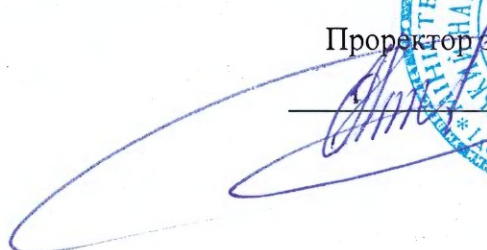


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра Загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи
Едуард БУРЯКІВСЬКИЙ
01 вересня 2025 р.



МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДО САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ
З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 222 «Медицина»

Освітньо-професійна програма: Медицина

Затверджено:

Засіданням кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії
Одеського національного медичного університету
Протокол № 1 від 28 серпня 2025 р.

Завідувач кафедри  Ярослав РОЖКОВСЬКИЙ

Розробники:

1. Рожковський Ярослав Володимирович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри
2. Стречень Сергій Борисович, к.мед.н., доцент кафедри
3. Шемонаєва Катерина Федорівна, к.мед.н., доцент кафедри
4. Богату Світлана Ігорівна, к.мед.н., доцент кафедри
5. Полуденко Ганна Олексіївна, к.мед.н., асистент кафедри

Рецензенти:

1. *Князькова Ірина Іванівна, д.мед.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету*
2. *Беляєва Оксана Іванівна, к.фарм.н., доцент, завідувачка кафедри організації та економіки фармації з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету*

Рекомендовано до друку Предметною цикловою методичною комісією з терапевтичних дисциплін Одеського національного медичного університету
Протокол № 1 від 29 серпня 2025 р.

Тема

Поняття про взаємодію лікарських засобів. Монотерапія. Комбінована дія ліків.

Мета: Розібрати та вивчити основні підходи до фармакотерапії, монофармакотерапії, комбінованої фармакотерапії; опанувати основні принципи комбінованого застосування ліків між собою та комплексного застосування з іншими видами лікування. Вивчити та засвоїти фармакологічні підходи і методологічні способи створення комбінованих ліків. Засвоїти поняття: діюча речовина, комбінований лікарський засіб, взаємодія ЛЗ, синергізм, потенціювання, аддиція, сенситизація, сумація, антагонізм, синергоантагонізм. Вивчити методи та способи оцінки ефективності та безпеки комбінованого застосування ЛЗ.

Основні поняття (перелік питань): діюча речовина, комбінований лікарський засіб, взаємодія ЛЗ, синергізм, потенціювання, аддиція, сенситизація, сумація, антагонізм, синергоантагонізм, сумісність ЛЗ, несумісність ЛЗ, поліпрагмація.

План

1. Теоретичні питання

Взаємодія ліків — це зміна активності або поява побічних ефектів препарату, що виникають при одночасному прийомі з їжею, напоєм, добавкою чи іншим препаратом. Існує багато причин взаємодії ліків. Наприклад, один препарат може змінити фармакокінетику іншого. У інших випадках, може виникати конкуренція за один рецептор або сигнальний шлях. Ризик появи взаємодії препарат-препарат збільшується із кількістю вживаних ліків. Більше третини (36 %) людей похилого віку в США регулярно вживають п'ять і більше ліків або препаратів, а 15 % мають значущий ризи зіткнутися зі взаємодією ліків.

Фармакодинамічні взаємодії

Якщо два препарати застосовуються разом, їх дія може бути **адитивною** (очікуваний результат складання ефектів окремих препаратів), **синергичною** (комбінування препаратів призводить до більшого ефекту, ніж очується при складанні їх окремих ефектів) або **антагоністичною** (поєднання препаратів призводять до меншого ефекту якогось з них, ніж це очікувалося). Іноді виникає плутанина щодо того, синергетичною чи адитивною буде взаємодія, оскільки індивідуальний ефект кожного препарату може відрізнятися від пацієнта до пацієнта. Синергична взаємодія може бути корисною для пацієнтів, але може також збільшити ризик передозування.

І синергія, і антагонізм можуть виникати під час різних фаз взаємодії лікарського засобу з організмом. Наприклад, коли синергія відбувається на рівні клітинного рецептора, це називається агонізмом, а речовини, що беруть участь, називаються агоністами. З іншого боку, у випадку антагонізму речовини, що беруть участь у взаємодії, відомі як зворотні агоністи. Різні реакції рецептора на дію лікарського засобу призвели до низки класифікацій, таких як "частковий агоніст", "конкурентний агоніст" тощо. Ці концепції мають фундаментальне застосування у фармакодинаміці цих взаємодій. Розростання існуючих класифікацій на цьому рівні разом з тим, що точні механізми реакції багатьох лікарських засобів недостатньо зрозумілі, означає, що запропонувати чітку класифікацію цих понять майже неможливо. Імовірно, що багато авторів неправильно застосували певну класифікацію.

Також можливі прямі взаємодії між лікарськими засобами, що можуть виникнути, коли два препарати змішуються перед внутрішньовенною ін'єкцією. Наприклад, змішування тіопенталу з суксаметонієм в тому ж шприці може призвести до зсідання тіопенталу.

Зміна реакції організму на прийом лікарського препарату є важливим фактором фармакодинамічних взаємодій. Ці зміни надзвичайно важко класифікувати, враховуючи велику різноманітність їх способів, а також те, що багато ліків можуть спричинити такі зміни через низку різних впливів. Це широке різноманіття також означає, що у всіх, окрім найбільш очевидних випадків, важливо дослідити та зрозуміти ці механізми. Існує обґрунтоване припущення, що існує більше невідомих взаємодій, ніж відомих.

Фармакодинамічні взаємодії можуть відбуватися у:

1. **Рецепторах:** Взаємодії з рецепторами найбільш легко визначаються, але вони також є найбільш поширеними. З фармакодинамічної точки зору два препарати можуть вважатися:

1. **Гомодинамічними**, якщо вони діють на один рецептор. Вони, у свою чергу, можуть бути:

1. Чисті агоністи, якщо вони зв'язуються з основним локусом рецептора, маючи дію аналогічну основному препарату.
 2. Часткові агоністи, якщо вони зв'язуються з одним із вторинних сайтів рецептора і мають такий же ефект, що і основний препарат, але з меншою інтенсивністю.
 3. Антагоністи, якщо вони зв'язуються безпосередньо з основним локусом рецептора, але їх дія протилежна дії основного препарату. До них належать:

1. Конкурентні антагоністи, якщо вони конкурують з основним препаратом, який зв'язується з рецептором. Кількість антагоніста або основного препарату, що зв'язується з рецептором, буде залежати від концентрації кожного з них у плазмі.
 2. Неконкурентні антагоністи, коли антагоніст незворотно зв'язується з рецептором і не вивільняється, поки рецептор не насичується. В принципі кількість антагоніста і агоніста, що зв'язується з рецептором, буде залежати від їх концентрації. Однак присутність антагоніста призведе до вивільнення основного препарату з рецептора незалежно від концентрації основного препарату, тому всі рецептори з часом стануть зайняті антагоністом.

2. **Гетеродинамічними** конкуренти, якщо вони діють на різні рецептори.

2. **Механізми трансдукції сигналу:** це молекулярні процеси, які починаються після взаємодії препарату з рецептором. Наприклад, відомо, що гіпоглікемія (низький рівень глюкози в крові) в організмі спричиняє вивільнення катехоламінів, які запускають механізми компенсації, тим самим підвищуючи рівень глюкози в крові. Вивільнення катехоламінів також викликає низку симптомів, що дозволяє організму розпізнати, що відбувається, і які діють як стимулятор профілактичної дії (вживання в їжу цукрів). Якщо пацієнт приймає такий препарат, як інсулін, який знижує глікемію, а також приймає інший препарат, наприклад певні бета-блокатори при захворюваннях серця, то бета-блокатори будуть блокувати

адреналінові рецептори. Це заблокує реакцію, опосередковану катехоламінами, у випадку гіпоглікемії. Тому в організмі не спрацюють коригуючі механізми, і внаслідок прийому обох препаратів одночасно, виникне підвищений ризик серйозної побічної реакції.

3. Антагонічних фізіологічних системах: Уявіть собі препарат А, який діє на певний орган. Його ефект посилюється зі збільшенням концентрації фізіологічної речовини S в організмі. Тепер уявіть собі препарат В, який діє на інший орган, і який збільшує кількість речовини S. Якщо обидва препарати приймаються одночасно, ймовірно, що препарат А може викликати побічний ефект, оскільки його дія буде опосередковано посилена дією препарату В. Фактичний приклад такої взаємодії знайдений при одночасному застосуванні дигоксину та фуросеміду. Перший діє на серцеві волокна, і його вплив посилюється, якщо в плазмі крові низький рівень калію (K^+). Фуросемід - сечогінний засіб, який знижує артеріальний тиск, але сприяє втраті K^+ . Прийом фуросеміду може призвести до гіпокаліємії (низького рівню калію в крові), що може посилити токсичність дигоксину.

Фармакокінетичні взаємодії

Зміни ефекту лікарського засобу обумовлюється різницею в абсорбції, транспортуванні, розподілі, метаболізмі або екскреції одного або обох препаратів порівняно з очікуваною поведінкою кожного препарату при окремому застосуванні. Ці зміни в основному відбиваються на концентрації лікарських засобів. У цьому розумінні два препарати можуть бути **гомоергічними**, якщо вони мають однакову дію на організм, і **гетероергічними**, якщо їх вплив різний.

Абсорбційні взаємодії

Зміни моторики

Деякі препарати, такі як прокінетичні засоби, збільшують швидкість, з якою речовина проходить через кишечник. Якщо препарат перебуває в зоні всмоктування травного тракту менше часу, його концентрація в крові знизиться. Навпаки буде з препаратами, що знижують моторику кишечника.

- рН: ліки можуть існувати в іонізованій або неіонізованій формі, залежно від їх рКа (рН, при якому препарат досягає рівноваги між його іонізованою та неіонізованою формою). Неіонізовані форми лікарських засобів зазвичай легше засвоюються, оскільки вони не відштовхуються ліпідним шаром клітини, більшість з них може бути поглинена пасивною дифузією, якщо тільки вони не занадто великі за розміром або не занадто поляризовані (як глюкоза чи ванкоміцин). У цьому випадку вони можуть мати або не мати специфічних і неспецифічних транспортерів, розподілених по всій внутрішній поверхні кишечника, які переносять ліки всередині організму. Очевидно, що збільшення абсорбції лікарського засобу підвищить його біодоступність, тому зміна балансу препарату між іонізованими та неіонізованою формою, може бути корисною або ні для певних препаратів.

Деякі препарати потребують кислотного середовища шлунка для всмоктування. Іншим потрібен лужний рН кишечника. Будь-яка модифікація рН може змінити всмоктування. У випадку з антацидами підвищення рН може гальмувати всмоктування інших лікарських препаратів, таких як залцитабін (абсорбція може зменшитись на 25 %), типранавір (на 25 %) та ампренавір (до 35 %). Однак це відбувається рідше, ніж випадки, коли підвищення рН викликає збільшення абсорбції. Наприклад, коли циметидин приймають разом з диданозином. У цьому випадку, як правило,

достатньо проміжку 2-4 години між прийомом двох препаратів, щоб уникнути їх взаємодії.

- Розчинність ліків: всмоктування деяких лікарських засобів може бути різко знижене, якщо їх приймати разом з їжею з високим вмістом жиру. Це стосується пероральних антикоагулянтів та авокадо.
- Утворення невсмоктуваних комплексів:
 - Хелатування: наявність дво- або тривалентних катіонів може спричинити хелатування певних препаратів, що ускладнює їх засвоєння. Така взаємодія часто виникає між такими препаратами, як тетрациклін або фторхінолони та молочні продукти (через наявність кальцію).
 - Зв'язування з білками. Деякі препарати, такі як сукральфат, зв'язуються з білками, особливо якщо вони мають високу біодоступність. З цієї причини його прийом протипоказаний при ентеральному годуванні.
 - Нарешті, ще одна взаємодія полягає в тому, що препарат утримується в просвіті кишечника, утворюючи великі комплекси, що перешкоджають його всмоктуванню. Це може статися з холестираміном, якщо він пов'язаний із сульфаметоксазолом, тироксином, варфарином або дигоксином.
- Дія на Р-глікопротеїн ентероцитів: це, мабуть, є одним із механізмів впливу грейпфрутового соку на підвищення біодоступності деяких лікарських засобів, незалежно від його відомої інгібіторної активності на печінковий метаболізм ліків.^[11]

Транспортно-розподільна взаємодія

Основним механізмом цієї взаємодії є конкуренція за транспортні білки плазми. У цих випадках препарат, який надходить першим, зв'язується з білком плазми, залишаючи інший препарат розчиненим у плазмі, що змінює його концентрацію. Організм має механізми протидії цим ситуаціям (наприклад, збільшенням плазматичного кліренсу), а це означає, що вони зазвичай не мають клінічного значення. Однак ці ситуації слід враховувати, якщо є інші пов'язані з цим проблеми, наприклад, коли уражений механізм екскреції.

Метаболічні взаємодії

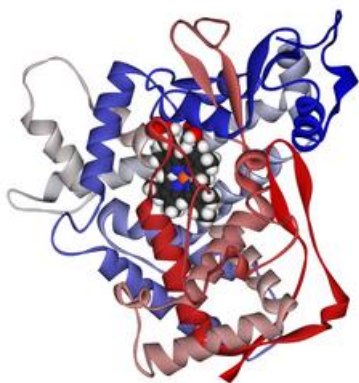


Схема цитохрому Р450 ізоензиму 2С9 з гемовою групою в центрі ферменту.

Багато з взаємодій ліків пояснюються змінами в обміні речовин. Крім того, ферменти, що метаболізують ліки, як правило, активуються за рахунок залучення ядерних рецепторів. Значущою системою, яка бере участь у метаболічних взаємодіях ліків, є ферментна система, що включає цитохром Р450 оксидази.

CYP450

Цитохром P450 - це дуже велике сімейство гемопротеїнів (гемопротеїнів), які характеризуються своєю ферментативною активністю та своєю роллю в метаболізмі великої кількості лікарських препаратів. З різних типів цього білка, найбільш цікавими щодо взаємодії ліків є 1, 2 та 3, а найважливішими ферментами є CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 та CYP3A4. Більшість цих ферментів також беруть участь у метаболізмі ендогенних речовин, таких як стероїди або статеві гормони, що також важливо, якщо ці речовини беруть участь у метаболізмі препаратів. В результаті цих взаємодій функція ферментів може бути або посилена (індукція ферменту), або пригнічена (інгібування ферменту).

Інгібування ферментів

Якщо препарат А метаболізується ферментом цитохрому P450, а препарат В пригнічує або знижує активність цього ферменту, то концентрація препарату А в плазмі довше буде високою, оскільки його інактивація уповільнюється. Гальмування ферменту призведе до посилення ефекту препарату. Це може викликати широкий спектр побічних реакцій. Можлива поява парадоксальної ситуації, коли інгібування ферменту спричиняє зменшення ефекту препарату: якщо метаболізм препарату А призводить до появи продукту A₂, який фактично і є його активною формою. Якщо метаболізм препарату А гальмується препаратом В, то концентрація A₂, яка присутня в крові, зменшиться, як і його фармакологічний ефект.

Індукція ферментів

Якщо препарат А метаболізується ферментом цитохрому P450, а препарат В індукує або підвищує активність цього ферменту, то концентрація препарату А в плазмі крові швидко знизиться, оскільки його інактивація відбуватиметься швидше. В результаті індукція ферменту спричинить зменшення ефекту препарату А. Як і в попередньому випадку, може скластися парадоксальна ситуація, коли ефект препарату А зумовлений дією його активного метаболіту. У цьому випадку збільшення концентрації активного метаболіту A₂ (за попереднім прикладом) призводить до посилення ефекту препарату. Часто може траплятися, що пацієнт приймає 1) два індуктори, 2) індуктор та інгібітор або 3) два інгібітори, що значно ускладнює контроль за уникненням можливих побічних реакцій. Приклади цього показані в таблиці щодо ферменту CYP1A2, який є найпоширенішим у печінці людини. Вказані субстрати (препарати, які метаболізуються цим ферментом) та модифікатори його активності:

Препарати, модифікатори активності CYP1A2

Субстрати	Інгібітори	Індуктори
• Кофеїн • Теофілін • Фенацетин • Кломіпрамін • Клозапін • Тіоридазин	• Омепразол • Нікотин • Циметидин • Ципрофлоксацин	• Фенобарбітал • Флувоксамін • Венлафаксин • Тіклопідин

Фермент CYP3A4 використовує як субстрат найбільшу кількість препаратів. Метаболізм і активність понад 100 препаратів залежить від його дії. Багато інших препаратів діють на цей фермент як його індуктори або інгібітори.

Деякі харчові речовини також діють як індуктори або інгібітори ферментативної активності. У наступній таблиці показано найпоширеніші:

Харчі та їх вплив на метаболізм ліків

Харч	Механізм	Ліки-мішені
- Авокадо - Капустяні (брюсельська, броколі, білоголова)	Індукція ферменту	Аценокумарол, варфарин
Грейпфрутовий сік	Інгібування ферменту	- Блокатори кальцієвих каналів: ніфедипін, фелодипін, німодипін, амлодипін - Циклоспорин, такролімус - Терфенадин, астемізол - Цизаприд, пімозид - Карбамазепін, саквінавір, мідазолам, алпразолам, тріазолам
Соя	Інгібування ферменту	Клозапін, галоперидол, оланзапін, кофеїн, НСПЗП, фенітоїн, зафірлукаст, варфарин
Часник	Збільшення антитромбоцитарної активності	- Антикоагулянти - НСПЗП, ацетилсаліцилова кислота
Женьшень	Не визначено	Варфарин, гепарин, ацетилсаліцилова кислота та НСПЗП
Гінкго білоба	Сильний інгібітор фактору агрегації тромбоцитів	Варфарин, ацетилсаліцилова кислота та НСПЗП
Звіробій	Індукція ферменту CYP450	Варфарин, дігосин, теофілін, циклоспорин, фенітоїн та антиретровірусні препарати
Ефедра	Агоніст рецепторів	Інгібітори MAO, стимулятори ЦНС, алкалоїди ерготаміну та ксантини
Перець п'яний	Невідомо	Леводопа
Імбир	Інгібує тромбосансинтазу (in vitro)	Антикоагулянти
Ромашка	Невідомо	Бензодіазепіни, барбітурати, опіоїди
Глід	Невідомо	Бета-адренергічні антагоністи, цизаприд, дігосин, хінідин
Сік грейпфрута може діяти як інгібітор ферментів.		

Будь-яке вивчення фармакологічних взаємодій між певними лікарськими засобами повинно також охоплювати ймовірні взаємодії деяких лікарських рослин. Ефекти, спричинені лікарськими рослинами, слід розглядати так само, як і лікарські засоби, оскільки їх взаємодія з організмом призводить до фармакологічної відповіді. Інші препарати можуть модифікувати цю реакцію, також рослини можуть спричинити зміни в активності інших діючих речовин.

Наразі існує мало даних про взаємодію із лікарськими рослинами з наступних причин:

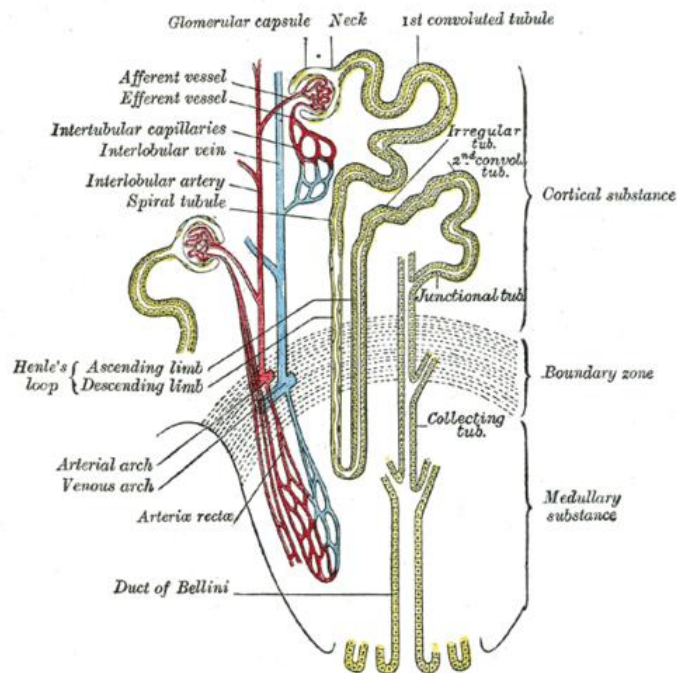
Звіробій може діяти як індуктор ферментів.

1. Помилкове відчуття безпеки щодо лікарських рослин. Взаємодія лікарської рослини та лікарського засобу зазвичай не помічається через віру в "безпеку" лікарських рослин.
2. Змінність складу, як якісного, так і кількісного. Склад лікарського засобу на рослинній основі часто дуже коливається через низку факторів, таких як сезонні відмінності в концентраціях, тип ґрунту, кліматичні зміни або існування різних сортів або хімічних домішок в межах одного виду рослин, які мають непостійний склад діючої речовини. Інколи взаємодія може бути пов'язана лише з одним діючим інгредієнтом, але він може бути відсутнім у деяких хімічних комбінаціях або може бути присутнім у низьких концентраціях, що не спричиняє взаємодії. Можуть траплятися навіть зустрічні взаємодії. Наприклад, сорт женьшеню *Rapax* збільшує протромбіновий час, тоді як сорт *Rapax quinquefolius* зменшує його.
3. Відсутність досвіду застосування лікарських рослин у групах ризику, таких як пацієнти стаціонарів; пацієнти, які приймають декілька препаратів одночасно. Вони, як правило, частіше мають взаємодію ліків.
4. Обмежене споживання лікарських рослин спричинило відсутність інтересу до цієї галузі.

Зазвичай вони включаються до категорії їжі, оскільки їх зазвичай приймають як чай або харчову добавку. Однак лікарські рослини все частіше призначають у формах, що радше асоціюються із звичайними ліками: таблетками, капсулами тощо.

Екскреційні взаємодії

Ниркова екскреція



Нефрон нирки людини.

Через нирки виводиться тільки вільна фракція препарату, що розчиняється в плазмі крові. Тому препарати, які щільно зв'язуються з білками, недоступні для ниркової екскреції, доки вони не метаболізуються, і можуть бути виведені як метаболіти.^[15] Кліренс креатиніну використовується як показник функції нирок, але він корисний лише у випадках, коли препарат виводиться з сечею у незміненому вигляді. Екскреція ліків з нефрону характеризується тими ж фазами, що й для будь-якої іншої органічної розчиненої речовини: пасивна фільтрація, реабсорбція та активна секреція. На останній фазі секреція лікарських засобів є активним процесом, який залежить від насиченості транспортованою молекулою та конкуренції між субстратами за транспортер. Тому це ключове місце, де може відбуватися взаємодія між препаратами. Фільтрація залежить від низки факторів, включаючи рН сечі. Було показано, що препарати, що діють як слабкі основи, виводяться краще, оскільки рН сечі стає більш кислим. Для слабких кислот все навпаки. Цей механізм має велике значення при лікуванні інтоксикацій (коли роблять сечу більш кислою або більш лужною), і для розуміння взаємодії деяких лікарських засобів, рослинного походження тощо.

Екскреція жовчі

Жовчовиділення відрізняється від ниркової екскреції, оскільки завжди має місце витрата енергії на активний транспорт у епітелії жовчної протоки проти градієнта концентрації. Ця транспортна система також може бути перенасиченою, якщо плазмові концентрації препарату високі. Переважно виділення лікарських препаратів із жовчю відбувається коли їх молекулярна маса перевищує 300, і вони містять як полярні, так і ліпофільні групи. Глюкуронізація (поєднання з глюкуроною кислотою) препарату в печінці також полегшує екскрецію з жовчю. Речовини з подібними фізико-хімічними властивостями можуть блокувати рецептор, що важливо при оцінці їх взаємодії. Препарат, який виводиться жовчними протоками, іноді може реабсорбуватися кишечником (по ентеропечінковому колу), що також може призвести до взаємодії з іншими препаратами.

Взаємодії рослини-ліки

Рослинно-лікарські взаємодії - це взаємодії, які відбуваються між лікарськими засобами рослинного походження та синтетичними препаратами. Ці типи взаємодій можуть бути більш поширеними, ніж взаємодія синтетичних ліків, оскільки лікарські засоби рослинного походження часто містять кілька фармакологічно активних інгредієнтів, тоді як синтетичні лікарські засоби містять, як правило, лише один. Деякі з таких взаємодій є клінічно значущими хоча більшість лікарських засобів рослинного походження не пов'язані з лікарськими взаємодіями, що спричиняють серйозні побічні ефекти. Більшість побічних ефектів взаємодій рослини-ліки мають середній ступінь тяжкості. Найчастіше з рослинними препаратами взаємодіють варфарин, інсулін, аспірин, дигоксин та тиклопідин, завдяки вузькому терапевтичному індексу. Рослинні препарати, що найчастіше беруть участь у таких взаємодіях, - це препарати, що містять звіробій, магній, кальцій, залізо або гінкго.

Приклади

- Звіробій впливає на виведення численних препаратів, включаючи циклоспорин, селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну, дигоксин, індінавір та фенпрокумон. Він також може взаємодіяти з протираковими препаратами іринотеканом та іматинібом.
- Сальвія може посилювати антикоагуляцію та кровотечу серед людей, які приймають варфарин.
- Встановлено, що часник знижує концентрацію саквінавіру в плазмі крові і може спричинити гіпоглікемію при прийомі з хлорпропамідом.
- Гінкго білоба може викликати кровотечу при поєднанні з варфарином або аспірином.
- Повідомлялося, що одночасне вживання ефедри та кофеїну в рідкісних випадках призводить до летальних випадків.

Механізми

Механізми, що лежать в основі більшості взаємодій рослинних та синтетичних препаратів, до кінця не вивчені. Взаємодія між лікарськими засобами рослинного походження та протираковими препаратами зазвичай залучає ферменти системи цитохром Р450. Наприклад, показано, що звіробій індукує СYP3A4 та Р-глікопротеїни *in vitro* та *in vivo*.

Основні фактори

Можливо використання позитивних взаємодій препаратів. Однак негативні взаємодії, як правило, викликають більший інтерес через їх патологічне значення, а також тому, що вони часто несподівані та можуть навіть не діагностуватися. Дослідження умов, що сприяють появі взаємодій, дає можливість запобігти їх появі або, принаймні, вчасно діагностувати. До факторів або умов, що зумовлюють появу взаємодій, належать:

- Старий вік: фактори, пов'язані з тим, як зміна фізіології людини з віком може впливати на взаємодію ліків. Наприклад, метаболізм печінки, функціонування нирок, нервова передача або функціонування кісткового мозку з віком зменшуються. Крім того, в літньому віці спостерігається зниження сенсорних функцій, що збільшує шанси помилок при прийомі ліків. Поліпрагмазія: використання одним пацієнтом декількох препаратів для лікування однієї або декількох недуг. Чим більше препаратів приймає пацієнт, тим більше шансів на те, що деякі з них будуть взаємодіяти.
- Генетичні фактори: гени кодують синтез ферментів, які метаболізують ліки. У деяких рас є генотипічні варіації, які можуть знизити або збільшити активність цих

ферментів. Наслідком цього в деяких випадках буде більша схильність до взаємодій ліків, а отже, більша схильність до виникнення несприятливих наслідків. Це спостерігається у варіаціях генотипів ізоферментів цитохрому P450.

- Печінкові або ниркові захворювання: концентрація препаратів у крові, які метаболізуються в печінці та/або виводяться нирками, може бути змінена, якщо жоден із цих органів не працює належним чином. У цьому випадку зазвичай спостерігається підвищення концентрації препарату в крові.
- Серйозні захворювання, які можуть погіршитися при зменшенні дози препарату.
- Фактори, що залежать від ліків:
 - вузький терапевтичний індекс: там, де різниця між ефективною дозою та токсичною дозою невелика, наприклад: дигоксин
 - крута крива доза-ефект: невеликі зміни дози препарату призводять до великих змін його плазматичної концентрації
 - перевантажений печінковий метаболізм: крім ефектів дози, сильно знижується здатність до метаболізму препарату

2. Питання для самоконтролю (перелік питань)

1. Надайте визначення поняттю – Взаємодія лікарських засобів.
2. Дайте визначення поняттям: ліки-об'єкт, ліки-фактор.
3. Фармацевтична взаємодія: механізми, приклади.
4. Фармакокінетична взаємодія: визначення, приклади.
5. Фармакодинамічна взаємодія: визначення, приклади.
6. Фактори, що впливають на лікарські взаємодії.
7. Наявність супутньої патології – фактор ризику розвитку негативної взаємодії.
8. Поліпрагмація: визначення, приклади.

3. Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Заповніть таблицю «Види лікарських взаємодій»

Вид взаємодії	Визначення
Фармакокінетична взаємодія	
Фармакодинамічна взаємодія	
Фармацевтична взаємодія	

2. Заповніть таблицю «Механізм і приклади можливої взаємодії ліків»

Види взаємодії	Механізм розвитку	Приклади
Фармакокінетична:		
- всмоктування		
- розподіл		
- зв'язування з білками крові і тканинами		
- біотрансформація		
- виведення із сечею і жовчею		
Фармакодинамічна:		
- конкуренція за рецептори		

- зміна кінетики препарату в місці дії
- вплив на медіатори
- зміна чутливості

3. Заповніть таблицю «Синергізм та антагонізм між антибіотиками»

Назва антибіотиків	Результат взаємодії	Механізм
Ампіцилін+гентаміцин		
Ампіцилін+ванкоміцин		
Ампіцилін+левоміцетин		
Ампіцилін+кларитроміцин		
Ампіцилін+рифампіцин		
Ампіцилін+тетрациклін		
Ампіцилін+фторхінолони		
Ампіцилін+цефтріаксон		

Рішення ситуаційних задач

1. У хворого дрібновузловий цироз печінки. Протягом останніх 2-х місяців, з'явилася задишка, набряки на нижніх кінцівках, асцит. Хворий приймав гепатопротектори і глюкокортикоїди.

Яку комбінацію діуретиків найбільш доцільно додати до лікування, яке проводиться, виходячи з патогенезу набрякового синдрому?

2. У хворої з діагнозом: Ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруги II ФК, хронічна серцева недостатність II Б ст., в комбінованій терапії бу призначений торасемід.

Проведіть оцінку ефективності та безпеки призначеного препарату, обґрунтуйте доцільність його призначення в комбінації з іншими препаратами.

3. У комплексному лікуванні гіпертонічної хвороби хворому був призначений сечогінний препарат. Через кілька днів АТ знизився, проте виникли слабкість, судоми, гіпокаліємія.

Який препарат слід було призначити для профілактики гіпокаліємії? Подальша тактика ведення хворого.

4. У хворого гостра серцево-легенева недостатність, що супроводжується набряком легенів.

Який препарат з групи діуретиків необхідно призначити в комбінації з іншими ЛЗ? Обґрунтуйте призначення.

5. Хворий з серцевою недостатністю II стадії регулярно приймає фуросемід по 40 мг натщесерце тричі на тиждень. У нього виникла гостра бронхопневмонія, у зв'язку, з чим лікар призначив комбіновану фармакотерапію. Через 3 дні пацієнт почав втрачати слух.

Які лікарські засоби при взаємодії з фуросемідом викликають глухоту, з якої причини?

Тестові завдання для самоконтролю

- Конкуренція за рецептор є прикладом:
А. Фармакокінетичної взаємодії

- В. Фармакодинамічної взаємодії
С. Фармацевтичної взаємодії
2. Витіснення із зв'язку з білками плазми одного ЛЗ іншими є прикладом:
А. Фармацевтичної взаємодії
В. Фармакодинамічної взаємодії
С. Фізіологічної взаємодії
D. Фармакокінетичної взаємодії
 3. При тривалому застосуванні трициклічних антидепресантів можливе виникнення:
А. Кумуляції
В. Звикання
С. Синергізму
D. Антагонізму
Е. Алергії
 4. Фармакокінетична взаємодія може бути результатом:
А. Зміни хімічних реакцій
В. Зміни фізичних реакцій
С Збільшення глюкози в плазмі
D. Зменшення білка в плазмі
Е. Зміни чутливості рецепторів
 5. Якщо при сумісному застосуванні двох ЛЗ сума їх ефектів перевищує кількісний ефект кожного, це визначається:
А. Потенціювання
В. Антагонізм
С. Аддиція
D. Сумація
Е. Сенситизація

Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблучанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
2. Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
3. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
4. Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
5. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

1. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
2. Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.

3. Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
2. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
3. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
4. Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
5. Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
6. Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
7. Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
8. Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Фармацевтична взаємодія: поняття, види.

Мета: Розібрати та вивчити визначення, основні параметри фармацевтичної взаємодії, фізико-хімічні закономірності, які протікають в ліках і організмі та визначають результат цієї взаємодії; опанувати основні фізико-хімічні принципи та процеси, які лежать на засаді створення комбінованих ЛЗ. Вивчити та засвоїти фармакологічні підходи і методологічні способи створення комбінованих ліків. Засвоїти поняття: фармацевтична взаємодія, фізико-хімічні взаємодії; інфузійна система, інфузійний розчин, взаємодія в ін'єкційних розчинах, лікарський засіб, розчинник, біофармацевтична взаємодія.

Основні поняття (перелік питань): фармацевтична взаємодія, фізико-хімічні взаємодії; інфузійна система, інфузійний розчин, взаємодія в ін'єкційних розчинах, лікарський засіб, розчинник, біофармацевтична взаємодія.

План

1. Теоретичні питання

Фармацевтична взаємодія лікарських речовин можлива ще до їх введення в організм або безпосередньо в місці їх введення. Фармацевтична взаємодія зазвичай відбувається поза організмом при виробництві препаратів, у клінічній практиці при змішуванні препаратів в одному шприці або інфузійній системі.

Зазвичай фармацевтична взаємодія — результат фізико-хімічних реакцій лікарських речовин (наприклад кислот і лугів). При цьому можуть утворюватися нерозчинні сполуки, змінюватися кольори, запах, фармацевтичні властивості лікарських речовин. Як правило, цей вид взаємодії виникає при складанні нераціональних прописів лікарських засобів. Наприклад, у лужному середовищі частково розпадаються серцеві глікозиди, що призводить до втрати їх активності.

Кислі розчини не можуть використовуватися як основи для лікарських речовин, що є слабкими кислотами, оскільки можливе випадання лікарських речовин в осад; в таких

розчинах нестабільні гепарини, амінофілін тощо. 0,9% розчин натрію хлориду, що має нейтральне значення рН, придатний для розчинення більшості ліків. Норефінефрин нестабільний при нейтральних значеннях рН, проте добре зберігається в кислому середовищі. Барбітурати, фенітоїн, фенотіазини, фуросемід і вітаміни групи В не рекомендується змішувати з розчинами інших лікарських засобів.

У таблиці наведені приклади фармацевтичної несумісності деяких лікарських засобів у розчинах.

Таблиця

Фармацевтична несумісність деяких лікарських засобів в інфузійних розчинах

Лікарський засіб	Взаємодіючі лікарські засоби	Наслідки взаємодії
Фенітоїн	Інфузійний розчин	Випадання осаду
Інсулін	Протамін	Зниження активності інсуліну
Гепарин	Гідрокортизон	Інактивація гепарину
	Симпатоміметичні аміни	Утворення осаду
	Тетрацикліни	Утворення осаду
	Аміноглікозиди	Утворення осаду
Прокаїнамід	Фуросемід	Утворення осаду
Тіамін	Фуросемід	Утворення осаду
Амінофілін	Бендазол	Утворення поганорозчинних сполук

Прикладом фізичної взаємодії є утворення так званих евтектичних сумішей лікарських речовин. Вони утворюються при змішуванні лікарських засобів, що мають високі криоскопічні константи, з лікарськими речовинами з низькою температурою плавлення. В результаті їх взаємодії утворюється непридатна для вживання волога маса. Цю властивість необхідно враховувати при виписуванні порошків аскорбінової кислоти, ментолу, камфори бромистої, феназону. Евтективними вважають поєднання кофеїну з бензоатом натрію.

Результат фізичної взаємодії не завжди негативний. Так, цей тип взаємодії використовують за необхідності адсорбції (зв'язування молекул лікарських засобів, токсичних речовин або солей важких металів та ін.). Ентеросорбенти діють при цьому в ШКТ, перешкоджаючи всмоктуванню зазначених сполук. Хімічну взаємодію також використовують із терапевтичною метою, наприклад реакції нейтралізації кислот. Проте така взаємодія може призвести до розвитку побічних реакцій.

Фармацевтична взаємодія можлива і на рівні всмоктування лікарських речовин в ШКТ. Наприклад, сорбенти, прийняті одночасно з іншими лікарськими засобами, знижують їх абсорбцію і біодоступність. Іони кальцію, зв'язуючись із тетрациклінами, перешкоджають всмоктуванню останніх. Іонообмінні смоли (наприклад колестирамін) взаємодіють із рядом препаратів (дигоксин, антикоагулянти непрямой дії тощо), які стають нерозчинними і виводяться через кишечник. Так, пригнічення всмоктування препаратів гормонів щитовидної залози під впливом колестираміну може призводити до розвитку гіпотиреозу у пацієнтів, які одержують замісну гормональну терапію.

2. Питання для самоконтролю (перелік питань)

1. Дайте визначення фармацевтичній взаємодії ЛЗ.
2. Фізико-хімічні взаємодії: визначення, приклади.
3. Хімічна несумісність: визначення, приклади.
4. Взаємодія ЛЗ в ін'єкційному розчині: визначення, приклади.
5. Взаємодії, які виникають між лікарською речовиною і розчинником в ін'єкційному розчині: приклади.
6. Біофармація: визначення. Біофармацевтичні взаємодії.

7. Позитивні та негативні наслідки фармацевтичної взаємодії.

3.Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Заповніть таблицю «Види лікарських взаємодій»

Вид взаємодії	Визначення
Фармакокінетична взаємодія	
Фармакодинамічна взаємодія	
Фармацевтична взаємодія	

2.Заповніть таблицю «Взаємодія ліків в інфузійних розчинах»

Взаємодіючі лікарські речовини	Наслідки взаємодії
Гепарин	Аміноглікозиди
Папаверина гідрохлорид	Амінофілін
Пеніциліни	Гентаміцин, тетрацикліни
Карбеніцилін	Гентаміцин, канаміцин
Тетрацикліни	Гідрокортизон, солі кальцію, сульфаніламід
Ціанокобаламін	Аскорбінова кислота, нікотинова кислота, фолієва кислота, піридоксин, тіамін, рибофлавін
Амінофілін	Бендазол

3.Заповніть таблицю «Взаємодія антибіотиків в розчинах для ін'єкцій»

Назва антибіотика	Несумісні комбінації антибіотиків в одному розчині
Аміноглікозиди	
Хлорамфенікол	
Лінкоміцин	
Пеніциліни	
Тетрацикліни	
Цефалоспорины	

4.Заповніть таблицю «Взаємодія вітамінних препаратів при одночасному ін'єкційному введенні»

Взаємодіючі препарати	Результат взаємодії
Аскорбінова кислота	Нікотинова кислота Піридоксина гідрохлорид Тіаміна бромід Ціанокобаламін
Нікотинова кислота	Аскорбінова кислота Піридоксина гідрохлорид Тіаміна бромід
Піридоксина гідрохлорид	Аскорбінова кислота Нікотинова кислота Тіаміна бромід
Рібофлавін	Тіаміна бромід Ціанокобаламін
Тіаміна бромід	Аскорбінова кислота

	Нікотинова кислота
	Піридоксина гідрохлорид
	Рибофлавін
Цианокобаламін	Аскорбінова кислота
	Нікотинова кислота
	Піридоксина гідрохлорид

Тестові завдання для самоконтролю

1. Пацієнтка Р., 26 років, страждає на гастроєзофагальну рефлюксну хворобу, самостійно протягом 1 міс приймає альмагель (алюмінію гідроксид та магнію гідроксид). Тиждень тому у неї діагностовано гострий бронхіт. В аналізі крові виявлено лейкоцитоз. З урахуванням чутливості до антибактеріальних лікарських засобів лікарем призначено доксициклін. Впродовж 5-ти днів стан пацієнтки суттєво не покращився: відмічаються підйоми температура тіла до фебрильних цифр, кашель залишається не продуктивним. Неефективність антибактеріального засобу у даному випадку обумовлена взаємодією лікарських засобів. Вкажіть вид взаємодії.

- A. Фармакодинамічна
- B. Фармакокінетична на етапі біотрансформації
- C. Фармакокінетична на етапі виділення
- D. Фармакокінетична на етапі всмоктування
- E. Фармакокінетична на етапі розподілу

2. Пацієнту Л., 62 роки, з метою корекції гіперхолестеринемії лікар призначив аторвастатин. Чоловік спитав у провізора, чи всі харчові продукти можна вживати. Провізор вказав на необхідність виключення із раціону:

- A. Грейпфрутового соку
- B. Картоплі
- C. Молока
- D. Томатного соку
- E. Червоної риби

3. Пацієнт К., 58 років, лікується з приводу гіпертонічної хвороби та виразкової хвороби шлунку. Він звернувся у аптеку для придбання препарату звіробою (Nuregis herba). Провізор повідомив, що лікарські засоби звіробою є потужними індукторами ферментів метаболізму і їх вживання разом із іншими лікарськими засобами може призвести до:

- A. Зниження ефективності інших лікарських засобів
- B. Зниження безпечності інших лікарських засобів
- C. Підвищення ефективності інших лікарських засобів
- D. Посилення токсичності інших лікарських засобів
- E. Посилення токсичності звіробою

4. Пацієнт О., 24 роки, хворіє на гострий середній отит, також у нього відмічається діарея. Лікар-інтерн призначив амоксицилін та активоване вугілля. Провізор пояснив пацієнту, що прийом активованого вугілля із препаратом системної дії призводить до зміни такого параметру фармакокінетики як:

- A. Об'єм розподілу
- B. Період напіввиведення
- C. Зв'язок із білками плазми крові
- D. Біодоступність

Е. Час настання рівноважної концентрації у крові

5. Чоловік, 68 років, із травматичним ушкодженням ліктьового суглобу звернувся в аптеку, щоб придбати ацетилсаліцилову кислоту. Провізор встановила, що пацієнт хворіє на цукровий діабет 2 типу, регулярно вживає глібенкламід. Провізор пояснила, що спільний прийом вказаних лікарських засобів небезпечний внаслідок:

- А. Витіснення глібенкламіду від зв'язку із білком
- В. Посилення всмоктування глібенкламіду
- С. Пригнічення всмоктування глібенкламіду
- Д. Прискорення елімінації глібенкламіду
- Е. Уповільнення елімінації глібенкламіду

6. Мати 1-місячної дитини, хворої на інфекцію сечових шляхів, звернулась у аптеку для придбання ко-тримоксазолу. Провізор пояснила, що застосування лікарського засобу дітям у віці до 6 тижнів протипоказано. Сульфаніламідні препарати дітям раннього віку треба вживати із обережністю внаслідок зниження у них активності процесів:

- А. Ацетилювання
- В. Глюкуронування
- С. Гліцинової кон'югації
- Д. Сульфатування
- Е. Кон'югації із глутатіоном

7. Жінка, 50 років, хворіє на гострий бронхіт, звернулась в аптеку для придбання ко-тримоксазолу. Провізор встановила, що пацієнтка регулярно вживає варфарин. Спільний прийом даних лікарських засобів небезпечний внаслідок взаємодії. Вкажіть вид взаємодії у даному випадку.

- А. Фармакодинамічний синергізм.
- В. Фармакодинамічний антагонізм.
- С. Фармакокінетична на етапі всмоктування.
- Д. Фармакокінетична на етапі розподілу.
- Е. Фармакокінетична на етапі елімінації.

Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблучанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
2. Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
3. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
4. Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
5. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

1. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
2. Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
3. Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
2. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
3. Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
4. Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
5. Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
6. Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
7. Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Фармакокінетична взаємодія: поняття, види, основні фармакокінетичні показники.

Мета: Розібрати та вивчити основні підходи до фармакотерапії; опанувати основні принципи фармакокінетики, взаємодії лікарських засобів на засаді вивчення фармакокінетичних показників. Засвоїти поняття: фармакокінетична взаємодія, фармакокінетика ЛЗ, біодоступність, еквівалентність ліків (фармацевтична, фармакокінетична (біоеквівалентність), терапевтична), основні етапи фармакокінетики, шляхи введення ЛЗ (ентеральні, парентеральні), всмоктування ліків, фактори, що впливають на всмоктування, транспорт ліків (пасивна дифузія, полегшена дифузія, активний транспорт, фільтрація, піноцитоз), розподіл ліків, біотрансформація ліків (метаболічна трансформація, кон'югація), шляхи та органи виведення ЛЗ, кліренс.

Основні поняття (перелік питань): фармакокінетична взаємодія, фармакокінетика ЛЗ, біодоступність, еквівалентність ліків (фармацевтична, фармакокінетична (біоеквівалентність), терапевтична), основні етапи фармакокінетики, шляхи введення ЛЗ (ентеральні, парентеральні), всмоктування ліків, фактори, що впливають на всмоктування, транспорт ліків (пасивна дифузія, полегшена дифузія, активний транспорт, фільтрація, піноцитоз), розподіл ліків, біотрансформація ліків (метаболічна трансформація, кон'югація), шляхи та органи виведення ЛЗ, кліренс.

План

1. Теоретичні питання

Фармакокінетична взаємодія лікарських засобів (ЛЗ) - це зміни у властивостях одного препарату, що виникають внаслідок впливу іншого препарату, впливаючи на

процеси всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення. Це призводить до зміни концентрації лікарського засобу в крові, а отже, до зміни його фармакологічної дії.

Фармакокінетика вивчає, як організм впливає на лікарський засіб, тобто що відбувається з препаратом від моменту потрапляння в організм до його виведення. Взаємодія між ЛЗ може змінювати цей процес.

Основні моменти фармакокінетичної взаємодії:

- **Всмоктування:**

Один препарат може впливати на всмоктування іншого, наприклад, змінюючи рН шлунково-кишкового тракту або конкуруючи за транспортні системи.

- **Розподіл:**

Взаємодія може впливати на розподіл препарату в організмі, наприклад, витісняючи його зі зв'язку з білками крові, що збільшує концентрацію вільної (активної) фракції.

- **Метаболізм:**

Деякі препарати можуть впливати на ферменти, які відповідають за метаболізм інших препаратів, прискорюючи або уповільнюючи їх розпад.

- **Виведення:**

Взаємодія може впливати на виведення препарату нирками або іншими шляхами, змінюючи його концентрацію в організмі.

Приклади:

- Деякі препарати можуть збільшувати або зменшувати всмоктування інших, наприклад, антациди можуть впливати на всмоктування тетрацикліну.
- Деякі препарати можуть впливати на метаболізм інших, наприклад, індуктори ферментів (наприклад, деякі протисудомні препарати) можуть прискорювати метаболізм інших ліків, зменшуючи їх ефективність.
- Деякі препарати можуть впливати на виведення інших, наприклад, деякі діуретики можуть впливати на виведення літію.

Наслідки: Зміни в фармакокінетиці можуть призвести до: Зниження ефективності лікування, Збільшення ризику побічних ефектів або токсичності, Необхідності корекції дози препаратів.

2. Питання для самоконтролю (перелік питань)

1. Сучасні уявлення про основні фармакокінетичні процеси (всмоктування, розподіл, біотрансформація, виведення).

2. Механізми всмоктування (абсорбції) - пасивна дифузія, фільтрація, активний транспорт, полегшений транспорт, піноцитоз. Залежність абсорбції ліків від шляхів їх введення.

3. Особливості розподілу лікарських засобів в організмі, значення і види фізіологічних бар'єрів (кишково-печінкового, гістогематичного, гематоенцефалічного), роль зв'язування з білками плазми і компонентами тканини.

4. Біотрансформація ліків. Синтетичні і несинтетичні реакції. Роль процесів мікросомального окислювання в знешкодженні лікарських речовин.

5. Основні шляхи і механізми екскреції ліків (гломерулярна фільтрація, тубулярна секреція і т.п.)

6. Поняття про біодоступність, клініко-фармацевтичне значення.

7. Еквівалентність ліків: фармацевтична (хімічна), фармакокінетична, терапевтична.

8. Особливості взаємодії ЛЗ на етапі всмоктування.

9. Особливості взаємодії ЛЗ в процесі розподілу їх в організмі.
10. Взаємодія ЛЗ на етапі утворення метаболітів (біотрансформації).
11. Взаємодія ЛЗ на етапі виведення їх з організму.

3.Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Заповніть таблицю «Види лікарських взаємодій»

Вид взаємодії	Визначення
Фармакокінетична взаємодія	
Фармакодинамічна взаємодія	
Фармацевтична взаємодія	

2. Заповніть таблицю «Механізм і приклади можливої взаємодії ліків»

Види взаємодії	Механізм розвитку	Приклади
Фармакокінетична: - всмоктування - розподіл - зв'язування з білками крові і тканинами - біотрансформація - виведення із сечею і жовчю		

3. Заповніть таблицю «Основні фармакокінетичні параметри і їх клінічне значення»:

Фармакокінетичні параметри	Визначення	Клінічне значення
Період напіввиведення		
Обсяг розподілу		
Рівноважна концентрація		
Біодоступність		

4. Заповніть таблицю «Основні шляхи виведення лікарських засобів з організму».

Шляхи виведення	Механізм виведення	Лікарські засоби
Із сечею		
З жовчю		
Через кишечник		
Зі слиною		
Через легені		
З потом		
З молоком		

Рішення ситуаційних задач

1. Двом хворим ввели однакову кількість ніфедипіна. В організмі якого хворого і чому через дві години буде вище концентрація цього препарату, якщо в одного з них уражена печінка?

2. Хвора 33 років звернулася до терапевта зі скаргами на підвищену нервозність, необґрунтовану тривогу, емоційну напруженість і порушення сну. Свій стан хвора зв'язує з підвищеним навантаженням на роботі в останній місяць. В анамнезі: хронічний гепатит, хронічний холецистит. При об'єктивному обстеженні порушень з боку легень і серцево-судинної системи не виявлено. Хворій призначений діазепам у добовій дозі 10 мг. Через 2 тижні хвора знову звернулася до лікаря зі скаргами на появу галюцинацій, яскравих сновидінь, млявість і тремтіння пальців рук. Що привело до появи такої симптоматики?

- а) призначення високої дози препарату
- б) підвищення всмоктування препарату зі шлунково-кишкового тракту
- в) уповільнення процесу біотрансформації препарату в організмі
- г) уповільнення виділення препарату.

3. Хворому, що страждає тромбофлебітом, із приводу якого він проходив курс лікування неодикумарином, був призначений доксицикліна гідрохлорид. Через тиждень у нього виник геморагічний синдром (петехії, кровоточивість ясен, гематурія). Чому?

4. У хворого, що виконує призначення невропатолога з приводу неврозу, розвинулася апатія, ослаблення пам'яті, слуху, зору, адинамія, екзематозні висипання, запалення слизових оболонок у вигляді кон'юнктивіту, риніту. Визначте причину, що викликала ускладнення фармакотерапії. Заходи допомоги.

5. Хворий із залишковими явищами інсульту, що приймав щодня прозерин, відчув раптово біль у правому підребер'ї, нудоту. Був введений атропін, але поліпшення не настало. З анамнезу відомо, що протягом 3 років хворий страждає хронічним холециститом.

Чому не було ефекту від введення атропіну? Визначте вид взаємодії ліків.

6. Хворий пред'явив провізору рецепти на адельфан-езидрекс, целанід, гіпотіазид, виписані лікарем-терапевтом. Які можливі ускладнення при спільному застосуванні цих препаратів? Які міг би дати провізор рекомендації хворому для попередження цих ускладнень?

Тестові завдання для самоконтролю

1. Конкуренція за рецептор є прикладом:
 - А. Фармакокінетичної взаємодії
 - В. Фармакодинамічної взаємодії
 - С. Фармацевтичної взаємодії
2. Витіснення із зв'язку з білками плазми одного ЛЗ іншими є прикладом:
 - А. Фармацевтичної взаємодії
 - В. Фармакодинамічної взаємодії
 - С. Фізіологічної взаємодії
 - Д. Фармакокінетичної взаємодії
3. Фармакокінетична взаємодія може бути результатом:
 - А. Зміни хімічних реакцій
 - В. Зміни фізичних реакцій
 - С. Збільшення глюкози в плазмі
 - Д. Зменшення білка в плазмі
 - Е. Зміни чутливості рецепторів

4. На основі періоду напіввиведення ($T^{1/2}$) визначають:
- A. Разову дозу.
 - B. Інтенсивність виведення ЛЗ.
 - C. Добову дозу.
 - D. Інтенсивність печінкового кліренсу.
 - E. Кратність прийому.
5. Що характеризує швидкість виведення лікарських засобів з організму:
- A. Біодоступність.
 - B. Загальний кліренс.
 - C. Період напіввиведення.
 - D. Біоеквівалентність.
6. Величина біодоступності важлива для визначення:
- A. Величини навантаженої дози.
 - B. Кратності прийому.
 - C. Шляхів введення лікарських засобів.
 - D. Швидкості виведення ЛЗ.
 - E. Ефективності ЛЗ.
7. “Уявний” об’єм розподілення характеризує:
- A. Швидкість розпаду ЛЗ.
 - B. Ефективність ЛЗ.
 - C. Швидкість всмоктування ЛЗ.
 - D. Швидкість виведення ЛЗ.
 - E. Спроможність ЛЗ проникати до органів і тканин.

Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблучанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
2. Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
3. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
4. Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
5. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

1. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
2. Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
3. Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.

4. Фармакологія в рисунках і схемах / В.В. Годован; за ред. В.Й. Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
2. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
3. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
4. Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
5. Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
6. Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
7. Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
8. Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Фармакодинамічна взаємодія: поняття, види. Механізм дії ліків, фармакологічні та клінічні ефекти.

Мета: Розібрати та вивчити основні підходи до фармакотерапії; опанувати основні принципи фармакодинаміки, взаємодії лікарських засобів на засаді вивчення фармакодинамічних показників. Засвоїти поняття: фармакодинамічна взаємодія, фармакодинаміка ЛЗ, види дії ліків (місцеве та резорбтивне, пряме та непряме, специфічне та неспецифічне, вибіркове та невибіркове, зворотнє та незворотнє, головне та побічне, бажане та небажане), типи та види рецепторів, біоліганди, блокатори, міметики, фактори, від яких залежить фармакологічний ефект (фізико-хімічні властивості ліків, їх якість, стан хворого, зовнішні відносно хворого фактори), синергізм (сумація, потенціювання, аддиція, сенситизація), антагонізм, синергоантагонізм, повторне введення ліків (сенсibiliзація, кумуляція, толерантність, тахіфілаксія).

Основні поняття (перелік питань): фармакодинамічна взаємодія, фармакодинаміка ЛЗ, види дії ліків (місцеве та резорбтивне, пряме та непряме, специфічне та неспецифічне, вибіркове та невибіркове, зворотнє та незворотнє, головне та побічне, бажане та небажане), типи та види рецепторів, біоліганди, блокатори, міметики, фактори, від яких залежить фармакологічний ефект (фізико-хімічні властивості ліків, їх якість, стан хворого, зовнішні відносно хворого фактори), синергізм (сумація, потенціювання, аддиція, сенситизація), антагонізм, синергоантагонізм, повторне введення ліків (сенсibiliзація, кумуляція, толерантність, тахіфілаксія).

План

1. Теоретичні питання

Фармакодинамічна взаємодія ліків - це зміни в ефекті лікарського засобу, що виникають внаслідок його взаємодії з іншими лікарськими засобами, або фізіологічними процесами в організмі. Іншими словами, це вплив одного препарату на дію іншого, або на реакцію організму на препарат.

Основні моменти:

- **Синергізм:**

Посилення ефекту одного лікарського засобу іншим. Наприклад, одночасний прийом двох препаратів, що знижують артеріальний тиск, може призвести до значного падіння тиску.

- **Антагонізм:**

Зменшення або повне блокування ефекту одного лікарського засобу іншим. Наприклад, прийом деяких бета-блокаторів може блокувати дію адреналіну, що виділяється у відповідь на гіпоглікемію (низький рівень цукру в крові).

- **Вплив на рецептори:**

Ліки можуть впливати на рецептори, з якими вони зв'язуються, або на шляхи передачі сигналу після зв'язування з рецептором.

- **Вплив на фізіологічні системи:**

Взаємодія може відбуватися через вплив на різні фізіологічні системи організму, наприклад, впливаючи на рівень певних речовин у крові.

Приклади:

- **Бета-блокатори та інсулін:**

Прийом бета-блокаторів може маскувати симптоми гіпоглікемії, що ускладнює їх розпізнавання і лікування у пацієнтів з цукровим діабетом.

- **Препарати, що впливають на згортання крові:**

Одночасне застосування декількох препаратів, що впливають на згортання крові, може збільшити ризик кровотеч.

- **Препарати, що впливають на печінку:**

Деякі ліки можуть впливати на ферменти печінки, що змінює метаболізм інших препаратів, які приймаються одночасно.

2. Питання для самоконтролю (перелік питань):

1. Види дії ліків на організм (місцева, рефлекторна, резорбтивна, пряма і непряма, головна і побічна).
2. Поняття про дози лікарських речовин. Види доз. Залежність «доза – фармакодинамічний ефект».
3. Явища, які розвиваються при повторному застосуванні ліків (звикання, пристрасть, кумуляція, сенсibilізація).
4. Клінічна оцінка дії лікарських засобів. Поняття про лікарське моніторування.
5. Ліки і якість життя.
6. Основні види і механізми взаємодії ліків – фармацевтична, фармакокінетична, фармакодинамічна.
7. Фармакодинамічна взаємодія: синергізм – види, визначення, значення.
8. Фармакодинамічна взаємодія: антагонізм – види, визначення, значення.

9.Критерії оцінки ефективності клінічного застосування ліків.

3.Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Заповніть таблицю «Види лікарських взаємодій»

Вид взаємодії	Визначення
Фармакокінетична взаємодія	
Фармакодинамічна взаємодія	
Фармацевтична взаємодія	

2. Заповніть таблицю «Види дії ліків»

Види дії препаратів	Характеристика	Препарати
1. Місцева		
2. Резорбтивна		
3. Пряма (первинна)		
4. Непряма (вторинна)		
5. Вибірنا		
6. Головна (основна, типова, характерна).		
7. Побічна а) негативна б) позитивна		
8. Оборотна		
9. Необоротна.		

3. Заповніть таблицю «Клінічні види побічної дії лікарських засобів»

Клінічні види побічної дії лікарських засобів	Залежність від дози	Залежність від тривалості застосування	Легко передбачувані	Важко передбачувані
1. Фармакодинамічні 2. Токсичні 3. Алергічні 4. Синдром “відміни” 5. Мутагенні, тератогенні, ембріотоксичні 6. Ідіосинкразія 7. Медикаментозна залежність 8. Вторинні побічні ефекти: • дисбактеріоз • кандидамікоз 9. Синдром “обкрадування” 10. Парамедикаментозні				

4. Заповніть таблицю «Механізм і приклади можливої взаємодії ліків»

Види взаємодії	Механізм розвитку	Приклади
Фармакодинамічна: • конкуренція за рецептори		

• зміна кінетики препарату в місці дії • вплив на медіатори • зміна чутливості рецепторів.		
--	--	--

5. Заповніть таблицю “Види захворювань”.

Види захворювань	Дати визначення
1). Основне захворювання 2). Супутнє захворювання 3). Гостре захворювання 4). Хронічне захворювання 5). Ускладнення хвороби 6). Рецидив	

6. Заповніть таблицю “Види анамнезу”.

Види анамнезу	Визначення поняття	Значення для діагностики	Значення для раціональної лікарської терапії
1). Анамнез хвороби 2). Анамнез життя 3). Лікарський анамнез			

7. Заповніть таблицю “Методи дослідження хворого”.

Методи дослідження хворого	Визначення поняття
Фізикальні: - огляд - пальпація - перкусія - аускультация Інструментальні: - антропометрія - термометрія - рентгенологічне дослідження - ендоскопія - біопсія і цитологічне дослідження - електрофізіологічні - ультразвукові методи дослідження - магнітно-резонансна томографія	

8. Заповніть таблицю «Види фармакотерапії»:

Вид фармакотерапії	Визначення поняття	Приклади
1. Етіотропна 2. Патогенетична 3. Симптоматична 4. Замісна 5. Профілактична		

Рішення ситуаційних задач

1. У хворого на ревматоїдний артрит, який приймає 75 мг вольтарена на добу з гарним терапевтичним ефектом, в останній місяць стало відзначатися зниження

ефективності препарату. При обстеженні виявилися ознаки загострення захворювання. У ході опитування з'ясувалося, що хворий останнім часом почав щодня вживати по 0,5 л мінеральної води «Ссентуки-1». Що могло бути причиною зниження клінічного ефекту вольтарена?

2.Хвора 33 років звернулася до терапевта зі скаргами на підвищену нервозність, необґрунтовану тривогу, емоційну напруженість і порушення сну. Свій стан хвора зв'язує з підвищеним навантаженням на роботі в останній місяць. В анамнезі: хронічний гепатит, хронічний холецистит. При об'єктивному обстеженні порушень з боку легень і серцево-судинної системи не виявлено. Хворій призначений діазепам у добовій дозі 10 мг. Через 2 тижні хвора знову звернулася до лікаря зі скаргами на появу галюцинацій, яскравих сновидінь, млявість і тремтіння пальців рук. Що привело до появи такої симптоматики?

- а) призначення високої дози препарату
- б) підвищення всмоктування препарату зі шлунково-кишкового тракту
- в) уповільнення процесу біотрансформації препарату в організмі
- г) уповільнення виділення препарату.

3.Хворому у стані колапсу для підвищення артеріального тиску через короткі проміжки часу вводили ефедрин, у результаті чого спостерігалось різке зниження фармакологічного ефекту ефедрину. Як називається реакція організму, що спостерігається, на повторне введення лікарської речовини?

4.У хворого при приступі бронхіальної астми ізадрин чинить сильну бронхорозширюючу дію. Крім того, викликає частішання і посилення скорочень серця й інші ефекти, зв'язані з порушенням бета-адренорецепторів. При застосуванні ізадрину можливі: тахікардія, аритмії, нудота, тремор рук, сухість у роті. Визначте види дії ізадрину. Сплануйте заходи профілактики і лікування ускладнень фармакотерапії.

5.Хворому, який страждає гіпертонічною хворобою і хронічним обструктивним бронхітом, призначили пропранолол у якості антигіпертензивного засобу. Артеріальний тиск знизився, але одночасно з'явилися приступи бронхіальної астми. Поясніть можливу причину цього ускладнення і помилку, допущену лікарем.

6.Хворому, що страждає тромбозом, із приводу якого він проходив курс лікування неодикумарином, був призначений доксицикліна гідрохлорид. Через тиждень у нього виник геморагічний синдром (петехії, кровоточивість ясен, гематурія). Поясніть причину ускладнень, які виникли.

7.У хворого в ході операції з приводу апендициту, що проводилася під місцевою анестезією, раптово втрапилася свідомість, виникли клоніко-тонічні судоми, потім настала релаксація м'язів, зупинка дихання, колапс.

Встановіть причину ускладнення і сплануйте заходи допомоги.

8.Хворий пред'явив провізору рецепти на адельфан-езидрекс, целанід, гіпотіазид, виписані лікарем-терапевтом. Які можливі ускладнення при спільному застосуванні цих препаратів? Які міг би дати провізор рекомендації хворому для попередження цих ускладнень?

Тестові завдання для самоконтролю

1.Конкуренція за рецептор є прикладом:

- А. Фармакокінетичної взаємодії
- В.Фармакодинамічної взаємодії

С. Фармацевтичної взаємодії

2. При тривалому застосуванні трициклічних антидепресантів можливо виникнення:
- А. Кумуляція.
 - В. Звикання.
 - С. Синергізм.
 - Д. Антагонізм.
 - Е. Медикаментозна алергія.
3. Яке явище лежить в основі швидкого зниження ефекту ефедрину при його частому застосуванні:
- А. Тахіфілаксія.
 - В. Кумуляція.
 - С. Ідіосинкразія.
 - Д. Алергія.
 - Е. Залежність.
4. У хворого раніше відзначалася важка алергійна реакція на сульфаніламід. Чи можна йому в подальшому призначати в амбулаторних умовах тріампур?
- А. Не можна.
 - В. Можна зі зниженням дози.
 - С. Можна при одночасному застосуванні антигістамінних засобів.
 - Д. Можна при одночасному прийомі глюкокортикоїдів.
5. Хворій для лікування алергічного дерматиту призначено лоратадин. Який механізм протиалергічної дії препарату?
- А** Пригнічення Н1-гістамінових рецепторів
 - В** Пригнічення Н2-гістамінових рецепторів
 - С** Блокада D4-лейкотрієнових рецепторів
 - Д** Зменшення вивільнення лейкотрієну
 - Е** Антисеротонінова активність
6. При тривалому застосуванні фенобарбіталу у хворого з епілепсією розвинулася толерантність до препарату. Що лежить в основі розвитку даного явища?
- А** Прискорення біотрансформації
 - В** Послаблення процесу всмоктування
 - С** Підвищення чутливості рецепторів
 - Д** Пригнічення біотрансформації
 - Е** Накопичення речовини в організмі
7. Як називається здатність ліків накопичуватися в організмі хворого?
- А** Кумуляція
 - В** Антагонізм
 - С** Синергізм
 - Д** Звикання
 - Е** Алергія

Список рекомендованої літератури:

Основна:

- 1.Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблучанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
- 2.Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
- 3.Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
- 4.Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
- 5.Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

- 1.Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
- 2.Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
- 3.Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.
- 4.Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
- 2.Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
- 3.Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
- 4.Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
- 5.Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
- 6.Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
- 7.Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
- 8.Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Фармакотоксикодинамічна взаємодія: поняття, види. Класифікація побічних реакцій. Фактори, що впливають на їх виникнення. Система фармакологічного нагляду за безпекою застосування ліків в Україні та світі.

Мета: Розібрати та вивчити основні поняття фармакотоксикодинаміки; опанувати основні принципи безпечного застосування ліків, взаємодії лікарських засобів на засаді вивчення фармакотоксикодинамічних показників. Засвоїти поняття: фармакотоксикодинаміка, побічні дія, побічна реакція, побічне явище, види небажаної дії ЛЗ (токсична дія, алергічна реакція, ідіосинкразія, мутагенна дія, бластомогенна дія, тератогенна дія, ембріотоксичність, фетотоксичність ліків, повторне введення ліків (сенсibiliзація, кумуляція, толерантність, тахіфілаксія), фармакологічний нагляд, безпека застосування ЛЗ.

Основні поняття (перелік питань): фармакотоксикодинаміка, побічні дія, побічна реакція, побічне явище, види небажаної дії ЛЗ (токсична дія, алергічна реакція, ідіосинкразія, мутагенна дія, бластомогенна дія, тератогенна дія, ембріотоксичність, фетотоксичність ліків, повторне введення ліків (сенсibiliзація, кумуляція, толерантність, тахіфілаксія), фармакологічний нагляд, безпека ліків.

План

1. Теоретичні питання

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

Побічна дія ліків є антиподом головної дії, заради якої ЛЗ застосовуються. Побічна дія ліків різнорідна за виявленням і частотою виникнення, тому потребує різноманітних методичних прийомів. Частота П.д.л. сягає 20% при амбулаторному лікуванні, до 5% хворих потребують госпіталізації для лікування її наслідків. Найчастіше в Україні реєструють П.д.л. при застосуванні антибактеріальних препаратів, кровозамінників, протизапальних, знеболювальних препаратів, препаратів кардіологічного профілю, анестетиків, вітамінів, протипухлинних засобів. Але статистика П.д.л. інколи відображає не стільки відповідні властивості тих чи інших ЛЗ, скільки частоту їх застосування.

Згідно з міжнародною класифікацією, побічна дія ліків підрозділяється на реакції типу А, В, С і D. За механізмом виникнення вона може бути *неалергічного* і *алергічного походження*. П.д.л. неалергічного походження переважно включена до групи А, зустрічається найчастіше (до 75% всіх випадків). Вона зумовлена фармакологічними властивостями ЛЗ, є передбачуваною, залежить від дози препарату (прямо пропорційно), може вивчатися експериментальним шляхом. Подібні види побічних ефектів найбільш типові для ЛЗ невибіркової дії, а підвищення селективності сприяє зменшенню П.д.л. Напр., блокатори $\beta_{1,2}$ -адренорецепторів — пропранолол, окспренолол, піндолол та ін. при використанні з гіпотензивною, антиангіальною, протиаритмічною метою (для цих ефектів необхідна блокада β_1 -адренорецепторів у міокарді) нерідко викликають підвищення тонуусу та секреції бронхів, що зумовлено блокадою β_2 -адренорецепторів. Кардіоселективні препарати: ацебутолол, небіволол, бісопролол та ін. — зазвичай позбавлені цієї П.д.л. Індометацин, ацетилсаліцилова кислота та інші НПЛЗ — невибіркові ЦОГ 1-го і 2-го типів пригнічують синтез цитопротекторних простагландинів у шлунку, тому часто викликають гастропатію (підразнення слизової оболонки). На відміну від них, селективні та специфічні інгібітори ЦОГ-2

(німесулід, мелоксикам, целекоксиб та ін.) спричиняють гастропатію значно рідше. Діазепам — транквілізатор, що стимулює ГАМК-ергічні процеси завдяки активації бензодіазепінових рецепторів, може стати причиною небажаної сонливості та міорелаксації при лікуванні тривожних розладів, але анкіоселективний препарат афобазол позбавлений цього виду П.д.л. Лікарську залежність здатні викликати ЛЗ, що спричиняють ейфорію або галюцинації — кетамін та ін.. До нечастих виявів П.д.л. неалергічної природи належить *ідіосинкразія*, тобто природжена підвищена чутливість до ліків. Напр., у осіб з генетичним дефектом (низькою активністю) ферменту холінестерази в крові деполаризуючий міорелаксант дитилін може викликати дуже тривале — до декількох годин — розслаблення скелетних м'язів з порушенням дихання. Причини та механізми ідіосинкразії вивчає *фармакогенетика*.

До П.д.л. належать небезпечні ефекти, що виникають при застосуванні ЛЗ у вагітних у зв'язку з проникненням лікарських речовин та/або їхніх метаболітів із судинного русла матері в зародок або внутрішньоутробний плід. Це ембріотоксична, тератогенна та фетотоксична дія. *Ембріотоксична дія* є ушкодженням зиготи чи зародка, що знаходиться в просвіті маткової труби або порожнини матки, тобто до імплантації — в перші 3 тиж після запліднення. Ушкодження і навіть загибель зародка можуть викликати, зокрема, естрогенні, гестагенні гормональні препарати, дезоксикортикостерону ацетат, соматотропний гормон, саліцилати, барбітурати, сульфаніламід, цитостатики і ряд інших ксенобіотиків, напр. нікотин. *Тератогенна дія* (від лат. *teras* — виродок) — виникнення вад розвитку внутрішніх органів, ЦНС, кінцівок у зародка, тобто потворності. Небезпека тератогенної дії ліків стала очевидною в кінці 50-х рр. ХХ ст. після того, як в Західній Європі у жінок, що вживали седативний і снодійний препарат талідомід, народилося близько 7 тис. дітей з вадами розвитку кінцівок (унаслідок порушення синтезу колагену в кістковій тканині), ШКТ, гемангіомами на обличчі та ін. Частіше тератогенна дія розвивається в І триместр, особливо від початку 4-го до кінця 8-го тижня вагітності, тобто в період закладки органів. Конкретний вид вади залежить від терміну вагітності — від того, які саме органи закладаються та інтенсивно формуються під час застосування ліків. Вірогідність його розвитку визначається не тільки препаратом, що застосовується, але й віком вагітної (ризик підвищується у віці ≤ 17 або ≥ 35 років, коли частіше зустрічається пренатальне ушкодження яйцеклітин), станом здоров'я жінки (особливо захворювання органів, які елімінують ліки та їхні метаболіти — печінки, нирок, а також серцево-судинної та ендокринної системи), генетичними особливостями батьків і внутрішньоутробного плоду, дозою препарату, тривалістю його застосування. Серед причин вроджених вад розвитку до 25% становлять генетичні порушення, близько 10% — інфекції (корова краснуха, грип та ін.), опромінювання, травми. Приблизно у 65% випадків причини залишаються нез'ясованими, і значна їх частина пояснюється дією ліків або ксенобіотиків. За ступенем небезпеки тератогенної дії ліки поділяють на 3 групи. Важливо, що тератогенна дія може виникати не тільки внаслідок трансплацентарного надходження ліків (ксенобіотиків) в організм плоду, але й внаслідок їх дії на організм батька напередодні зачаття, що може викликати генетичні аномалії сперматозоїдів, порушення їхньої життєздатності, рухливості. Потрапляючи з сім'яною рідиною в статеві шляхи жінки, лікарська речовина може діяти локально, порушуючи ранні етапи вагітності.

Фетотоксична дія (від лат. *foetus* — плід) — це несприятливий вплив ліків на стан внутрішньоутробного плоду (частіше — в останні тижні вагітності) та новонародженого. Так, β_2 -адреноміметики (партусистен), вживані з метою зниження скоротливої активності матки, провокують гіперглікемію плоду та як наслідок — стимуляцію секреції інсуліну, який повільно виводиться з організму внутрішньоутробної й новонародженої дитини, сприяє гіпоглікемії в неонатальний період. Ці препарати можуть викликати також метаболічний ацидоз, гіпербілірубінемію, гіпокальціємію, непрохідність кишечника. Сульфат магнію, що теж застосовують з токолітичною метою, внаслідок пригнічення ЦНС

плоду здатний викликати м'язову слабкість, порушення дихання й смоктання у новонародженого.

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

Одним з видів побічної дії ліків є *мутагенна дія*, тобто здатність викликати зміни спадкової інформації — мутації — в статевих і соматичних клітинах. Дослідження мутагенності нових АФІ і допоміжних речовин проводиться на етапі доклінічного вивчення безпеки їх застосування з використанням комплексу методів на різних тест-об'єктах. Зокрема, здійснюється облік хромосомних аберацій або мікроядер у клітинах кісткового мозку ссавців і облік генних мутацій у мікроорганізмів або дрозофіл, а перед другою фазою клінічних випробувань — вивчення здатності ЛЗ індукувати мутації в зародкових клітинах мишей (домінантний летальний тест). У разі отримання неоднозначних результатів в окремих тестах досліджується рівень хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові хворих, що одержували препарат. Тестуванню на мутагенну активність піддаються оригінальні ЛЗ, створені хімічними, біотехнологічними, генно-інженерними та іншими способами, зокрема з сировини природного походження. Нові фіксовані комбінації лікарських речовин при структурній схожості компонентів з відомими мутагенами, канцерогенами або їх метаболітами також потребують випробування на мутагенність. Висновок про наявність мутагенних властивостей у досліджуваного ЛЗ роблять у разі, якщо мутагенний ефект зареєстровано хоча б в одному тесті.

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

Побічна дія ліків може бути *первинною* і *вторинною*. Первинна є прямим наслідком впливу препарату на певну мішень (нудота, біль в епігастрії та інші прояви диспепсії при подразненні слизової оболонки шлунка). Вторинна П.д.л. виникає непрямим шляхом (напр. гіповітаміноз при антибіотикотерапії внаслідок пригнічення кишкової мікрофлори, що синтезує вітаміни). П.д.л. алергічної природи виявляється у вигляді сенсibiliзації організму завдяки антигенним властивостям ЛП та/або їх метаболітів, комплексів лікарських речовин з білками крові, компонентами клітинних мембран та ін. з подальшим

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

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

Чинником розвитку П.д.л. може бути *шлях і швидкість введення ЛЗ*, зокрема, у випадках швидкого створення високої концентрації ЛЗ в крові — при в/в введенні, коли біодоступність становить 100%. Завдяки здатності вивільняти гістамін при швидкому в/в введенні глікопептидний антибіотик ванкоміцин викликає небезпечний синдром «червоної людини» — почервоніння обличчя та верхньої половини тіла зі зниженням АТ, тахікардією, болем за грудниною, тому його інфузію треба робити повільно крапельно — протягом щонайменше 60 хв. Побічні ефекти можуть виникати і посилюватися при невдалому поєднанні ліків у разі їх несумісності. В організмі вона реалізується завдяки фармакокінетичній або фармакодинамічній взаємодії. Напр. надмірна брадикардія, порушення провідності серця, зниження його скоротливості можливі при одночасному застосуванні блокатора кальцієвих каналів верапамілу та блокаторів β -адренорецепторів (усі вони пригнічують роботу серця та його провідну систему), особливо при парентеральному введенні. В цьому разі побічні ефекти взаємно посилюються, потенціюються. У разі поєднання блокаторів β -адренорецепторів і дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів, таких як ніфедипін, амлодипін, лацидипін та ін., що більше впливають на судини й менше — на серце, ризик цих проявів П.д.л. практично відсутній. Силденафіл (віагра) особливо легко викликає серцево-судинні ускладнення (колапс, серцева недостатність) при поєднанні з нітратами, оскільки обидва препарати підвищують рівень NO в організмі, тому їх сумісне застосування загрожує потенціюванням нітросидергічних ефектів. Комбінація протигрибкових препаратів з групи азолів (кетоконазол, ітраконазол та ін.) і протиалергічних препаратів з групи блокаторів H_1 -гістамінорецепторів II покоління (астемізол, кларитин та ін.) надзвичайно небезпечна у зв'язку з підвищеним ризиком порушень серцевого ритму. НПЛЗ сприяють зменшенню вираженості сечогінної дії та підвищенню нефротоксичності діуретиків. Левоміцетин вкрай небезпечно використовувати на фоні або після прийому цитостатиків чи променевої терапії через збільшення ризику пригнічення кісткового мозку і функціонального стану печінки. У будь-якому випадку доцільно утримуватися від поліпрагмазії, яка значно збільшує вірогідність П.д.л. Варто уваги, що ще в 1853 р. професор Горянінов писав про

«те правило фармакології, що слід знати багато, вживати якомога менше». Для зниження ризику П.д.л. використовують комбіновані препарати, що містять коригуючий компонент (петльові або тіазидні діуретики з калійзберігаючими — фурезис, триампур, модуретик; тетрациклін у поєднанні з ністатином), що особливо зручно з точки зору комплаєнсу, або призначають коректори окремо (мізопростол для зменшення подразнення шлунка НПЛЗ, циклодол для зниження ризику паркінсонізму при лікуванні типовими нейролептиками — аміназином, галоперидолом та ін.; піридоксин разом з ізоніазидом для зменшення нейротоксичності). ДД та фітопрепарати, про вживання яких пацієнт часто не повідомляє лікаря, також можуть викликати побічні ефекти, до того ж вони здатні вступати у взаємодію з ліками та сприяти розвитку П.д.л. Напр., добавки, що містять гінкго або часник, збільшують ризик кровотечі під час використання ацетилсаліцилової кислоти та інших препаратів, що зменшують здатність до тромбоутворення. П.д.л. є одним з чинників, що впливає на комплаєнс: якщо ЛЗ викликає побічні ефекти, пацієнт може відмовитись від його вживання. П.д.л. необхідно відрізнати від ефектів, що спостерігаються при передозуванні. У дозах, що перевищують терапевтичні, ліки викликають *токсичні ефекти*, прояви яких з урахуванням спільності механізмів розвитку нерідко нагадують П.д.л., але виражені більше, тобто відмінності мають кількісний характер. Напр., передозування блокаторів β -адренорецепторів у зв'язку з різким ослабленням симпатoadреналових і переважанням парасимпатичних впливів на провідну систему супроводжується значними порушеннями провідності серця аж до повної атріовентрикулярної блокади, тоді як в діапазоні терапевтичних доз ці препарати лише трохи уповільнюють передсердно-шлуночкову провідність. Інсулін у високих дозах викликає значно глибшу, ніж в терапевтичних, гіпоглікемію й нейроглікопенію з розвитком коматозного стану. Цей вияв токсичної дії використовується для лікування шизофренії у разі стійкості до дії нейролептиків. Іноді токсичні ефекти якісно відрізняються від П.д.л. У терапевтичних дозах саліцилати можуть викликати компенсований респіраторний алкалоз у зв'язку з прямим збудженням дихального центру і підвищеним утворенням CO_2 у тканинах. Але при передозуванні саліцилатів можливий розвиток метаболічного ацидозу, а також нетипове для терапевтичних доз підвищення температури тіла.

Деякі держави відносять питання безпеки ліків і ДД, які тісно пов'язані з П.д.л., до проблем національної безпеки. В Україні з 1995 р. вивченням П.д.л. займається Фармакологічний комітет (з 1999 р. — відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру, нині — Державний експертний центр МОЗ). Діє наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898, що затверджує порядок здійснення нагляду за побічними реакціями на ЛП. Для виявлення побічних ефектів у всіх країнах світу, зокрема, в Україні, основне значення має метод спонтанних повідомлень, що відповідає вимогам закону України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР «Про лікарські засоби». Медичні працівники всіх спеціальностей добровільно інформують відповідні контролюючі органи — регіональні та національний центри служби контролю безпеки ліків (фармакологічного нагляду). Фармакологічний нагляд — це державна система збирання, наукової оцінки та контролю інформації про П.д.л. в умовах їх звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень щодо зареєстрованих у державі ЛЗ. Подібні рішення можуть бути прийнятими на етапі клінічних випробувань ЛЗ. Метод спонтанних повідомлень особливо ефективний у виявленні П.д.л., зумовленої фармакологічними властивостями (механізмом дії) препаратів і імунноалергічними механізмами. Існує спеціальна форма карти-повідомлення, що містить інформацію про пацієнта, опис П.д.л. (час настання, ЛЗ, які застосовували, результати обстеження, заходи корекції, наслідки). Лікувальні заклади щорічно подають загальний звіт про П.д.л. Такі відстрочені вияви побічної дії, як гепатит, ретиніт та ін., репродуктивні дефекти, мутагенні, тератогенні, канцерогенні ефекти, що виникають іноді через місяці або роки після лікування, особливо складні для виявлення та вивчення. Проблема П.д.л. є надзвичайно непростю. Через множинність механізмів і

виявів П.д.л. існують певні труднощі її класифікації, виявлення, попередження. Неоднозначними є навіть питання термінології. Напр., у науковій і довідковій літературі, нормативних документах нерідко пропонується розрізняти П.д.л. та побічні реакції, хоча критерії кожного з цих явищ не є чіткими, а клінічні прояви та заходи корекції фактично збігаються. Інколи побічні ефекти є незвичайними та несподіваними, тому важко підозрювати їх зв'язок із застосуванням ЛЗ. П.д.л. може нагадувати спонтанне захворювання або виникати через тривалий час після застосування ліків, а клінічна картина хвороби може бути дуже складною та маскувати П.д.л. Подальший розвиток медицини і фармації, безумовно, сприятиме вдосконаленню знань про П.д.л.

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

2. Питання для самоконтролю (перелік питань)

1. Визначення поняття фармакотоксикодинаміка.
2. Дайте визначення поняттям: побічна дія, побічна реакція, побічне явище.
3. Фармакотоксикодинамічна взаємодія ЛЗ. Поняття про поліпрагмазію.
4. Токсичність ЛЗ: види, лабораторний контроль токсичності.
5. Класифікація побічних реакцій на ЛЗ.
6. Побічні реакції в залежності від дози, приклади.
7. Побічні реакції в залежності від терміну застосування, приклади.
8. Імунологічні побічні реакції, клінічні приклади.
9. Поняття про фармакологічний нагляд за безпекою застосування ліків. Світовий та вітчизняний досвід проведення фармаконагляду.
10. Критерії оцінки ефективності безпечного застосування ліків.

3.Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Заповніть таблицю «Види дії ліків»

Види дії препаратів	Характеристика	Препарати
1. Місцева		
2. Резорбтивна		
3. Пряма (первинна)		
4. Непряма (вторинна)		
5. Вибірنا		
6. Головна (основна, типова, характерна).		
7. Побічна		
а) негативна		
б) позитивна		
8. Оборотна		

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

2. Заповніть таблицю «Клінічні види побічної дії лікарських засобів»

Клінічні види побічної дії лікарських засобів	Залежність від дози	Залежність від тривалості застосування	Легко передбачувані	Важко передбачувані
1. Фармакодинамічні 2. Токсичні 3. Алергічні 4. Синдром “відміни” 5. Мутагенні, тератогенні, ембріотоксичні 6. Ідіосинкразія 7. Медикаментозна залежність 8. Вторинні побічні ефекти: • дисбактеріоз • кандидамікоз 9. Синдром “обкрадування” 10. Парамедикаментозні				

3. Заповніть таблицю “Методи дослідження безпеки застосування ліків”.

Методи дослідження хворого	Визначення поняття, приклади
Фізикальні: - огляд - пальпація - перкусія - аускультация Інструментальні: - антропометрія - термометрія - рентгенологічне дослідження - ендоскопія - біопсія і цитологічне дослідження - електрофізіологічні - ультразвукові методи дослідження - магнітно-резонансна томографія	

4. Заповніть таблицю «Види побічної дії ліків»:

Види побічної дії	Визначення поняття	Приклади
1. Тип А 2. Тип В 3. Тип С 4. Тип D		

5. Заповнити таблицю «Розподіл ліків за ступенем тератогенності (FDA класифікація)»

Категорія А	Дайте визначення
Категорія В	Дайте визначення
Категорія С	Дайте визначення
Категорія D	Дайте визначення
Категорія X	Дайте визначення

6. Заповнити таблицю «Класифікація антибактеріальних засобів за ступенем ризику застосування при вагітності»

Назва ЛЗ	Категорія FDA	Ризик для плоду

Рішення ситуаційних задач

1.Хвора 33 років звернулася до терапевта зі скаргами на підвищену нервозність, необґрунтовану тривогу, емоційну напруженість і порушення сну. Свій стан хвора зв'язує з підвищеним навантаженням на роботі в останній місяць. В анамнезі: хронічний гепатит, хронічний холецистит. При об'єктивному обстеженні порушень з боку легень і серцево-судинної системи не виявлено. Хворій призначений діазепам у добовій дозі 10 мг. Через 2 тижні хвора знову звернулася до лікаря зі скаргами на появу галюцинацій, яскравих сновидінь, млявість і тремтіння пальців рук. Що привело до появи такої симптоматики?

- а) призначення високої дози препарату
- б) підвищення всмоктування препарату зі шлунково-кишкового тракту
- в) уповільнення процесу біотрансформації препарату в організмі
- г) уповільнення виділення препарату.

2.Хворому у стані колапсу для підвищення артеріального тиску через короткі проміжки часу вводили ефедрин, у результаті чого спостерігалось різке зниження фармакологічного ефекту ефедрина. Як називається реакція організму, що спостерігається, на повторне введення лікарської речовини?

3.У хворого при приступі бронхіальної астми ізадрин чинить сильну бронхорозширюючу дію. Крім того, викликає частішання і посилення скорочень серця й інші ефекти, зв'язані з порушенням бета-адренорецепторів. При застосуванні ізадрина можливі: тахікардія, аритмії, нудота, тремор рук, сухість у роті. Визначте види дії ізадрина. Сплануйте заходи профілактики і лікування ускладнень фармакотерапії.

4.Хворому, який страждає гіпертонічною хворобою і хронічним обструктивним бронхітом, призначили пропранолол у якості антигіпертензивного засобу. Артеріальний тиск знизився, але одночасно з'явилися приступи бронхіальної астми. Поясніть можливу причину цього ускладнення і помилку, допущену лікарем.

5.Хворому, що страждає тромбозом, із приводу якого він проходив курс лікування неодикумарином, був призначений доксицикліна гідрохлорид. Через тиждень у нього виник геморагічний синдром (петехії, кровоточивість ясен, гематурія). Поясніть причину ускладнень, які виникли.

6.У хворого в ході операції з приводу апендициту, що проводилася під місцевою анестезією, раптово втратилася свідомість, виникли клоніко-тонічні судоми, потім настала релаксація м'язів, зупинка дихання, колапс.

Встановіть причину ускладнення і сплануйте заходи допомоги.

7.Хворий пред'явив провізору рецепти на адельфан-езидрекс, целанід, гіпотіазид, виписані лікарем-терапевтом. Які можливі ускладнення при спільному застосуванні цих препаратів? Які міг би дати провізор рекомендації хворому для попередження цих ускладнень?

8. Хворий П., 56 років, вперше поступив на лікування в терапевтичне відділення з приводу артеріальної гіпертензії. З анамнезу відомо, що АКД підвищено протягом 3 місяців. Лікування не отримував. Лікуючим лікарем було призначено: капотен по 25 мг 3 рази на день, празозин по 1 мг 3 рази на день. Через 30 хвилин після першого прийому комбінованої терапії хворий впав і на кілька секунд втратив свідомість. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, вологі. ЧП - 100 ударів в 1 хвилину, АКД - 70/30 мм рт. ст.

Яке ускладнення виникло у хворого? Ваші рекомендації з лікування цього стану, а також з профілактики зазначених симптомів у подальшому.

9. Хворий Г., 69 років, регулярно (3 рази на тиждень) отримує фуросемід по 40 мг для лікування серцевої недостатності. В даний час дільничний терапевт діагностував у хворого позалікарняну пневмонію і призначив їй комбіновану фармакотерапію. Через 3 дні пацієнт почав скаржитися на погіршення слуху.

Які протимікробні ЛЗ і чому при взаємодії з фуросемідом підвищують ризик розвитку глухоти? Поясніть механізм такої взаємодії.

10. У хворого Ш., 67 років з ІХС, фібриляцією передсердь (тахісистолічна форма) на фоні лікування дигоксином ЧСС знизилася з 126 до 92 в 1 хвилину. Хворий був переведений на підтримуючу дозу дигоксину, яка склала 0,37 мг/добу. Додатково був призначений верапаміл (40 мг 3 рази на добу). Через тиждень у хворого з'явилися симптоми глікозидної інтоксикації (нудота, блювота, поодинокі шлуночкові екстрасистולי, уповільнення атріо-вентрикулярної провідності).

Вкажіть можливі причини розвитку інтоксикації серцевим глікозидом. Наведіть схему лікування глікозидної інтоксикації.

Тестові завдання для самоконтролю

1. При тривалому застосуванні трициклічних антидепресантів можливо виникнення:

- А. Кумуляція.
- В. Звикання.
- С. Синергізм.
- Д. Антагонізм.
- Е. Медикаментозна алергія.

2. Яке явище лежить в основі швидкого зниження ефекту ефедрину при його частому застосуванні:

- А. Тахіфілаксія.
- В. Кумуляція.
- С. Ідіосинкразія.
- Д. Алергія.
- Е. Залежність.

3. У хворого раніше відзначалася важка алергійна реакція на сульфадимезін. Чи можна йому в подальшому призначати в амбулаторних умовах ко-тримоксазол?

- А. Не можна.
- В. Можна зі зниженням дози.
- С. Можна при одночасному застосуванні антигістамінних засобів.
- Д. Можна при одночасному прийомі глюкокортикоїдів.

4. При тривалому застосуванні фенобарбіталу у хворого з епілепсією розвинулася толерантність до препарату. Що лежить в основі розвитку даного явища?

- A** Прискорення біотрансформації
- B** Послаблення процесу всмоктування
- C** Підвищення чутливості рецепторів
- D** Пригнічення біотрансформації
- E** Накопичення речовини в організмі

5. Як називається здатність ліків накопичуватися в організмі хворого?

- A** Кумуляція
- B** Антагонізм
- C** Синергізм
- D** Звикання
- E** Алергія

6. У хворого похилого віку діагностовано госпітальну пневмонію. Лікується гентаміцином. Яка побічна дія найбільш часто зустрічається при використанні антибіотиків цієї групи?

- A** Ототоксична дія
- B** Гематотоксична дія
- C** Псевдомембранозний коліт
- D** Ураження печінки
- E** Тромбофлебіт

7. У жінки, яка тривалий час лікується з приводу інфільтративно-вогнищевого туберкульозу, різко знизився слух. Який з перерахованих препаратів міг викликати таку побічну дію?

- A** Стрептоміцин
- B** Ізоніазид
- C** Етамбутол
- D** Рифампіцин
- E** Етіонамід

Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблучанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
2. Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
3. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
4. Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
5. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

1. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.

- 2.Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
- 3.Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдащенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.
- 4.Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
- 2.Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
- 3.Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
- 4.Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
- 5.Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
- 6.Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
- 7.Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
- 8.Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Взаємодія ЛЗ, що застосовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи (бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, нітрати, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензинових рецепторів II, сечогінні, кардіотоніки, антиаритмічні ЛЗ)

Мета: Розібрати та вивчити значення симпато-адреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової, кінінової систем в патогенезі хвороб серцево-судинної системи; семіотику в кардіології; основні лабораторні та інструментальні методи діагностики, контролю ефективності та безпеки застосування лікарських засобів. Відповідно до вивчаємої теми окреслити та визначити основні фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп ЛЗ (бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, нітровоазодилататори, антагоністи ангіотензинових рецепторів II, сечогінні (петльові, тіазидні, осмотичні, калійзберігаючі діуретики), кардіотоніки глікозидної природи (серцеві глікозиди) та неглікозидної природи (адреноміметики, дофаміноміметики), протиаритмічні ЛЗ (блокатори натрієвих каналів, блокатори калієвих каналів).

Основні поняття (перелік питань): Фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп ЛЗ, які застосовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи (бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, нітровоазодилататори, антагоністи ангіотензинових рецепторів II, сечогінні (петльові, тіазидні, осмотичні, калійзберігаючі діуретики), кардіотоніки

глікозидної природи (серцеві глікозиди) та неглікозидної природи (адреноміметики, дофаміноміметики), протиаритмічні ЛЗ (блокатори натрієвих каналів, блокатори калієвих каналів).

План

1. Теоретичні питання

Бета-адреноблокатори (або бета-блокатори) можуть взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, що призводить до зміни їхньої ефективності або виникнення небажаних побічних ефектів. Важливо враховувати потенційні взаємодії при призначенні бета-блокаторів, особливо з препаратами, що впливають на серцево-судинну систему, нервову систему та метаболізм.

Основні види взаємодій бета-адреноблокаторів:

- **З іншими антигіпертензивними препаратами:**

Комбінація з інгібіторами АПФ, блокаторами кальцієвих каналів, діуретиками може посилювати гіпотензивний ефект, що може призвести до надмірного зниження артеріального тиску.

- **З антиаритмічними препаратами:**

Деякі антиаритмічні препарати (наприклад, аміодарон, дизопірамід) можуть посилювати негативний інотропний ефект бета-блокаторів, що збільшує ризик розвитку брадиаритмій та серцевої недостатності.

- **З інсуліном та пероральними гіпоглікемічними препаратами:**

Бета-блокатори можуть маскувати симптоми гіпоглікемії (наприклад, тахікардію), що ускладнює їх контроль у пацієнтів з цукровим діабетом.

- **З нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП):**

НПЗП можуть знижувати антигіпертензивний ефект бета-блокаторів.

- **З препаратами, що впливають на центральну нервову систему:**

Бета-блокатори можуть посилювати седативний ефект деяких препаратів (наприклад, антигістамінних засобів, транквілізаторів), а також можуть впливати на ефективність антидепресантів.

Антагоністи кальцію, також відомі як блокатори кальцієвих каналів, можуть взаємодіяти з іншими ліками, що впливає на їхню ефективність та може викликати побічні ефекти. Їхня дія може посилюватися при одночасному застосуванні з діуретиками, гіпотензивними засобами, вазодилататорами та противірусними препаратами для ВІЛ. З іншого боку, деякі речовини, такі як грейпфрутовий сік, можуть підвищувати рівень антагоністів кальцію в крові, а звиробій - знижувати.

Основні аспекти взаємодії:

- **Підвищення ефективності:**

Антагоністи кальцію можуть посилювати дію інших гіпотензивних засобів (наприклад, діуретиків, вазодилататорів).

- **Збільшення ризику побічних ефектів:**

При одночасному застосуванні з ацетилсаліциловою кислотою (аспірином) може збільшитися ризик кровоточивості.

- **Вплив харчових продуктів та рослин:**

Грейпфрутовий сік може збільшити концентрацію верапамілу в крові, а звиробій - зменшити.

- **Специфічні взаємодії:**

Верапаміл та ділтіазем можуть сповільнювати серцеву провідність.

Взаємодія *діуретиків* може бути різноманітною і залежить від конкретного препарату, дози та індивідуальних особливостей пацієнта. Важливо знати про можливі наслідки одночасного застосування діуретиків з іншими лікарськими засобами або станами.

Основні види взаємодій:

- **З іншими діуретиками:**

- Комбінування діуретиків з різним механізмом дії (наприклад, петльовий та тіазидний) може посилювати діуретичний ефект, але також збільшує ризик електролітних порушень (гіпокаліємія, гіпонатріємія).
- Комбінація діуретиків з однаковим механізмом дії (наприклад, два петльові діуретики) зазвичай не рекомендується через підвищений ризик побічних ефектів без значного додаткового ефекту.

З ліками, що впливають на електролітний баланс:

- Сумісний прийом з препаратами, що викликають втрату калію (наприклад, деякі антибіотики, глюкокортикоїди) може збільшити ризик гіпокаліємії, особливо у пацієнтів з серцевою недостатністю або захворюваннями нирок.
- Прийом з препаратами, що затримують калій (наприклад, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ) може призвести до гіперкаліємії, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.

З лікарськими засобами, що впливають на артеріальний тиск:

- Діуретики можуть посилювати гіпотензивну дію інших антигіпертензивних препаратів, що збільшує ризик надмірної гіпотензії.
- Деякі діуретики можуть зменшувати ефективність препаратів, що підвищують артеріальний тиск (наприклад, симпатоміметики).

З нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП):

- НПЗП можуть зменшувати діуретичний ефект, особливо у пацієнтів з серцевою недостатністю, через затримку натрію та води в організмі.

З препаратами, що впливають на нирки:

- Деякі антибіотики, контрастні речовини та інші нефротоксичні препарати можуть збільшити ризик ураження нирок при одночасному застосуванні з діуретиками, особливо у пацієнтів з вже наявними захворюваннями нирок.

З алкоголем:

- Алкоголь може посилювати діуретичний ефект та збільшувати ризик зневоднення та електролітних порушень, особливо при вживанні великої кількості алкоголю.

Нітрати, як солі нітратної кислоти, мають кілька важливих взаємодій. Вони можуть розкладатися при нагріванні, реагувати з металами, а також перетворюватися на нітрити в організмі людини, що має негативні наслідки.

Основні види взаємодій нітратів:

- **Розклад при нагріванні:**

Нітрати при нагріванні розкладаються, виділяючи кисень. Це робить їх потенційно вибухонебезпечними, особливо у випадку нітратів лужних та лужноземельних металів.

- **Взаємодія з металами:**

Нітратна кислота, яка є складовою нітратів, може взаємодіяти з металами, утворюючи солі нітратів та різні продукти відновлення нітрогену, в залежності від концентрації кислоти та активності металу.

- **Перетворення на нітрити в організмі:**

В організмі людини нітрати можуть перетворюватися на нітрити, які є токсичними та можуть призводити до утворення метгемоглобіну, що порушує транспорт кисню кров'ю.

- **Взаємодія з органічними речовинами:**

Нітратна кислота, в тому числі в складі нітратів, може вступати в реакції з органічними речовинами, утворюючи нітросполуки, які можуть бути небезпечними.

Приклади взаємодій:

- **Розклад нітратів лужних металів:**



- **Взаємодія нітратної кислоти з металами:**



- **Утворення нітросполук:**

Наприклад, при взаємодії нітратної кислоти з гліцерином утворюється нітрогліцерин.

- **Утворення метгемоглобіну:**

Нітрити, утворені з нітратів, взаємодіють з гемоглобіном, утворюючи метгемоглобін.

2. Питання для самоконтролю (перелік питань)

1. Фактори ризику захворювань серцево-судинної системи: класифікація, способи профілактики та контролю.
2. Основні етіологічні та патофізіологічні механізми захворювань серцево-судинної системи.
3. Взаємодія засобів, що застосовуються для корекції порушеного судинного тону: бета-адреноблокатори, вазотропні блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензинових рецепторів II, тіазидних діуретиків, адреноміметиків, аналептиків, дофаміноміметиків.
4. Взаємодія засобів для лікування ІХС: бета-адреноблокатори, нітрати, кардіотропні блокатори кальцієвих каналів, сидноніміни.
5. Взаємодія засобів для корекції механічних функцій серця: серцеві глікозиди, дофаміноміметики.
6. Взаємодія сечогінних ЛЗ: петльові, калійзбергаючі, осмотичні.
7. Взаємодія протиаритмічних ЛЗ: М-холіноблокатори, бета1-агоністи, блокатори натрієвих каналів, блокатори калієвих каналів.
8. Критерії оцінки ефективності та безпеки застосування комбінації ліків при захворюваннях серцево-судинної системи.

3. Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Заповніть таблицю «Основні напрямки комбінованої фармакотерапії ІХС»

Напрямки фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи ліків	Комбінації ЛЗ
1. Збільшити доставку кисню до серцевого м'яза 2. Знизити потребу міокарда в кисні 3. Поліпшити реологічні властивості крові 4. Знизити процеси перекісного окислювання ліпідів		

2. Заповніть таблицю «Основні напрямки і засоби патогенетичної терапії хронічної СН»

№	Напрямки фармакотерапії	Фармакологічні групи	Комбінації ЛЗ
1.	Зменшення перед- і постнавантаження на міокард		
2.	Зменшення ремоделювання міокарда		
3.	Зменшення об'єму циркулюючої крові		
4.	Посилення скорочувальної функції міокарда		
5.	Поліпшення метаболічних процесів у міокарді		

3. Заповнити таблицю «Взаємодія бета-адреноблокаторів з іншими ЛЗ»

Бета	–адреноблокатори	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії
(назва)			

4. Заповнити таблицю «Взаємодія антагоністів кальцію з іншими ЛЗ»

Антагоністи кальцію (назва)	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

5. Заповнити таблицю «Взаємодія нітратів з іншими ЛЗ»

Нітрати (назва)	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

Рішення ситуаційних задач

1. Хворий пред'явив провізору рецепти на адельфан-езидрекс, целанід, гіпотіазид, виписані лікарем-терапевтом. Які можливі ускладнення при спільному застосуванні цих препаратів? Які міг би дати провізор рекомендації хворому для попередження цих ускладнень?

1. Хворий П., 56 років, вперше поступив на лікування в терапевтичне відділення з приводу артеріальної гіпертензії. З анамнезу відомо, що АҚД підвищено протягом 3 місяців. Лікування не отримував. Лікуючим лікарем було призначено: капотен по 25 мг 3 рази на день, празозин по 1 мг 3 рази на день. Через 30 хвилин після першого прийому комбінованої терапії хворий впав і на кілька секунд втратив свідомість. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, вологі. ЧП - 100 ударів в 1 хвилину, АҚД - 70/30 мм рт. ст. Яке ускладнення виникло у хворого? Ваші рекомендації з лікування цього стану, а також з профілактики зазначених симптомів у подальшому.

3. Хворий Г., 69 років, регулярно (3 рази на тиждень) отримує фуросемід по 40 мг для лікування серцевої недостатності. В даний час дільничний терапевт діагностував у хворого позалікарняну пневмонію і призначив їй комбіновану фармакотерапію. Через 3 дні пацієнт почав скаржитися на погіршення слуху. Які протимікробні ЛЗ і чому при взаємодії з фуросемідом підвищують ризик розвитку глухоти? Поясніть механізм такої взаємодії.

4. У хворого Ш., 67 років з ІХС, фібриляцією передсердь (тахісistolічна форма) на фоні лікування дигоксином ЧСС знизилася з 126 до 92 в 1 хвилину. Хворий був переведений на підтримуючу дозу дигоксину, яка склала 0,37 мг/добу. Додатково був призначений верапаміл (40 мг 3 рази на добу). Через тиждень у хворого з'явилися симптоми глікозидної інтоксикації (нудота, блювота, поодинокі шлуночкові екстрасистолі, уповільнення атріо-вентрикулярної провідності).

Вкажіть можливі причини розвитку інтоксикації серцевим глікозидом. Наведіть схему лікування глікозидної інтоксикації.

Тестові завдання для самоконтролю:

1. Хворий В., 60 років, з артеріальною гіпертензією та брадикардією надійшов у кардіологічне відділення. Який лікарський засіб доцільно йому призначити?
 - А. Атенолол.
 - В. Еналаприл.
 - С. Метилдофа.
 - Д. Ніфедипін.
 - Е. Анаприлін.
2. У хворого з ІХС через 6 місяців лікування розвилась толерантність до нітратів тривалої дії. Який лікарський засіб з ніtratoподібним ефектом необхідно рекомендувати в цьому випадку?
 - А. Ніфедипін.
 - В. Молсидомін.
 - С. Празозин.
 - Д. Метопролол.
 - Е. Верапаміл.
3. Прийом якого препарату може визвати розвиток закрепку у хворого, що отримує комбіновану терапію артеріальної гіпертензії?
 - А. Фуросемід.
 - В. Верапаміл.
 - С. Ацетилсаліцилова кислота в малих дозах.
 - Д. Триметазидін.
 - Е. Панангін.
4. Хвора Н., 68 років, тривалий час застосовує фуросемід для лікування серцевої недостатності. Зазначте лікарський засіб для профілактики гіпокаліємії при застосуванні діуретика:
 - А. Панангін.
 - В. Мілдронат.
 - С. Сустак-форте.
 - Д. Триметазидін.
 - Е. АТФ-лонг.
5. Хворому 56 років для лікування гіпертонічної хвороби призначені інгібітор АПФ і калійзберігаючий діуретик. Така комбінація:
 - А. Нераціональна, тому що знижується гіпотензивна дія інгібіторів АПФ.
 - В. Нераціональна, тому що збільшується ризик виникнення гіперкаліємії.
 - С. Нераціональна, тому що збільшується ризик виникнення ортостатичного колапсу.
 - Д. Раціональна, тому що зменшується ризик розвитку гіпокаліємії.
 - Е. Раціональна, тому що підвищується гіпотензивна дія інгібіторів АПФ.
6. Хворий 50 років протягом 20 років хворіє гіпертонічною хворобою з набряками і зменшенням діурезу. Який препарат необхідно призначити для зниження артеріального тиску і усунення набряків?
 - А. Еналаприл.
 - В. Торасемід.

- С. Метилдофа.
- Д. Резерпін.
- Е. Празозин.

7. Для лікування гіпертонічної хвороби призначають діуретики. Який діуретик не потребує поєднання з препаратами калію?

- А. Клопамід.
- В. Дихлотіазид.
- С. Фуросемід.
- Д. Тріамтерен.
- Е. Етакринова кислота.

8. Хворий 67 років з хронічною серцевою недостатністю отримує дігосин. Для зменшення побічної дії дігосину лікар порадив комбінувати його із наступним препаратом:

- А. Дихлотіазид.
- В. Глюконат кальцію.
- С. Панангін.
- Д. Еуфілін.
- Е. Кальцію хлорид.

9. З якою групою діуретиків небажано одночасно призначати гіпотензивні засоби, що відносяться до групи інгібіторів АПФ?

- А. Петльові.
- В. Калійзберігаючі.
- С. Осмотичні.
- Д. Тіазидні.
- Е. Ксантини.

10. Чоловік 59 років тривалий час використовує фуросемід для лікування серцевої недостатності. Який лікарський засіб для профілактики гіпокаліємії необхідно використовувати в даному випадку?

- А. Тіотриазолін.
- В. Еналаприл.
- С. Ацетилсаліцилова кислота.
- Д. Триметазидін.
- Е. Аспаркам.

Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблучанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
2. Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
3. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
4. Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
5. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

1. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
2. Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
3. Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
2. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
3. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
4. Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
5. Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
6. Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
7. Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
8. Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Взаємодія ЛЗ, що регулюють ліпідний обмін та здатність крові до згортання (гіполіпідемічні ЛЗ, тромболітики, антикоагулянти, антиагреганти, прокоагулянти).

Мета: Розібрати та вивчити значення метаболічної, антикоагулянтної, прокоагулянтної, фібринолітичної систем в патогенезі атеросклерозу, порушень ліпідного обміну, кровотеч, тромбоутворень і тромбоемболій; семіотику при порушеннях ліпідного обміну та гемостазу; основні лабораторні та інструментальні методи діагностики, контролю ефективності та безпеки застосування комбінацій лікарських засобів. Відповідно до вивчаємої теми окреслити та визначити основні фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп лікарських засобів: гіполіпідемічні ЛЗ групи статинів, гіполіпідемічні ЛЗ групи фібрів, похідні нікотинової кислоти, засоби, які зменшують всмоктування холестерину в кишечнику, тромболітики, антикоагулянти прямої дії, антикоагулянти непрямої дії, антиагреганти, гемостатики (прокоагулянти прямої та непрямої дії, інгібітори фібринолізу, проагреганти, тромбоутворюючі, антагоністи гепарину).

Основні поняття (перелік питань): Фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп лікарських засобів: гіполіпідемічні ЛЗ групи

статинів, гіполіпідемічні ЛЗ групи фібрів, похідні нікотинової кислоти, засоби, які зменшують всмоктування холестерину в кишечнику, тромболітики, антикоагулянти прямої дії, антикоагулянти непрямої дії, антиагреганти, гемостатики (прокоагулянти прямої та непрямої дії, інгібітори фібринолізу, проагреганти, тромбоутворюючі, антагоністи гепарину).

План

1. Теоретичні питання

Взаємодія антитромботичних лікарських засобів (ЛЗ) може бути складною і вимагає уважного моніторингу. Ці препарати, які призначені для запобігання утворенню тромбів, можуть вступати в небажані взаємодії між собою, а також з іншими ліками, що призводить до підвищеного ризику кровотеч або зниження ефективності лікування.

Основні види взаємодій антитромботичних ЛЗ:

- **Взаємодія між антитромботичними препаратами:**
- **Антиагреганти (наприклад, аспірин, клопидогрель) + антикоагулянти (наприклад, варфарин, гепарин):** Поєднання цих препаратів значно збільшує ризик кровотеч через синергічний ефект на згортання крові.
- **Антиагреганти між собою:** Комбінація декількох антиагрегантів, таких як аспірин та клопидогрель, може посилити їх антитромботичну дію, але також збільшити ризик кровотеч.
- **Антикоагулянти між собою:** Поєднання різних антикоагулянтів, наприклад, низькомолекулярного гепарину та перорального антикоагулянту, потребує ретельного моніторингу, щоб уникнути передозування та кровотеч.

Взаємодія антитромботичних ЛЗ з іншими препаратами:

- **Взаємодія з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП):** НПЗП (наприклад, ібупрофен, напроксен) можуть посилити антиагрегантну дію аспірину, збільшуючи ризик кровотеч.
- **Взаємодія з антибіотиками:** Деякі антибіотики (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин) можуть впливати на метаболізм варфарину, змінюючи його антикоагулянтну дію.
- **Взаємодія з препаратами, що впливають на печінку:** Препарати, що впливають на печінку, можуть змінювати метаболізм антикоагулянтів, впливаючи на їх ефективність.

Взаємодія з харчовими продуктами та напоями:

- **Вітамін К:** Продукти, багаті на вітамін К (наприклад, зелені листові овочі), можуть зменшувати антикоагулянтну дію варфарину.
- **Алкоголь:** Алкоголь може посилювати антикоагулянтну дію деяких препаратів і збільшувати ризик кровотеч.

Взаємодія з рослинними препаратами:

- **Часник, імбир, женьшень:** Ці рослинні препарати можуть посилювати антитромботичну дію, підвищуючи ризик кровотеч.
- **Гінкго білоба:** Може посилювати антитромботичну дію, збільшуючи ризик кровотеч.

Гемостатики - це засоби, які прискорюють природний процес згортання крові, допомагаючи зупинити кровотечу. Вони можуть діяти різними способами, взаємодіючи з кров'ю на хімічному, фізичному або біологічному рівні.

Основні механізми дії гемостатиків:

- **Хімічна взаємодія:**

Деякі гемостатичні засоби, наприклад, ті, що містять каолін, абсорбують воду з крові, збільшуючи концентрацію факторів згортання, що призводить до швидкого утворення тромбу. Інші можуть стимулювати утворення фібринового згустку.

- **Фізичний вплив:**

Турнікети, марля, бинти, затискачі створюють механічний бар'єр або тиск на рану, що допомагає зупинити кровотечу та сприяє утворенню тромбу.

- **Біологічна взаємодія:**

Деякі гемостатичні препарати, такі як тромбін або фібриноген, вводяться для безпосередньої участі в процесі згортання крові.

Класифікація гемостатиків за механізмом дії:

- **Місцеві гемостатики:**

Діють безпосередньо в місці кровотечі, прискорюючи утворення тромбу. Приклади: каолін, тромбін, губка гемостатична, марля, бинти.

- **Резорбтивні гемостатики:**

Діють системно, впливаючи на процеси згортання крові в організмі. Приклади: етамзилат, фібриноген, кальцію хлорид.

Приклади взаємодії гемостатиків:

- Каолін, потрапляючи в рану, абсорбує воду, концентруючи фактори згортання і прискорюючи утворення тромбу.
- Турнікет створює тиск на судини вище рани, зупиняючи кровотік і дозволяючи крові згуститися в рані.
- Препарати, що містять тромбін, безпосередньо вбудовуються в каскад згортання крові, прискорюючи утворення фібринового згустку.

2. Питання для самоконтролю (перелік питань)

1. Фактори ризику захворювань серцево-судинної системи: класифікація, способи профілактики та контролю.
2. Основні етіологічні та патофізіологічні механізми порушень ліпідного обміну та розвитку атеросклерозу.
3. Основні етіологічні та патофізіологічні механізми порушень гемостазу, тромбоутворень, тромбоемболій, кровотеч.
4. Взаємодія засобів, що застосовуються для корекції ліпідного обміну: статини, фібрати, нікотинова кислота, омега-3-поліненасені жирні кислоти.
5. Взаємодія засобів для лікування тромбоутворень, тромбоемболій: тромболітики, антикоагулянти прямої дії, антикоагулянти непрямої дії, антиагреганти.
6. Взаємодія засобів для лікування кровотеч: прокоагулянти прямої та непрямої дії, інгібітори фібринолізу, проагреганти, тромбоутворюючі, антагоністи гепарину.
7. Критерії оцінки ефективності та безпеки застосування комбінації ліків при патології ліпідного обміну та при патологічних станах, пов'язаних із здатністю крові до згортання.

3. Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Заповніть таблицю «Основні напрямки комбінованої фармакотерапії атеросклерозу»

Напрямки фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи ліків	Комбінації ЛЗ
5. Зменшити синтез ендogenousного холестерину в печінці 6. Знизити всмоктування холестерину в кишечнику 7. Поліпшити реологічні властивості крові 8. Знизити процеси перекісного окислювання ліпідів		

2. Заповніть таблицю «Основні напрямки і засоби патогенетичної терапії кровотеч»

№	Напрямки фармакотерапії	Фармакологічні групи	Комбінації ЛЗ
1.	Пряма прокоагулянтна дія		
2.	Непряма прокоагулянтна дія		
3.	Інгібування фібринолітичної активності крові		
4.	Антагоністи прямих антикоагулянтів		
5.	Стабілізатори судинної проникності		

3. Заповніть таблицю «Основні напрямки і засоби патогенетичної терапії підвищеного тромбоутворення»

№	Напрямки фармакотерапії	Лікарські засоби
1.	Тромболітики прямої дії	
2.	Тромболітики непрямої дії	
3.	Антикоагулянти прямої дії	
4.	Антикоагулянти непрямої дії	
5.	Антиагреганти	

4. Заповнити таблицю «Взаємодія статинів з іншими ЛЗ»

Статини (назва)	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

5. Заповнити таблицю «Взаємодія похідних фіброєвої кислоти з іншими ЛЗ»

Фібрати (назва)	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

6. Заповнити таблицю «Взаємодія антиагрегантів з іншими ЛЗ»

Антиагреганти (назва)	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

7. Заповнити таблицю «Взаємодія антикоагулянтів непрямої дії з іншими ЛЗ»

Антикоагулянти непрямої дії (назва)	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

Рішення ситуативних задач

1. У чоловіка, 65 років, який страждає на ІХС: стабільна стенокардія напруги ІІІ функціональний клас, екстрасистолічна аритмія, СН І - виникли сильні, пекучого

характеру болі за грудиною, задуха, втрата свідомості. Об'єктивно: загальний стан важкий, шкіра бліда, покрита рясним холодним потом, виражений акроціаноз. Пульс - 140 уд в 1 хв за типом миготливої тахіаритмії, АКТ - 70/40 мм рт. ст. Тони серця глухі. Анурія. На ЕКГ - монофазна крива у відведеннях III, AVR, V4 - V6.

Сформулюйте діагноз, програму екстреної терапії. Обґрунтуйте вибір ЛЗ для комбінованого лікування.

2. Чоловік, 48 років, турбують стискаючого характеру болі за грудиною, що виникають при ходьбі по рівній місцевості через 500 - 800 м, при підйомі на 2 -3 поверх, після нервових навантажень. Зазначені напади відзначає протягом 3-х місяців. Вдавався до сублінгвального прийому нітрогліцерину, однак відмовився від подальшого застосування, оскільки він викликав сильний головний біль. Об'єктивно: гіперстенік підвищеного харчування. Пульс - 76 уд в 1 хв, ритмічний, періодично екстрасистоли - 2 - 4 в 1 хв, АКТ - 136/84 мм рт. ст. Гіпертрофія лівого шлуночка. Слабкий акцент II тону і систолічний шум над аортою. На ЕКГ ознаки гіпоксії міокарда в передньоперегородочному відділі лівого шлуночка. Лікар прописав наступне лікування ізодініт (20 мг) по 1 табл. 3 рази на день, фіноптин (80 мг) по 1 табл. 3 рази на день і анаприлін (40 мг) по 0,5 табл. 3 рази на день.

Сформулюйте діагноз. Оцініть правильність рекомендованого лікування. Здійсніть корекцію.

3. Хворий З., 62 років, госпіталізований зі скаргами на сильний біль за грудиною, який триває 1 годину і не купірується нітрогліцерином. Страждає стенокардією, раніше напад купірував нітратами. Супутніх захворювань немає. Об'єктивно: ціаноз губ. Тони серця глухі, діяльність ритмічна. На ЕКГ: гостра фаза трансмурального інфаркту передньої стінки лівого шлуночка. Ваші дії. Сформулюйте план комбінованої терапії.

4. Чоловік, 62 років, госпіталізували в блок інтенсивної терапії з тривалим приступом за грудинного болю, що не купірується прийомом нітрогліцерину. Об'єктивно: АТ - 80/60 мм рт. ст., ЧСС - 106 за 1 хв, ЧД - 22 в 1 хв. Під час аускультатії тони серця глухі, ритм галопу. Чим пояснюється зниження АТ? Ваші рекомендації з подальшого обстеження та лікування хворого.

5. Чоловік Н., 60 років, скаржиться на напади стенокардії під час ходьби, підйому на другий поверх. Багато років хворіє ІХС. Об'єктивно: в легенях везикулярне дихання, ЧД - 18 в хв. Тони серця приглушені. ЧСС - збігається з величиною пульсу і становить 90 в 1 хв, АТ - 140/70 мм рт. ст., гомілки пастозні. На ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночка.

Сформулюйте діагноз. Складіть план комбінованого лікування.

Тестові завдання для самоконтролю:

1. Хвора 52 років перенесла інфаркт міокарду і виписана на амбулаторний нагляд. Яку добову дозу ацетилсаліцилової кислоти необхідно призначити з метою профілактики тромбоутворення?

- A. 100 мг.
- B. 500 мг.
- C. 1000 мг.
- D. 2000 мг.
- E. 3000 мг.

2. Проконсультуйте молодого колегу: який лікарський засіб застосовують при гострому інфаркті міокарда з метою тромболітичної терапії?

- A. Пентоксифілін.
- B. Гепарин.
- C. Фраксипарин.
- D. Альтеплаза.

Е. Ацетилсаліцилова кислота.

3. Для лікування атеросклерозу хворий в аптеці придбав гіполіпідемічний препарат з групи фібрів. Назвіть цей препарат:

- A. Сілібор.
B. Фенофібрат.
C. Дротаверин.
D. Бісакоділ.
E. Спіронолактон.

4.Хворому інфарктом міокарду вводили антикоагулянт прямої дії:

- A. Неодикумарин.
B. Вікасол.
C. Гепарин.
D. Тромбін.
E. Кальцію глюконат.

5. Верхня межа норми вмісту загального холестерину в плазмі крові дорівнює:

1. 3,2 ммоль/л.
2. 4,2 ммоль/л.
3. 5,2 ммоль/л.
4. 6,2 ммоль/л.
5. 7,2 ммоль/л.

6. Для лікування ІХС використовуються різні групи ЛЗ. Серед них виділяють основні і допоміжні. З нижчеподаного списку лікарських груп, виберіть основні (базисні) антиангінальні препарати:

1. Гіполіпідемічні засоби.
2. Міотропні спазмолітики.
3. Бета-адреноблокатори.
4. Антикоагулянти.
5. Антиагреганти.

7. Хворому ІХС з високим рівнем у крові загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності найбільш доцільно рекомендувати:

- 1.Пробукол.
- 2.Холестирамин.
- 3.Липанор.
- 4.Аторвастатин.
- 5.Аспирин.

8. Хворому ІХС з високим рівнем у крові тригліцеридів найбільш доцільно рекомендувати:

- 1.Пробукол.
- 2.Холестирамин.
- 3.Фенофібрат.
- 4.Ловастатин.
- 5.Аспирин.

9. Факторами розвитку ІХС є всі нижчеперелічені, крім:

1. Гіперхолестеринемія.
2. Артеріальна гіпертензія.

- 3.Паління.
- 4.Жіноча стаття.
- 5.Цукровий діабет.

Список рекомендованої літератури:

Основна:

- 1.Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблучанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
- 2.Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
- 3.Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
- 4.Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
- 5.Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

- 1.Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
- 2.Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
- 3.Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.
- 4.Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
- 2.Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
- 3.Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
- 4.Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
- 5.Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
- 6.Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
- 7.Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
- 8.Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Взаємодія ЛЗ, що регулюють функції дихальної системи та застосовуються для лікування захворювань респіраторного тракту (бронхолітики, протизапальні засоби місцевої та системної дії, муколітики, протикашльові ЛЗ).

Мета: Розібрати та вивчити значення симпатичної, парасимпатичної систем, порушень чутливості адренорецепторів, холіnoreцепторів, гістамінових рецепторів в патогенезі запальних, алергічних, інфекційних захворювань респіраторного тракту; семіотику при захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів; основні лабораторні та інструментальні методи діагностики, контролю ефективності та безпеки застосування комбінацій лікарських засобів. Відповідно до вивчаємої теми окреслити та визначити основні фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп лікарських засобів: бронхолітики групи селективних і неселективних адреноміметиків, групи селективних і неселективних М-холіноблокаторів, групи метилксантинів; протизапальні засоби місцевої (беклометазон, будесонід, флутиказон, пульмікорт) та загальної (преднізолон, дексаметазон) дії; муколітики та експекторанти, антигістамінні – гістаміноблокатори (тавегіл, супрастин, лоратадин, дезлоратадин) і стабілізатори мембран опастистих клітин (кетотіфен, кромолін натрію); комбіновані ЛЗ (дітек, беродуал, серевент).

Основні поняття (перелік питань): Фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп лікарських засобів: бронхолітики групи селективних і неселективних адреноміметиків, групи селективних і неселективних М-холіноблокаторів, групи метилксантинів; протизапальні засоби місцевої (беклометазон, будесонід, флутиказон, пульмікорт) та загальної (преднізолон, дексаметазон) дії; муколітики та експекторанти, антигістамінні – гістаміноблокатори (тавегіл, супрастин, лоратадин, дезлоратадин) і стабілізатори мембран опасистих клітин (кетотифен, кромолін натрію); комбіновані засоби (дітек, беродуал, серевент).

План

1. Теоретичні питання

Взаємодія бронхолітиків може призвести до посилення або ослаблення їхньої дії, а також до виникнення побічних ефектів. Важливо враховувати можливі взаємодії при одночасному застосуванні декількох препаратів, особливо у пацієнтів з супутніми захворюваннями або у групах ризику.

Основні види взаємодій бронхолітиків:

- **Фармакодинамічна взаємодія:**

Зміна реакції організму на препарат внаслідок одночасного застосування з іншими лікарськими засобами. Це може бути синергізм (посилення дії) або антагонізм (ослаблення дії).

- **Фармакокінетична взаємодія:**

Зміна всмоктування, розподілу, метаболізму або виведення препарату з організму. Це може впливати на концентрацію бронхолітика в крові та його ефективність.

- **Взаємодія з іншими препаратами:**

- **Бета-адреноблокатори:** Можуть послаблювати бронхолітичну дію препаратів, що стимулюють бета-адренорецептори (наприклад, сальбутамол).

- **Кортикостероїди:** При одночасному застосуванні можуть посилювати протизапальну дію бронхолітиків, що особливо важливо при лікуванні астми.

- **Ксантини:** Взаємодія з деякими антибіотиками може змінювати концентрацію теофіліну в крові.

- **Антихолінергічні засоби:** Взаємодія з деякими антихолінергічними препаратами може посилювати їх ефект, особливо при сухості в роті та запорах.

Взаємодія з їжею:

Деякі лікарські засоби можуть краще всмоктуватися або навпаки, гірше, якщо їх приймати разом з їжею. Це важливо враховувати при призначенні бронхолітиків.

Взаємодія з алкоголем:

Вживання алкоголю може посилити побічні ефекти деяких бронхолітиків, особливо седативну дію, або впливати на їхню ефективність.

Муколітики - це лікарські засоби, які розріджують мокротиння, полегшуючи його виведення з дихальних шляхів. Вони можуть взаємодіяти з іншими препаратами, впливаючи на їх ефективність або викликаючи небажані реакції. Важливо знати про можливі взаємодії, особливо при одночасному прийомі муколітиків з антибіотиками, протикашльовими засобами та іншими препаратами.

Основні види взаємодій муколітиків:

- **З антибіотиками:**

Деякі муколітики, зокрема ацетилцистеїн (АЦЦ), не рекомендується приймати одночасно з антибіотиками, оскільки це може знизити ефективність антибіотиків.

- **З протикашльовими засобами:**

Одночасний прийом муколітиків з протикашльовими препаратами, які пригнічують кашльовий рефлекс, може призвести до накопичення розрідженого мокротиння в дихальних шляхах, що може погіршити стан пацієнта.

- **З іншими лікарськими засобами:**

Муколітики можуть взаємодіяти з іншими препаратами, змінюючи їх дію або викликаючи побічні ефекти. Наприклад, деякі муколітики можуть посилювати дію препаратів, що розріджують кров.

Важливо враховувати:

- **Індивідуальну чутливість:**

Пацієнти можуть по-різному реагувати на муколітики, тому важливо враховувати індивідуальні особливості організму.

- **Дозування:**

Необхідно дотримуватися рекомендованого дозування муколітиків та не перевищувати його, щоб уникнути небажаних наслідків.

- **Проконсультуватися з лікарем:**

Перед початком прийому муколітиків, особливо якщо ви приймаєте інші лікарські засоби, необхідно проконсультуватися з лікарем або фармацевтом.

Приклади муколітиків та їх можливі взаємодії:

- **Амброксол:**

Зазвичай добре переноситься, але може посилювати дію препаратів, що розріджують кров.

- **Ацетилцистеїн (АЦЦ):**

Не рекомендується приймати одночасно з антибіотиками та протикашльовими засобами.

- **Бромгексин:**

Може посилювати дію препаратів, що розріджують кров.

2. Питання для самоконтролю (перелік питань)

1. Фактори ризику розвитку захворювань дихальної системи: класифікація, способи профілактики та контролю.
2. Основні етіологічні фактори та патофізіологічні механізми запальних, алергічних, бронхообструктивних захворювань дихальної системи.
3. Взаємодія засобів, що застосовуються для лікування бронхоспазму: адреноміметики, М-холіноблокатори, метилксантини.
4. Взаємодія засобів для лікування запальних процесів бронхіальної слизової оболонки: глюкокортикоїди місцевої та загальної дії, модифікатори лейкотрієнів.
5. Взаємодія засобів для лікування алергічних станів: H1-гістаміноблокатори, стабілізатори мембран опастистих клітин.
6. Взаємодія засобів, що застосовуються для нормалізації дренажної функції бронхів: муколітики, відхаркувальні.
7. Взаємодія протикашльових ЛЗ центральної та периферичної дії.
8. Критерії оцінки ефективності та безпеки застосування комбінації ліків при патології респіраторного тракту.

3. Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Заповніть таблицю «Основні напрямки патогенетичної фармакотерапії бронхіальної астми»

Напрямки фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи ліків	Комбінації ЛЗ
1. Лікування бронхоспазму 2. Лікування запального процесу бронхів 3. Нормалізація властивостей мокротиння та дренажної функції бронхів		

2. Заповніть таблицю „Фармакотерапія ХОЗЛ”.

Вид фармакотерапії	Групи ЛЗ	Препарати
1. Етіотропна терапія 2. Патогенетична 3. Симптоматична		

3. Заповнити таблицю «Взаємодія бронхолітиків з іншими ЛЗ»

Бронхолітики	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії
1. Адреноміметики 2. М-холіноблокатори 3. Метилксантини		

4. Заповнити таблицю «Взаємодія протизапальних ЛЗ з іншими ЛЗ»

Глюкокортикоїди (назва)	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

5. Заповнити таблицю «Взаємодія муколітичних ЛЗ з іншими ЛЗ»

Муколітики (назва)	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

Рішення ситуаційних задач

1. Хворий, 23 років, поступив у відділення з діагнозом - правобічна нижньодольова бронхопневмонія. З анамнезу відомо, що хворий з 8 років страждає інфекційно-алергічною бронхіальною астмою. Напади провокуються книжковим та домашнім пилом. Для купірування нападів користується теофедрином, який приймає по 10 табл. в день. На тлі клініки основного захворювання у хворого є ознаки вираженого синдрому бронхіальної обструкції і передозування теофедрином. Запропонуйте план лікування основного і супутнього захворювань із зазначенням конкретних препаратів, їх доз, шляху введення.

2. Хвора, 53 років, протягом 10 років страждає на бронхіальну астму інфекційно-алергічного генезу, хронічним бронхітом. Зазначає щорічні загострення в осінньо-зимовий період. У відділення поступила в стані астматичного статусу. Об'єктивно: дихання часте (40 в 1 хв.), шумне, свистяче. Над легенями - множинні сухі свистячі хрипи. Перкуторно - коробковий звук. Серцева діяльність ритмічна, ЧСС та ЧП - 110 в 1 хв., АКТ - 140/80 мм рт.ст., тони серця приглушені. Слизові ціанотичні, гомілки пастозні. Запропонуйте конкретний план комбінованого лікування даної хворої із зазначенням препаратів, їх доз, шляхи і режиму введення.

3. Хвора, 55 років, страждає на гіпертонічну хворобу II стадії, ішемічну хворобу серця, атеросклеротичний кардіосклероз з недостатністю кровообігу I ст., хронічний обструктивний бронхіт. Займалася самолікуванням: приймала окспренолол 80, адельфан, еуфілін. Доставлена у відділення з приводу втрати свідомості, що виникла на тлі зростаючого бронхоспазма. При обстеженні - неврологічна симптоматика відсутня. На ЕКГ - гострих вогнищевих змін в міокарді не виявлено, АКТ - 140/80 мм рт.ст., ЧСС - 82 в 1 хв. Назвіть ймовірну причину виникнення бронхоспазму та непритомності, на тлі відсутності клінічних ознак загострення хронічного обструктивного бронхіту і ознак гострої коронарної патології. Дайте конкретні рекомендації з подальшої фармакотерапії хворої.

4. Хвора 62 років, страждає неатопічною бронхіальною астмою, яка супроводжується сильною бронхореєю. Після призначення з лікувальною метою атропіну у хворої спочатку відзначалося поліпшення стану - бронхорея різко зменшилася. Однак, через 10 днів стан знову погіршився: з'явилася лихоманка (до 38⁰C), задишка, кашель з мокротою, ЧСС - 90 ударів в 1 хв. Які причини подібних змін стану хворої. Перерахуйте всі небажані ефекти препарату, що викликав даний стан? Профілактика ускладнень, перша допомога.

5. У хворої 45 років стійкий рецидивуючий синдром бронхіальної обструкції зі зниженою чутливістю до холіно- і адренотропних засобів. Бронхіальною астмою страждає більше 10 років. Що можна призначити для зменшення частоти і вираженості нападів ядухи?

6. Хворий 56 років, знаходиться на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні із загостренням перебігу бронхіальної астми. У комбіновану терапію входить внутрішньовенне струменеве введення 10 мл 2,4% еуфіліну о 10 годині ранку. Які критерії безпеки терапії еуфіліном в даному випадку?

Тестові завдання для самоконтролю

1. Хвора Н., 27 років без шкідливих звичок, страждає на бронхіальну астму персистуючого перебігу легкого ступеня. Останнім часом напади задухи почастишали до 8 разів на добу. Для припинення нападу використовує інгаляції сальбутамолу. Якою групою лікарських засобів необхідно проводити базисну терапію?

- А. Антибіотики.
- В. Холінолітики.
- С. Інгаляційні глюкокортикоїди.
- Д. Системні глюкокортикоїди.
- Е. Кромони.

2. З чого найбільш раціонально починати лікування хворого, у якого вперше стався напад бронхіальної астми?

- А. Інгаляції глюкокортикоїдів.
- В. H₂-гістаміноблокатори.
- С. М-холінолітики.
- Д. Адреноміметики парентерально.
- Е. Інгаляції бета-2-адреноміметика.

3. Хворий 46 років на хронічний бронхіт звернувся в аптеку. Який лікарський засіб можна придбати в аптеці для полегшення відходження густого та в'язкого харкотиння?

- А. Фалімінт.
- В. Амброксол.
- С. Сальбутамол.
- Д. Лібексин.

Е. Глауwent.

4. Хворій, яка страждає на бронхіальну астму встановлено діагноз гіпертонічної хвороби. Який гіпотензивний засіб протипоказаний даній пацієнтці в комбінованій терапії?

- А. Анаприлін.
- В. Гіпотіазид.
- С. Каптоприл.
- Д. Амлодипін.
- Е. Верапаміл.

5. Який з нижченаведених препаратів є препаратом вибору для профілактики виникнення нападів бронхіальної астми?

- А. Сальбутамол.
- В. Амброксол.
- С. Димедрол.
- Д. Дротаверин.
- Е. Кромолін-натрій.

6. В аптеку звернувся хворий з сильним сухим кашлем. Який лікарський засіб Ви порадите прийняти хворому з метою пригнічення непродуктивного кашльового рефлексу?

- А. Ацетилцистеїн.
- В. Лібексин.
- С. Натрію гідрокарбонат.
- Д. Трипсин.
- Е. Калію йодид.

7. Хворому з бронхіальною астмою призначений М-холіноблокатор у вигляді аерозолю, який погано всмоктується слизовою оболонкою бронхів. Вкажіть цей препарат:

- А. Атропіну сульфат.
- В. Скополамін.
- С. Іпратропію бромід.
- Д. Фізостигмін.
- Е. Гоматропін.

8. У хворої 67 років, яка лікується з приводу бронхіальної астми, виникли тремор кінцівок, головний біль, безсоння, екстрасистолія. Який засіб міг обумовити такі симптоми?

- А. Тавегіл.
- В. Еуфілін.
- С. Промедол.
- Д. Новокаїн.
- Е. Аміназин.

9. Хворий 40 років страждає на бронхіальну астму і порушення серцевого ритму у вигляді брадиаритмії. Препарати якої фармакологічної групи доцільно призначити для усунення бронхоспазму?

- А. Бета-адреноблокатори.
- В. М-холіноблокатори.
- С. М-холіноміметики.
- Д. Міорелаксанти.
- Е. Антихолінестеразні засоби.

10. Хворому з бронхіальною астмою був призначений сальбутамол. Застосування цього препарату ліквідувало симптоми бронхоспазму. Це пов'язане із стимуляцією:

- А. Синтезу ацетилхоліну.
- В. М-холінорецепторів.
- С. Альфа-1-адренорецепторів.
- Д. Бета-1-адренорецепторів.

Е. Бета-2-адренорецепторів.

Список рекомендованої літератури:

Основна:

- 1.Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблучанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
- 2.Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
- 3.Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
- 4.Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
- 5.Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

- 1.Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
- 2.Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
- 3.Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.
- 4.Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
- 2.Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
- 3.Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
- 4.Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
- 5.Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
- 6.Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
- 7.Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
- 8.Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Взаємодія ЛЗ, що регулюють функції шлунково-кишкового тракту і гепато-біліарної системи та застосовуються для лікування захворювання стравоходу, шлунка, кишечника, печінки, жовчного міхура, підшлункової залози.

Мета: Розібрати та вивчити значення симпатичної, парасимпатичної систем, порушень чутливості холінорецепторів, гістамінових рецепторів в патогенезі запальних, виразкових, інфекційних захворювань травного тракту; семіотику при захворюваннях верхніх і нижніх відділів ШКТ, гепато-біліарної системи; основні лабораторні та інструментальні методи діагностики, контролю ефективності та безпеки застосування комбінацій лікарських засобів. Відповідно до вивчаємої теми окреслити та визначити основні фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп лікарських засобів: антисекреторні ЛЗ (інгібітори протонної помпи, H₂-гістаміноблокатори, М-холіноблокатори), антацидні ЛЗ (системні та несистемні), прокінетики, гастроцитопротектори, антихелікобактерні ЛЗ (амоксацилін, кларитроміцин, тетрациклін, метронідазол, колоїдний вісмут), салазосульфаміламіди (месалазин, месакол), гепатопротектори, холеретики, холекінетики, ферментні та антиферментні ЛЗ.

Основні поняття (перелік питань): Фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп лікарських засобів: антисекреторні ЛЗ (інгібітори протонної помпи, H₂-гістаміноблокатори, М-холіноблокатори), антацидні ЛЗ (системні та несистемні), прокінетики, гастроцитопротектори, антихелікобактерні ЛЗ (амоксацилін, кларитроміцин, тетрациклін, метронідазол, колоїдний вісмут), салазосульфаміламіди (месалазин, месакол), гепатопротектори, холеретики, холекінетики, ферментні та антиферментні ЛЗ.

План

1. Теоретичні питання

Взаємодія антисекреторних лікарських засобів може впливати на їх ефективність та безпеку. Деякі препарати можуть змінювати всмоктування, метаболізм або виведення інших лікарських засобів, що призводить до посилення або ослаблення їхньої дії, або до збільшення ризику побічних ефектів.

Основні аспекти взаємодії антисекреторних препаратів:

- **Зниження кислотності шлунка:**

Антисекреторні препарати, такі як інгібітори протонної помпи (наприклад, омепразол, пантопразол) та блокатори H₂-гістамінових рецепторів (наприклад, ранітидин), знижують кислотність шлункового соку. Це може впливати на всмоктування інших лікарських засобів, які потребують кислого середовища для розчинення та всмоктування, або на ті, що метаболізуються за участю шлункової кислоти.

- **Вплив на ферменти печінки:**

Деякі антисекреторні препарати можуть впливати на активність ферментів печінки, що беруть участь у метаболізмі інших лікарських засобів, змінюючи їх концентрацію в крові та ефект.

- **Взаємодія з іншими препаратами:**

- **Антациди:** Одночасне застосування антацидів (наприклад, альмагель, фосфалюгель) може впливати на всмоктування деяких антисекреторних препаратів.

- **Антибіотики:** Деякі антибіотики, наприклад, кларитроміцин, можуть взаємодіяти з інгібіторами протонної помпи.
- **Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП):** Застосування НПЗП може збільшити ризик виразки шлунка, і одночасне застосування з антисекреторними препаратами може бути необхідним.

Порушення всмоктування:

Зниження кислотності шлунка може призвести до порушення всмоктування деяких мікроелементів, таких як залізо та вітамін В12.

Важливо враховувати:

- У пацієнтів з групи ризику, наприклад, літнього віку, або тих, хто приймає декілька лікарських засобів, ризик взаємодії зростає.
- Необхідно проконсультуватися з лікарем або фармацевтом щодо можливих взаємодій перед початком прийому антисекреторних препаратів, особливо якщо ви приймаєте інші ліки.
- Необхідно уважно читати інструкції до лікарських засобів та дотримуватися рекомендацій лікаря щодо прийому.

Приклади можливих взаємодій:

- Зниження ефективності деяких протигрибкових препаратів через підвищення рН шлункового соку.
- Збільшення концентрації в крові деяких антиаритмічних препаратів через вплив на ферменти печінки.
- Збільшення ризику кровотеч при одночасному прийомі НПЗП та антисекреторних препаратів.

Антациди, препарати для зниження кислотності шлунка, можуть взаємодіяти з іншими ліками та їжею, що впливає на їх ефективність та безпеку. Це можуть бути фармакокінетичні (зміна всмоктування, розподілу, метаболізму, виведення) або фармакодинамічні (зміна дії на рецептори, фізіологічні системи) взаємодії.

Основні моменти взаємодії антацидів:

- **Вплив на всмоктування інших ліків:**

Антациди можуть змінювати рН шлунку, що впливає на розчинення та всмоктування деяких ліків, наприклад, антибіотиків, антикоагулянтів, препаратів для лікування остеопорозу.

- **Взаємодія з їжею:**

Деякі продукти, особливо багаті на кальцій (молочні продукти) або залізо, можуть впливати на всмоктування антацидів, що містять алюміній або кальцій.

- **Збільшення або зменшення ефекту інших ліків:**

Антациди можуть змінювати концентрацію інших лікарських засобів у крові, що призводить до посилення або послаблення їх дії.

- **Побічні ефекти:**

Деякі антациди, особливо ті, що містять алюміній або магній, можуть викликати запори або діарею.

Приклади взаємодій:

- **Антациди та антибіотики:**

Антациди можуть знижувати всмоктування тетрациклінів, хінолонів та інших антибіотиків, що впливає на їх ефективність.

- **Антациди та препарати для лікування остеопорозу:**

Антациди можуть зменшувати всмоктування бісфосфонатів, які використовуються для лікування остеопорозу.

- **Антациди та препарати заліза:**

Антациди можуть впливати на всмоктування заліза, що важливо для людей з анемією.

- **Антациди та антикоагулянти:**

Деякі антациди можуть посилювати дію варфарину, антикоагулянту, що може призвести до підвищеного ризику кровотеч.

Взаємодія прокінетиків може стосуватися декількох аспектів, включаючи їх вплив на роботу шлунково-кишкового тракту, а також можливі лікарські взаємодії з іншими препаратами. Прокінетики, як клас препаратів, стимулюють моторику шлунково-кишкового тракту, покращуючи спорожнення шлунка та загальну перистальтику. Це може впливати на всмоктування інших ліків, якщо вони приймаються одночасно. Крім того, прокінетики можуть взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, що впливають на нервову систему або шлунково-кишковий тракт, змінюючи їх ефекти.

Детальніше про взаємодію прокінетиків:

- **Вплив на моторику ШКТ:**

Прокінетики, такі як метоклопрамід, домперидон, ітраприд, прискорюють перистальтику, що може впливати на всмоктування інших ліків, особливо тих, що розчиняються в шлунку або кишечнику.

- **Взаємодія з іншими препаратами:**

- **З препаратами, що впливають на нервову систему:** Деякі прокінетики можуть посилювати дію препаратів, що впливають на нервову систему (наприклад, антидепресанти, нейролептики), через вплив на дофамінові рецептори.

- **З іншими прокінетиками:** Одночасне застосування кількох прокінетиків може посилити їх дію, але також збільшує ризик побічних ефектів.

- **З препаратами, що впливають на шлунок:** Прокінетики можуть взаємодіяти з антацидами та іншими препаратами, що змінюють кислотність шлунка, змінюючи їх ефективність.

Фармацевтична взаємодія:

Прокінетики можуть вступати в фізико-хімічні реакції з іншими лікарськими засобами, утворюючи нерозчинні сполуки або змінюючи їх властивості, що може вплинути на їх всмоктування та ефективність.

Гепатопротектори можуть взаємодіяти між собою та з іншими лікарськими засобами, що може впливати на їхню ефективність та викликати побічні ефекти. Деякі гепатопротектори можуть посилювати дію один одного, в той час як інші можуть знижувати ефективність або викликати небажані реакції.

Основні аспекти взаємодії гепатопротекторів:

- **Синергізм:**

Деякі гепатопротектори можуть мати синергічну дію, тобто їх комбіноване застосування може посилювати захисний ефект на печінку. Наприклад, комбінація препаратів, що містять фосфоліпіди та адеметіонін, може покращити процеси регенерації клітин печінки та їх захист від пошкоджень.

- **Антагонізм:**

Деякі гепатопротектори можуть знижувати ефективність один одного. Наприклад, одночасне застосування препаратів, що мають різний механізм дії, може призвести до зменшення їхнього впливу на печінку.

- **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:**

Гепатопротектори можуть впливати на метаболізм інших лікарських засобів, що може призводити до зміни їхньої концентрації в крові та впливати на ефективність лікування. Наприклад, деякі гепатопротектори можуть впливати на активність ферментів печінки, які відповідають за метаболізм інших лікарських засобів.

- **Вплив на шлунково-кишковий тракт:**

Деякі гепатопротектори можуть впливати на роботу шлунково-кишкового тракту, викликаючи диспептичні явища, такі як нудота, діарея або дискомфорт у животі. Це особливо важливо враховувати при призначенні гепатопротекторів пацієнтам з захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Важливо враховувати при призначенні гепатопротекторів:

- **Механізм дії:**

Необхідно знати, як саме діє кожен гепатопротектор, щоб уникнути комбінацій, які можуть бути неефективними або шкідливими.

- **Сумісність:**

Слід перевіряти сумісність гепатопротекторів з іншими лікарськими засобами, які приймає пацієнт.

- **Побічні ефекти:**

Необхідно враховувати можливість побічних ефектів, особливо у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку небажаних реакцій.

- **Індивідуальні особливості пацієнта:**

Необхідно враховувати вік, стать, наявність супутніх захворювань та інші індивідуальні особливості пацієнта при виборі гепатопротектора та визначенні схеми лікування.

Приклади можливих взаємодій:

- **Есенціальні фосфоліпіди та алкоголь:**

Одночасне вживання есенціальних фосфоліпідів та алкоголю може знизити ефективність препарату, оскільки алкоголь може пошкоджувати печінку та перешкоджати відновленню клітин.

- **Гепатопротектори та антибіотики:**

Деякі гепатопротектори можуть впливати на метаболізм антибіотиків, що може призвести до зміни їхньої концентрації в крові та зниження ефективності лікування.

- **Гепатопротектори та протизапальні препарати:**

Одночасне застосування гепатопротекторів та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) може посилити негативний вплив НПЗП на печінку, особливо у пацієнтів з захворюваннями печінки.

2. Питання для самоконтролю (перелік питань):

1. Фактори ризику розвитку захворювань травної системи: класифікація, способи профілактики та контролю.
2. Основні етіологічні фактори та патофізіологічні механізми запальних, аутоімунних, ульцерогенних, токсичних захворювань ШКТ і гепато-біліарної системи.
3. Взаємодія антисекреторних: інгібітори протонної помпи, М-холіноблокатори, H₂-гістаміноблокатори.
4. Взаємодія антацидів системної та несистемної дії.
5. Взаємодія засобів для лікування аутоімунних запальних захворювань ШКТ та печінки: глюкокортикоїди, салазосульфамідами.
6. Взаємодія антихелікобактерних засобів між собою та з іншими групами ЛЗ.

7. Взаємодія гепатопротекторів.
8. Взаємодія ЛЗ, які впливають на синтез і виділення жовчі.
9. Взаємодія ферментних і антиферментних ЛЗ.
10. Критерії оцінки ефективності та безпеки застосування комбінації ліків при патології ШКТ та гепато-біліарної системи.

3. Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Заповніть таблицю «Основні напрямки патогенетичної фармакотерапії виразкової хвороби»

Напрямки фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи ліків	Комбінації ЛЗ
4. Пригнічення секреції соляної кислоти 5. Нейтралізація соляної кислоти 6. Гастроцитопротекція 7. Нормалізація відновлення слизової оболонки		

2. Заповніть таблицю „Етіотропна фармакотерапія виразкової хвороби”.

Назва ЛЗ	Результат взаємодії з іншими ЛЗ
1. Амоксицилін 2. Кларитроміцин 3. Тетрациклін 4. Метронідазол 5. Колоїдний вісмут – де-нол	

3. Заповнити таблицю «Взаємодія анти секреторних ЛЗ з іншими ЛЗ»

Антисекреторні	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії
1. Інгібітори протонної помпи 2. М-холіноблокатори 3. H ₂ -гістаміноблокатори		

4. Заповнити таблицю «Взаємодія антацидів з іншими ЛЗ»

Антациди (назва)	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

5. Заповнити таблицю «Взаємодія гепатопротекторів з іншими ЛЗ»

Гепатопротектори (назва)	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

6. Скласти схему лікування неспецифічного виразкового коліту зі вказівкою напрямків фармакотерапії і назв засобів.

№	Вид фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи	ЛЗ
1.	Етіотропна терапія		
2.	Патогенетична		
3.	Симптоматична		

7. Заповніть таблицю «Напрямки фармакотерапії гострого панкреатиту»

Напрямки фармакотерапії	Групи лікарських засобів
1. Зниження секреторної функції підшлункової залози (антиферментні препарати) 2. Дезінтоксикаційна терапія 3. Знеболюючі препарати 4. Зниження секреторної функції шлунка	

Рішення ситуаційних задач

1. Хворий 26 років, поступив в терапевтичне відділення з діагнозом загострення виразкової хвороби 12-ти палої кишки з вираженим больовим і диспептичним синдромом. В комплексну терапію хворому призначений атропін 0,1% розчину по 0,5 мл підшкірно 2 рази на день. Через тиждень больовий синдром і печія значно зменшилися, при цьому з'явилася сухість у роті, носі, кілька погіршився зір. Дайте оцінку фармакодинаміки атропіну. Яка подальша тактика застосування цього препарату, можливі заміни ЛЗ?

2. Хворий, 32 років, поступив на лікування з діагнозом: виразкова хвороба з локалізацією виразки в цибулині 12-палої кишки. При функціональному дослідженні шлункового вмісту встановлено підвищення шлункової секреції (базальної і стимульованої), високий рівень кислотності. При ендоскопії - наявність хронічної виразки і судини, яка кровоточить. Визначте ефективні ЛЗ для комбінованого лікування даного захворювання, їх дозу, час і кратність введення, тривалість лікування.

3. Хворий 43 років, знаходиться на лікуванні в гастроентерологічному відділенні з приводу загострення виразкової хвороби 12-ти палої кишки. При дослідженні встановлено помірне підвищення кислотності шлункового вмісту, наявність Н.рylogi. Проведіть вибір препаратів для комбінованого лікування хворого, вкажіть їх ефективну дозу, час і кратність прийомів, тривалість лікування, методи контролю ефективності та безпеки.

4. У хірургічне відділення доставлений хворий 42 років з шлунково-кишковою кровотечею. Під час ендоскопічного дослідження виявлена гостра виразка шлунка. В анамнезі: ревматоїдний артрит. Здійснювалася комбінована фармакотерапія артриту. Який лікарський засіб зумовив розвиток виразки шлунка і кровотечу.

5. Хвора 21 року, надійшла зі скаргами на печію, біль в епігастральній ділянці натщесерце. При ЕГДФС виявлена виразка по передній стінці цибулини ДПК. Рн-метрія шлункового соку: кислотоутворююча функція середньої інтенсивності з низькими лужними резервами, холінергічний тип рецепції. Призначте найбільш ефективний лікарський засіб.

6. Хворий А., 34 років, поступив в клініку зі скаргами на болі у лівому підребер'ї, які з'являються після порушення дієти. Біль носить оперізуючий характер, супроводжується нудотою, блювотою, проноси змінюються запорами, відзначається загальна слабкість. При пальпації живота відзначається болючість в лівому підребер'ї. Напади супроводжуються підвищенням амілази крові і діастази сечі, лейкоцитозом і підвищенням

ШОЕ. Якому захворюванню найімовірніше відповідає описана клінічна картина? Ваші рекомендації щодо тактики обстеження та комбінованого лікування даного пацієнта.

7. При зниженні функції печінкових клітин змінюються багато процесів фармакокінетики. Поясніть клінічні ефекти пропранололу, що володіє пресистемною елімінацією, у хворого цирозом печінки. Поясніть фармакокінетичні особливості застосування теофіліну, фенobarбіталу, клндаміцину, що володіють низьким печінковим кліренсом.

8. У хворого з портальним цирозом печінки розвинулася правобічна нижньодолева пневмонія. Застосування пеніциліну в дозі 1 млн 6 разів на добу не дало ефекту і на третю добу лікар прийняв рішення почати лікування еритроміцином фосфатом в дозі по 0,2 гр 2 рази на добу внутрішньовенно. Дайте оцінку ситуації.

9. Виберіть препарат для лікування важкої стафілококової пневмонії у хворого з хронічним гепатитом: бензилпеніциліну натрієва сіль в добовій дозі 20 млн; бензилпеніциліну натрієва сіль в добовій дозі 40 млн; доксициклін; рифампіцин; цефазолін. Дайте пояснення вашим діям.

10. Після перенесеного гострого вірусного гепатиту у хворого 46 років зберігаються біль і важкість у правому підребер'ї, збільшення розмірів печінки, підвищення рівня сироваткових АЛТ і АСТ, як маркерів наявності синдрому цитолізу гепатоцитів. Виберіть необхідний хворому лікарський засіб для стабілізації мембранної проникності гепатоцитів для патогенетичної фармакотерапії.

Тестові завдання для самоконтролю

1. Хворий Б., 35 років, хворіє на виразкову хворобу, асоційовану з *Helicobacter pylori*. Лікар призначив комбіновану терапію. Вкажіть який з перерахованих лікарських засобів володіє протимікробною дією?
 - А. Вентер.
 - В. Омепразол.
 - С. Квамател.
 - Д. Амоксицилін.
 - Е. Маалокс.
2. У хворого Д., з підтвердженою УЗ картиною діагнозу жовчнокам'яної хвороби з'явилась біль в правому підребер'ї, жовтушність шкіри та слизових оболонок. Який з наркотичних анальгетиків протипоказаний для купування больового синдрому?
 - А. Дексалгін.
 - В. Морфін.
 - С. Трамадол.
 - Д. Промедол.
 - Е. Омнопон.
3. До Вас звернулась хвора на хронічний панкреатит з вираженими проявами недостатності зовнішньо-секреторної функції підшлункової залози. Який з наведених лікарських засобів містить комбінацію панкреатичних ферментів і найдоцільніше призначити в даному випадку?
 - А. Дротаверни.
 - В. Ацидін-пепсин.
 - С. Мезим-форте.
 - Д. Омепразол.
 - Е. Де-нол.

4. Хворому К., 54 років, який кілька років страждає хронічним гіперацидним гастритом, призначений альмагель. Які ускладнення фармакотерапії з боку органів травлення можуть виникнути перш за все?

- А. Закреп.
- В. Діарея.
- С. Нудота.
- Д. Блювота.
- Е. Анорексія.

5. Хворому К., з діагнозом жовчно-кам'яна хвороба, для розчинення холестеринових жовчних каменів показане тривале застосування препарату:

- А. Гама-аміномасляна кислота.
- В. Лимонна кислота.
- С. Мефенамова кислота.
- Д. Ацетилсаліцилова кислота.
- Е. Урсодезоксихолева кислота.

6. Хворому виставлений діагноз – виразкова хвороба шлунка. Препарат якої з перерахованих груп лікарських засобів необхідно використовувати в комплексній терапії пацієнта?

- А. Блокатори H_1 -гістамінорецепторів.
- В. Блокатори H_2 -гістамінорецепторів.
- С. Альфа-адреноблокатори.
- Д. Бета-адреноблокатори.
- Е. Альфа- і бета-адреноміметики.

7. Хворому призначений антацидний засіб, що містить алюмінію гідроокис. Порадьте інтервал часу, протягом якого небажане застосування інших ЛЗ для попередження порушень їх всмоктування:

- А. Одночасний прийом
- В. Немає значення
- С. Відразу після застосування антациду
- Д. Через 1-2 години
- Е. День через день

8. Однією з найчастіше використовуваних груп лікарських засобів для симптоматичного лікування печії при хронічному гастриті та виразковій хворобі є антациди. Їх призначають:

- А. Під час їжі.
- В. На ніч.
- С. Немає значення.
- Д. За 3 години до їжі.
- Е. Через 2 години після їжі.

9. Для знеболювання при гострому панкреатиті НЕ використовують препарат, який викликає спазм сфінктера Одді:

- А. Баралгін.
- В. Промедол.
- С. Дексалгін.
- Д. Морфін.
- Е. Платифілін.

10. У відділенні гепатології знаходиться на обстеженні та лікуванні чоловік 24 років з попереднім діагнозом: аутоімунний гепатит. Препарати якої групи є засобами патогенетичної терапії?

- А. Противірусні засоби.
- В. Жиророзчинні вітаміни.
- С. Антибактеріальні засоби.

Д. Глюкокортикостероїди.

Список рекомендованої літератури:

Основна:

- 1.Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблучанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
- 2.Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
- 3.Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
- 4.Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
- 5.Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

- 1.Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
- 2.Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
- 3.Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.
- 4.Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
- 2.Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
- 3.Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
- 4.Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
- 5.Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
- 6.Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
- 7.Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
- 8.Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Взаємодія протизапальних ЛЗ (нестероїдних, стероїдних, базисних).

Мета: Розібрати та вивчити механізми запального процесу; основні лабораторні та інструментальні методи діагностики, контролю ефективності та безпеки застосування комбінацій лікарських засобів. Відповідно до вивчаємої теми окреслити та визначити основні фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп лікарських засобів: нестероїдні, стероїдні або глюкокортикостероїди, базисні (салазосульфамідами, імуносупресанти, похідні хіноліну) .

Основні поняття (перелік питань): Фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп лікарських засобів: нестероїдні, стероїдні або глюкокортикостероїди, базисні (салазосульфамідами, імуносупресанти, похідні хіноліну).

План

1.Теоретичні питання

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) можуть взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, що впливає на їх ефективність та безпеку. Найбільш поширені взаємодії включають зниження ефективності діуретиків, літію та метотрексату, посилення гіпокоагуляції (при застосуванні з антикоагулянтами), та підвищення артеріального тиску (що може знижувати ефективність гіпотензивних засобів). Крім того, НПЗП можуть посилювати шкідливий вплив на шлунково-кишковий тракт, особливо у пацієнтів з виразковою хворобою або іншими проблемами з ШКТ.

Основні аспекти взаємодії НПЗП:

- **Зниження ефективності інших препаратів:**
- НПЗП можуть знижувати ефективність діуретиків (ліків, що виводять зайву воду з організму), оскільки вони зменшують нирковий кровообіг.
- НПЗП можуть перешкоджати виведенню літію та метотрексату, що може призвести до їх накопичення в організмі та посилення токсичних ефектів.
- При одночасному застосуванні з антикоагулянтами (наприклад, варфарином), НПЗП можуть посилити ризик кровотеч.
- НПЗП можуть підвищувати артеріальний тиск, що може знижувати ефективність гіпотензивних засобів (ліків, що знижують тиск).

Ризики для шлунково-кишкового тракту:

- НПЗП можуть пошкоджувати слизову оболонку шлунка та кишечника, що може призвести до виразок, ерозій, кровотеч, особливо у пацієнтів з вже існуючими проблемами ШКТ.
- Пацієнтам з виразковою хворобою, ерозивним гастритом або шлунковими кровотечами в анамнезі слід бути особливо обережними при прийомі НПЗП і обов'язково повідомляти про це лікаря.

Алергічні реакції:

- НПЗП можуть викликати алергічні реакції, такі як бронхоспазм, набряк Квінке, або навіть анафілактичний шок.

Інші побічні ефекти:

- НПЗП можуть затримувати натрій та воду в організмі, що може призвести до підвищення артеріального тиску.
- НПЗП можуть збільшувати ризик серцево-судинних захворювань.

Нестероїдні протизапальні препарати широко використовуються в медичній практиці для полегшення болю та зниження запалення. Їхня взаємодія з іншими засобами здатна посилити або послабити ефекти як НПЗП, так й інших препаратів, що важливо враховувати під час призначення лікування. Розглянемо комбінації, які найчастіше зустрічаються:

1. НПЗП та антикоагулянти (наприклад, варфарин) — збільшує ризик кровотеч через посилення антикоагулянтного ефекту.
2. НПЗП та антигіпертензивні засоби — може знижувати ефективність ліків для контролю тиску.
3. НПЗП та кортикостероїди — ризик розвитку шлунково-кишкових виразок і кровотеч зростає.
4. НПЗП та СІЗЗС (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну) — підвищується ймовірність шлунково-кишкових кровотеч.

Глюкокортикостероїди (ГКС) взаємодіють з багатьма системами організму, що може призводити до різноманітних ефектів, як корисних, так і небажаних. Їх дія включає вплив на метаболізм, імунну систему, кісткову тканину та інші системи.

Основні моменти взаємодії глюкокортикостероїдів:

- **Вплив на метаболізм:**

ГКС стимулюють розпад білків, що може призводити до збільшення рівня глюкози в крові та порушення метаболізму жирів, зокрема перерозподілу жирових відкладень.

- **Імуносупресивна дія:**

ГКС пригнічують імунну систему, знижуючи активність прозапальних цитокінів та фагоцитів, що може підвищити ризик інфекцій, особливо при тривалому застосуванні.

- **Вплив на кісткову тканину:**

ГКС можуть порушувати всмоктування кальцію, що підвищує ризик остеопорозу та переломів кісток.

- **Вплив на шлунково-кишковий тракт:**

Всмоктування ГКС може сповільнюватися їжею, але при цьому зменшується їх негативний вплив на шлунково-кишковий тракт.

- **Механізми дії:**

ГКС мають геномні та негеномні ефекти, тобто впливають на активність генів та на клітинні мембрани відповідно.

Приклади взаємодій:

- **Зниження ефективності ліків:**

ГКС можуть взаємодіяти з іншими ліками, змінюючи їх дію. Наприклад, вони можуть знижувати ефективність антибіотиків або змінювати дію антикоагулянтів.

- **Підвищення ризику побічних ефектів:**

При одночасному застосуванні ГКС з певними ліками, наприклад, нестероїдними протизапальними препаратами, може підвищитися ризик виникнення виразок шлунка.

- **Вплив на лабораторні показники:**

ГКС можуть впливати на результати лабораторних аналізів, наприклад, підвищувати рівень цукру в крові або змінювати показники функції печінки.

2. Питання для самоконтролю (перелік питань):

1. Фактори ризику розвитку запальних захворювань суглобів і сполучної тканини: класифікація, способи профілактики та контролю.
2. Основні етіологічні фактори та патофізіологічні механізми запальних, аутоімунних захворювань суглобів і сполучної тканини.
3. Взаємодія нестероїдних протизапальних ЛЗ.
4. Взаємодія стероїдних протизапальних ЛЗ.
5. Взаємодія засобів для базисної протизапальної терапії.
6. Взаємодія протизапальних ЛЗ між собою.
7. Методи лікарського попередження і лікування основних побічних ефектів протизапальних ЛЗ
8. Критерії оцінки ефективності та безпеки застосування протизапальних ЛЗ.

3. Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Дайте визначення основним системним захворюванням сполучної тканини.

Патологічні стани	Визначення
1. Ревматична лихоманка	
2. Ревматоїдний артрит	
3. Системний червоний вовчак	
4. Системна склеродермія	

2. Заповніть таблицю «Основні напрямки фармакотерапії гострої ревматичної лихоманки»

Напрямки фармакотерапії	Фармакологічні групи	Препарати
1. Етіотропна терапія – боротьба зі стрептококовою інфекцією.		
2. Пригнічення активного ревматичного процесу (запалення на імунній основі).		
3. Корекція імунологічних порушень.		
4. Корекція функціональних і органічних змін у міокарді.		

3. Заповніть таблицю «Напрямки фармакотерапії ревматоїдного артриту»

Напрямки фармакотерапії	Фармакологічні групи	Лікарські засоби
1. Санація хронічних вогнищ інфекції.		

2. Протизапальна терапія		
3. Базисна терапія (пригнічення імунних, лабораторних, клінічних проявів хвороби, уповільнення темпів суглобної деструкції).		
4. Імунокорегуюча терапія.		
5. Внутрішньосуглобове введення лікарських засобів і локальна терапія.		

4. Заповніть таблицю «Основні напрямки фармакотерапії системного червоного вовчака»

Напрямки фармакотерапії	Фармакологічні групи	Препарати
1. Пригнічення запального процесу.		
2. Імунодепресивна терапія		
3. Боротьба з ураженням шкіри і суглобів.		
4. Антикоагулянтна і антиагрегантна терапія		
5. Інтенсивна терапія при швидкопрогресуючій нирковій недостатності, вираженій тромбоцитопенії		

5. Заповнити таблицю «Взаємодія нестероїдних протизапальних ЛЗ з іншими ЛЗ»

Нестероїдні препарати	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

6. Заповнити таблицю «Взаємодія стероїдних протизапальних ЛЗ з іншими ЛЗ»

Глюкокортикоїди	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

7. Заповнити таблицю «Взаємодія базисних протизапальних ЛЗ з іншими ЛЗ»

Базисні препарати	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії
1. Похідні хіноліну 2. Салазосульфамідами 3. Імуносупресори 4. Цитостатики 5. D-пеніциламін		

Рішення ситуаційних задач

1. Хворий приймає преднізолон в дозі 2 табл. в день. Вкажіть еквівалентні дози тріамцінолону. Якими іншими препаратами може бути замінений преднізолон?
2. Проведіть вибір ГКС при застійній недостатності кровообігу: преднізон, дексаметазон, тріамцінолон, преднізолон. Дайте обґрунтування вибору.
3. У хворої, 36 років, діагноз: ревматизм, активна фаза I ступеня, зворотний кардит, мітральний порок серця з переважанням недостатності, недостатність кровообігу ІІБ ст. Призначено лікування: серцеві глікозиди, сечогінні, метаболічні засоби. Який протизапальний препарат показаний хворій? Обґрунтуйте вибір ЛЗ.
4. Хворий, 42 років, звернувся в поліклініку зі скаргами на незначні бої в області колінних суглобів після роботи. Працює вантажником. При об'єктивному обстеженні видимих змін з боку суглобів немає, під час руху визначається грубий

- хрускіт. На рентгенограмах - звуження суглобової щілини, загострення міжмищелкового піднесення, по краях епіфіза великогомілкової кістки - остеофіти. Встановлено діагноз: деформуючий остеоартроз колінних суглобів. Ваш план комбінованого лікування хворого.
5. Виберіть ЛЗ хворому, 39 років, з діагнозом: хвороба Бехтерева, змішаний варіант перебігу, активність II, ФН II: вольтарен, преднізолон, індометацин, ацетилсаліцилова кислота.
 6. Хвора, 63 років, з приводу тяжкої персистуючої бронхіальної астми отримує протягом року підтримуючу терапію преднізолоном в дозі 2 табл. на добу. Яке ускладнення від застосування ГКС Ви очікуєте? Методи профілактики і лікування.
 7. Хворій на туберкульоз легень і супутньою бронхіальною астмою було призначено лікування рифампіцином на тлі преднізолону, який давно застосовується. Через 5 днів лікування у хворої виникло різке загострення бронхіальної астми, купірувати яке вдалося тільки через 2 тижні застосуванням великих доз ГКС. Поясніть ситуацію, що склалася.
 8. Хвора 54 років, протягом 5 років страждає деформуючим остеоартрозом нижніх кінцівок з вираженими синовітами. В анамнезі зазначає алергію на бутадіон, гепарин, метіндол, пеніцилін, теофілін. У стаціонарі хворій призначений реопірин 5 мл в/м 1 раз на добу, гідрокортизону гемисукцинат по 100 мг в порожнину колінних суглобів, тавегіл по 0,001 г 2 рази на добу. Через 3 дні у хворої з'явилися сверблячі еритематозні висипання на шкірі тулуба. Яка найбільш ймовірна причина погіршення стану? Тактика подальшого комбінованого лікування.

Тестові завдання для самоконтролю

1. У хворого вперше встановлено діагноз системного червоного вічкачу.
З якого препарату необхідно починати патогенетичне лікування?
А. Ацетилсаліцилова кислота.
В. Вольтарен.
С. Пеніцилін.
D. Парацетамол.
Е. Преднізолон.
2. Проконсультуйте молодого колегу: якому з перелічених нестероїдних протизапальних засобів притаманний найслабший пошкоджуючий вплив на слизову оболонку ШКТ?
А. Диклофенак натрію.
В. Піроксикам.
С. Целекоксиб.
D. Індометацин.
Е. Ацетилсаліцилова кислота.
3. Хворому К., 45 років, з діагнозом ревматоїдний артрит та пептична виразка шлунка, необхідно призначити нестероїдний протизапальний лікарський засіб. Який препарат є найбільш доцільним і безпечним?
А. Диклофенак натрію.
В. Целекоксиб.
С. Піроксикам.
D. Ацетилсаліцилова кислота.

- Е. Індометацин.
4. З метою лікування важкої форми ревматоїдного артрити пацієнту З., 43 років, призначено препарат для базової терапії. Вкажіть його:
- А. Преднізолон.
 - В. Метилпреднізолон.
 - С. Метотрексат.
 - Д. Німесулід.
 - Е. Диклофенак натрію.
5. Жінка 33 років, яка тривалий час лікується з приводу хронічного поліартриту, скаржиться на підвищення артеріального тиску, зміни розподілу жирової тканини, порушення менструального циклу. Який препарат приймає хвора?
- А. Преднізолон.
 - В. Бутадіон.
 - С. Диклофенак натрію.
 - Д. Індометацин.
 - Е. Синафлан.
6. У хворого 55 років на 4-й день лікування індометацином виникла шлункова кровотеча внаслідок утворення виразки слизової оболонки шлунка. Ульцерогенна дія препарату пов'язана із зменшенням активності такого ферменту:
- А. Тромбоксансинтетаза.
 - В. Циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1).
 - С. Циклооксигеназа-2 (ЦОГ)-2.
 - Д. Простагліцинсинтетаза.
 - Е. Ліпоксигеназа (ЛОГ).
7. У хворого 44 років з ревматоїдним артритом виникло загострення пептичної виразки шлунка. Який з перерахованих засобів необхідно виключити з комплексної терапії?
- А. Анаприлін.
 - В. Атропін.
 - С. Уродан.
 - Д. Індометацин.
 - Е. Димедрол.
8. Пацієнту, який тривалий час приймає диклофенак натрію, сімейний лікар замість нього призначив целекоксиб. Яке захворювання стало причиною для заміни засобу?
- А. Бронхіальна астма.
 - В. Хронічний гепатит.
 - С. Сечокам'яна хвороба.
 - Д. Пептична виразка шлунка.
 - Е. Артеріальна гіпотензія.
9. Оптимальна тактика попередження ушкоджуючого впливу НПЛЗ на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту при тривалому їх застосуванні полягає в:
- А. Одночасному застосуванні мізопростолу.
 - В. Їх комбінації з антацидами.
 - С. Періодичній заміні препаратів.

- Д. Їх комбінації з еубіотиками.
 Е. В застосуванні переривчастих курсів.
10. Найбільш частим ускладненням при застосуванні НПЛЗ є:
 А. Пошкодження печінки.
 В. Підвищення АТ.
 С. Пригнічення ЦНС.
 Д. Порушення кровотворення.
 Е. Пошкодження слизової оболонки ШКТ.

Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблучанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
2. Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
3. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
4. Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
5. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

1. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
2. Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
3. Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
2. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
3. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
4. Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
5. Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
6. Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>

- 7.Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
- 8.Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Взаємодія антибактеріальних, противірусних, протигрибкових, антипротозойних ЛЗ.

Мета: Розібрати та вивчити механізми інфекційного, вірусного, грибового запального процесу; основні лабораторні та інструментальні методи діагностики, контролю ефективності та безпеки застосування комбінацій лікарських засобів. Відповідно до вивчаємої теми окреслити та визначити основні фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп протимікробних лікарських засобів: антибіотиків пеницилінів, цефалоспоринів, карбапенемів, аміноглікозидів, макролідів, глікопептидів, тетрациклінів, амфеніколів, лінкозамідів, фторхінолонів (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин та ін.), нітроїмідазолів (метронідазол та ін.), нітрофуранів (фурагін, фурамаг, ніфуроксазид), сульфаніламідів (ко-тримоксазол, салазосульфаніламід); основних груп противірусних ЛЗ (протигерпетичні – ацикловір, валацикловір та ін.; протицитомегаловірусні – ганцикловір; антиретровірусні – ламівудин, рібавірин; блокатори M2-каналів – амантадин, рімантадин; інгібітори нейроамінідази – осельтамівір, ремдесевір); основних груп протигрибкових ЛЗ (полієнові – ністатин, амфотеріцин В; азоли – кетоконазол, клотримазол, міконазол; тріазоли – флуконазол, ітраконазол; алліламіни – тербфнафін).

Основні поняття (перелік питань): Фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп протимікробних лікарських засобів: антибіотиків пеницилінів, цефалоспоринів, карбапенемів, аміноглікозидів, макролідів, глікопептидів, тетрациклінів, амфеніколів, лінкозамідів, фторхінолонів (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин та ін.), нітроїмідазолів (метронідазол та ін.), нітрофуранів (фурагін, фурамаг, ніфуроксазид), сульфаніламідів (ко-тримоксазол, салазосульфаніламід); основних груп противірусних ЛЗ (протигерпетичні – ацикловір, валацикловір та ін.; протицитомегаловірусні – ганцикловір; антиретровірусні – ламівудин, рібавірин; блокатори M2-каналів – амантадин, рімантадин; інгібітори нейроамінідази – осельтамівір, ремдесевір); основних груп протигрибкових ЛЗ (полієнові – ністатин, амфотеріцин В; азоли – кетоконазол, клотримазол, міконазол; тріазоли – флуконазол, ітраконазол; алліламіни – тербфнафін).

План

1.Теоретичні питання

Взаємодія антибіотиків може бути складною, і важливо розуміти, як різні препарати та фактори можуть впливати на їх ефективність та безпеку. Антибіотики можуть взаємодіяти між собою, з іншими ліками, продуктами харчування та алкоголем, що може призвести до зниження ефективності лікування або посилення побічних ефектів. Взаємодія антибіотиків між собою:

- Деякі антибіотики можуть посилювати або послаблювати дію інших, що вимагає обережного поєднання.
- Не рекомендується самостійно комбінувати антибіотики без консультації з лікарем.
- Наприклад, деякі антибіотики можуть бути менш ефективними, якщо їх приймати разом з певними іншими антибіотиками.
Взаємодія антибіотиків з іншими ліками:
- Антибіотики можуть взаємодіяти з різними ліками, включаючи антикоагулянти, протисудомні препарати, цукрознижувальні засоби та інші, що може призвести до небажаних наслідків.
- Важливо повідомляти лікаря про всі ліки, які ви приймаєте, щоб уникнути потенційних взаємодій.
- Наприклад, деякі антибіотики можуть посилювати дію антикоагулянтів, що збільшує ризик кровотеч.
Взаємодія антибіотиків з їжею та алкоголем:
- Алкоголь значно знижує ефективність антибіотиків і може посилити побічні ефекти, такі як нудота, слабкість та інші.
- Деякі продукти харчування, особливо молочні та кислі, можуть впливати на всмоктування певних антибіотиків.
- Наприклад, грейпфрутовий сік може зменшити ефективність деяких антибіотиків.
- Рекомендується запивати антибіотики водою та уникати вживання алкоголю та певних продуктів під час курсу лікування.

Сульфаніламідні препарати можуть взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, особливо з тими, які зв'язуються з білками плазми крові, наприклад, з антикоагулянтами, нестероїдними протизапальними препаратами та сульфонілсечовиною. Це може призвести до збільшення концентрації цих препаратів у крові та посилення їх дії. Крім того, сульфаніламідні препарати можуть впливати на всмоктування фолієвої кислоти, що може бути важливим для пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника.

Детальніше про взаємодію:

- **Взаємодія з білками плазми крові:**

Сульфаніламідні препарати мають високу здатність зв'язуватися з білками плазми. Це означає, що вони можуть витіснити інші препарати з цих місць зв'язування, збільшуючи їх вільну (активну) концентрацію в крові.

- **Взаємодія з антикоагулянтами:**

Наприклад, сульфаніламідні препарати можуть збільшити ефект варфарину (антикоагулянта), що підвищує ризик кровотеч.

- **Взаємодія з НПЗП:**

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), такі як ібупрофен або диклофенак, також можуть бути витіснені сульфаніламідними, що посилює їхню дію та потенційні побічні ефекти.

- **Взаємодія з сульфонілсечовиною:**

Препарати сульфонілсечовини, які використовуються для лікування цукрового діабету, також можуть взаємодіяти з сульфаніламідними, потенційно посилюючи їх гіпоглікемічний ефект (зниження рівня цукру в крові).

- **Вплив на всмоктування фолієвої кислоти:**

Сульфасалазин, який є сульфаніламідом, може знижувати всмоктування фолієвої кислоти в кишечнику, що особливо важливо для пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, які можуть мати знижене всмоктування фолієвої кислоти ще й через саме захворювання.

- **Алергічні реакції:**

У пацієнтів можуть виникати алергічні реакції на сульфаніламід, такі як кропив'янка, набряк обличчя, утруднене дихання, падіння артеріального тиску, а в тяжких випадках - анафілактичний шок.

- **Побічні ефекти:**

Сульфаніламід може спричинити різні побічні ефекти, такі як порушення функції печінки, гіпотиреоз, загострення порфірії, а також зміни у формулі крові.

Фторхінолони можуть взаємодіяти з різними лікарськими засобами, що впливає на їх ефективність та безпеку. Важливо знати про ці взаємодії, щоб уникнути небажаних наслідків. Основні типи взаємодій включають зменшення всмоктування, посилення токсичності та інші.

Вплив на всмоктування:

- **Антациди, препарати заліза, сукральфат, харчові добавки з вмістом кальцію, магнію та алюмінію:**

Ці засоби можуть значно зменшити всмоктування фторхінолонів, знижуючи їх ефективність. Рекомендується приймати їх з інтервалом у кілька годин.

- **Продукти, що містять катіони двовалентних або тривалентних металів:**

Наприклад, молоко або йогурт, можуть зменшувати всмоктування фторхінолонів.

Вплив на метаболізм:

- **Препарати, що впливають на печінкові ферменти:**

Деякі ліки, такі як теофілін або кофеїн, можуть мати посилений ефект при одночасному застосуванні з фторхінолонами, оскільки фторхінолони можуть сповільнювати їх виведення.

- **Препарати, що впливають на нирки:**

Деякі ліки можуть змінювати виведення фторхінолонів, впливаючи на їх ефективність та токсичність.

Вплив на нервову систему:

- **Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП):**

Одночасне застосування з деякими фторхінолонами може підвищити ризик виникнення судом.

- **Препарати, що впливають на серцевий ритм:**

Фторхінолони можуть подовжувати інтервал QT на електрокардіограмі, що може призвести до серйозних аритмій. Необхідно бути обережним при застосуванні з іншими препаратами, що впливають на серцевий ритм.

Інші взаємодії:

- **Антикоагулянти:**

Фторхінолони можуть потенціювати дію антикоагулянтів, що може призвести до збільшення ризику кровотеч.

- **Глюкокортикоїди:**

Комбіноване застосування з глюкокортикоїдами може підвищити ризик розривів сухожиль.

- **Нітрофурани:**

Мають антагоністичну дію з фторхінолонами.

2. Питання для самоконтролю (перелік питань)

1. Фактори ризику розвитку інфекційно-запальних захворювань: класифікація, способи профілактики та контролю.
2. Основні етіологічні фактори та патофізіологічні механізми інфекційних, вірусних, грибкових протозойних захворювань.
3. Взаємодія антибіотиків групи пеніциліну.
4. Взаємодія антибіотиків групи цефалоспоринів.
5. Взаємодія антибіотиків групи макролідів.
6. Взаємодія антибіотиків групи аміноглікозидів.
7. Взаємодія антибіотиків групи лінкозамідів.
8. Взаємодія антибіотиків групи тетрациклінів.
9. Взаємодія протимікробних ЛЗ – фторхінолонів.
10. Взаємодія сульфаніламідів.
11. Взаємодія противірусних ЛЗ.
12. Взаємодія протигрибкових ЛЗ.
13. Взаємодія антипротозойних ЛЗ.
14. Методи лікарського попередження і лікування основних побічних ефектів протимікробних ЛЗ.
15. Критерії оцінки ефективності та безпеки застосування протимікробних, противірусних, протигрибкових ЛЗ.

3. Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Скласти схему лікування пневмонії зі вказівкою напрямків фармакотерапії і назв засобів.

№	Вид фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи	ЛЗ
1.	Етіотропна терапія		
2.	Патогенетична		
3.	Симптоматична		

2. Скласти схему фармакотерапії гострого пієлонефриту:

№	Вид фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи	ЛЗ	Напрямок і мета фармакотерапії
1.	Етіотропна терапія			
2.	Патогенетична			
3.	Симптоматична			

3. Заповніть таблицю „Фармакотерапія туберкульозу легенів”.

Етіопатогенез	Направлення фармакотерапії	Фармакологічні групи ЛЗ	ЛЗ
1. Мікобактерії туберкульозу			
2. Специфічне			

запалення 3.Розсмоктування рубцевої тканини 4. Зниження рівня загального білка в крові.			
--	--	--	--

4.Заповнити таблицю «**Взаємодія бета-лактамних антибіотиків з іншими ЛЗ**»

Бета-лактамні антибіотики	Інші препарати	Ефект взаємодії
1. Пеніциліни 2. Цефалоспорины 3. Карбапенеми		

5.Заповнити таблицю «**Взаємодія сульфаніламідів з іншими ЛЗ**»

Сульфаніламід	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

6.Заповнити таблицю «**Взаємодія фторхінолонів з іншими ЛЗ**»

Фторхінолони	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

7.Заповнити таблицю «**Взаємодія нітрофуранів з іншими ЛЗ**»

Нітрофурани	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

8.Заповнити таблицю «**Взаємодія нітроїмідазолів з іншими ЛЗ**»

Нітроїмідазоли	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

9.Заповнити таблицю «**Взаємодія протівірусних ЛЗ з іншими ЛЗ**»

Протівірусні ЛЗ	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

10.Заповнити таблицю «**Взаємодія протигрибкових ЛЗ з іншими ЛЗ**»

Протигрибкові ЛЗ	Інші препарати (назва)	Ефект взаємодії

Рішення ситуаційних задач

1. У відділення доставили хвору 42 років зі скаргами на підвищення температури тіла до 39,8оС, кашель з невеликою кількістю мокротиння, пітливість. При об'єктивному дослідженні: в легенях праворуч нижче лопатки зона притуплення перкуторного звуку, жорстке дихання, вологі хрипи. Ваш діагноз? Призначте комбіновану терапію.

2. У дитини 3-х років, який переніс пневмонію, з'явилася жовтяниця. Батьки підкреслили, що тетрациклін дитині не давали. При подальшому з'ясуванні лікарського анамнезу вдалося дізнатися, що дитина отримала аскорутин, доксициклін, хлористий кальцій, аспірин, анальгін. Поясніть причину жовтяниці. Ваші висновки?

3. Черговий лікар викликаний до хворого 27 років, що знаходився у відділенні з приводу пневмонії. Скаржиться на слабкість, запаморочення. Об'єктивно - покритий холодним потом, губи ціанотичні, пульс - 93 удари в 1 хв., ритмічний, слабого наповнення, АКТ - 90/55 мм рт. ст. Голос злегка захриплий. Медсестра повідомила, що 40 хв. назад хворому проведена чергова ін'єкція пеніциліну. Ваш діагноз? Вкажіть варіант і ступінь тяжкості стану хворого. План ургентної комбінованої фармакотерапії.

4. У хворого 38 років ревматизм, активна фаза, I ступінь активності, зворотний ревмокардит, стеноз мітрального отвору, СН I ст. У стаціонарі успішно проводиться фармакотерапія: бензилпеніцилін, вольтарен, рибоксин, панангін, ранітидин. Який антибіотик необхідно призначити хворому в амбулаторних умовах для профілактики рецидиву ревматизму?

5. У чоловіка, 46 років, виявлено пневмонію з множинними порожнинами розпаду в обох легень. Лікування пеніциліном було неефективним. При дослідженні лаважного вмісту бронхів був висіяний золотистий стафілокок, який має стійкість до метілпеніциліну. План лікування хворого. Призначте найбільш оптимальний антибактеріальний препарат.

6. Хворий, 34 років, поступив зі скаргами на болі в поперековій області, дизуричні явища, підвищення температури тіла до 37,5 - 38°C, озноб. Крім того, турбують головні болі, запаморочення, швидка стомлюваність. При обстеженні: АКТ - 180/110 мм рт. ст., в сечі - протеїнурія - 0,5 г/л, лейкоцитів - 25 - 30 в полі зору, бактеріурія, циліндрурія. У крові - лейкоцитоз зі зрушенням лейкоцитарної формули вліво, ШОЕ -18 мм/год. Обґрунтуйте діагноз захворювання. Складіть план подальшого обстеження і комбінованого лікування хворого.

7. Хвора, 43 років, поступила зі скаргами на біль в низу живота іррадируючою в промежину, що супроводжується тенезмами, прискорене з різями сечовипускання, слабкість, порушення сну, апетиту. Температура тіла нормальна. В анамнезі сильне переохолодження. У загальному аналізі сечі - лейкоцити 20 - 25 в полі зору, еритроцити - 8 -12 в полі зору, бактерії - суцільно в полі зору, оксалати в невеликій кількості. Виставте діагноз захворювання. Які додаткові аналізи для цього необхідні? Виділіть коло ЛЗ, ефективних при даній патології, режим їх дозування і шляхи введення.

8. У приймальне відділенні звернулась хвора зі скаргами на різку слабкість, болі внизу живота, нудоту, блювоту, частий рідкий стул. Випорожнення водянисті з брудно-зеленуватим відтінком. При огляді - шкірні покриви бліді, язик сухий, обкладений брудно-білим нальотом. Температура тіла 38,5°C, пульс - 96 уд. в 1 хв, АКТ - 95/60 мм рт. ст. Живіт при пальпації болючий в пупкової області, відзначаються бурчання і плескіт. Для уточнення діагнозу намітьте план обстеження хворої. Напишіть план комплексного лікування. Які групи антибактеріальних засобів найбільш ефективні при даній патології?

Тестові завдання для самоконтролю

1. Хворий А., 25 років, лікується з приводу дисемінованого туберкульозу легень. Який ЛЗ міг спричинити гепатит, свербіж та червоне забарвлення сечі?

- А. Ізоніазид.
- В. Рифампіцин.
- С. Піразинамід.
- Д. Стрептоміцин.
- Е. Амікацин.

2. Вагітна жінка захворіла на пневмонію тяжкого перебігу. Який з названих антибактеріальних препаратів доцільно їй призначити?
- A. Цефотаксим.
 - B. Бісептол.
 - C. Гентаміцин.
 - D. Тетрациклін.
 - E. Офлоксацин.
3. Виберіть оптимальний антибактеріальний препарат для лікування мікоплазм енної пневмонії:
- A. Гентаміцин.
 - B. Азитроміцин
 - C. Амоксиклав.
 - D. Ампіцилін.
 - E. Пеніцилін.
4. У хворого М., який тривалий час хворіє на хронічний гепатит, встановлено діагноз пневмонії. Який з антибактеріальних ЛЗ можна використовувати у даній клінічній ситуації?
- A. Тетрациклін.
 - B. Ванкоміцин.
 - C. Рифампіцин.
 - D. Бісептол.
 - E. Амоксицилін.
5. Хвора 25 років протягом 7 днів отримувала антибіотикотерапію, яка ускладнилась розвитком дисбактеріозу кишечника. Яку із груп ЛЗ слід використовувати для лікування даного ускладнення?
- A. Жовчогінні.
 - B. Адаптогени.
 - C. Антациди.
 - D. Пробіотики.
 - E. Спазмолітики.
6. Для лікування інфекції сечовивідних шляхів лікар-інтерн призначив хворому препарат з групи нітрофуранів – ніфуроксазид. Лікарем допущена помилка, оскільки препарат:
- A. Має нефротоксичний ефект.
 - B. Виводиться з сечею в неактивному стані.
 - C. Не всмоктується з травного тракту.
 - D. Повільно виводиться з організму.
 - E. Володіє бактеріостатичним ефектом.
7. Назвіть засіб з групи похідних імідазолу, який впливає на анаеробні мікроорганізми, найпростіших та ефективний при змішаних інфекціях:
- A. Метронідазол.
 - B. Кофеїн.
 - C. Аспаркам.
 - D. Камфора.
 - E. Дибазол.
8. При одночасному застосуванні гентаміцину та ацикловиру в таблетках збільшується ризик:
- A. Кардіотоксичності.
 - B. Гепатотоксичності.

- C. Нефротоксичності.
 - D. Вирогідності алергічних реакцій.
 - E. Диспепсії.
9. Хворий 65 років з хронічною серцевою недостатністю регулярно приймає фуросемід по 40 мг натщесерце 3 рази на тиждень. У зв'язку з позагоспітальною пневмонією, що виникла, лікар призначив комбіновану фармакотерапію. Через 3 доби хворий почав втрачати слух. Назвіть засіб, який при взаємодії з фуросемідом викликає глухоту:
- A. Лінекс.
 - B. Розчин йодистого калію.
 - C. Амікацин.
 - D. Тавегіл.
 - E. Нистатин.
10. В процесі фармакотерапії бронхіту у хворого виникли диспепсичні розлади, фотодерматит, порушення функції печінки. Який з призначених препаратів міг спричинити ці явища?
- A. Доксидиклін.
 - B. Кодеїну фосфат.
 - C. Ацетилцистеїн.
 - D. Парацетамол.
 - E. Кислота аскорбінова.
11. Провізор-консультант розповів хворій про можливу побічну дію метронідазолу, яка проявляється на тлі застосування алкоголю. Вкажіть механізм цього явища:
- A. Активація ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.
 - B. Активація ферменту алкогольдегідрогенази.
 - C. Активація ферменту ацетилхолінестерази.
 - D. Блокування ферменту алкогольдегідрогенази.
 - E. Блокування ферменту ацетилхолінестерази.
12. Який із зазначених антибактеріальних препаратів не раціонально призначати хворому із цукровим діабетом II типу, який отримує глібенкламід?
- A. Бісептол.
 - B. Гентаміцин.
 - C. Мідекаміцин.
 - D. Бензилпеніцилін.
 - E. Доксидиклін.
13. Сумісне застосування фуросеміду з антибіотиками групи аміноглікозидів викликає:
- A. Ототоксичність.
 - B. Пітливість.
 - C. Кольки.
 - D. Підвищення артеріального тиску.
 - E. Підвищення внутріочного тиску.
14. При одночасному застосуванні доксицикліну гідрохлориду і перорального контрацептиву спостерігається:
- A. Підвищення антибактеріального ефекту доксицикліну.
 - B. Зменшення антибактеріального ефекту доксицикліну.
 - C. Зниження ефективності пероральних контрацептивів.
 - D. Підвищення ефективності пероральних контрацептивів.
 - E. Відсутня взаємодія препаратів.
15. При відпуску доксицикліну провізор порадив пацієнту утриматись від застосування молочних продуктів. Чому він дав таку рекомендацію?
- A. Порушується процес травлення.
 - B. Уповільнюється всмоктування антибіотику.

- С. Зростає токсичність антибіотику.
 D. Не засвоюються молочні продукти.
 E. Збільшується ризик дисбактеріозу.
16. Хворому 30 років з діагнозом гострого остеомієліту призначили антибіотик, який гарно проникає в кісткову тканину. Який засіб був вибраний?
 A. Лінкоміцин.
 B. Бензилпеніцилін.
 C. Біцилін-3.
 D. Ампіцилін.
 E. Поліміксин-М.
17. У хворого 27 років при лікуванні ангіни препаратами амінопеніцилінів розвилась алергічна реакція. З якої групи доцільно вибрати антибіотик для лікування цього хворого, щоб зменшити ймовірність розвитку алергічної реакції?
 A. Макролідів.
 B. Іміпенемів.
 C. Цефалоспоринів.
 D. Захищених амінопеніцилінів.
 E. Полусинтетичних пеніцилінів.

Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблчанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
2. Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
3. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
4. Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
5. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

1. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
2. Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
3. Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
2. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>

3. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
4. Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
5. Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
6. Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
7. Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
8. Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема Взаємодія протиалергічних, імунотропних ЛЗ.

Мета: Розібрати та вивчити механізми порушень імунітету, виникнення алергій; визначення і види імунітету (неспецифічний – природний, специфічний – набутий), гуморальний і клітинний імунітет, клітини – ефектори імунної відповіді, цитокіни, інтерлейкіни; основні лабораторні та інструментальні методи діагностики, контролю ефективності та безпеки застосування комбінацій лікарських засобів. Відповідно до вивчаємої теми окреслити та визначити основні фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп імунокорегуючих ЛЗ (імуностимулятори – препарати тимуса, червоного кісткового мозку, плаценти, імуноглобуліни, інтерферони, інтерлейкіни, вакцини, рослинного походження, адаптогени, вітаміни С, А, Е; імуносупресанти – антиметаболіти (метотрексат, азатіоприн), алкілюючі (циклофосфамід, хлорбутин), антибіотики (циклоспорин, такролімус), алкалоїди (вінбластин, вінкрестин), глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон), моноклональні антитіла (зенапакс, тозилізумаб)); протиалергічних ЛЗ (глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон), імуносупресанти (зенапакс, тозилізумаб), , Н1-гістаміноблокатори (димедрол, супрастин, лоратадин, дезлоратадин), стабілізатори мембран опасистих клітин (кетотифен, кромолін-натрій)).

Основні поняття (перелік питань): Імунітет, алергія, фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості взаємодії основних груп імунокорегуючих ЛЗ (імуностимулятори – препарати тимуса, червоного кісткового мозку, плаценти, імуноглобуліни, інтерферони, інтерлейкіни, вакцини, рослинного походження, адаптогени, вітаміни С, А, Е; імуносупресанти – антиметаболіти (метотрексат, азатіоприн), алкілюючі (циклофосфамід, хлорбутин), антибіотики (циклоспорин, такролімус), алкалоїди (вінбластин, вінкрестин), глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон), моноклональні антитіла (зенапакс, тозилізумаб)); протиалергічних ЛЗ (глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон), імуносупресанти (зенапакс, тозилізумаб), , Н1-гістаміноблокатори (димедрол, супрастин, лоратадин, дезлоратадин), стабілізатори мембран опасистих клітин (кетотифен, кромолін-натрій)).

План

1. Теоретичні питання

Взаємодія протиалергічних лікарських засобів може бути різною в залежності від конкретного препарату, його класу та індивідуальних особливостей пацієнта. Деякі препарати можуть посилювати дію один одного, інші можуть зменшувати ефективність або викликати небажані побічні ефекти. Важливо проконсультуватися з лікарем або фармацевтом перед початком прийому будь-яких протиалергічних препаратів, особливо якщо ви вже приймаєте інші ліки.

Ось декілька загальних аспектів взаємодії протиалергічних ЛЗ:

- **Взаємодія з іншими препаратами, що впливають на нервову систему:**

Антигістамінні препарати першого покоління (наприклад, димедрол, супрастин) можуть посилювати дію алкоголю, снодійних засобів, транквілізаторів та інших препаратів, що пригнічують центральну нервову систему. Це може призвести до посилення сонливості, запаморочення, утруднення координації рухів та інших небажаних ефектів.

- **Взаємодія з препаратами, що впливають на серцево-судинну систему:**

Деякі антигістамінні препарати можуть впливати на серцевий ритм, особливо у поєднанні з певними ліками від серцевих захворювань. Це може призвести до аритмії або інших порушень серцевої діяльності.

- **Взаємодія з антихолінергічними препаратами:**

Антигістамінні препарати мають деякий антихолінергічний ефект, тобто можуть блокувати дію ацетилхоліну. Тому їх поєднання з іншими антихолінергічними препаратами може посилити ці ефекти, викликаючи сухість у роті, затримку сечі, запори та інші проблеми.

- **Взаємодія з препаратами, що метаболізуються в печінці:**

Деякі антигістамінні препарати можуть впливати на метаболізм інших лікарських засобів у печінці. Це може призвести до зміни концентрації цих ліків у крові та зміни їхньої дії.

- **Взаємодія з певними продуктами харчування:**

Вживання алкоголю, грейпфрутового соку та інших продуктів може впливати на дію деяких антигістамінних препаратів.

Приклади можливих взаємодій:

- Супрастин та алкоголь: Посилення седативного ефекту.
- Лоратадин та кетоконазол: Збільшення концентрації лоратадину в крові.
- Димедрол та антидепресанти: Збільшення ризику побічних ефектів.

Взаємодія імуноотропних лікарських засобів (ЛЗ) може бути складною, оскільки ці препарати впливають на різні ланки імунної системи, як її підсилюючи, так і пригнічуючи. Існує три основні групи ЛЗ: імуностимулятори, імунодепресанти та імуномодулятори (імунокоректори).

Імуностимулятори

- Підсилюють імунну відповідь організму на інфекції та інші патологічні процеси.
- Діляться на кілька підгруп: рослинні (наприклад, ехінацея), бактеріальні (наприклад, Бронхо-мунал) та інші.
- Взаємодіють з іншими препаратами, змінюючи їхню ефективність, наприклад, можуть посилювати дію противірусних препаратів.

Імунодепресанти

- Пригнічують імунну систему, використовуються для лікування аутоімунних захворювань та після трансплантації органів.
- Приклади: циклоспорин, азатіоприн, метотрексат.
- Їхня взаємодія з іншими ліками може бути небезпечною, наприклад, посилення токсичності інших препаратів.
Імуномодулятори (імунокоректори)
- Коригують імунну відповідь, приводячи її до норми.
- Можуть впливати на різні ланки імунітету, тому їхня взаємодія з іншими ліками може бути різною.
Важливо враховувати:
- **Синергізм:**
деякі ІЛЗ можуть посилювати дію інших препаратів, що використовуються для лікування інфекцій або аутоімунних захворювань.
- **Антагонізм:**
інші ІЛЗ можуть зменшувати ефективність інших ліків, наприклад, пригнічувати дію вакцин.
- **Побічні ефекти:**
взаємодія ІЛЗ з іншими препаратами може посилювати побічні ефекти, наприклад, токсичність деяких ліків.
Приклади взаємодій:
- **З антибіотиками:**
Імуностимулятори можуть посилювати дію антибіотиків, але деякі імунодепресанти можуть знижувати їхню ефективність.
- **З протівірусними препаратами:**
Імуностимулятори, наприклад, можуть посилювати дію протівірусних препаратів, а деякі імунодепресанти можуть знижувати їхню ефективність.
- **З вакцинами:**
Імунодепресанти можуть знижувати ефективність вакцин, а деякі імуностимулятори можуть покращувати імунну відповідь на вакцинацію.

2. Питання для самоконтролю теми

1. Фактори ризику розвитку алергічних реакцій, порушень імунітету: класифікація, способи профілактики та контролю.
2. Основні етіологічні фактори та патофізіологічні механізми алергій, порушень імунітету.
3. Взаємодія глюкокортикостероїдів.
4. Взаємодія H1-гістаміноблокаторів.
5. Взаємодія адреноміметиків.
6. Взаємодія стабілізаторів мембран опасистих клітин.
7. Взаємодія імуносупресантів - антиметаболітів.
8. Взаємодія імуносупресантів - алкалоїдів.
9. Методи лікарського попередження і лікування основних побічних ефектів протиалергічних та імуносупресивних ІЛЗ.
10. Критерії оцінки ефективності та безпеки застосування протиалергічних та імуносупресивних ІЛЗ.

3. Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Заповніть таблицю «Основні напрямки лікування алергійних захворювань»

№	Напрямки фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи	ЛЗ
1.	Усунення причини сенсibilізації		
2.	Специфічна гіпосенсибілізація		
3.	Неспецифічна гіпосенсибілізація		
4.	Протизапальна терапія		
5.	Симптоматична терапія		

2. Скласти схему невідкладної допомоги при анафілактичному шоку

№	Напрямки фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи	ЛЗ, доза, шлях введення
1.	Синдромальна невідкладна допомога - корекція АТ - корекція серцевого викиду - усунення бронхоспазма.		
2.	Пригнічення вироблення і вивільнення медіаторів алергії		
3.	Блокада тканинних рецепторів, взаємодіючих з медіаторами алергії		
4.	Корекція об'єму циркулюючої крові		

3. Заповніть таблицю «Напрямки фармакотерапії набряку Квінке»

№	Напрямки фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи	ЛЗ, доза, шлях введення
1.	Усунення бронхоспазма		
2.	Усунення набряку гортані		
3.	Гіпосенсибілізація		
4.	Дегідратація.		

4. Заповніть таблицю «Напрямки фармакотерапії кропивниці»

№	Напрямки фармакотерапії	Фармакотерапевтичні групи	ЛЗ
1.	Специфічна десенсибілізація		
2.	Неспецифічна десенсибілізація		
3.	Протизапальна терапія		
4.	Дегідратаційна терапія		
5.	Усунення свербіння шкіри.		
6.	Стимуляція функції наднирників		

5. Заповнити таблицю «Взаємодія глюкокортикоїдів з іншими ЛЗ»

Глюкокортикоїди	Інші препарати	Ефект взаємодії

6. Заповнити таблицю «Взаємодія Н1-гістаміноблокаторів з іншими ЛЗ»

Н1-гістаміноблокатори	Інші препарати	Ефект взаємодії

6. Заповнити таблицю «Взаємодія імуносупресантів з іншими ЛЗ»

Імуносупресанти	Інші препарати	Ефект взаємодії
1. Антиметаболіти 2. Алкілюючі 3. Антибіотики 4. Алкалоїди 5. Моноклональні антитіла		

Рішення ситуаційних задач

1. Черговий лікар викликаний до хворого 27 років, що знаходився у відділенні з приводу пневмонії. Скаржиться на слабкість, запаморочення. Об'єктивно - покритий холодним потом, губи ціанотичні, пульс - 93 удари в 1 хв., ритмічний, слабкого наповнення, АКТ - 90/55 мм рт. ст. Голос злегка захриплий. Медсестра повідомила, що 40 хв. назад хворому проведена чергова ін'єкція пеніциліну. Ваш діагноз? Вкажіть варіант і ступінь тяжкості стану хворого. План лікування. Профілактика.

2. У хворої П., 34 років, з позалікарняною пневмонією, через 5 хвилин після внутрішньошкірної проби на пеніцилін, раптово виник кашель, задишка, занепокоєння, запаморочення, шум у вухах, нудота, біль у животі. Об'єктивно: стан важкий, свідомість поплутано, судоми, мимовільне сечовипускання, шкірні покриви бліді, ЧП - 120 ударів в 1 хвилину, слабкого наповнення, АКД - 60/20 мм рт. ст., тони серця приглушені. Сформулюйте діагноз. Складіть план інтенсивної терапії, обґрунтуйте її вибір.

3. У жінки В., 23 років, після укусу бджоли раптово з'явився приступ задухи, шкірний свербіж, осиплість голосу, набряк губ. Об'єктивно: стан важкий, свідомість не порушена, ЧД - 30 в 1 хвилину, ЧП - 102 ударів в 1 хвилину, АКД - 100/60 мм рт. ст., тони серця приглушені, в легенях сухі хрипи. Який передбачуваний діагноз можна встановити в даному випадку? Яка лікувальна тактика у даної пацієнтки? Відповідь обґрунтуйте.

Тестові завдання для самоконтролю теми

- В аптеку зайшов чоловік 30 років зі скаргами на сверблячу висипку на тілі, утруднене дихання. Ці симптоми з'явилися після укусу бджоли. Яка тактика провізора найбільш доцільна?
 - Обколоти місце укусу адреналіном, викликати бригаду швидкої допомоги.
 - Внутрішньом'язово ввести 1 мл дексаметазону та запропонувати з'явитися протягом кількох годин до терапевта.
 - Внутрішньовенно ввести 1 мл преднізолону та відправити хворого до дому.
 - Обробити місце укусу спиртовим розчином та викликати бригаду швидкої допомоги.
 - Помазати місце укусу дексаметазоновою маззю, запропонувати звернутися до дерматолога протягом доби.
- В аптеку звернулася жінка 50 років зі скаргами на набряк губ, повік, кистей рук, захриплість голосу. Симптоми з'явилися після прийому еналаприлу 1 годину тому. Еналаприл приймає 3 тижня, раніше ніяких подібних проявів не було. Для невідкладної допомоги слід внутрішньовенно ввести:
 - 1 мл норадреналіну.
 - 1 мл дексаметазону.

- С. 10 мл хлористого кальцію.
- Д. 1 мл адреналіну.
- Е. 3 мл диклофенаку.

3. В аптеку звернулася жінка 50 років зі скаргами на набряк губ, повік, кистей рук, захриплість голосу. Симптоми з'явилися після прийому еналаприла 1 годину тому. Еналаприл приймає 3 тижня, раніше ніяких подібних проявів не було.

Як здійснювати подальший прийом еналаприлу?

- А. Продовжити прийом еналаприлу через декілька днів.
- В. Відмінити ЛЗ та застерегти від прийому інших засобів групи інгібіторів АПФ.
- С. Відмінити ЛЗ та порадити прийом іншого інгібітору АПФ.
- Д. Продовжити прийом еналаприлу через декілька днів сумісно з антиалергічними засобами.
- Е. Продовжити прийом еналаприлу з глюкокортикоїдом.

4. Пацієнту 60 років з алергічною реакцією на гентаміцин в анамнезі зроблене щеплення від грипу вакциною, у технології виробництва якої використовуються аміноглікозиди. Через 10 хв. настала втрата свідомості, судоми, падіння АТ до 50/20 мм рт.ст. Про яке ускладнення можна думати?

- А. Анафілактичний шок.
- В. Набряк Квінке.
- С. Синдром Лайєлла.
- Д. Синдром Стівенса-Джонсона.
- Е. Алергічна реакція повільного типу.

5. Пацієнту 12 років із приводу пневмонії призначений цефтріаксон. В анамнезі алергічна реакція на пеніцилін. Цефалоспорины раніше не приймав. На 2 добу терапії з'явився сверблячий еритематозний сип на тулубі. Батьки звернулися в аптеку за порадою. Ваша тактика?

- А. Негайно відмінити ЛЗ.
- В. Прийом преднізолону 5 мг 2-3 рази на добу не відмінюючи антибіотик.
- С. Прийом дексаметазону 0,5 мг 2-3 рази на добу не відмінюючи антибіотик.
- Д. Негайно викликати бригаду швидкої допомоги.
- Е. Прийом димедролу 1 таблетку 2-3 рази на добу не відмінюючи антибіотик.

6. У дитини 4 років після прийому цитрусових з'являється еритематозна свербляча висипка і набряк губ. Що доцільно включити до плану фармакотерапії.

- А. Виключення алергізуючих харчових речовин.
- В. Проведення алергічних проб.
- С. Проведення специфічної десенсибілізації.
- Д. Проведення специфічної гіпосенсибілізації.
- Е. Призначення антигістамінних засобів.

7. Які медикаментозні ЛЗ застосовуються у лікуванні гострої крапивниці:

- А. Антибіотики.
- В. Холінолітики.
- С. Антигістамінні ЛЗ.
- Д. Знеболюючі.
- Е. Серцеві глікозиди.

8. Основні напрямки фармакотерапії алергії, викликаної ліками:

- A. Продовження лікування на фоні антигістамінних засобів.
- B. Відміна ЛЗ.
- C. Призначення ферментних засобів.
- D. Призначення антигістамінних засобів.
- E. Призначення кортикостероїдів.

9. До числа алергічних хвороб відносяться:

- A. Бронхіальна астма.
- B. Геморагічний інсульт.
- C. Подагра.
- D. Мігрень.
- E. Цукровий діабет.

10. Основними клінічними симптомами набряку Квінке є:

- A. Ускладнений вдих і видих.
- B. Грубий кашель з кровохарканням.
- C. Носова кровотеча.
- D. Набряклість шийних вен.
- E. Брадикардія.

11. Які ЛЗ слід використовувати для боротьби з анафілактичним шоком:

- A. Преднізолон.
- B. Дофамін
- C. Мезатон
- D. Корглюкон
- E. Розчин глюкози.

Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблчанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
2. Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
3. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
4. Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
5. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

1. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
2. Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
3. Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.

4. Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
2. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
3. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
4. Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
5. Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
6. Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
7. Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
8. Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Взаємодія ЛЗ, що впливають на функції центральної та периферичної нервової системи та застосовуються для лікування захворювань нервової системи.

Мета: Розібрати та засвоїти основні фактори ризику формування захворювань нервової системи, етіологічні чинники, патофізіологічні механізми захворювань нервової системи; значення ендогенних і екзогенних факторів в патогенезі запальних захворювань; семіотику неврологічних пацієнтів; основні лабораторні та інструментальні методи діагностики, контролю ефективності та безпеки комбінованого застосування лікарських засобів. Відповідно до теми, що вивчається, окреслити та визначити основні клініко-фармацевтичні підходи вибору фармакологічних і фармакотерапевтичних груп ЛЗ, які залучені до стандартів і формулярів лікування основних органічних та функціональних

патологічних процесів нервової системи: менінгіти, енцефаліти, неврози, неврастенії, депресивні стани, когнітивні, мнестичні розлади, розлади сону та ін.

Основні поняття (перелік питань): контрольовані та неконтрольовані фактори ризику, запалення, основні мікробіологічні та вірусні чинники, стрес, безсоння, наркоз, анестезія, судомний синдром; засоби, які пригнічують функцію ЦНС (засоби для наркозу, снодійні, протисудомні, ненаркотичні анальгетики, нейролептики, транквілізатори, психоседативні); засоби, які стимулюють функцію ЦНС (антидепресанти, психостимулятори, ноотропи, аналептики, адаптогени).

План

1. Теоретичні питання

Взаємодія психостимуляторів може мати серйозні наслідки для здоров'я, включаючи фізичну та психологічну залежність, інтоксикацію організму, та інші негативні впливи на організм. Важливо розуміти, що психостимулятори, навіть якщо вони використовуються в медичних цілях, можуть викликати побічні ефекти та взаємодіяти з іншими речовинами, що може призвести до непередбачуваних наслідків.

Основні наслідки взаємодії психостимуляторів:

- **Фізична залежність:**

Регулярне вживання психостимуляторів може призвести до фізичної залежності, коли організм звикає до речовини і потребує її для нормального функціонування.

- **Психологічна залежність:**

Психостимулятори можуть викликати психологічну залежність, коли людина відчуває потребу в речовині для покращення настрою, підвищення енергії або подолання стресу.

- **Інтоксикація:**

Передозування психостимуляторами може призвести до серйозної інтоксикації організму, яка проявляється в прискореному серцебитті, треморі, нудоті, блювоті, головному болю, підвищеній тривожності та інших симптомах.

- **Взаємодія з іншими речовинами:**

Психостимулятори можуть взаємодіяти з іншими ліками, алкоголем та іншими речовинами, що може посилити їх ефекти або викликати непередбачувані побічні реакції.

- **Зміни в поведінці:**

Психостимулятори можуть впливати на поведінку людини, призводячи до агресивності, дратівливості, порушень сну та інших змін у психічному стані.

- **Наслідки для серцево-судинної системи:**

Психостимулятори можуть підвищувати артеріальний тиск, прискорювати серцебиття, що може бути небезпечним для людей з серцево-судинними захворюваннями.

- **Порушення обміну речовин:**

Вживання психостимуляторів може призвести до порушень обміну речовин, що може негативно вплинути на загальний стан здоров'я.

Взаємодія транквілізаторів може бути різноманітною та впливати на різні аспекти їхньої дії. Важливо розуміти, що транквілізатори можуть посилювати дію інших препаратів, таких як алкоголь або інші депресанти, що може призвести до надмірної сонливості та пригнічення дихання. Також, транквілізатори можуть взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, змінюючи їхній ефект, що може призвести до небажаних

наслідків. Крім того, транквілізатори можуть мати побічні ефекти, такі як сонливість, запаморочення, зниження концентрації уваги та інші.

Основні види взаємодії транквілізаторів:

- **Фармакокінетична взаємодія:**

Це зміни у всмоктуванні, розподілі, метаболізмі або виведенні транквілізатора з організму іншими лікарськими засобами. Наприклад, деякі препарати можуть прискорювати або уповільнювати метаболізм транквілізаторів, що впливає на їхню концентрацію в крові та дію.

- **Фармакодинамічна взаємодія:**

Це зміни у впливі транквілізатора на організм, спричинені іншими лікарськими засобами. Наприклад, одночасне застосування транквілізаторів з алкоголем або іншими депресантами може посилити їхню седативну дію, призводячи до сонливості, пригнічення дихання та зниження координації.

- **Побічні ефекти:**

Транквілізатори можуть викликати сонливість, запаморочення, зниження концентрації уваги, розлади шлунково-кишкового тракту та інші небажані ефекти. При одночасному прийомі з іншими препаратами ці побічні ефекти можуть посилюватися.

Важливо враховувати при прийомі транквілізаторів:

- **Консультація з лікарем:**

Перед початком прийому транквілізаторів необхідно проконсультуватися з лікарем, щоб оцінити можливі ризики та переваги, а також визначити оптимальне дозування та тривалість лікування.

- **Інформування про інші препарати:**

Необхідно повідомити лікаря про всі інші лікарські засоби, які ви приймаєте, включаючи безрецептурні препарати та харчові добавки.

- **Уникнення алкоголю та інших депресантів:**

Під час прийому транквілізаторів слід уникати вживання алкоголю та інших препаратів, що пригнічують центральну нервову систему, оскільки це може посилити їхню дію та призвести до серйозних наслідків.

- **Обмеження діяльності, що вимагає уваги:**

Під час прийому транквілізаторів слід обмежити діяльність, що потребує концентрації уваги, наприклад, водіння автомобіля або роботу з небезпечним обладнанням.

Взаємодія антидепресантів може бути складною і багатогранною. Важливо розуміти, що різні антидепресанти мають різні механізми дії і можуть по-різному взаємодіяти між собою та з іншими речовинами. Деякі поширені взаємодії включають: взаємодію з алкоголем, іншими ліками та харчовими добавками. Також варто враховувати індивідуальні особливості пацієнта, такі як вік, загальний стан здоров'я та наявність інших захворювань.

Основні аспекти взаємодії антидепресантів:

- **Взаємодія з алкоголем:**

Алкоголь може посилювати побічні ефекти антидепресантів, такі як сонливість, запаморочення, порушення координації, а також знижувати ефективність лікування. Крім того, алкоголь сам по собі є депресантом і може погіршити симптоми депресії.

- **Взаємодія з іншими ліками:**

Деякі антидепресанти можуть взаємодіяти з іншими лікарськими препаратами, включаючи інші антидепресанти, транквілізатори, знеболюючі, та інші. Необхідно проконсультуватися з лікарем або фармацевтом щодо можливих взаємодій між антидепресантами та іншими ліками, які ви приймаєте.

- **Взаємодія з харчовими добавками:**

Деякі харчові добавки, такі як звіробій, можуть впливати на дію антидепресантів. Необхідно проконсультуватися з лікарем або фармацевтом щодо можливих взаємодій між антидепресантами та харчовими добавками.

- **Індивідуальні особливості:**

На взаємодію антидепресантів можуть впливати індивідуальні особливості пацієнта, такі як вік, стать, генетична схильність, наявність інших захворювань та спосіб життя.

Загальні рекомендації:

- **Консультуйтеся з лікарем:**

Перед початком прийому антидепресантів необхідно проконсультуватися з лікарем, щоб отримати індивідуальні рекомендації щодо вибору препарату, дозування та можливих взаємодій.

- **Уникайте алкоголю та інших речовин, що можуть впливати на дію антидепресантів:**

При прийомі антидепресантів слід уникати вживання алкоголю, наркотиків та інших речовин, які можуть негативно впливати на дію ліків.

Взаємодія нейролептиків може бути складною і включати різноманітні аспекти, такі як фармакокінетичні та фармакодинамічні взаємодії з іншими лікарськими засобами, а також взаємодію з алкоголем, харчовими продуктами та станом здоров'я пацієнта. Важливо враховувати, що нейролептики можуть впливати на різні системи організму, і їх комбінація з іншими препаратами може збільшити ризик побічних ефектів або знизити ефективність лікування.

Фармакокінетичні взаємодії:

- **Вплив на метаболізм:**

Деякі нейролептики можуть впливати на ферменти печінки, які відповідають за метаболізм інших лікарських засобів, що може призвести до збільшення або зменшення концентрації цих препаратів у крові.

- **Взаємодія з транспортерами:**

Нейролептики можуть впливати на роботу транспортерів, які переносять ліки через клітинні мембрани, що також може впливати на їх концентрацію в різних тканинах.

Фармакодинамічні взаємодії:

- **Адитивні ефекти:**

Сумісне застосування нейролептиків з іншими препаратами, які мають подібну дію (наприклад, антидепресанти, транквілізатори), може посилити седативний ефект, вплинути на координацію рухів, або збільшити ризик розвитку екстрапірамідних побічних ефектів.

- **Вплив на серцево-судинну систему:**

Деякі нейролептики можуть впливати на серцевий ритм, збільшуючи ризик розвитку аритмій. Сумісне застосування з іншими препаратами, що також впливають на серце, може посилити цей ефект.

- **Вплив на нервову систему:**

Нейролептики можуть впливати на різні нейромедіаторні системи, і їх комбінація з іншими препаратами може призвести до небажаних наслідків, таких як зміни настрою, когнітивні порушення, або посилення симптомів психозу.

Вплив інших факторів:

- **Алкоголь:**

Вживання алкоголю під час лікування нейролептиками може значно посилити їх седативний ефект, вплинути на координацію рухів, і підвищити ризик передозування.

- **Харчові продукти:**

Деякі харчові продукти можуть взаємодіяти з нейролептиками, впливаючи на їх всмоктування або метаболізм. Наприклад, грейпфрутовий сік може впливати на метаболізм деяких нейролептиків.

2. Питання для самоконтролю теми

1. Основні симптоми і синдроми неврологічних захворювань.
2. Етіологія, патогенез, клінічна картина та основні напрямки комбінованої фармакотерапії основних неврологічних захворювань (невралгії, радикуліти, неврити).
3. Етіологія, патогенез, клінічна картина та основні напрямки фармакотерапії хвороби Паркінсона.
4. Етіологія, патогенез, клінічна картина та напрямки фармакотерапії мігрені.
5. Етіологія, патогенез, клінічна картина та напрямки комбінованої фармакотерапії основних неврологічних захворювань інфекційного характеру (менінгіти, енцефаліти).
6. Поняття й основні напрямки комбінованої фармакотерапії основних неврологічних захворювань, зв'язаних з гострим та хронічним порушенням мозкового кровообігу (геморагічний і ішемічний інсульт).
7. Поняття про психози і неврози. Етіологія, патогенез, клінічна картина та основні напрямки комбінованої фармакотерапії неврозів (психастенія, істерія, неврастенія, нав'язливі стани).
8. Поняття й основні напрямки комбінованої фармакотерапії психозів (шизофренія, маніакально-депресивний психоз).
9. Взаємодія ЛЗ, які пригнічують функції ЦНС (психоседативні, транквілізатори, нейролептики, засоби для наркозу).
10. Взаємодія ЛЗ, які стимулюють функції ЦНС (адаптогени, аналептики, ноотропи, антидепресанти).

3. Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Заповніть таблицю «Основні неврологічні захворювання»

Нозологічна одиниця	Визначення	Основні напрямки фармакотерапії
---------------------	------------	---------------------------------

Невралгія		
Радикуліт		
Неврит		
Мігрень		

2. Заповніть таблицю «Визначити основні відмінності та напрямки фармакотерапії інсультів»:

Нозологічна одиниця	Визначення понять	Напрямки фармакотерапії
Геморагічний інсульт		
Ішемічний інсульт		

3. Визначить напрямки фармакотерапії інфекційних захворювань нервової системи:

Захворювання		Етіологічний фактор	Основні напрямки фармакотерапії
Менінгіти	Серозні		
	Гнійні		
Енцефаліти	Первинні		
	Вторинні		
	Енцефаліти, викликані повільними інфекціями (демієлінізуючі)		

4. Заповніть таблицю «Основні поняття та напрямки фармакотерапії психозів і неврозів»

Нозологічні одиниці		Визначення понять	Основні напрямки фармакотерапії
НЕВРОЗИ	1. Психастенія Істерія Неврастенія Нав'язливі стани		

ПСИХОЗИ	1.Шизофренія 2.Маніакально-депресивний психоз		
---------	--	--	--

5.Заповнити таблицю «Взаємодія ЛЗ, які пригнічують функції ЦНС з іншими ЛЗ»

Групи ЛЗ	Інші препарати	Ефект взаємодії
1.Психоседативні 2.Транквілізатори 3.Засоби для наркозу 4.Нейролептики 5.Снодійні		

6.Заповнити таблицю «Взаємодія ЛЗ, які стимулюють функції ЦНС з іншими ЛЗ»

Групи ЛЗ	Інші препарати	Ефект взаємодії
1.Антидепресанти 2.Ноотропи 3.Аналептики 4.Адаптогени		

Рішення ситуаційних задач

1. У хворого 53 років приступоподібний біль в потилиці (більше праворуч), який провокується поворотом або тривалим нахилом голови. Біль розповсюджується на шию, тім'яну і скронеvu ділянку, супроводжується шумом у правому вусі і запамороченням, блиманням плям перед очима, нестійкістю ходи, надмірною пітливістю, серцебиттям. При пальпації шийних паравертебральних точок і при вертикальному навантаженні на шийні хребці відмічається біль. Які відділи нервової системи уражені? Як називається цей синдром? Які фармакотерапевтичні підходи Ви можете запропонувати?

2. У хворої 36 років розвинувся приступ тривалого болю в ділянці корня носу і перенісся з іррадіацією у верхню щелепу, корінь язика, вухо, половину шиї. При цьому відмічались гіперемія кон'юнктиви, слъозотеча, виділення рідини з носа. Тригемінальні точки злегка болючі ліворуч. Чутливість в області обличчя не порушена. "Куркових зон" не виявлено. Змазування слизової оболонки середнього носового ходу дикаїном зняло приступ. Яке утворення нервової системи уражено? Можливі засоби комбінованого лікування.

3. Хворий 27 років скаржиться на значні слизові виділення з носа, біль в правому оці, крилах носа і куті ока. Окулістом визначений ірит, кон'юнктивіт і язва рогівки справа. Що Ви можете запропонувати для лікування хворого?

4. Чоловік, 33 років, скаржиться на серцебиття, неефективний вдих, важкість у ділянці серця помірної інтенсивності, головний біль пульсуючого характеру, прилив жару до обличчя, тремтіння в тілі, пітливість, нервову напругу. Стан погіршився гостро після психоемоційного напруження. В анамнезі: гіпертонічна хвороба І стадії. Медикаментозна терапія епізодична. Об'єктивно: шкіра обличчя гіперемована.

Нормостенік, кілька підвищеного харчування. Пульс - 94 уд. в 1 хв, ритмічний, АКТ - 198/96 мм рт.ст. Ліва межа серця зміщена назовні на 1,5 см. Вислуховується акцент II тону над легеневою артерією.

Уточніть характер кризу. Проведіть вибір ЛЗ для його лікування. Поясніть їх механізм дії.

5. Жінка, 42 років, скаржиться на сильний головний біль пульсуючого характеру в лобно-тім'яній ділянці, відчуття серцебиття. Хворіє гіпертонічною хворобою 3 роки. Значне підвищення АТ відзначає 2-3 рази на місяць тривалістю 3-8 годин. Напад закінчується ясным сечовипусканням. Лівий шлуночок збільшений, тони серця чисті, пульс - 105 уд в 1 хв, АТ - 225/115 мм рт.ст. Ударний і хвилинний об'єм серця збільшені. Загальний периферичний судинний опір помірно підвищений. На ЕКГ: ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. На очному дні: симптом Салюс-Гуна. Сформулюйте діагноз. Складіть програму комбінованої терапії. Дайте їй клініко-фармакологічне обґрунтування.

Тестові завдання для самоконтролю

1. До аптеки звернувся чоловік зі скаргами на біль, який виник вперше в житті, при повороті тулуба, при нахилах уперед у поперековій ділянці. Два дні тому піднімав важкі предмети, потім застудився.

З чим може бути пов'язане виникнення подібного стану?

- А. Гостра респіраторна інфекція.
- В. Гострий радикуліт.
- С. Загострення хронічного пієлонефриту.
- Д. Напад сечокам'яної кольки.
- Е. Загострення панкреатиту.

2. До аптеки звернувся чоловік 67 років, у якого після перенесеного ішемічного інсульту біля 2-х місяців тому знов виникають запаморочення, виникла слабкість в лівих кінцівках.

Яка тактика?

- А. Запропонувати негайно звернутися до невропатолога
- В. Запропонувати прийом ноотропів.
- С. Запропонувати прийом транквілізаторів.
- Д. Запропонувати антитромбоцитарні ЛЗ.
- Е. Запропонувати знеболюючі.

3. До провізора в аптеку звернувся відвідувач із проханням порекомендувати засіб від головного болю. Скаржиться на періодичну сонливість, миготіння "мушок" перед очима, яка змінюється пульсуючим головним болем, завжди однобічним, іноді супроводжується блювотою.

Який ЛЗ найбільш доцільно призначити при даній патології?

- А. Ерготамін.
- В. Ноотропи.
- С. Бета-адреноблокатори.
- Д. Блокатори кальцієвих каналів.
- Е. Інгібітори АПФ.

4. Найбільш доцільно при мігрені призначити:

- А. Амітриптилін.
- В. Суматриптан

- С. Ноотропіл
 - Д. Препарати літію
 - Е. Гідазепам.
5. Вкажіть основні показання для застосування ноотропів:
- А. Для покращення процесів навчання, пам'яті, підвищення психічної активності у випадках порушення мозкового кровообігу
 - В. Для купірування судорожних нападів
 - С. Для підвищення розумової та фізичної працездатності у здорових людей
 - Д. Для покращення мікроциркуляції уражених ділянок мозку.
 - Е. Як снодійний засіб при інсомніях.
6. Який шлях введення бензодіазепинів пріоритетний для лікування гострих станів тривоги:
- А. Пероральний
 - В. Сублінгвальний
 - С. Внутрішньовенний
 - Д. Внутрішньом'язовий
 - Е. Інгаляційний
7. Який ЛЗ Ви призначите хворому на паркінсонізм?
- А. Леводопа.
 - В. Пірацетам.
 - С. Амітриптилін.
 - Д. Ерготамін.
 - Е. Курантіл.

Список рекомендованої літератури:

Основна:

- 1.Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблучанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
- 2.Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
- 3.Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
- 4.Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
- 5.Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

- 1.Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
- 2.Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
- 3.Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдашенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.
- 4.Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
2. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
3. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
4. Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
5. Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
6. Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
7. Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
8. Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Взаємодія ліків з їжею, алкоголем, ніотином.

Мета: Розібрати та вивчити механізми впливу їжі на всмоктування і біодоступність лікарських засобів, вплив лікарських засобів на процес всмоктування харчових речовин, вплив їжі і активних речовин, які в ній містяться, на метаболізм ліків в організмі; ентеральні та парентеральні шляхи введення ліків; вивчити їжу як джерело біологічно активних необхідних речовин; вивчити особливості застосування лікарських засобів разом з алкоголем, ніотином.

Основні поняття (перелік питань): біодоступність, шляхи введення лікарських засобів (ентеральні, парентеральні), всмоктування, склад їжі, час прийому їжі.

План

1. Теоретичні питання

Взаємодія ліків та їжі — явище, яке може мати суттєвий вплив на розвиток фармакологічного ефекту ЛП чи на виникнення ускладнень фармакотерапії. З іншого боку, тривалий прийом ліків може спричинити розвиток порушень функцій травної системи (таблиця).

Таблиця. Основні результати взаємодії ліків та харчових продуктів

ЛП	Харчовий продукт
Препарати заліза, перорально	Їжа, що містить фітинову кислоту (пшоно, манна крупа, квасоля, горох та ін.)
Препарати заліза перорально	М'ясні страви, свіжі фрукти, овочі

Макроліди, лінкозаміди, тетрацикліни	Тонізуючі напої, «Фанта», «Пепсі-кола» тощо
Антагоністи кальцію (окрім амлодипіну, дилтіазему), терфенадин, циклоспорин	Грейпфрутовий сік
Глюкокортикостероїди: преднізолон, дексаметазон	
НПЗП: диклофенак натрію, індометацин, бутадіон	
Антибіотики групи тетрацикліну	
Антибіотики групи пеніцилінів і цефалоспоринів	
Солі калію, панкреатин, панкурмен, бісакодил	
Ліки у формі таблеток з кислоторезистентним покриттям	Молоко
Сульфаніламід	
Саліцилати, барбітурати, ацетазоламід, нітрофурані, буформін	Лужні мінеральні води
Еритроміцин, ампіцилін, циклоспорин	
Кальцію хлорид, ібупрофен, фуросемід, ізоніазид, метамізол, тетрациклін	Кислі фруктові та овочеві соки
	Вишневий та порічковий соки

Еритроміцин, ампіцилін, ібупрофен, фуросемід	Цукрові сиропи
Парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, циметидин, морфін, кодеїн, атропін, галоперидол, оральні контрацептиви	Напої, що містять танін і кофеїн (кава, чай)
Нейролептики фенотіазинового ряду	
Антикоагулянти	Їжа, багата на вітамін К (шпинат, капуста, печінка, гарбуз)
Солі кальцію	Їжа, багата на щавлеву кислоту
Гіпотензивні препарати	Калина, горобина, полуниця, буряк
Калієзберігаючі діуретики (спіронолактон, тріамтерен), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (каптоприл та ін.)	Їжа, багата на солі калію (картопля в лущинні, ізюм, курага, інжир, горіхи)
Ізоніазид	Їжа, багата на жир
Антидепресанти (інгібітори МАО), психостимулятори	Їжа, багата на тирамін: сир, бринза, маринований і копчений оселедець, м'ясні та рибні консерви, червона і чорна ікра, копчені ковбаси, кава, шоколад, пиво, вина (рислінг, херес), банани, ананаси, лимони, апельсини, мандарини, виноград, чорна і червона смородина, фініки
Препарати леводопи: Наком, Мадопар, Синемет	Їжа, багата на вітамін В6: м'ясо, риба, молоко, сир, соя, борошно пшеничне і житнє, кукурудза, ячмінь, дріжджі
Сульфаніламід	Продукти, що містять фолієву кислоту: боби, томати, печінка, нирки
Вітамін С	Огірки, кабачки, петрушка
Антигістамінні препарати блокторі Н ₁ — та Н ₂ -гістамінових рецепторів; цукрознижувальні похідні сульфонілсечовини;	Їжа, багата на нітрати

Проблема В.л.ї. має декілька аспектів, основні з яких: вплив компонентів їжі на терапевтичну ефективність ЛП; вплив компонентів їжі на токсичність ліків; вплив ЛП на фізіологічні процеси травлення; вплив ліків на виникнення патології травної системи; клініко-фармацевтичні аспекти застосування БАД; компенсація ЛП відсутніх у їжі фізіологічно активних елементів (вітамінів, білків, мікроелементів тощо); медикаментозне лікування у разі захворювань, спричинених харчовими продуктами. При взаємодії ліків, їх метаболітів та їжі в організмі відбуваються складні процеси, однак вони підлягають загальним закономірностям, що мають місце при одночасному надходженні в організм різних чужорідних речовин (ксенобіотиків). Основні чинники, які враховують при В.л.ї.: фізико-хімічні властивості лікарської речовини в ЛП, особливості фармакокінетики лікарської речовини, лікарську форму, кількість і склад їжі, фізіологічний стан органів травної системи.

Шляхи можливого впливу їжі на фармакокінетичні параметри ЛП: на всмоктування лікарських речовин із травного тракту; на біодоступність ліків (пресистемний метаболізм у стінках кишечника, в печінці при першому проходженні через систему цитохрому Р450); конкурентний антагонізм або синергізм лікарських речовин і компонентів їжі на рівні механізму дії; вплив на швидкість виведення речовини (метаболітів). Найбільш суттєво їжа впливає на процес всмоктування лікарських речовин у шкт. можливі такі варіанти взаємодії: хімічна та фізична взаємодія лікарських речовин і компонентів їжі (адсорбція, покриття ліків слизом, проникність ліків усередину харчової грудки та ін.); зміна рН у шлунку і, як наслідок, зміна ступеня іонізації лікарських речовин; конкурентний антагонізм лікарських речовин і компонентів їжі за білки-переносники (при активному механізмі транспорту); зміна часу знаходження ліків у шлунку (кишечнику); метаболізм лікарських речовин під впливом мікрофлори кишечника.

На етапі всмоктування можуть впливати також такі чинники, як ступінь наповнення шлунка, фізико-хімічні властивості лікарських речовин (розмір молекули, розчинність, стабільність, ступінь іонізації та ін.), здатність їх до комплексо-, хелато- та іоноутворення, вплив об'єму, складу і в'язкості секретів, проникність слизової оболонки травного тракту для лікарської субстанції та харчових продуктів, вплив на мікрофлору, що бере участь у метаболізмі препарату. Істотний вплив на вираженість В.л.ї. чинить також лікарська форма препарату. ЛП у рідких лікарських формах менше піддаються впливу їжі, оскільки можуть відносно вільно переміщатися зі шлунка в кишечник, минаючи харчову грудку. Тверді лікарські форми при одночасному прийомі з їжею можуть тривалий час затримуватися в порожнині шлунка, що порушує всмоктування діючих речовин. Для твердих лікарських форм ступінь взаємодії з їжею залежить від розміру часток, наповнювачів, матеріалу покриття. Найменше піддаються впливу їжі ЛП, отримані на основі мікрогранул і часток із плівковим покриттям. Особливо чутливі до прийому їжі таблетки з кишково-розчинним покриттям. Їх одночасний прийом з їжею затримує препарат у шлунку та істотно перешкоджає всмоктуванню лікарської речовини. При сполученні ліків з лужною їжею (рідиною) можливе розчинення оболонки та руйнування діючої речовини, коли препарат знаходиться в шлунку. Звідси загальні рекомендації для поєднання ЛП: ліки резорбтивної дії найбільш раціонально приймати за 30–40 хв до їди, запиваючи 50–100 мл кип'яченої чи дистильованої води; біодоступність ліків, погано розчинних у воді, підвищується, якщо запивати їх великою кількістю рідини; біодоступність ЛП, добре розчинних у воді, практично не залежить від кількості випитої рідини. Крім того, варто враховувати деякі загальні положення: при прийомі ліків до їди зменшується можливість їх взаємодії з компонентами їжі, виключається вплив компонентів їжі на всмоктування ліків і обмежується негативний вплив травних соків на ліки; їжа стимулює виділення жовчі, що сприяє всмоктуванню ліпофільних речовин, тому

ліпофільні препарати доцільно призначати після їди; м'ясна і рослинна їжа, молоко змінюють рН сечі в лужний бік і зумовлюють виведення ліків — слабких кислот (саліцилатів, барбітуратів та ін.); харчові продукти, багаті на кислі еквіваленти (цитрусові, журавлина, оливи та ін.), зумовлюють виведення ліків — слабких основ і підсилюють дію ліків — слабких кислот.

2. Питання для самоконтролю теми

1. Взаємозв'язок фармакокінетичних показників з процесами, що виникають на тлі прийому їжі.
2. Поняття біодоступності в залежності від застосування їжі.
3. Залежність процесу всмоктування від характеру та часу прийому їжі.
4. Залежність процесу біотрансформації від характеру та часу прийому їжі.
5. Залежність ефективності ліків від складу та часу прийому їжі.
6. Використання дієтичних компонентів їжі для профілактики побічних реакцій деяких ліків.
7. Обмеженість прийому харчових продуктів з метою профілактики небажаних реакцій лікарських засобів.
8. Вплив рідини для запивання на всмоктування і біодоступність ліків.
9. Вплив ліків на всмоктування необхідних харчових речовин.
10. Вплив алкоголю на всмоктування лікарських і харчових речовин.
11. Небажані ефекти одночасного прийому алкоголю і ліків, навести приклади.
12. Використання харчових продуктів при захворюваннях внутрішніх органів, навести приклади.

3. Завдання для самостійного опрацювання матеріалу:

Практичні роботи / індивідуальні завдання:

Зміст завдань:

1. Заповніть таблицю «Вплив їжі на всмоктування деяких ліків»

Всмоктування	Препарати
Зниження	
Прискорення	
Уповільнення	
Не змінюється	

2. Заповніть таблицю «Взаємодія харчових продуктів та деяких ліків»

Продукти	Лікарські засоби	Результат взаємодії
Чай, кофе		
Молоко, молочні продукти		
Лужні мінеральні води		
Кислі соки, газовані напої		
Жирна їжа		
Овочі		
Алкоголь		

3. Заповніть таблицю «Вплив їжі на біодоступність ліків»

Біодоступність	Лікарські засоби
Зниження	

Підвищення	
------------	--

4.Заповнити таблицю «Оптимальний час прийому ліків в залежності від прийому їжі»

Лікарський засіб (приклад)	Оптимальний час прийому

5.Заповнити таблицю «Використання дієтотерапії для профілактики побічних реакцій деяких лікарських засобів»

Лікарський засіб	Необхідна дієта

Рішення ситуаційних задач

1. В приймальне відділення інфекційної лікарні поступили троє хворих протягом 6 годин з підозрою на харчове отруєння. Хворих турбує спрага, діарея (до 10-12 разів на день), які почалися кілька годин тому. Діарея спочатку була калового характеру, потім рідкого водянистого характеру, по типу рисового відвару. У одного хворого з'явилася блювота фонтаном без нудоти і болю в епігастрії. З анамнезу захворювання - всі троє вживали в їжу спійману рибу зі стоячого водойму 2 - 3 дні тому. При огляді хворих звертає увагу їх важкий стан, сухість шкіри, язика, адинамія, запалий живіт. Яким може бути попередній діагноз? Напрями дієто- та фармакотерапії.

2. В приймальне відділення інфекційної лікарні поступив хворий зі скаргами на нудоту, блювоту з'їденою їжею, біль в животі, запаморочення, слабкість, підвищення температури тіла до 38⁰С, діарея. При опитуванні вдалося з'ясувати, що хворий 4-5 годин тому їв пиріжки з м'ясом, куплені у торговця на пляжі. Яка причина подібного стану хворого може мати місце? Напрями фармакотерапії.

3. У хворого 45 років на тлі інтенсивної антимікробної терапії з'явилися болі в животі, часте каловиділення. Як пояснити ці симптоми? Яка корекція даних ускладнень? Які дієтичні рекомендації Ви можете порекомендувати?

4. У хворого 31 рік встановлено діагноз неспецифічний виразковий коліт. Яка клініка захворювання? Визначте тактику лікування, тактику дієтотерапії.

5. Призначте немедикаментозне та медикаментозне лікування хворому з хронічним колітом, який супроводжується закрепом.

6. Хворий Д., 56 років, відзначає біль в області правого підребер'я, тупий ниючий біль по всьому животі, що посилюється після їжі, особливо жирної їжі, після фізичної роботи. Апетит знижений, відзначається нудота, іноді блювота, метеоризм. Працездатність знижена. Відзначається слабкість, швидка стомлюваність, порушення сну. Об'єктивно: субектеричність склер і шкірних покривів, живіт збільшений в розмірах, розширені вени на передній черевній стінці. На шкірі передньої грудної клітки і на спині судинні "зірочки", еритема долонь. Набряки гомілок, асцит. Печінка збільшена, при пальпації щільна, нижній край її гострий. Пальпується збільшена селезінка.

Ваш попередній діагноз. Які ще методи обстеження необхідно використовувати в даному випадку? Ваші рекомендації з дієтичного та медикаментозного лікування.

7. Хворий А., 36 років, поступив в клініку зі скаргами на тупий біль у правому підребер'ї, що з'являється після порушень дієти, відчуття гіркоти у роті, нудоту. При

пальпації відзначається болючість в області правого підребер'я. У крові - лейкоцитоз, прискорена ШОЕ. Якому захворюванню відповідає наведений клінічний випадок?

Ваші рекомендації з приводу тактики лікування (дієта, напрями фармакотерапії, препарати).

8. Хвора 20 років, студентка, рік тому перенесла хворобу Боткіна, скаржиться на біль у правому підребер'ї. Об'єктивно: різко виражена болючість при пальпації жовчного міхура. При холецистографії відзначено збільшення жовчного міхура і уповільнення евакуації. При УЗД органів черевної порожнини дослідження жовчного міхура показало, що після пробного сніданку жовчний міхур випорожнився на 20 % від початкового об'єму.

Ваш діагноз? Варіант захворювання. Які препарати, що впливають на функцію жовчного міхура та показані хворий?

Тестові завдання для самоконтролю

1. Хворого протягом тривалого часу турбують болі в епігастральній ділянці, які виникають через 1,5-2 години після їжі, а нерідко – й уночі; стан погіршується навесні та восени. Така клінічна картина характерна для:
А. Хронічного панкреатиту.
В. Хронічного гастриту.
С. Виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.
D. Виразкової хвороби шлунку.
Е. Хронічного холециститу.
2. Якими чинниками зумовлені мегалобластні анемії ?
А. Інфільтрацією кісткового мозку (міелофітозом).
В. Хронічною нирковою недостатністю.
С. Алкоголізмом.
D. Гіпотиреозом.
Е. Недостатністю фолієвої кислоти і вітаміну В₁₂.
3. Глосит, атрофічний гастрит, порушення смаку, ламкі волосся та нігті характерні для:
А. Залізодефіцитної анемії.
В. Мегалобластної анемії.
С. Гемолітичної анемії.
D. Гіпопластичної анемії.
Е. Усіх видів анемії.
4. Нудота, блювота, гіркість в роті, порушення апетиту - характерні ознаки синдрому:
А. Холестаза.
В. Портальної гіпертензії.
С. Диспепсії.
D. Порушення зовнішньої секреції підшлункової залози.
Е. Цитоліза.
5. При інформуванні лікарів про наявність в аптеці жовчогінних засобів, відмітьте, якому з препаратів властива холекінетична дія ?
А. Дехолін.
В. Нікодин.
С. Натрію саліцилат.
D. Холагол.
Е. Магнію сульфат.
6. При інформуванні хворого про наявність в аптеці жовчогінних засобів, відмітьте, якому з препаратів властива холеретична дія ?
А. Сорбіт.

- В. Еуфілін.
 - С. Холецистокінін.
 - Д. Холензим.
 - Е. Магнію сульфат.
7. Хворий з діагнозом “гострий панкреатит” госпіталізований у стаціонар. Вибір якого препарату є патогенетично обґрунтованим ?
- А. Кислота ацетилсаліцилова.
 - В. Актилізе.
 - С. Кислота аскорбінова.
 - Д. Трентал.
 - Е. Контрикал.
8. Про яке захворювання можна думати, якщо хворий скаржиться на спрагу та поліурію ?
- А. Виразкову хворобу.
 - В. Цукровий діабет.
 - С. Панкреатит.
 - Д. Мікседему.
 - Е. Тиреотоксикоз.
9. Дайте відповідь на питання лікаря-інтерна: широта терапевтичної дії – це діапазон доз:
- А. Від разової до курсової.
 - В. Від разової до добової.
 - С. Від мінімальної терапевтичної до мінімальної токсичної.
 - Д. Від середньої терапевтичної до мінімальної токсичної.
 - Е. Від мінімальної терапевтичної до максимальної токсичної.
10. До Вас звернулася хвора на хронічний панкреатит з вираженими проявами недостатності зовнішньо-секреторної функції підшлункової залози. Який з наведених лікарських засобів найдоцільніше призначити в даному випадку ?
- А. Ацидин-пепсин.
 - В. Омепразол.
 - С. Панкреатин.
 - Д. Дротаверин (но-шпа).
 - Е. Де-нол.

Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблчанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
2. Betram G Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. - McGraw-Hill Medical, 2018.- 1235 p.
3. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
4. Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій, Ю.В.Вороненко [та ін.]. – К.: «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
5. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За ред. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та ін. Довідник-учбовий посібник. – Київ: «НВП Інтерфейс», 2012. – 76 с.

Додаткова:

1. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.

- 2.Клінічна фармакологія: посібник / Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с.
- 3.Клінічна фармакологія: навч. посібник / Самура Б.Б., Крайдащенко О.В., Самура Б.А. та ін. – 3-тє вид., доопрац. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 232 с.
- 4.Фармакологія в рисунках і схемах / В.В.Годован; за ред. В.Й.Кресюна. – Вінниця: Нова Книга. 2019. – 464 с.

Електронні інформаційні ресурси:

1. Державний Експертний Центр МОЗ України
<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/>
- 2.Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
- 3.Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського
<http://www.nbuv.gov.ua/>
- 4.Ресурс з прогнозування між лікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англійській мові) URL: <http://www.drugs.com>
- 5.Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
- 6.Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ua>
- 7.Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
- 8.Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Тема

Підготовка письмових індивідуальних завдань (протокол фармакодинаміки лікарського засобу, карта-повідомлення про побічні ефекти або відсутність ефекту).

Схема протоколу
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії
Завідувач кафедри
д.мед.н., професор Рожковський Я.В.

Навчально-дослідницька робота

Студент _____

(прізвище, ім'я та по-батькові)

Керівник курації _____

ПРОТОКОЛ

дослідження взаємодії лікарських засобів

Хворий (Ф.І.Б., вік, маса тіла) _____

Клінічний діагноз основного захворювання _____

Ускладнень основного захворювання _____

Супутніх захворювань _____

Дата дослідження: з _____ по _____

1. Лікування хворого (надати у вигляді рецептів від 3-х до 5-ти найбільш значущих ЛЗ, в тому числі і вибраний засіб для аналізу фармакодинаміки)

Рр.:

2. Обґрунтування призначення комбінованої фармакотерапії

3. Очікуваний терапевтичний ефект _____

4. Можливі побічні ефекти _____

5. Перерахувати ознаки, за допомогою яких буде здійснюватись контроль за терапевтичною ефективністю комбінації ЛЗ:

До лікування

Після лікування

Суб'єктивні

А) _____

Б) _____

В) _____

Г) _____

Фізикальні

А) _____

Б) _____

В) _____

Г) _____

Лабораторно-інструментальні

А) _____

Б) _____

- В) _____
 Г) _____
6. Перерахувати симптоми, за допомогою яких будуть контролюватись побічні ефекти комбінації ЛЗ:

Наявність симптому у хворого (так, ні)

Суб'єктивні

- А) _____
 Б) _____
 В) _____
 Г) _____

Фізикальні

- А) _____
 Б) _____
 В) _____
 Г) _____

Лабораторно-інструментальні

- А) _____
 Б) _____
 В) _____
 Г) _____

7. Оцінка комбінованої терапії: фармакокінетична, фармакодинамічна, фармакотоксикодинамічна, фармацевтична сумісність) _____

8. Висновки і рекомендації (ефективність лікування, прогноз подальшого застосування ЛЗ, можливість заміни іншими ЛЗ) _____

Дослідження проводив _____
 Протокол перевірів _____

КАРТА-ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ (ПР) та/або відсутність ефективності (ВЕ) лікарського засобу (ЛЗ) при його медичному застосуванні	МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ Форма № 137/о
--	---------------------------------------

I. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

1. Ініціал и пацієн та	2. Номер історії хвороби/ амбулаторної карти	3. Дата народження			4. Стать	5. Наслідок ПР/ВЕ	
		день	місяць	рік		☐ видужання ☐ видужує ☐ без змін ☐ невідомо	☐ видужання наслідками ☐ смерть не від ☐ смерть, можл ПР ☐ смерть в ре ПР
6. Початок ПР/ВЕ (дата, час)		7. Закінчення ПР (дата, час)			9. Категорія ПР/ВЕ		

/___/___/___/, /___/___/___/	/___/___/___/, /___/___/___/	
8. Опис ПР/Зазначення ВЕ ЛЗ (включно з даними лабораторно - інструментальних досліджень, які стосуються ПР)		☐ смерть пацієнта /___/___/___/ ☐ загроза життю ☐ госпіталізація амбулаторного пацієнта ☐ подовження термінів госпіталізації ☐ тривала непрацездатність, інвалідність ☐ вроджені вади розвитку ☐ інша важлива медична оцінка ☐ нічого з вищезазначеного

II. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПІДОЗРЮВАНИЙ ЛЗ (ПЛЗ), ВИРОБНИКА ПЛЗ (для вакцин додатково див. зворотній бік карти)

10. ПЛЗ (торгове найменування, лікарська форма)	11. Виробник, країна				12. серії
13. Показання для призначення (по можливості зазначити шифр по МКХ-10)	14. Разова доза	15. Кратність приймання	16. Спосіб введення	17. Початок терапії ПЛЗ	18. Закінчення терапії
				/___/___/___ _/_	/___/___/___ _/_

III. ІНФОРМАЦІЯ ПРО СУПУТНІ ЛЗ (за виключенням препаратів, які застосовувалися для корекції наслідків ПР)

19. Супутні ЛЗ (торгове найменування, лікарська форма, виробник)	20. Покази (по можливості по МКХ-10)	21. Разова доза	22. Кратність приймання	23. Спосіб введення	24. Початок терапії

26. Інша важлива інформація (діагнози, алергія, вагітність із зазначенням тривалості тощо)

IV. ЗАСОБИ КОРЕКЦІЇ ПР

☐ Відміна ПЛЗ Чи супроводжувалась відміна ПЛЗ зникненням ☐ так ☐ ні
☐ Повторне призначення ПЛЗ Чи відмічено поновлення ПР після повторного призначення ☐ так ☐ ні
☐ Зміна дозового режиму ПЛЗ (зниження/підвищення, зазначити, на скільки): Чи відмічено поновлення ПР/ВЕ після зміни дозового режиму ☐ так ☐ ні
☐ Корекцію ПР/ВЕ не проводили
☐ Медикаментозна терапія ПР/ВЕ (зазначити ЛЗ, дозовий режим, тривалість призначення):

V. ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВИЙ ЗВ'ЯЗОК МІЖ клінічними проявами ПР та ПЛЗ

☐ визначений ☐ імовірний ☐ можливий ☐ сумнівний ☐ не визначений ☐ не класифікації

VI. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПОВІДОМНИКА

27. ПІБ повідомника, тел/факс, email	28. Повідомлення надає	29. Назва та місцезнаходження охорони
--------------------------------------	------------------------	---------------------------------------

	☐ лікар ☐ провізор ☐ фармацевт ☐ медсестра ☐ фельдшер ☐ акушер ☐ заявник	здоров'я або заявника		
30. Джерело повідомлення (п. 30-32 тільки для заявника) ☐ лікар ☐ пацієнт ☐ дослідження ☐ література ☐ інше	31. Номер повідомлення, присвоєний заявником	32. Дата отримання заявником	33. Тип повідомлення ☐ первинне ☐ наступне ☐ заключне	34. заповнено
Повідомлення заповнюється та надається за місцезнаходженням: ДП «Державний експертний центр України», Департамент післяреєстраційного нагляду, вул. Ушинського, 40, м. Київ, 03151; тел/факс: 044 4984358; e-mail: vigilance@dec.gov.ua ; електронна форма повідомлення розміщена на сайті: http://www.dec.gov.ua/				