П., Мерзон А.К. и др. / Под ред. А.И. Грицюка. – К.: Здоров'я, 1985. – 592 с.
5. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.
6. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Чорних, В. Ф.

Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.

7. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

8. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

9. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New York: McGraw-Hill, 2006. – 2021 p.

ТЕМА №16

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА І ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї. СУЧАСНІ МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ

Анотація.

Наприкінці 80-х - напочатку 90-х років ХХ ст. починається перегляд ролі провізора в лікуванні хворої людини і до структури теоретичної підготовки фахівців фармації входить новий напрямок - клінічна фармація (КФ), а до сфери професійної діяльності - фармацевтична опіка (ФО). Як складова фармацевтичного обслуговування, ФО належить до функціональних обов'язків як провізора загального профілю, так і клінічного провізора (КП). Визначення змісту ФО, а також характеристик та факторів, які впливають на її якість, розробка алгоритмів дії провізора при здійсненні ФО, чітке окреслення його повноважень є одним із основних завдань сучасної фармації.

Таким чином, ФО спрямована як на медичних і фармацевтичних фахівців, так і на хворого, його родичів і близьких. При цьому вона стосується як власне ЛЗ, так і способу його приймання чи введення. Іншими словами її можна

класифікувати за спрямуванням (хворі, їх родичі та близькі, медичні і фармацевтичні фахівці), за місцем реалізації (аптечний або лікувально-профілактичний заклад (ЛПЗ), за асортиментними групами (ЛЗ, виробі медичного призначення та інші товари аптечного асортименту), за видом відпуску ЛЗ (рецептурний та безрецептурний відпуск).

Збереження репродуктивного здоров'я нації залежить від ставлення кожної жінки до планування своєї сім'ї. На жаль, статистика свідчить, що недостатня поінформованість щодо засобів планування сім'ї призводить до невтішних наслідків. Так, за даними UNESCO, у світі щорічно виникає 185 млн. вагітностей, з яких 75 млн. є незапланованими і 45 млн. закінчуються штучним абортom. Кожен рік у світі помирає близько 70 тис. жінок від причин, пов'язаних з абортами. Із 210 мільйонів жінок, що завагітніли у 2000 році, 46 мільйонів вагітностей були добровільно припинені шляхом абортu, 41% випадків штучного переривання вагітності (19 мільйонів) було здійснено поза межами легальної системи охорони здоров'я, часто некваліфікованими особами, що надавали ці послуги, або в антисанітарних умовах. Небезпечні аборти (такі, що виконані неналежним чином, в неналежних умовах або неспеціалістом) несуть в собі негативні наслідки для здоров'я жінки, серед найбільш важких – смерть, сепсис, кровотеча, генітальні та черевні травми, пробиття матки і отруєння, якщо для переривання вагітності в організм вводяться шкідливі речовини. Серед інших можливих ускладнень внаслідок небезпечних абортів можуть бути інфекції статевих шляхів, запальні захворювання органів тазу, які, зазвичай, супроводжуються хронічним больовим синдромом в тазовій області, попереку та животі. Небезпечний аборт може викликати народження дитини з малою вагою у наступних пологах та призвести до передчасного переривання вагітності, або навіть до безпліддя. Українські жінки і досі покладаються на традиційні протизаплідні методи, які мають дуже високий ризик не спрацювати, що призводить до отримання небажаної вагітності великою кількістю пар.

Контрацептиви відносяться до найбільш широко досліджених препаратів у світі. Ці дослідження проводяться для забезпечення безпеки і якості протизаплідних засобів, щоб держава, політики, медики, жінки і чоловіки могли переконатися у тому, що переваги від застосування контрацептивів набагато переважають ризики.

Забезпечення населення сучасними доступними засобами контрацепції та підвищення його інформованості для здійснення вибору контрацептивного методу є необхідним кроком для збереження репродуктивного здоров'я нації та відтворення держави.

МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ

Загалом, можна виділити наступні методи контрацепції:

1. Природні методи:
 - календарний;
 - метод цервікального слизу;
 - симптотермальний метод;
 - метод стандартних днів.
2. Метод лактаційної аменореї.
3. Бар'єрна контрацепція:
 - презервативи:
 - чоловічий;
 - жіночий.
 - діафрагми;
 - ковпачки;
 - губки;
 - сперміциди.
4. Гормональна контрацепція:
 - комбіновані (естроген-прогестинові) контрацептиви:

- комбіновані оральні контрацептиви (КОК);
 - комбіновані ін'єкційні контрацептиви (КІК);
 - контрацептивний пластир;
 - вагінальне кільце.
 - прогестогенові контрацептиви:
 - протизаплідні таблетки прогестогенового ряду (ПТП);
 - прогестогенові ін'єкції;
 - прогестогенові імплантати.
5. Внутрішньоматкові контрацептиви:
- інертні;
 - медикаментозні:
 - містять мідь;
 - містять срібло;
 - гормональні.
6. Стерилізація:
- оклюзія маткових труб;
 - вазектомія.

КОМБІНОВАНІ ГОРМОНАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ

Вітчизняний та міжнародний досвід показує, що планування сім'ї шляхом використання сучасних контрацептивів з урахуванням факторів ризику є невичерпним резервом у збереженні репродуктивного здоров'я жінки.

На сьогоднішній день, в Україні зареєстровані наступні форми комбінованих гормональних засобів контрацепції: таблетки (комбіновані оральні контрацептиви (КОК)), пластир та вагінальне кільце. Вони відрізняються за шляхами введення діючих речовин, але мають спільні механізми дії, критерії прийнятності та практично однакові побічні ефекти.

Створення оральних контрацептивів є одним з головних досягнень

сучасної контрацепції. Початок 60-х років минулого століття ознаменував собою еру гормональної контрацепції. У 1958 р. з'явилося повідомлення про перший досвід застосування "Еновіду" серед жінок Пуерто-Ріко. У 1960 р. „Еновід" з'явився на американському ринку. На даний час синтезовано більше 500 різновидів оральних контрацептивів. Розвиток гормональної контрацепції йшов шляхом зниження добової дози естрогенних і гестагенних гормонів та заміни низькоселективних гестагенів на високоселективні. Синтез першої контрацептивної таблетки був названий одним із значних відкриттів минулого століття. З того часу розпочалась епоха розвитку гормональної контрацепції, протягом якої були створені більш ефективні, безпечні та прийнятні препарати.

Створенню першого комбінованого орального контрацептиву „Еновіду" (США) (він складався з 150 мг гестагену - норетинодрелу та 150 мкг естрогену - местранолу), передували численні дослідження з вивчення можливості попередження вагітності за допомогою гормонів. Проте тільки після синтезу 19-норстероїдів (норетистерону) - речовин, що за біологічною активністю перевершують прогестерон, розкрилися нові перспективи в розвитку вчення про оральні контрацептиви. В середині 50-х років Пінкус та співавтори (Ріпсиз G. et al., 1955), Рок та співавтори (Воск I. et. al., 1956) встановили інгібуючий вплив 19-норстероїдів на овуляцію та запропонували їх застосування у складі естроген-гестагенних оральних контрацептивів. Перші препарати комбінованих оральних контрацептивів містили, в порівнянні з препаратами останніх поколінь, естрогенну і гестагенну складові у великих дозах. Так, створені в 1967-70 рр. препарати „Інфекундин" і „Бісекурин" (Richter Gideon, Угорщина) містили в кожній таблетці відповідно по 2,5 мг норетинодрелу і 1 мг етинодіолу діацетату (прогестагени) та по 100 мкг местранолу і 50 мкг етинілестрадіолу (естрогени). Значно пізніше з'ясувалося, що вміст гормонів в цих та інших препаратах першого покоління був надмірно високим. Контрацептивна дія естроген-гестагенних препаратів повністю зберігається при мінімальних дозах

гормонів. У зв'язку з цим випуск препаратів КОК в дозі, більшій, ніж 50 мкг, припинений. Передбачуване ослаблення ановуляторного ефекту, пов'язане зі зниженням дози естрогенного компоненту, компенсувалося впровадженням активних гестагенів, що присутні у більшості препаратів у дозуваннях, достатніх для надійної контрацепції навіть без етинілестрадіолу (ЕЕ). Зниження дози ЕЕ при стабільній чи зниженій дозі гестагену було направлене на зниження ризику для здоров'я пацієнтки і зменшення вираженості побічних ефектів, в препаратах останнього покоління кількість етинілестрадіолу складає від 20 до 35 мкг, а в якості гестагенного компоненту застосовуються нові прогестагени в значно менших дозах та з більшою селективністю дії (більшою спорідненістю до прогестеронових рецепторів): дезогестрел, норгестрел, гестаген, норгестимат, дієногест, дрос-перінон тощо, що дозволило в значній мірі зменшити вірогідність розвитку побічних ефектів комбінованих оральних контрацептивів.

Дослідження йшли у декількох напрямках: підвищення контрацептивної ефективності, зниження дози естрогенного та гестагенного компонентів у складі таблеток, створення нових, високоселективних прогестинів, розробка різних шляхів введення засобів контрацепції. Метою цих досліджень було запропонувати жінкам великий вибір засобів контрацепції, які відповідатимуть потребам практично кожної жінки.

Завдяки своїй ефективності та зручності використання гормональна оральна контрацепція є найбільш популярним методом планування сім'ї у світі.

Вченими щорічно розробляються нові оральні контрацептиви (тільки з естрадіолом), розширюються групи прогестагенів, які входять до складу комбінованих оральних контрацептивів. Все це надає медичним спеціалістам можливість індивідуального підбору гормонального контрацептиву з урахуванням особливостей психоемоційного, нейроендокринного, соматичного та гінекологічного статусу пацієнтки.

КОК - це таблетки, які містять естрогенну та гестагенну складові.

Пластир „Евра“ - трансдермальна терапевтична система (ТТС), гормональний контрацептив для системного застосування, містить 6 мг норелгестроміну та 600 мкг етинілестрадіолу. ТТС складається з наступних компонентів:

- а) основна мембрана, що запобігає вивільненню препарату в довкілля і попадання вологи ззовні;
- б) лікарський резервуар для розчинення, зберігання і вивільнення препарату;
- в) мембрана, що забезпечує оптимальну швидкість вивільнення діючої речовини;
- г) клей, призначений для забезпечення щільного контакту системи з шкірою;
- д) захисна плівка для зберігання всієї системи.

У сучасних ТТС, так званих матриксних системах, клейкий шар одночасно виконує всі функції: прилипання, зберігання, вивільнення і контролю за вивільненням. У ТТС можуть використовуватись лише ті діючі лікарські речовини, що мають особливі фізико-хімічні властивості. Так, молекула лікарської речовини повинна бути нейтральною, оскільки заряд - як негативний, так і позитивний - може, наприклад, перешкодити його просуванню по гідрофобному роговому шару шкіри. Крім того, препарат повинен володіти достатньою розчинністю в гідрофобному роговому шарі й гідрофільній дермі. І, нарешті, молекула лікарської речовини повинна бути відносно невеликою (не більше 500 дальтон).

На українському ринку зареєстровано контрацептивний пластир „Евра“, що використовується для запобігання вагітності. Ефективність при звичайному використанні становить 92%. Гормони починають всмоктуватися у кров одразу ж після прикріплення пластиру до шкіри жінки. За своїм складом система

„Евра" близька до низько дозованих КОК. Це тонкий пластир бежевого кольору, площа контакту з шкірою ~ якого дорівнює 20см². Норелгестромін є високоселективним біологічно активним метаболітом норгестимату - прогестину 3-го покоління з групи похідних 19-нортестостерону, він швидко всмоктується через шкіру і має високу біодоступність. Норелгестромін є високоселективним гестагеном і тому створює менше андрогенних ефектів, ніж гестагени попередніх поколінь. Кількість стероїдів, що вивільняються з пластиру, пропорційна його розмірам: при площі пластиру 20см² в системний кровообіг за 24 год. надходить 150мкг норелгестроміну та 20мкг етинілестрадіолу. Обидві дози наближуються до добової кількості вивільнених гормонів. Пластир підтримує концентрацію гормонів на цьому рівні протягом 10 днів, що забезпечує ефективну контрацепцію, навіть якщо замінити пластир на 2 дні пізніше терміну, що рекомендується.

Вагінальне контрацептивне кільце "НоваРинг" - це гнучке, м'яке, прозоре кільце, 54-мм у діаметрі, виготовлене з пластику (севі-лену). Після введення кільця у піхву з нього починається вивільнення етинілестрадіолу та етоногестрелу. Гормони починають виділятися із кільця, тільки якщо воно знаходиться у піхві під впливом температури тіла та вологості середовища. Через слизову оболонку вони попадають у кров. Контрацептивний ефект комбінованого вагінального кільця настає за рахунок тих самих ефектів, що характерні для КОК.

„НоваРинг" містить 2,7мг етинілестрадіолу та 11,7мг етоногестрелу. Кільце вивільняє невелику постійну кількість етинілестрадіолу (15 мкг на добу) і етоногестрелу (120 мкг на добу), тому їх рівні в сироватці крові не змінюються протягом доби і менструального циклу взагалі. Гормональні рівні, необхідні для пригнічення овуляції, досягаються протягом першого дня використання вагінального кільця (табл.1).

Табл. 1

Порівняльна характеристика інноваційних форм гормональних контрацептивів

Назва	Добова доза гормонів	Дія	Частота застосування	Доза естрогену на цикл (мкг)	Доза прогестатину на цикл (мкг)
Нова Ринг	15 мкг ЕЕ +120 мкг етоногестрелу (3-кето ДЗГ)	системна	1 раз на цикл	315	2 520
Евра	20 мкг ЕЕ + 150 мкг норельгестроміну	системна	3 рази на цикл	420	3 150

Найбільша відмінність у складі та деяких лікувальних ефектах спостерігається у комбінованих оральних контрацептивів. У сучасних КОК естрогенним компонентом є етинілестрадіол, а як гестагенний компонент використовуються різні синтетичні гестагени (синоніми -прогестагени, прогестини). Тому, вплив на метаболізм, контроль менструального циклу та інші дії сучасних гормональних контрацептивів, що містять приблизно рівні дози етинілестрадіолу (20-30 мкг/добу), визначається, головним чином, гестагенним компонентом.

З урахуванням складу і властивостей комбіновані оральні контрацептиви поділяють на наступні групи:

За складом:

- монофазні;
- багатофазні (дво- та трифазні).

За дозою естрогенних стероїдів:

- високодозовані (кількість ЕЕ більше 50 мкг на добу);
- низькодозовані (кількість ЕЕ менше 35 мкг на добу);

За видом прогестагену поділяються на 3 покоління:

- перше покоління - препарати, що містять норетистерон;
- друге покоління - препарати, що містять левоноргестрел;
- третє покоління - препарати, що містять гестоден, дезогестрел, норгестимат, дроспіренон і дієногест. Були розроблені для зведення до мінімуму небажаних побічних ефектів, характерних для прогестагенів попередніх поколінь. їх відрізняє більш низька, ніж у норетистрону та левонорге-стрелу, андрогенна активність.

За хімічною структурою гестагени, що входять до складу КОК відносяться до:

1 група - похідні 19-нортестерону (19-НТ), структурно пов'язані з тестостероном:

- з етиніловим радикалом в С17
- похідні естрану 17: лінестренол, оретинодрел, норетистерон (норетиндрон), тиболон, етинодіолу діацетат ;
- похідні гонану: гестоден, дезогестрел, левоноргестрел, норгестимат, норгестрел;
- з відсутнім етильним радикалом у 017: дієногест.

2 група - похідні, структурно пов'язані з прогестероном: прогестерон та його похідні, медрогестон, ретропрогестини, дидрогестерон.

- похідні 17-гідроксипрогестерону: гідроксипрогестерону капроат, медроксипрогестерону ацетат, інгестролу ацетат, хлормадинону ацетат, ципротерону ацетат, мегестролу ацетат.

- похідні норпрогестерону: промегестон, номегестрол, тримегестон, демегестон

3 група - похідні спіролактону: роспіренон.

Практично всі КОК містять однаковий естрогенний компонент -етинілестрадіол, у той час як відмінність між ними зумовлює їхній

про-гестиновий компонент.

3 Перелік та склад поширених КОК наведено у таблиці (табл. 2).

Табл. 2

Назва КОК	Естрогеновий компонент	Прогестиновий компонент
Сілест	Етинілестрадіол 35 мкг	Норгестимат 250 мкг
Діане-35	Етинілестрадіол 35 мкг	Ципротерону ацетат 2000 мкг
Джаз	Етинілестрадіол 20 мкг	Дроспіренон 3000 мкг
Мерсилон, Новінет	Етинілестрадіол 20 мкг	Дезогестрел 150 мкг
Жанін	Етинілестрадіол 30 мкг	Дієногест 2000 мкг
Ліндинет 20, Логест	Етинілестрадіол 20 мкг	Гестоден 75 мкг
Марвелон, Регулон	Етинілестрадіол 30 мкг	Дезогестрел 150 мкг
Мікрогінон, Овосепт,	Етинілестрадіол 30 мкг	Левоноргестрел 150 мкг
Фемоден, Ліндинет 30	Етинілестрадіол 30 мкг	Гестоден 75 мкг
Ярина	Етинілестрадіол 30 мкг	Дроспіренон 3000 мкг
Три-Мерсі	7 таб. Етинілестрадіол 35 мкг 7 таб. Етинілестрадіол 30 мкг	Дезогестрел 50 мкг Дезогестрел 100 мкг
Три-Регол, Триквілар	6 таб. Етинілестрадіол 30 мкг 5 таб. Етинілестрадіол 40 мкг	Левоноргестрел 50 мкг Левоноргестрел 75 мкг
Тристин	Етинілестрадіол 30 мкг Етинілестрадіол 40 мкг	Гестоден 50 мкг Гестоден 70 мкг Гестоден 100 мкг

Існують 2 види упаковок таблеток. В одних упаковках по 28 таблеток: 21 активна таблетка, яка містить гормони і 7 таблеток іншого кольору, які не містять гормонів. В упаковках іншого виду - тільки 21 активна таблетка.

Механізми дії КОК, пластиру "Евра" та вагінального кільця "НоваРинг" є подібними.

Механізм дії комбінованих гормональних контрацептивів

- Пригнічують овуляцію.
- Підвищують щільність цервікального слизу і швидкість

перистальтики фаллопієвих труб, що перешкоджає проникненню сперматозоїдів до верхніх відділів репродуктивного тракту жінки.

- Зменшують товщину ендометрію, ускладнюючи імплантацію.

Встановлено, що естрогенний компонент комбінованих гормональних контрацептивів (етинілестрадіол) пригнічує овуляцію. Механізм дії полягає в пригніченні циклічної секреції люліберіну, що приводить до зниження секреції ФСГ, результатом якого є зниження активності виділення гормонів в яєчнику та відсутність дозрівання фолікула. В результаті цієї дії естрогену відсутній і циклічний підйом рівню естрадіолу в плазмі крові. Як наслідок, не відбувається стрімкого підйому рівню ЛГ в середині циклу, що разом з відсутністю зрілих фолікулів і обумовлює ановуляцію. У великих дозах прогестини здатні впливати на гіпоталамо-гіпофізарну систему, пригнічуючи секрецію гонадотропін-релізінг гормону і ЛГ. Невеликі дози похідних 19-нортестостерону запобігають розвитку піку ЛГ, пригнічують дозрівання фолікулів і функцію жовтого тіла в яєчниках.

1 Зниження рівню фолікулостимулюючого гормону, естрогенів та, як наслідок, згущення цервікального слизу, яке перешкоджає потраплянню сперми до матки. В результаті впливу синтетичних прогестинів припиняються циклічні зміни цервікального слизу - останній стає щільнішим і більш резистентним до penetрації сперматозоїдами через зниження рівню сіалової кислоти.

2 Уповільнення транспортування сперми та яйцеклітин вздовж маткових труб. Прогестини гальмують рухливість сперматозоїдів; забезпечують зниження моторики фаллопієвих труб і, тим самим, швидкість просування по них яйцеклітини та сперматозоїдів, пригнічують активність війчастого епітелію маткових труб, що знижує швидкість просування по трубах яйцеклітини та сперматозоїдів.

3 Вплив на ендометрій залежить як від типу, так і від дози прогестину. Встановлено, що найбільшим серед сучасних прогестинів супресивним ефектом

на ендометрій володіє гестоден.

Комбіновані гормональні контрацептиви є:

- високоефективними (ефективність 92% при звичайному використанні);

- практично безпечними;
- зручними у використанні;
- мають додаткові лікувальні та профілактичні ефекти;
- економічно доступні жінкам різних соціальних груп;
- є препаратами вибору для практично здорових жінок

репродуктивного віку.

Гормональні контрацептиви прогестагенового ряду

За хімічною структурою наявні прогестагенові контрацептиви відносяться до:

1 групи - похідні 19-нортестерону (19-НТ), структурно пов'язані з тестостероном; з етиніловим радикалом в СІ 7 - похідні естрану: лінеостренол ("Ексклютон")

2 групи - похідні 17-гідроксипрогестерону, структурно пов'язані з прогестероном: депо-медроксипрогестерону ацетат ("Депо-Провера").

Похідні прогестерону в якості таблетованих форм не застосовують, оскільки при пероральному вживанні прогестерон нейтралізується в шлунку. Тому і було розроблено препарат "Депо-Провера", який вводиться у вигляді ін'єкції.

У вигляді таблеток найчастіше використовують похідні тестостерону, їх розділяють на 2 групи: похідні норетинодрону (норетистерону) і похідні левоноргестрелу. До норетинодронної групи відноситься лінеотривнол.

За методами введення прогестагенові контрацептиви поділяються на;

1. Оральні контрацептиви, що містять лише прогестин (міні-пілі).
2. Ін'єкційні гестагени (Депо-Провера, мегестрон).

3. Підшкірні імплантати (Норплант).

Механізм дії гормональних контрацептивів прогестагенового ряду:

- 1 пригнічують овуляцію
- 2 згущують цервікальний слиз, перешкоджаючи проникненню сперматозоїдів;
- 3 зменшують рух сперматозоїдів у верхньому статевому
- 4 тракті (фаллопієвих трубах);
- 5 впливають на товщину ендометрію, ускладнюючи імплантацію.

Гормональні засоби прогестагенового ряду як контрацептивні засоби

є:

- 6 високоефективними (ефективність 92% для ПТП і 97% для Депо-Провера при звичайному використанні);
- 7 практично безпечними;
- 8 зручними у використанні (1 раз в три місяці для Депо-Провера);
- 9 мають додаткові лікувальні та профілактичні ефекти; і економічно доступними жінкам різних соціальних груп;
- 10 препаратами вибору для жінок віком понад 35 років, які курять; які годують грудьми; яким не рекомендовані КОК.

Механізм дії

- 1 Залежно від того, в який період менструального циклу приймається, НК:
- 2 пригнічує дозрівання фолікула та запобігає овуляції сповільнює рух сперматозоїдів по маткових трубах
- 3 викликає внутрішньоматкові зміни, що запобігають імплантації заплідненої яйцеклітини призводять до лютеолізу

НК як контрацептивні засоби:

- 1 можуть бути використані практично кожною здоровою жінкою репродуктивного віку;

2 ефективність (75-89%) залежить від часу прийому пр[^]. парату після незахищеного статевого акту;

3 повторне застосування НК не є протипоказаним;

4 не впливає на плід у випадку настання вагітності.

Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Побічні ефекти, пов'язані з естрогенними, гестагенними та комбінованими ефектами оральних контрацептивів».

Побічні ефекти, пов'язані з естрогенним компонентом	Побічні ефекти, пов'язані з гестагенним компонентом	Побічні ефекти, пов'язані з обома компонентами
1.	1.	1.
2.	2.	2.
3.	3.	3.
4.	4.	4.
5.	5.	5.
6.	6.	6.

3. Наведіть алгоритм дії жінки при пропуску монофазних таблеток.

Пропущені прийоми монофазних таблеток					
Кількість пропущених табл.	Тижні від початку циклу, коли був пропущений прийом таблеток	Алгоритм дії	Закінчення даної упаковки	Невідкладна контрацепція	Дублюючий метод протягом 7 днів
1	1	Прийміть 2 табл. якомога скоріше	Так	Так	Так
1	2-3				
1	4				

2-4	1				
2-4	2				
2-4	3				
2-4	4				
5	Будь-який				

3. Заповніть таблицю «Надання допомоги у випадку побічних ефектів та інших проблем, що виникають при застосуванні методів хімічної контрацепції».

Побічний ефект/проблема	Рекомендації
Вагінальне подразнення	
Подразнення пеніса та дискомфорт	
Занепокоєння відчуттям печіння в піхві	
Вагінальні пінисті таблетки не розчиняються	

4. Використовуючи знання, які були отримані в процесі великих досліджень (з позиції доказової медицини), заповніть таблицю «Вплив КОКів на ризик виникнення захворювань».

Ризик виникнення	Результати досліджень
Рак ендометрію	
Рак яєчників	
Доброякісні пухлини молочної залози	
Рак прямої кишки	
Лікування акне	
Запалення органів малого тазу	

Остеопороз	
Дисфункціональна маткова кровотеча	
Кісти яєчників	
Дисменорея	

5. Заповніть таблицю «Можлива причина розвитку та терапія побічних ефектів гормональних контрацептивів».

Побічний ефект	Можлива причина розвитку	Лікування
Депресія		
Підвищення маси тіла		
Акне		
Нудота		
Приливи		
Мігрень		
Сухість піхви		
Нагрубання молочних залоз		
Гіпертрихоз		
Стомлюваність		

Література.

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум Паблишинг, 2000. – 541 с.
2. Залиская О.Н. Фармакоэкономика: первые результаты и перспективы внедрения в Украине // Провизор. – 2002. – №24.
3. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2006.- I т. – 2270 с., т. II т. - 2270 с.
4. Кулаков В.И. Руководство по планированию семьи / Под ред. В.Н. Серова. – Русфармамед, 2004. – 298 с.
5. Педиатрическая фармакология : Руководство для врачей / И. В. Маркова, В. И. Калиничева, 495 с. 22 см, 2-е изд., перераб. и доп. Л. Медицина Ленингр. отд-ние 1987.
6. Прилепская В.Н., Назаров Н.М. Новые технологии в контрацепции: гормональные рилизинг-системы // Consilium-medicum. – 2005. – Т.7, №1.
7. Примак А.В. Метаболизм эстрогенов у женщин (общие представления и клиническая практика). Часть 1 // Эстетическая медицина: Научно-практический журнал. – 2006. - №2. – С. 208-214.
8. Про затвердження Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року, затверджено Постановою Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2006 року № 1849.
9. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. – 11-й выпуск /Гл. ред. Г.Л.Вышковский.- М.: РЛС-2004.- 1503 с.
10. Фармацевтична опіка при використанні засобів контрацепції (посібник). Ю.П. Вдовиченко, Г.М. Войтенко, І.М. Білай.
11. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.- 11th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editor, John S.Lazo, Keith L.Parker. – New

York: McGraw-Hill, 2006. – 2021 p.