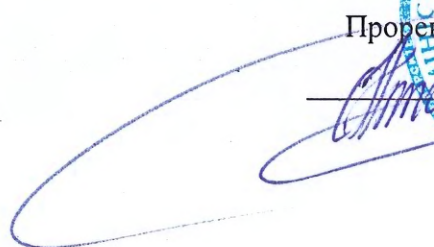


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра Загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії

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



МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Галузьзнань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 222 «Медицина»

Освітньо-професійна програма: Медицина

Одеса - 2025

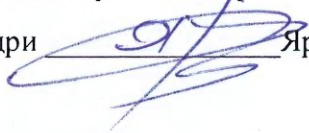
Затверджено:

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. Шемонаєва Катерина Федорівна, к.мед.н., доцент кафедри
3. Стречень Сергій Борисович, к.мед.н., доцент 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.

ЛЕКЦІЯ 1. ТЕМА

«Загальні принципи клінічної фармакології та фармакотерапії (клінічна фармакодинаміка, фармакокінетика ЛЗ, види фармакотерапії)»

Актуальність теми: Фармакотерапія вивчає основні принципи і напрямки проведення терапії ліками окремих захворювань. Передбачає використання науково обґрунтованих принципів застосування лікарських засобів, що підвищить ефективність лікування і зменшить ризик, пов'язаний з комплексним використанням ліків.

Мета: підготовка фахівців, що володіють знаннями про основні симптоми та синдроми, методи діагностики і принципи медикаментозної терапії найбільш розповсюджених захворювань внутрішніх органів. Вивчення загальних відомостей про етіологію, патогенез, симптоми, синдроми хвороби людини, видів фармакотерапії.

Основні поняття (перелік питань):

1. Предмет і завдання клінічної фармакології та фармакотерапії. Взаємозв'язок фармакотерапії з медико-біологічними і клінічними дисциплінами.
2. Основні принципи медичної етики і деонтології в медицині.
3. Загальні відомості про етіологію, патогенез, симптоми, синдроми і перебіг хвороби людини.
4. Поняття про хворобу – гостре і хронічне, основне і супутнє захворювання, ускладнення.
5. Методи клінічного обстеження хворих: а) розпитування – скарги, дані анамнезу (анамнез хвороби, життя); б) фізикальні методи дослідження – огляд, пальпація, перкусія, аускультация;
6. Лабораторні методи дослідження хворих (загальні аналізи, біохімічні дослідження). Їх практичне значення.
7. Інструментальні методи дослідження хворих: електрофізіологічні (ЕКГ), рентгенологічні, ендоскопічні і цитологічні, ультразвукові.
8. Методологія діагнозу – діагноз попередній, диференціальний, остаточний.
9. Основні види фармакотерапії: етіотропна, патогенетична, симптоматична, замісна.
10. Медична документація: а) амбулаторна карта хворого; б) історія хвороби стаціонарного хворого; в) лист лікарських призначень

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Предмет і завдання клінічної фармакології та фармакотерапії. Взаємозв'язок фармакотерапії з медикобіологічними і клінічними дисциплінами

Слово фармакологія походить від грецького слова *pharmakon* — ліки, отрута; *logos* — вчення або єгипетського *farmak* — той, хто дарує зцілення. Це наука про лікарські засоби, що застосовуються для надання медичної допомоги хворим. Лікарські засоби дозволяють лікувати тяжкі інфекційні захворювань, цукровий діабет, серцево-судинні та інші захворювання. При цьому невміле поводження, неправильне та нераціональне лікування може зашкодити пацієнту.

Давньоіндійський лікар-філософ Сушрута, який займався лікуванням хворих в VI ст. до н. е., писав: «Ми живемо у світі ліків. У руках обізнаної людини — це напій безсмертя, а в руках невіглахи — ніж». Вивчення фармакології посідає особливе місце в підготовці лікарів. Фармакологія базується на знаннях хімії, біохімії, анатомії, гістології, фізіології, мікробіоло-

гії, гігієни, патологічної фізіології, патологічної анатомії та інших теоретичних і клінічних дисциплінах.

Фармакологія— наука, що вивчає взаємодію лікарських засобів з організмом і включає три розділи: теоретичний (загальний), експериментальний і клінічний. Теоретична фармакологія складається з двох великих розділів: загальної і спеціальної фармакології.

Розділ *спеціальної фармакології* присвячений вивченню фармакокінетики та фармакодинаміки окремих груп лікарських засобів. Фармакокінетика вивчає шлях лікарських засобів в організмі, тобто процеси всмоктування, розподілу в організмі, перетворення і виведення. Фармакодинаміка вивчає локалізацію дії, механізм, а також види дії лікарських речовин. Пошук нових ефективних лікарських засобів проводиться експериментальним шляхом, вивчається вплив біологічно активних речовин (БАР) на організм тварин в умовах експерименту. Тобто необхідно вивчити фізико-хімічні процеси, що виникають внаслідок дії БАР (комплексотворення, абсорбцію, каталіз), вплив на біомембрани, рецептори (молекулярні структури на клітинній оболонці). Проводиться аналіз функціональних змін з боку органів і систем, що виникають під впливом лікарських засобів.

Здобувачі вивчають загальні правила оформлення рецептів та заповнення рецептурних бланків, їх зберігання, класифікацію лікарських засобів за основними фармакологічними групами, основні питання фармакокінетики і фармакодинаміки вивчених лікарських засобів, принципи застосування лікарських засобів, їхні побічні ефекти та заходи запобігання їх розвитку, правила обліку і безпечного зберігання сильнодіючих, отруйних речовин і наркотичних засобів, а також рецептурних бланків. Здобувачі навчаються аналізувати терапевтичну ефективність та побічні ефекти лікарських засобів, симптоми передозування, методи їх запобігання, розумітися на питаннях сумісності лікарських засобів, орієнтуватися в класифікації лікарських засобів, користуватися довідковою літературою.

Клінічна фармакологія вивчає взаємодію лікарських речовин з організмом людини в умовах патології. Завданням клінічної фармакології є дослідження нових і переоцінення наявних препаратів, удосконалення лікарської терапії, розроблення методів ефективного і безпечного використання лікарських засобів.

Головним завданням при викладанні предмета повинна бути підготовка спеціаліста з достатнім обсягом теоретичних знань і практичних навичок для проведення максимально раціональної медикаментозної терапії у конкретного хворого, спеціаліста, який володіє методологією індивідуального підбору ефективних і безпечних препаратів на підставі фармакокінетики, фармакодинаміки, можливих виявів побічної дії, особливостей перебігу захворювання, віку хворого, оптимальних лікарських форм, складання раціональної у фармакокінетичному і фармакодинамічному відношенні комбінації ліків.

Знання клінічної фармакології базується як на експериментальних даних і теоретичних положеннях фармакології і інших медикобіологічних наук так і на фактичному матеріалі клінічних дисциплін. Викладання клінічної фармакології є найбільш оптимальним на клінічних терапевтичних базах, з урахуванням етіології захворювання, основних патогенетичних механізмів його формування, клінічної картини його перебігу, відповідних лікарських препаратів з порівняльним їх аналізом і вибором потрібного.

Клінічна фармакологія як предмет розглядає проведення максимально раціональної лікарської терапії у конкретного хворого, методологією вибору методу лікування з врахуванням індивідуальних особливостей організму, перебігу та форми захворювання, наявності супутньої патології, визначає найбільш ефективні та безпечні лікарські засоби, а також їх комбінацій, на основі даних доказової медицини. Основні завдання клінічної фармакології включають проведення клінічних випробувань фармакологічних засобів та розробку методів ефективного

та безпечного застосування ліків. Основними розділами клінічної фармакології є фармакодинаміка і фармакокінетика.

Серед лікарів добре відомо, що при дія ліків може сильно розрізнятися серед різних індивідуумів. Ліки впливають на специфічні таргетні молекули, що призводить до основних та побічних фармакологічних ефектів. Процесиміж введенням препарату і розвитком цих ефектів можна розділити на два 7 важливих компонента, кожен з яких відповідає за варіабельність дії ліків.

Сукупність ефектів фармакологічного засобу і механізм його дії відносяться до фармакодинамічних процесів. Ці властивості ліків визначають групу, до якої відноситься лікарський засіб і часто мають важливу роль у визначенні, чи є дана група адекватною терапією конкретного симптому чи захворювання. Фармакокінетичні процеси визначають вплив організму на лікарський засіб та включають вивільнення ЛР із з лікарської форми всмоктування, розподіл, біотрансформацію та екскрецію.

Крім того, клінічна фармакологія вивчає побічні дії, особливості дії ліків у залежності від різних анатомічних умов (вік, захворювання, вагітність), взаємодію ліків при їх сумісному застосуванні, впливі їжі та фармакологічний ефект та інше. Відносно новий розділ клінічної фармакології – фармакогенетика, предметом якої є визначення генетичних основ реакції організму на лікарський засіб.

У результаті вивчення навчальної дисципліни здобувач повинен знати:

- сучасні класифікації лікарських засобів;
- фармакологічну характеристику лікарських засобів;
- показання до застосування лікарських засобів відповідно знань їх фармакодинаміки;
- побічні ефекти при застосуванні лікарських засобів та протипоказання до застосування;

вмінь;

- особливості застосування лікарських засобів згідно до фармакологічних властивостей;
- особливості взаємодії лікарських препаратів основних груп.

Здобувач набуває вміння:

- проводити опитування хворих з метою збору лікарського анамнезу і передбачати можливість виникнення ускладнень фармакотерапії;
- вибирати необхідні лікарські засоби, адекватну лікарську форму та режим введення при призначенні хворим з основними патологічними синдромами;
- визначати основні методи клінічного дослідження хворих для оцінки ефективності та безпеки призначення лікарських засобів та аналізувати їх результати;
- передбачити наслідки взаємодії ліків при комбінованому використанні та володіти навичками профілактики і корекції небажаних ефектів лікарських засобів;
- пояснювати залежність дії лікарських засобів від особливостей фармакокінетики у пацієнтів різного віку, супутніх захворювань та супутньої терапії;
- оцінювати співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарських засобів.

Термін **фармакотерапія** походить від грецького слова *pharmakon* — лікарський засіб, отрута, зілля та *therapeia* — лікування. Фармакотерапія вивчає обґрунтоване застосування лікарських засобів для лікування при конкретному захворюванні з урахуванням особливостей його перебігу, тривалості, форми і стадії, патогенетичних механізмів розвитку, а також супутніх захворювань. Вивчення фармакотерапії тісно пов'язано з токсикологією (грец. *toxicon* — отрута; *logos* — наука), що вивчає механізм токсичної дії лікарських засобів, симптоми передозування, розробляє методи профілактики отруєнь лікарськими та іншими засобами, принципи лікування у випадках отруєнь та ускладнень фармакотерапії.

Фармакотерапія базується на положеннях фармакології, медико-біологічних наук та клінічних дисциплін. За час навчання здобувачі засвоюють основні методи клінічного обстеження хворих, загальні симптоми і синдроми найбільш розповсюджених захворювань, знайо-

мляться з загальними принципами побудови діагнозу, засвоюють науково обґрунтовані принципи фармакотерапії, що підвищить ефективність лікування і зменшить ризик, пов'язаний з комплексним використанням ліків.

Метою фармакотерапії є *оволодіння здобувачами знань* про основні симптоми та синдроми, методи діагностики і принципи медикаментозної терапії найбільш розповсюджених захворювань внутрішніх органів. У процесі вивчення фармакотерапії здобувачі повинні засвоїти:

- ❖ основи деонтології, етики відносин з медичним персоналом, хворими;
- ❖ основні клінічні симптоми і синдроми найбільш розповсюджених захворювань;
- ❖ загальні принципи діагностики захворювань внутрішніх органів;
- ❖ загальні принципи інтерпретації результатів обстеження хворого;
- ❖ види фармакотерапії (етіологічна, патогенетична, симптоматична, замісна);
- ❖ основні фармакокінетичні параметри лікарських засобів, їх зміни при різній патології;
- ❖ основні види лікарської взаємодії;
- ❖ основні побічні прояви при призначенні найбільш розповсюджених лікарських засобів;
- ❖ основні принципи і напрямки медикаментозної терапії захворювань.

Здобувач набуває вмінь:

- дотримуватися правил медичної етики і деонтології;
- вирішувати задачі, пов'язані із взаєминами між лікарем і хворим, хворим і лікарем;
- на основі діагнозу і даних основних клініко-лабораторних показників визначити раціональну схему лікування хворого;
- визначати групи лікарських засобів, які застосовуються в лікуванні визначеного захворювання, виходячи з механізму дії препарату і стану функцій організму;
- визначити оптимальний режим введення і дозування ліків;
- роз'яснити хворим спосіб і час прийому препаратів або їх комбінації;
- надавати першу медичну допомогу при невідкладних станах і гострих отруєннях

Основні принципи медичної етики і деонтології в медицині.

Основоположними принципами медичної етики та деонтології є:

1. Гуманне ставлення до хворого;
2. Не брати участі в діях проти здоров'я хворого;
3. Надання допомоги всім, хто її потребує, незалежно від расової, політичної і релігійної приналежності;
4. Солідарність усіх лікарів у повазі гідності людей, їх боротьбі за мир;
5. Збереження медичної/лікарської таємниці;
6. Участь в охороні життя людей від тих чи інших ексцесів, що загрожують їм (наприклад, від забруднення зовнішнього середовища);
7. Недопущення експериментів над людьми;
8. Утримання від вчинків, які можуть принизити гідність професії лікаря

Медична етика визначає взаємовідносини за наступними напрямками:

- медичний працівник — хворий;
- медичний працівник — здорова людина (родичі);

- медичний працівник — медичний працівник.

Медична етика включає положення про лікарську таємницю, лікарські помилки, ятрогенію, обов'язки лікаря та пацієнта.

Деонтологія — це складова медичної етики, про проблеми моралі, це сукупність етичних норм і принципів поведінки медичного працівника при виконанні своїх професійних обов'язків.

Медична етика тісно пов'язана з біоетикою, але це не ідентичні поняття. Оскільки наука біоетика виникла еволюційним шляхом в продовження розвитку медичної етики, та охоплює більш широке коло питань.

Медична етика також пов'язана із законом. Але етика і закон не ідентичні поняття. Частіше етика передбачає вищі стандарти поведінки, ніж на те вказує закон.

Протягом років медична етика спиралась на вчення античних часів: Гіппократа, Галена та ін. На сьогоднішній день прийняті міжнародні документи, які встановлюють та регулюють взаємовідносини у медичній етиці: Женевська декларація ВМА (Всесвітньої медичної асоціації); Міжнародний кодекс медичної етики, прийнятий Генасамблеєю ВМА, який містить положення, згідно з якими, якщо обстеження або лікування вимагають певних знань, які перевищують можливості лікаря, він повинен запросити інших лікарів, що мають відповідну кваліфікацію; Хельсінська декларація прав людини; Хельсінсько-Токійська декларація; Міжнародна декларація про права людини; Декларація про незалежність і професійну свободу лікаря, Декларація про права Хворого *Світового Лікарського Товариства*.

Нормою здорових взаємин медичних працівників один з одним є дбайливе відношення до авторитету — своєму і товаришів. Справедлива думка, що пацієнт і його родичі своє відношення до медицини нерідко будують на основі спостережень за взаєминами між медичними працівниками.

Підходи до етичних питань за даними *Світового медичного товариства* умовно поділяють на дві групи:

- раціональні
- нераціональні

Раціональні підходи: деонтологія (вчення про проблеми моралі та моральності, розділ етики), етика чеснот, принциповість.

Нераціональні підходи: інтуїція, імітація, звичка, відчуття (бажання), слухняність.

Загальні відомості про етіологію, патогенез, симптоми, синдроми і перебіг хвороби людини.

Хвороба – стан організму, який характеризується функціональними і/або морфологічними змінами внаслідок впливу певних патогенетичних факторів, призводить до появи захисних реакцій. Хвороба супроводжується обмеженням пристосування організму до умов навколишнього середовища, зниженням або втратою працездатності.

Етіологія – вчення про причини і умови виникнення хвороби.

Патогенез – перелік процесів, які визначають механізм виникнення, течії і наслідків виявленої хвороби

Симптом – це прояв захворювання, виявляється за допомогою клінічних методів дослідження і являється основою для постановки діагнозу і/або прогнозу захворювання

Симптоми поділяються на:

– *суб'єктивні* (на них вказує сам хворий) – головний біль, нудота, блювота, запарочення та ін.;

– *об'єктивні* (виявляються за допомогою інструментальних, лабораторних і ін. методів

дослідження) – високий АТ, протеїнурія, зміни на ЕКГ, лейкоцитоз та ін.

За часом появи симптоми бувають:

❖ *ранні;*

❖ *пізні;*

по діагностичному значенню:

– *неспецифічні* (лихоманка, загальна слабкість і ін.),

– *специфічні* (біль в серці, біль в епігастральній області)

– *патогномонічні* - виявляються при конкретному захворюванні (ритм «перепела» - при мітральному стенозі).

Синдром – стійка сукупність низки симптомів з єдиним патогенезом.

Синдром об'єднує групу симптомів, яка характеризує те або інше захворювання (задишка + болі у області серця + тахікардія + набряки = синдром серцевої недостатності).

Поняття про хворобу – гостре і хронічне, основне і супутнє захворювання, ускладнення.

У медицині хвороба називається *гострою*, якщо вона виникла нещодавно. Іноді це означає коротку тривалість хвороби.

Досить часто це респіраторні вірусні чи бактеріальні інфекції (ОРЗ, ОРВІ, гостра пневмонія тощо)..

Термін "гострий" також входить у визначення декількох захворювань, таких як важкий гострий респіраторний синдром, гостра лейкемія, гострий інфаркт міокарда і гострий гепатит. Це дозволяє відрізнити захворювання від їх хронічних форм, таких як хронічна лейкемія, або щоб підкреслити раптовий початок захворювання (гострий інфаркт міокарда).

Хронічне захворювання (також відоме як хронічна хвороба або хронічний стан) — це стан здоров'я або хвороба, які є стійкими чи іншими тривалими за своїми наслідками, або хвороба, яка виникає з часом.

Термін хронічний часто використовують, коли перебіг захворювання триває більше трьох місяців. Поширені хронічні захворювання включають цукровий діабет, дерматит, артрит, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень, аутоімунні захворювання, генетичні хвороби.

У медицині хронічні хвороби відрізняють від гострих. Гострі захворювання зазвичай вражають одну частину тіла та реагують на лікування. З іншого боку, хронічне захворювання зазвичай вражає кілька частин тіла, не повністю реагує на лікування та зберігається протягом тривалого періоду часу.

Хронічні захворювання можуть мати періоди ремісії або рецидиву, коли хвороба тимчасово зникає або згодом з'являється знову. Про ремісію та рецидив зазвичай говорять, коли йдеться про зловживання психоактивними речовинами, які, на думку деяких, підпадають під категорію хронічних захворювань.

Хронічні захворювання часто бувають неінфекційними, які відрізняються неінфекційними причинами. Однак деякі хронічні захворювання викликані трансмісивними інфекціями, такими як ВІЛ/СНІД.

Вживають наступну термінологію, залежно від стану хворого та проявів захворювання.

Перакутний - дуже гострий або жорстокий. Позначає фульмінантний, тоді як «гострий» лише іноді означає фульмінантний. *Per acute* («дуже») не слід плутати з *pre acute* («до», протилежність післягострому).

Рекурентний - «те, що трапляється знову» — поняття часто є одним із кількох гострих епізодів. Рецидивний може означати те саме, що рекурентний, хоча рецидив зазвичай використовується для опису повернення проявів хронічних захворювань, які переходять у стадію ремісії, а потім рецидивують.

Загострення - виражена маніфестація хронічного захворювання. Термін застосовують при різних станах, включаючи печінкову недостатність, субдуральну гематому, ниркову недостатність, дихальну недостатність, бронхіт.

Підгострий - Нечітко визначений стан, який явно не є гострим, а скоріше лежить між гострим і хронічним (наприклад підгострий ендокардит або підгострий склерозуючий паненцефаліт).

Основним вважається захворювання, яке саме по собі або шляхом свого ускладнення є причиною звертання за медичною допомогою, причиною госпіталізації або смерті

Термін "супутній захворювання" описує два або більше розладів або захворювань, що виникають у однієї і однієї людини. Вони можуть відбуватися одночасно або один за одним. Супутні захворювання також мають на увазі взаємодію між хворобами, які можуть погіршити перебіг обох. Супутні захворювання — це наявні захворювання, не пов'язані з основним етіологічно, патогенетично, які мають іншу номенклатурну рубрифікацію.

Основне захворювання (основна причина смерті) — визначена за міжнародною класифікацією нозологічна форма/нозологічні форми, яка(і) сама(і) по собі або через ряд ускладнень призводить(ять) до функціональних розладів, що зумовлюють клініку хвороби і є причиною смерті.

Комбіноване основне захворювання — це декілька нозологічних одиниць, кожна з яких може призвести до смерті

Фонові захворювання — це хвороби або патологічні процеси, що не мають етіологічного зв'язку з основним захворюванням, але створюють умови для його виникнення чи посилюють його перебіг. Такі хвороби мають прямий патогенетичний зв'язок з основним захворюванням і відіграють важливу роль в його патогенезі.

Ускладнення (головне, другорядні) — патологічні процеси та стани, патогенетично поєднані з основним захворюванням (або з лікарськими маніпуляціями), що не є його проявами, що виникають у результаті основного захворювання безпосередньо або через інші наявні ускладнення

Вони патогенетично пов'язані з основним захворюванням і виникають під час його перебігу чи після згасання основних симптомів хвороби, ставши безпосередньо причиною смерті.

Методи клінічного обстеження хворих: а) розпитування — скарги, дані анамнезу (анамнез хвороби, життя); б) фізикальні методи дослідження — огляд, пальпація, перкусія, аускультация.

Фізикальне обстеження (також Медичне обстеження, Клінічне обстеження англ. *physicalexamination, medicalexamination, clinicalexamination*; походить від лат. *physician* — лікар) — огляд пацієнта лікарем на наявність будь-яких медичних ознак або симптомів захворювання. Це процес оцінки об'єктивних знахідок шляхом використання різних методів обстеження. Отриману інформацію необхідно ретельно інтегрувати з історією та патофізіологією пацієнта. Цей процес є таким, коли і пацієнт, і лікар розуміють, що їхня взаємодія має діагностичний і терапевтичний характер. Ретельно проведене фізикальне обстеження повинно дати 20 % даних, необхідних для діагностики та лікування пацієнта.

Діагноз — визначення істоти хвороби і стану хворого на підставі його усестороннього

медичного обстеження.

Перш, ніж приступити до постановки діагнозу необхідно:

- зібрати скарги хворого;
- з'ясувати анамнез захворювання;
- оцінити об'єктивні прояви захворювання (провести огляд хворого і оцінити дані інструментального і лабораторного досліджень)

Скарги – суб'єктивні відчуття (симптоми), які непокоять хворого і, на його думку, пов'язані із захворюванням. Скарги збирають шляхом активного опитування хворого.

Анамнез захворювання (anamnesis – спогад, історія) описує його початок і розвиток. Анамнез захворювання з'ясовують шляхом активного опитування хворого.

Анамнез життя і алергологічний анамнез з'ясовують шляхом активного опитування хворого.

Огляд хворого дозволяє виявити об'єктивні прояви захворювання (зміна форми суглобів, набряки і ін.).

Здійснення адекватного фізикального обстеження хворого є надважливим у клінічній практиці та вимагає за сучасних умов уточнення алгоритму свого клінічного осмислення задля проведення успішної діагностики та вивчення динаміки клінічного перебігу хвороб. Стандартизація діагностичних програм забезпечує порозуміння між лікарями всього світу. У таких програмах послідовно визначено здійснення всіх діагностичних заходів.

За допомогою огляду можна не тільки скласти загальне уявлення про стан організму хворого в цілому, але й поставити правильний діагноз "з першого погляду" (акромегалія, тіреотоксичний зоб та ін.). Патологічні ознаки, виявлені при огляді пацієнта, надають істотну допомогу в збиранні анамнезу і проведенні подальшого дослідження.

Для того, щоб цілком використовувати всі можливості огляду, необхідно дотримуватися нижче зазначених правил:

- освітлення, при якому робиться огляд;
- техніка огляду;
- план огляду.

Огляд найкраще проводити при денному освітленні або при лампах денного світла. Крім прямого освітлення, що виявляє весь контур тіла і складові його частини, варто застосовувати і бічне освітлення, що дозволяє виявити різні пульсації на поверхні тіла (верхівковий поштовх серця), дихальні рухи грудної клітки, перистальтику шлунка і кишечника.

Техніка огляду: хворий, цілком чи іноді частково оголений, може бути послідовно оглянутий у прямому і бічному освітленні. Огляд тулуба і грудної клітки краще проводити у вертикальному положенні, живіт варто оглядати у вертикальному і горизонтальному положенні.

Виокремлюють загальний і детальний огляд. Під час загального огляду звертають увагу на загальний стан хворого, його положення, будову тіла та інше. Під детальним (місцевим) оглядом розуміють огляд частин і ділянок тіла - голови, обличчя, шиї, грудної клітки, живота, кінцівок.

Спочатку проводять загальний огляд, який включає:

- 1) загальний стан хворого;
- 2) стан притомності і психічний стан хворого;
- 3) положення тіла хворого;
- 4) поставу і ходу хворого;
- 5) будову тіла;
- 6) стан вгодованості;
- 7) стан шкіри і видимих слизових оболонок;

- 8) стан м'язової системи;
- 9) стан кісток і суглобів;
- 10) стан лімфатичних вузлів.

Загальний стан хворого. З самого початку огляду лікар повинен оцінити загальний стан хворого. Під час визначення загального стану слід урахувати низку таких даних: фізична активність хворого, його поведінка, притомність, положення тіла. Розрізняють наступні загальні стани хворого: 1) задовільний, 2) середньої тяжкості, 3) тяжкий, 4) вкрай тяжкий.

Стан притомності і психічний стан хворого. Крім ясної свідомості, коли хворий розумно відповідає на всі запитання й добре орієнтується в навколишньому середовищі, зустрічаються різні розлади притомності.

Ступорозний стан (stupor) - стан оглушення. Хворий погано орієнтується в навколишньому оточенні, на питання відповідає з запізненням.

Сопорозний стан (sopor), чи сплячка, з якої хворий виходить на короткий проміжок часу при голосному оклику чи тормошенні. Рефлекси збережені.

Коматозний стан (coma) стан несвідомості, що характеризується повною відсутністю реакції на зовнішні подразники, відсутністю рефлексів і розладом життєво важливих функцій. Найбільш часто зустрічаються коми:

- алкогольна кома (виникає при алкогольній інтоксикації);
- апоплексична кома (спостерігається при крововиливі в мозок);
- гіпоглікемічна кома може виникнути при передозуванні інсуліну;
- діабетична кома (кетואцидотична, гіперлактатемічна, гіперосмолярна) спостерігається при цукровому діабеті;
- печінкова кома розвивається при гострій печінково-клітинній недостатності;
- уремична кома виникає при гострих токсичних ураженнях і в термінальному періоді хронічних захворювань нирок;
- епілептична кома спостерігається при епілепсії.

Від вищеназваних порушень притомності слід відрізнити стан короткочасної втрати притомності, зумовленої тимчасовою ішемізацією головного мозку, що називається непритомністю, або зомлінням (syncore).

Під час огляду можна оцінити психічний стан хворого: схвильованість, збудження, апатія, пригнічення. У деяких хворих, під час розвитку інфекційних захворювань (висипний і черевний тифи), пневмонії, а також у хворих на алкоголізм можуть з'являтися маячіння і галюцинації.

Положення хворого.

Розрізняють такі положення хворого: активне, пасивне і вимушене.

Активне положення - хворий легко змінює своє положення в залежності від обставин.

Пасивне положення спостерігається при несвідомому стані хворого і, рідше, у випадках крайньої слабкості. Хворі нерухомі, голова і кінцівки звисають в силу їхньої ваги.

Вимушене положення хворий приймає для припинення чи ослаблення наявних у нього хворобливих відчуттів (біль, кашель, задишка).

Постава і хода. Постава – це загальний вигляд людини в положенні стоячи. Якщо хворий ходить, не прикутий до ліжка, під час огляду звертають увагу на його поставу і ходу, які залежать від загального стану хворого, розвитку і тону м'язів, органів статичної, центральної нервової системи, професії. Для здорової людини характерна пряма постава. Вона зустрічається у тих хворих, у яких загальний стан є задовільним. Наявність в'ялої постави, коли тулуб нахилений вперед, голова опущена, а руки звисають, вказує на значну фізичну слабкість або психічну депресію, що можуть бути наслідком певного захворювання. У хворих з ураженнями хребта постава стає сутулою. Дуже типовою є постава хворого з анкілозуючим спондилоа-

ртритом (хвороба Бехтерева) в пізній стадії. Розрізняють виражену сутулість (згорбленість), витягнену вперед шию (поза “прохача”). У разі значного накопичення вільної рідини в черевній порожнині верхня половина тіла хворого відхилена назад, а живіт випинається вперед (“горда” постава).

Хо́да здорової людини відзначається впевненістю, відповідною швидкістю і ритмічністю; причому рухи ніг, тулуба і рук цілком скоординовані. Наявність повільної, утрудненої ходи, коли хворий насилу пересувається, повільно переставляючи ноги, може свідчити про значну загальну слабкість, спричинену основним захворюванням. Хворий з геміпарезом (неповний параліч м'язів однієї половини тіла, як наслідок перенесеного мозкового інсульту) під час ходіння виконує ураженою нижньою кінцівкою рух у вигляді півкола, не відриваючи п'яти від землі. За наявності захворювань нижніх кінцівок (вивих, анкілоз) хворий кульгає, спираючись на палицю. У разі ураження кульшового суглоба або сідничного нерва хворий береже хвору ногу і під час ходіння пересуває її вперед шляхом повороту всього таза без згинання ноги в кульшовому суглобі і робить подібний до поклону рух тулубом. Хитлива, непевна хода спостерігається під час алкогольного сп'яніння, а також у хворих з ураженням лабіринту, мозочка, з порушенням мозкового кровообігу та у хворих на розсіяний склероз. Спастична хода є характерною ознакою для хворих, що перенесли запалення головного мозку. “Качача” хода малими кроками буває у хворих із розм'якненням кісток (остеомаліяція). У хворих на спинну сухотку (tabes dorsalis) спостерігається атаксична (безладна) хода, зумовлена розладами координації довільних рухів нижніх кінцівок. Хо́да таких хворих непевнена. Під час ходіння вони надмірно піднімають ноги і викидають їх уперед (“півняча” хода). Щоб легше зберегти рівновагу, вони широко розставляють ноги і ходять з опущеною головою, постійно контролюючи зором шлях під ногами. За наявності синдрому Паркінсона хода хворого скута, руки під час ходіння не виконують звичайних рухів, часто наполовину зігнуті в ліктьових суглобах; перший крок хворий робить з деяким утрудненням. Пересувається дрібними, досить швидкими кроками, а у разі зупинки і поворотів виникають значні утруднення. Голова хворого нахилена вперед, тулуб зігнутий, відзначається тремтіння пальців рук, нерідко голови.

Будова тіла (habitus) хворого включає конституцію, масу тіла, зріст, розвиток м'язів.

Конституція - сукупність функціональних і морфологічних особливостей організму, що склалися на основі успадкованих і набутих властивостей, що характеризують його реакції на вплив екзо- і ендогенних факторів. Згідно з класифікацією М. В. Черноруцького розрізняють три конституціональних типи: астеничний, гіперстеничний і нормостеничний.

Нормостеничний тип характеризується пропорційним розвитком усіх частин тіла. Череп людей - нормостеників видовжений, шия середньої довжини, грудна клітка широка, епігастральний кут майже прямий, живіт овальної форми, пружний, злегка випнутий, плечі широкі, кінцівки довгі; товсті, долоні і стопи широкі, підшкірна основа розвинена помірно, м'язи тіла розвинені добре, пружні.

Астеничний тип характеризується значною перевагою подовжніх розмірів тіла над поперечними, нижніх кінцівок над верхніми, грудної клітки – над животом. Череп видовжений, обличчя вузьке, шия довга і тонка, грудна клітка плоска і вузька, епігастральний кут менший за 90° (гострий), живіт впалий, плечі вузькі, таз вузький, кінцівки довгі, тонкі, пальці рук довгі, делікатні, лопатки відстають від грудної клітки, виступають, як пташині крила (scapulae alatae), підшкірна основа розвинена слабо, шкіра тонка, сухувата, м'язи розвинені слабо, в'ялі.

Гіперстеничний тип характеризується відносною перевагою поперечних розмірів тіла. Живіт переважає над грудною кліткою, верхні кінцівки над нижніми, діафрагма стоїть високо. У гіперстеників обличчя широке, округле, шия коротка і товста, плечі й таз широкі, грудна клітка широка, коротка, випнута, міжреберні проміжки вузькі, надчеревний кут більший за

90°, живіт круглий, великий, випнутий, кінцівки короткі, товсті, долоні та стопи широкі, підшкірна основа розвинута добре, часто надмірно, шкіра щільна, еластична, м'язи розвинуті помірно. У цілому фігура гіперстеників кремезна.

Конституціональні особливості не слід трактувати як такі, що наперед визначають певні хвороби, тобто призводять до їх розвитку. Разом з тим відомо, що у людей астенічного типу відзначається схильність до зниження артеріального тиску, частіше зустрічаються спланхноптоз (опущення органів черевної порожнини), виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки. Натомість у гіперстеників частіше, ніж у нормо- і астеніків, спостерігаються підвищення артеріального тиску, ожиріння, подагра, цукровий діабет, атеросклероз, жовчнокам'яна хвороба.

Зріст. Визначення зросту людини проводять за допомогою ростоміру. У дорослих чоловіків зріст коливається у середньому в межах від 165 до 180 см, а у жінок — від 155 до 170 см. Довжина тіла у чоловіків високого росту становить 173-190 см, у жінок - 161 см і вище. Середній ріст у чоловіків – 167-172, жінок - 155-160 см. Низький зріст чоловіків менше за 165 см, жінок - менше за 155см. Зріст у чоловіків менше ніж 130 см, а у жінок менше ніж 120 см вважається карликовим. Зріст понад 190 см вважають гігантським. Надмірна секреція гормону росту (соматотропіну) передньою часткою гіпофіза в молодому віці (до і під час статевого дозрівання) призводить до розвитку гігантизму, що характеризується пропорційним прискоренням росту всіх кісток скелету, особливо кінцівок, та значним подовженням всього тіла (більше ніж 190 см). У разі гіперсекреції соматотропіну після закінчення періоду фізіологічного росту в людей розвивається акромегалія, за наявності якої відзначається збільшення надбрівних дуг, носових кісток, нижньої щелепи, кистей, стоп, внутрішніх органів. У 90% випадків акромегалія розтіпається у хворих з аденомою гіпофіза, найчастіше еозинофільною, що виділяє надмірну кількість соматотропіну. Ненормально високий зріст спостерігається також у разі зниження функції статевих залоз - гіпогеніталізму, або євнухїдизму. Чоловіки, в яких кастрація була проведена до періоду статевого дозрівання, відзначаються дуже високим зростом, довгими нижніми кінцівками, широким тазом, слабо розвинутими геніталіями. У кастратів (євнухів) голова мала, адамове яблуко відсутнє, позначається помітне відкладення жиру на сідницях і в ділянці грудей, шкіра на обличчі зморщена, волосся на обличчі (борода, вуса), тулубі, над лобком і в промежині відсутнє. У жінок рання кастрація (повне видалення яєчників), виконана до періоду статевої зрілості, призводить до високого зросту, значного розвитку підшкірної основи, недостатнього розвитку молочних залоз і вторинних статевих ознак.

Карликовий зріст найчастіше спостерігається внаслідок розладів функції ендокринних залоз, зокрема функції передньої частки гіпофіза та щитовидної залози. Гіпофізарна карликовість (гіпофізарний нанізм, гіпофізарнамікросомія), пов'язана з недостатньою секрецією соматотропіну, характеризується нормальними пропорціями частин тіла («мініатюрна» людина, ліліпут). Шкіра таких карликів ніжна і тонка, підшкірна основа і скелетні м'язи розвинуті слабо, статеві органи недорозвинуті, внутрішні органи малих розмірів, пропорційні зростові. Розумовий розвиток їх нормальний. Зниження функції щитовидної залози і недостатність тиреоїдних гормонів, що виникли в дитинстві, призводять до затримки фізичного і психічного розвитку. У таких осіб відзначаються карликовий зріст, непропорційно по відношенню до тулуба і голови короткі кінцівки, широкі і короткопалі кисті рук, широке з низьким чолом обличчя, глибокі очні западини, припухлі повіки, товстий язик, що не поміщається в роті, недорозвинені статеві органи; шкіра у них стовщена, пружноеластична (мікседематозна), рухи сповільнені, наявні глибокі розлади психіки, що передусім виражаються в недоумстві (кретинізм).

Маса тіла. Визначення маси тіла проводять шляхом зважування за допомогою медичних ваг. Під час визначення нормальної маси тіла враховують зріст, окружність грудної кліт-

ки, вік, стать, конституцію тощо. Найбільш простою і поширеною є формула Брока для визначення нормальної маси тіла. За даною формулою, нормальна маса тіла людини становить: зріст (у см) – 100. Під час визначення маси тіла за формулою Брока припускаються коливання в межах $\pm 10\%$. Збільшення маси тіла найчастіше спостерігається у разі ожиріння різного генезу та появи набряків. Зменшення маси тіла може бути зумовлено низкою причин: недостатнє харчування, розлади функції органів травлення (блювота, пронос), ендокрино-обмінні порушення (тиреотоксикоз, цукровий і нецукровий діабет), злоякісні пухлини, тяжкі інтоксикації і інфекції, деякі розлади нервово-психічної діяльності.

Стан вгодованості. Вгодованість залежить від ступеня розвитку підшкірної основи. Розрізняють середній, надмірний (підвищений) і знижений ступінь вгодованості. Оцінку ступеня вгодованості проводять за допомогою звичайного огляду, вимірювання захопленої пальцями в складку шкіри або зважування. Шкіру разом із підшкірною основою найкраще на животі біля пупка або в ділянці лівого підребер'я, захоплюють між двома пальцями, утворену складку піднімають та вимірюють її товщину. У разі середньої вгодованості товщина складки становить близько 2 см, у разі зниженої – менша за цю цифру, а у разі підвищеного ступеня вгодованості – більша ніж 2 см. Надмірне накопичення жиру в організмі, що призводить до збільшення маси тіла на 20% і більше від середніх нормальних величин, називається ожирінням (*adipositas, obesitas*).

Різке схуднення, у разі якого зникає підшкірний жировий шар і атрофуються м'язи, називається виснаженням, або кахексією. Хворий з кахексією нагадує скелет, обтягнутий шкірою. Крім того, за наявності кахексії колір шкіри стає землисто-сірим, розвивається різка загальна слабкість. Кахексія може спостерігатися у разі розвитку злоякісних пухлин, особливо тих, які вражають органи травлення, та у хворих на хворобу Сіммондса (гіпоталамо-гіпофізарна кахексія).

Огляд шкіри і видимих слизових оболонок. Забарвлення шкіри залежить від ступеня кровонаповнення шкірних судин, кількості і якості пігменту, товщини і прозорості шкіри. Бліде фарбування шкіри спостерігається при анеміях, кровотечах, аортальних пороках серця, захворюваннях нірок. Землистий відтінок шкіри - при злоякісних новоутвореннях, коричневий - при малярії, і колір "кава з молоком" - при підгострому септичному (бактеріальному) ендокардиті. Червоне забарвлення шкіри може мати мінущий характер при гарячці, перегріванні тіла або постійний - в осіб, які тривалий час зазнавали впливу як високої, так і низької зовнішньої температури, у хворих еритремією, гіпертонією, цукровим діабетом. Синюшне забарвлення шкіри - **ціаноз**. При порушенні кровообігу ціаноз виражений на найбільш віддалених від серця ділянках тіла, а саме на пальцях рук і ніг, кінчику носа, губах, вушних раковинах - акроціаноз. Його виникнення залежить від підвищення вмісту у венозній крові відношеного гемоглобіну в результаті надлишкового поглинання кисню крові тканинами при уповільненні кровотоку. В інших випадках ціаноз набуває розповсюдженого характеру - центральний ціаноз. Причиною його є кисневе голодування в результаті недостатньої артеріалізації крові в малому колі кровообігу. Жовтяниця (*icterus*) характеризується жовтим забарвленням шкіри, слизових оболонок і склер внаслідок накопичення в тканинах жовчного пігменту білірубіну. Розвивається при захворюваннях печінки, жовчних проток, крові, серця, підшлункової залози. Причини темного фарбування шкіри, чи пігментації, різноманітні. З патологічних форм найбільше яскраво виражена пігментація шкіри при поразці наднирників (хвороба Аддісона), при малярії (меланоз).

Вологість шкіри: рясне потовиділення спостерігається в пропасних хворих при спаді температури, а також при туберкульозі, тиреотоксичному зобі, малярії, гнійних процесах і ін. Сухість шкіри може бути обумовлена великими втратами організмом рідини, наприклад, при проносах, тривалій блювоті (токсикоз вагітності, органічний стеноз ворота).

Еластичність шкіри, її тургор визначається узяттям шкіри (звичайно черевної стінки чи розгинальної поверхні руки) у складку двома пальцями. При нормальному стані шкірна складка після зняття пальців швидко зникає, при зниженому тургорі довго не розправляється.

Набряк (edema). Набряк розвивається внаслідок посиленого виходу рідини із судинного русла через стінки капілярів і скупчення її в тканинах. Рідина, що зібралася, може бути застійного (транссудат) або запального (ексудат) походження. Місцевий набряк залежить від місцевого розладу крово- і лімфообігу і спостерігається при закупорці вен тромбом, стисненні її ззовні пухлиною чи збільшеним лімфатичним вузлом. Загальний набряк, зв'язаний із захворюванням серця, нирок і інших органів, характеризується поширенням по всьому тілу (анасарка) або локалізацією на симетричних, обмежених місцях по обидва боки тіла. При розповсюджених і значних набряках транссудат може накопичуватися й у порожнинах тіла: черевній (ascites), плевральній (hydrothorax) і в порожнині перикарда (hydropericardium).

Розрізняють набряки серцевого і ниркового походження. Серцеві набряки локалізуються на ранніх стадіях захворювання на нижніх кінцівках, виникають у вечірній час, щільної консистенції, холодні, шкіра над ними має синюшне забарвлення. Набряки ниркового генезу локалізуються на обличчі, на віках, виникають ранком, м'якої консистенції, теплі, шкіра над ними блідого забарвлення.

Шкірні висипання (eruptio). При огляді шкірних покривів можуть виявлятися рубці після поранень, нарізів і операцій, висипання: роzeоли, папули, еритема, кропив'янка, пухирці, крововиливи, вузлики, вузли, пустули, фурункули, виразки, пролежні.

Шкірні деривати. Діагностичну цінність представляє оцінка стану волосся і нігтів. Порушення росту волосся частіше спостерігається при ендокринних захворюваннях. Надмірне оволошіння всього тіла (гірсутизм, гіпертрихоз) може бути уродженим, але частіше зустрічається при пухлинах кори наднирників (синдром Іценко-Кушинга), статевих залоз. Зменшення росту волосся спостерігається при мікседемі, цирозах печінки, євнухоїдизмі й інфантилізмі. Волосся уражається також при деяких шкірних захворюваннях.

Підвищена ламкість нігтів спостерігається при мікседемі, анеміях, гіповітамінозах; ураження можливе при деяких грибкових захворюваннях. Широкі стовщені щільні нігті зустрічаються при акромегалії. При бронхоектатичній хворобі, уроджених вадах серця нігті закруглюються, стають подібними до годинникового скла.

М'язова система. При огляді м'язової системи визначають ступінь її розвитку, який залежить від характеру роботи пацієнта, занять спортом й інше. Мають діагностичне значення місцева атрофія мускулатури, особливо кінцівок, що виявляється за допомогою виміру їхньої окружності і порівняння з даними симетричного місця другої кінцівки. Діагностичну роль має також визначення м'язової сили і виявлення розладів функції м'язів (судоми). Місцева (обмежена) атрофія окремих груп м'язів спостерігається у хворих із захворюваннями центральної нервової системи (ЦНС), наприклад, атрофія м'язів паралізованої кінцівки, що розвинулась після перенесеного мозкового інсульту, ураження периферичних нервів, яке виникло внаслідок бездіяльності м'язів, трофічних розладів. До розвитку цієї патології призводять дерматоміозит, вузликовий періартеріїт (на нижніх кінцівках). Іноді у разі ураження ЦНС (крововилив у мозок) розвивається надмірне напруження певних м'язів з утворенням їх контрактур. За наявності запалення м'язів (міозиту), дерматоміозиту, трихінельозу під час пальпації скелетних м'язів виявляють їх болючість і часто припухлість.

Дослідження кістково-суглобової системи. При дослідженні суглобів звертають увагу на їхню конфігурацію, обмеженість і болючість при активному і пасивному рухах, набряклість, гіперемію прилеглих тканин. Для вимірювання обводу суглобів і довжини кісток використовують сантиметрову стрічку. В деяких випадках застосовують спеціальний кутомір для визначення обсягу рухів у суглобах та виконують низку інструментально-лабораторних дос-

ліджень (рентгенографію, пункцію суглобів, артроскопію, бактеріологічні, біохімічні аналізи, серологічні проби тощо). Множинне ураження, головним чином, великих суглобів, характерне для гострої ревматичної гарячки. Ревматоїдний артрит викликає ураження в першу чергу дрібних суглобів кистей рук з наступною їхньою деформацією. При деформуючому остеоартрозі спостерігається потовщення останніх фаланг пальців рук і ніг (вузли Гебердена). Моноартрит (ураження одного суглоба) частіше виникає при туберкульозі або гонорейі.

Поряд з оглядом проводять пальпацію суглобів, за допомогою якої можна визначити температуру шкіри над суглобом (у разі його запалення вона стає «гарячою»), виявити набряк та інфільтрат періартикулярних тканин, рідину в суглобовій порожнині, болючість. Для визначення наявності внутрішньосуглобового випоту застосовують поштовхоподібну, або балотуючу пальпацію: притиснуті разом 3 або 4 пальці встановлюють на ділянку суглоба (наприклад, на чашечку колінного суглоба) і виконують ними декілька коротких і сильних поштовхів у напрямку до середини суглобової порожнини. За наявності рідини в порожнині суглоба відчуються коливання (флюктуація).

Болючість суглобів і білясуглобових ділянок (м'язи, сухожилки) виділяють шляхом пальпації і натискання. У разі ураження суглобів, крім скарг хворого на біль, що з'являється спонтанно і під час рухів, можна виявити болючість різного ступеня вираженості під час натискання на ці суглоби або на сусідні ділянки. Болючість під час натискання на кістки і суглоби іноді має певне діагностичне значення. Так, болючість під час натискання на остисті відростки хребців може свідчити про розвиток патологічних змін, наприклад, туберкульозного спондиліту.

Наявність болючості під час натискання на передню поверхню плечового суглоба звичайно свідчить про розвиток плечо-лопаткового періартрити.

Далі досліджують активну і пасивну функції суглобів. З метою визначення активної рухомості суглобів хворого просять виконати самостійно різні рухи кінцівок і хребта (згинання, розгинання, повертання праворуч і ліворуч). Для вивчення пасивної функції лікар сам виконує різні рухи в суглобах хворого, який лежить вільно в ліжку чи на кушетці. Дослідження функції суглобів слід проводити обережно, щоб у хворого не виникли біль та інші неприємні відчуття. Під час виконання активних і пасивних рухів іноді можна почути хруст чи тріск у суглобах або відчутти долонею, покладеною на їх поверхню, тертя чи дрібне тремтіння. Ці звукові явища виникають під час тертя суглобових закінчень, поверхня яких стає нерівною внаслідок значних кісткових і хрящових змін. За наявності захворювань суглобів, крім болючості, виявляють зміни конфігурації, різного ступеня обмеження їх рухомості. В більш пізніх стадіях захворювання, особливо у разі розвитку ревматоїдного артрити, виникають контрактири, тобто значні обмеження рухомості в суглобах, які обумовлено патологічними процесами в самих суглобах і навколишніх м'яких тканинах. Цілковита нерухомість суглоба називається анкілозом (від грец. *ankylos* - кривий). Анкілоз може бути функціональним (тимчасовим), наприклад, спричиненим болем, і органічним (постійним), наприклад, зумовленим розвитком ревматоїдного артрити, після травм.

Дослідження лімфатичних вузлів. За допомогою огляду і пальпації досліджуються такі периферичні лімфатичні вузли: шийні, підщелепні, над- і підключичні, пахвові, ліктьові, пахвинні та підколінні. Нормальні, незмінні лімфатичні вузли не видні і не визначаються пальпаторно. Збільшені периферичні лімфатичні вузли пальпуються без особливих зусиль. У разі значного збільшення вони стають видимими і під час огляду. Під час огляду звертають увагу на шкіру над лімфатичними вузлами. Для судження про стан лімфатичних вузлів, крім огляду, необхідно застосовувати і метод пальпації. Лімфатичні вузли обмацують долонною поверхнею пальців рук, а більш глибоку пальпацію проводять кінчиками пальців. Варто звернути увагу на величину лімфатичних вузлів, їхню болючість, рухливість, консистенцію, спая-

ність зі шкірою.

При лімфаденітах лімфатичні вузли збільшені, трохи ущільнені, рухливі, болісні при пальпації, шкіра над лімфовузлами почервоніла. При туберкульозі збільшуються частіше шийні лімфатичні вузли, які стають щільної консистенції, вони спаяні зі шкірою і між собою, є свищеві ходи. При лімфогранулематозі характерно системне збільшення частіше шийних і пахвових, рідше пахвинних лімфатичних вузлів, помірної щільності, які спаяні в пакети з добре рухливою шкірою над ними. При метастазах пухлин лімфатичні вузли кам'янистої щільності, не спаяні зі шкірою і між собою.

Місцеве збільшення периферичних лімфатичних вузлів буває за наявності ракових метастазів у цих вузлах. Походження деяких віддалених метастазів уявляється наступним чином (за В. А. Печатніковою, 1967). Наприклад, на початку захворювання на рак шлунку за звичай має місце ортоградний шлях метастазування, тобто ракові клітини розповсюджуються по току лімфи. По мірі блокування лімфовузлів метастазами рака з'являється ретроградний лімфоток та ретроградні метастази (через забрюшинні лімфатичні шляхи — метастази Крукенберга в яєчники, метастази Шніцлера в параректальну клітину, метастази в пупок через круглу зв'язку печінки — вузлик сестри Мері Джозеф, метастаз Айріша в пахвинний лімфовузол). При блокуванні метастазами парастернальних лімфовузлів лімфа, яка тече в верхні вузли цього ланцюга від нижніх глибоких вузлів шиї, зустрічає перешкоду, та в надключичних лімфовузлах з'являються ретроградно-лімфогенним шляхом метастази Вірхова. Вірхівська «залоза» - щільний збільшений лімфатичний вузол на шиї, що пальпується між ніжками грудино-ключично-соскового м'яза і верхнім краєм ключиці, є властивим для метастазу раку шлунка. Походження метастазів Вірхова може бути обумовлено і іншими шляхами розповсюдження ракових клітин.

Збільшення лімфатичних вузлів середостіння виявляють за допомогою рентгенологічного дослідження, мезентеріальних - за допомогою ультразвукового. В деяких випадках з діагностичною метою вдаються до пункції або біопсії периферичного лімфатичного вузла.

Після проведення загального огляду звертають увагу на окремі частини тіла, зокрема оглядають голову (череп), обличчя, порожнину рота, шию, грудну клітку, живіт, кінцівки.

Голова (череп). Під час огляду голови оцінюють її форму і величину. Звичайно в нормі величина голови (черепа) є пропорційною стосовно обличчя й інших частин тіла. Це мезоцефальний тип голови. Надмірно мала голова (мікроцефалія) спостерігається у дітей із природженим ідіотизмом, а ненормально велика голова (макроцефалія) - у хворих з водяною головного мозку (гідроцефалією). У дітей, хворих на гідроцефалію, відзначають широкі тім'ячка та великий череп, що не відповідає маленькому обличчю. Рахітичний череп (після перенесеного рахіту) має квадратну форму, причому потилична кістка сплюснена, скошена майже вертикально, лобні горби помітно випинаються. Монголоїдний череп характеризується кулеподібною формою, заокругленою верхівкою. Зустрічається у дітей із природженим ідіотизмом. Голова у вигляді башти (баштова голова) часто відзначається за наявності природженої гемолітичної анемії.

Характерними ознаками розвитку акромегалії, крім помітно збільшених стоп і кистей рук, є надмірно розвинута нижня щелепа, товстий довгий ніс, що в цілому призводить до утворення певної патологічної форми голови.

Слід звернути увагу на положення голови. Так, хворі на менінгіт відкидають голову назад. Тремтіння голови можна спостерігати у людей старечого віку, в яких розвинувся атеросклероз артерій підкірки головного мозку (атеросклеротичний паркінсонізм). У разі недостатності аортальних клапанів часто спостерігається синхронне зі скороченнями серця похитування головою.

Звертають увагу на волосяний покрив голови. Зміни овоłosіння голови, як, наприклад,

облисіння у молодих людей, можуть бути результатом себореї - захворювання, що характеризується підвищеним виділення шкірного сала, яке зумовлене розладами нервової, ендокринної систем та іншими чинниками. Гніздове колоподібне облисіння (alopecia areata) буває у хворих на сифіліс. У деяких неохайних, брудних осіб під час огляду волоссяного покриву голови можна виявити вошивість.

Обличчя. Вираз обличчя залежить від різних патологічних психічних і соматичних станів, віку, статі.

При багатьох захворюваннях обличчя здобуває характерний вид:

1. Набряк обличчя найчастіше зустрічається при захворюваннях нирок (гломерулонефрит)- набрякле, бліде обличчя, мішки під очима, вузькі очні щілини, суха шкіра.

2. Обличчя Корвізара – характерно для хворих із серцевою недостатністю. Воно набрякле, жовтувато-бліде із синюватим відтінком. Рот постійно напіввідчинений, губи ціанотичні.

3. Гарячкове обличчя (facies febris) – гіперемія шкіри, блискучі очі, збуджене вираження. При крупозній пневмонії пропасний рум'янець яскравіше виражений на стороні запального процесу в легені.

4. Змінено риси обличчя і його вираження при різних ендокринних захворюваннях:

а) акромегалічне обличчя – збільшення видатних частин (ніс, підборіддя, вилиці) зустрічається при акромегалії;

б) мікседематозне обличчя свідчить про зниження функції щитовидної залози, воно рівномірно заплиле, з наявністю слизового набряку, очні щілини зменшені, контури обличчя згладжені, волосся на зовнішніх половинах брів відсутнє;

в) тиреотоксичне обличчя (facies basedovica) – обличчя хворого, що страждає гіперфункцією щитовидної залози, рухливо, з розширеними очними щілинами, посиленням блиском очей, витрішкуватістю, що додає обличчю вираження переляку;

г) місяцеподібне, інтенсивно червоне, лискуче обличчя з розвитком у жінок бороди, вусів характерно для хвороби Іценко-Кушинга.

5. Сардонічний сміх (risus sardonius) – стійка гримаса, при якій рот розширюється як при сміху, а чоло утворює складки, як при сумі, спостерігається у хворих правцем.

6. Обличчя при мітральному стенозі (facies mitralis) - моложаве обличчя, ціанотичний рум'янець.

7. Обличчя Гіппократа (facies Hippocratica) – описане вперше Гіппократом зміни рис обличчя, пов'язані з колапсом при важких захворюваннях органів черевної порожнини (розлитий перитоніт, перфорація виразки шлунка, розрив жовчного міхура): запалі очі, загострений ніс, мертвотно-бліда із синюшним відтінком шкіра обличчя, покрита великими краплями холодного поту.

Далі оглядають окремі частини обличчя (очі, повіки, ніс, губи).

Очі. Під час огляду очей треба звернути увагу на величину очних щілин, на повіки, кон'юнктиву, очні яблука, склери, рогівку і зіниці. Опущення (птоз) однієї верхньої повіки є ознакою паралічу ококорухового нерву, що може виникати внаслідок крововиливу в мозок. Сукупність симптомів, як однобічне западання очного яблука, звуження очної щілини, опущення верхнього віку і звуження зіниці, складає синдром Горнера, указує на стиснення симпатичного нерву пухлиною, розширеною аортою й ін. При порушенні ліпідного обміну зустрічається місцеве відкладення холестерину в шкірі вік і під віками у виді плоских, злегка піднятих жовтуватих плям - ксантом.

Огляд кон'юнктиви. Під час огляду слизової оболонки повік можна виявити блідість (у разі анемії), почервоніння (у разі запалення), синюшність (у разі гіпоксії). На кон'юнктивах повік, склепін'ях і очних яблук можуть спостерігатися дрібні крововиливи, виникнення яких

зумовлене артеріальною гіпертензією, коклюшем, підгострим інфекційним ендокардитом.

Витрішкуватість обох очей (exophthalmus) характерно для тиреотоксикозу. Западання очних яблук (enophthalmus) типово для мікседеми.

Зіниці. Оцінка форми і рівномірності зіниць, їхньої реакції на світло, "пульсації", а також дослідження акомодатії і конвергенції мають значення при ряді захворювань. Звуження зіниць (miosis) спостерігається при уремії, пухлинах мозку і внутрічерепних крововиливів, отруєнні препаратами морфіну. Розширення зіниць (midriasis) зустрічається при коматозних станах, за винятком уремичної коми, а також при отруєнні атропіном. Нерівномірність зіниць (anisocoria) відзначається при ряді поразок нервової системи.

У хворих з недостатністю аортальних клапанів нерідко можна констатувати ритмічне, синхронне з серцевими скороченнями звуження і розширення зіниць.

Дослідження реакції зіниць на світло проводять у такий спосіб. Лікар своїми долонями щільно прикриває очі обстежуваного (в темряві зіниці розширюються), після чого відводить долоні від очей і стежить за реакцією зіниць. Якщо реакція зіниць на світло збережена, то під час потрапляння променів світла в очі зіниці звужуються. У разі ураження зорового нерву, отруєння морфіну гідрохлоридом та атропіну сульфатом, а також під час розвитку коматозного стану та патологічних змін у головному мозку реакція зіниць на світло відсутня.

З метою дослідження реакції зіниць на акомодатію лікар пропонує хворому дивитись на кінчик пальця, який повільно наближують до очей хворого, а потім віддаляють від них. Такі рухи кінчика пальця повторюють декілька разів. Якщо реакція на акомодатію збережена, під час наближення кінчика пальця зіниці звужуються, а під час віддалення - розширюються. Реакція зіниць на акомодатію відсутня у разі отруєння атропіну сульфатом та після його введення в кон'юнктивальний мішок, а також у разі ураження периферичних очних нервів. Часто під час розвитку спинної сухотки, рідше - у разі розвитку розсіяного склерозу і пухлин головного мозку спостерігається симптом Аргайлла Робертсона, суть якого полягає в тім, що у разі збереження реакції на акомодатію відсутня реакція зіниць на світло (внаслідок ураження волокон окорухового нерву).

Ніс. Оглядаючи ніс, звертають увагу на його форму, забарвлення шкіри, прохідність каналів. Сідловидний ніс спостерігається за наявності природженого і третинного сифілісу. Товстий ніс буває у хворих на акромегалію. Почервоніння носа, зумовлене розширенням шкірних судин, часто спостерігається у хворих на алкоголізм.

За наявності ринофіми (своєрідне хронічне захворювання шкіри носа) ніс буває червоним, збільшеним, спотвореним. Різкі дихальні рухи крил носа - розширення ніздрів під час вдиху і звуження під час видиху - спостерігаються у разі сильно вираженої задишки. Носові кровотечі (epistaxis) виникають за наявності артеріальної гіпертензії, лейкозу, уремії та у разі ушкодження і ламкості судин слизової оболонки носа. Слизове і слизово-гнійне виділення з носа буває під час катарального запалення слизової оболонки носа (риніт), гнійне — під час запалення гайморової порожнини та лобної пазухи. На крилах носа і біля них може з'являтися герпетична висипка (herpesnasalis), про яку мова вже була.

У разі викривлення перегородки носа, за наявності в ньому поліпів, набряку слизової оболонки носове дихання утруднене, про що може свідчити відкритий або напіввідкритий рот.

Губи. Під час огляду на губах можна виявити герпетичну висипку (herpeslabialis); про цю висипку та її діагностичне значення було сказано вище. У хворих із серцевою і дихальною недостатністю відзначають ціаноз губ як прояв гіпоксії. Блідість губ часто є ознакою вираженої анемії. Потріскані сухі губи можна виявити у хворих з високою температурою тіла, спричиненою інфекційними захворюваннями.

Методика огляду порожнини рота, зівя і мигдаликів описана в розділі, присвяченому

методам дослідження системи органів травлення.

Вуха. На вушних раковинах іноді спостерігають щільні вузлики (tophiurici), що містять солі сечової кислоти і зустрічаються у хворих на подагру. Вушні раковини можуть бути деформованими внаслідок різних патологічних процесів, зокрема таких, як туберкульозний вовчий лишай (lupusvulgaris). Треба звернути увагу на те, чи немає виділень із слухових каналів, що може свідчити про наявність запалення середнього вуха.

Шия. Під час огляду шиї іноді можна виявити збільшення лімфатичних вузлів, рубців, зоб (збільшення щитовидної залози), венозну і артеріальну пульсацію. Розширення і пульсація шийних вен відзначається у разі недостатності тристулкового клапана. Значне розширення (набухання) шийних вен виникає внаслідок порушення відтоку крові з верхньої порожнистої вени, що спостерігається за наявності пухлин середостіння, ексудативного і злипливого перикардиту. Часом відзначається деформація шиї, наприклад, за наявності дуже збільшених шийних лімфатичних вузлів або великих розмірів зоба.

Огляд грудної клітки і живота буде описаний в розділах, присвячених методам дослідження систем органів дихання і травлення.

Кінцівки. Під час огляду верхніх і нижніх кінцівок звертають увагу на різні зміни, що мають істотне значення для діагностики внутрішніх хвороб, зокрема хвороб кісток і суглобів. У хворих можна виявити деформації кісток і суглобів, припухлість, почервоніння шкіри в ділянці ураження, паралічі, тремтіння пальців рук, варикозне розширення вен, звичайно на гомілкях і стегнах, варикозні і трофічні виразки, шкірні ураження, наприклад, вузлувату еритему на передній поверхні гомілок, атрофію м'язів, рубці, що виникли після перенесених травм, туберкульозу кісток та гнійного остеомієліту тощо.

Під час огляду кистей рук іноді можна виявити колбоподібне стовщення кінцевих фаланг пальців у вигляді барабанних паличок. Причому відзначають опуклість нігтів, їх форма нагадує форму годинникових скелець. Цей феномен спостерігається за наявності хронічного абсцесу, кавернозного туберкульозу легенів, бронхоектазії, затяжного інфекційного ендокардиту, природжених вад серця, які супроводжуються синюхою.

У хворих із синдромом Рейно, який нерідко є початковим проявом системної склеродермії, можна спостерігати симптом «мертвого пальця» або «мертвих пальців», коли пальці стають бліді і холодні, як у мерця, їх чутливість знижена. Це явище пов'язане зі спазмом судин і може тривати до 1-2 год.

Вузли Гебердена, що являють собою щільні стовщення на кінцевих фалангах пальців на тильній поверхні їх основи, зустрічаються у хворих на деформуючий остеоартроз. Під час огляду нижніх кінцівок слід звернути увагу на викривлення гомілок як наслідок перенесеного в дитинстві рахіту, на шаблеподібні гомілки, що відзначаються у хворих на природжений сифіліс.

Нерідко на гомілках і стегнах можна помітити варикозне розширення вен (varices), що має вигляд синюватих канатиків і вузлів, які просвічують крізь шкіру. На шкірі гомілок бувають варикозні виразки.

Похолодання, поблідіння, оніміння, а також змертвіння пальців стоп за відсутності пульсації артерій (задньої великогомілкової, тильної стопи) свідчить про закриття їх просвіту, причиною якого буває артеріосклероз, що розвивається на ґрунті атеросклерозу, цукрового діабету, а також облітеруючий артеріїт і тромбоемболія. Під час огляду стоп можна виявити плоскостопість, яка іноді є причиною виникнення болю під час ходіння. Збільшення стоп спостерігається за наявності акромегалії.

Пальпація (від лат. palpatio «обмацування») — метод медичного обстеження. Як спосіб вивчення властивостей пульсу, пальпація згадується ще в працях Гіппократа.

Пальпація заснована на дотикальному відчутті руки, що виникає при русі і тис-

ку пальців та долоні. За допомогою пальпації визначають властивості тканин та органів: їхній стан, величину, форму, консистенцію, рухливість, топографічні співвідношення, а також болісність досліджуваного органа.

Розрізняють *поверхневу і глибоку пальпацію*. Поверхневу пальпацію проводять однією або обома долонями, покладеними плазом на досліджувану область шкіри, суглобів, серця тощо. Судини (їх наповнення, стан стінки) обмацують кінчиками пальців в місці їх проходження. Глибоку пальпацію здійснюють спеціальними прийомами, різними при дослідженні шлунка, кишечника (ковзна пальпація, по Образцову), печінки, селезінки і нирок, прямої кишки, вагіни (при гінекологічному огляді) та інших внутрішніх органів.

Перкусія (лат. *percussio* — вистукування, постукування) — один із найважливіших методів дослідження внутрішніх органів. Метою перкусії є визначення розмірів і меж внутрішніх органів, а також виявлення патологічних утворень. Перкусія зберігає велике практичне значення, незважаючи на появу нових діагностичних методик.

Принцип безпосередньої перкусії полягає в постукуванні кінчиком вказівного чи середнього пальця по поверхні тіла. У такому вигляді її застосовують рідко. Набагато поширеним є спосіб Василя Образцова, відповідно до нього вказівний палець правої руки закладають за край середнього пальця цієї ж руки. Відтак вказівний палець зіскакує з краю тильної поверхні середнього пальця і пучкою завдає удар по поверхні тіла.

Під час виконання опосередкованої перкусії постукують пальцем по пальцю, щільно прикладеному до шкіри певної ділянки тіла. Інколи для виконання опосередкованої перкусії застосовують молоточок і плесиметр. За цим способом перкусійним молоточком завдають ударів по плесиметру, що лежить на тілі обстежуваної особи.

Джерелом перкуторного звуку є коливання, спричинені завданням удару молоточком (пальцем) по поверхні тіла. Відтак коливання поверхні передаються на органи, розташовані під нею. Наприклад, завдання перкусійного удару по поверхні грудної клітки спричинює її коливання, що передається на органи грудної порожнини і спричинює власні коливання цих органів. Коливання внутрішніх органів передаються на поверхню тіла, відтак у довколишнє середовище і досягають вуха обстежувача.

Характер перкуторного звуку залежить від сили удару, площі поверхні, властивостей тканин перкутованих органів — їх еластичності, напруження, повітряності.

Безпосередня перкусія

Принцип безпосередньої перкусії полягає в постукуванні кінчиком вказівного чи середнього пальця по поверхні тіла. У такому вигляді її застосовують рідко. Набагато поширеним є спосіб Образцова, відповідно до нього вказівний палець правої руки закладають за край середнього пальця цієї ж руки. Відтак вказівний палець зіскакує з краю тильної поверхні середнього пальця і пучкою завдає удар по поверхні тіла.

Опосередкована перкусія

Під час виконання опосередкованої перкусії постукують пальцем по пальцю, щільно прикладеному до шкіри певної ділянки тіла. Інколи для виконання опосередкованої перкусії застосовують молоточок і плесиметр. За цим способом перкусійним молоточком завдають ударів по плесиметру, що лежить на тілі обстежуваної особи.

Під час вистукування пальцем по пальцю перкусійні удари завдаються середнім пальцем правої руки, що повинен бути зігнутим і не доторкатись до інших пальців, по щільно притисненій до шкіри обстежуваного середній фаланзі середнього пальця лівої руки. Удари завдають пучкою пальця-молоточка, завдаючи їх перпендикулярно до поверхні пальця-плесиметра, застосовуючи рухи кистю у променево-зап'ястковому суглобі. Удари повинні бути короткими та пружними, а їхня сила регулюється залежно від мети перкусії, однак має бу-

ти однаковою з кожним ударом. Перкусія виконується в атмосфері цілковитої тиші для можливості чіткого сприйняття та оцінки перкуторних звуків.

Перкуторні звуки

Перкуторні звуки оцінюють за чотирма властивостями — гучністю, тривалістю, висотою та відтінком

Натомість, чим щільнішою є тканина, тим тихішим є перкуторний звук. До тканин низької щільності належить органи, які містять велику кількість повітря. Такі органи (легені, шлунок, кишки) дають набагато гучніший звук, ніж безповітряні органи (серце, печінка). Також гучність залежить від простору, що бере участь у коливанні. Так, великі порожнини легень дають гучніший перкуторний звук, ніж малі.

Таким чином, за гучністю звуки поділяють на *гучні* (або *ясні*), *тихі* (або *тупі*) та *вкорочені* (або *притуплені*). Притуплені звуки мають ознаки як ясних, так і тупих. Фізіологічно такі звуки виявляються над ділянками серця і печінки, що є вкритими легеньми, це так звані *зони відносної тупості*, та над ділянками легень, що містять менше повітря.

За *тривалістю* перкуторні звуки поділяють на *довгі* та *короткі*. Довгі перкуторні звуки виникають під час вистукування повітряних органів (легень, шлунка, кишок). Короткі звуки, натомість, утворюються під час вистукування безповітряних (серця, печінки, селезінки) або патологічно ущільнених органів.

Висота перкуторного звуку залежить від щільності тканини, а також від частоти коливань. Перкуторний звук є *високим* у разі великої частоти коливань за одиницю часу та під час перкусії органів щільної консистенції (безповітряних). *Низький* перкуторний звук виникає за малої частоти коливань та під час перкутування повітряних органів. Низький і гучний перкуторний звук (або ж *коробковий звук*) виникає в разі збільшення повітряності легень і значного зниження еластичного напруження легеневої тканини, що буває за наявності емфіземи легень.

За *відтінком* (або ж *тембром*) перкуторні звуки поділяються на *барабанні* та *не барабанні*. Барабанний звук за властивостями є гучним, тривалим і високим та звучить схоже на удари по барабану. Барабанний звук утворюється під час вистукування закритих просторів, що містять повітря та оточені малонапруженими стінками. У фізіологічних умовах такий звук виникає над гортанню, трахеєю, шлунком і кишками. У патологічних умовах може вислуховуватись над порожнинами легень і під час пневмотораксу. Коли напруження стінок, що оточують повітряний простір зменшується, то не барабанний звук послаблюється та набуває барабанного відтінку і навпаки. Наприклад, у разі зниження напруження легеневої тканини можна вислухати барабанний звук. Таке явище спостерігається за наявності двох патологічних станів:

- компресійний ателектаз
- одночасне наповнення легневих альвеол як повітрям, так і рідиною

В обох випадках під час вистукування відзначається притуплений звук з тимпанічним відтінком.

Дані інструментального і лабораторного досліджень дозволяють виявити додаткові об'єктивні прояви хвороби, що дозволяє підтвердити (або спростувати) діагноз захворювання.

Лабораторні методи дослідження хворих (загальні аналізи, біохімічні дослідження). Їх практичне значення.

Клінічний аналіз крові (загальний) — кількісне та якісне дослідження елементів, що формують кров (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, ретикулоцитів та ін.).

Загальний клінічний аналіз крові охоплює такі показники:

- Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)
- Кількість гемоглобіну

- Кількість еритроцитів
- Обчислення кольорового показника (середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті)
- Лейкоцитарну формулу (вміст гранулоцитів — базофіли, еозинофіли, нейтрофіли паличкоядерні та сегментарні; агранулоцитів — лімфоцити, моноцити)
- Кількість ретикулоцитів
- Кількість тромбоцитів
- Опис особливостей морфології клітин периферійної крові
- Наявність плазматичних клітин.

Показання до призначення аналізу:

- ✓ Скринінгові та диспансерні обстеження.
- ✓ Моніторинг терапії, що проводиться.
- ✓ Диференційна діагностика захворювань крові.

Для клінічного аналізу крові беруть венозну кров з вени, методом венепункції шприцем з голкою чи вакутайнером з голкою, або капілярну кров з подушечки безіменного (IV) пальця руки. Для цього використовують спеціальну одноразову голку, скарифікатор.

Показники клінічного аналізу крові можуть відрізнятися у залежності від того, в який час доби була зібрана кров, а також мати зв'язок зі споживаною їжею та фізичною активністю, що передували відбору крові.

Певні захворювання визначаються абсолютним збільшенням або зниженням кількості окремих типів клітин крові.

Зміни у складі крові є передвісниками багатьох хвороб, наприклад:

- лейкоцитоз може бути ознакою інфікування.
- тромбоцитопенія може бути наслідком медикаментозного отруєння.
- панцитопенія, як правило, є результатом зменшення продукування клітин крові кістковим мозком, а також є поширеним ускладненням протипракового хімієтерапії, часто відбувається при СНІДі.

Біохімічний аналіз крові — лабораторний метод дослідження, що використовують в медицині, за результатами якого можна судити про функціональний стан органів і систем організму людини. Він дозволяє визначити функцію печінки, нирок, наявність активного запального процесу, порушення водно-сольового обміну і дисбаланс мікроелементів тощо. Біохімічний аналіз допомагає поставити діагноз, призначити і скоригувати лікування, а також визначити стадію захворювання.

Для біохімічного аналізу крові беруть венозну кров (з вени), методом венепункції шприцем з голкою чи вакутайнером з голкою. Необхідно враховувати час транспортування взятої крові (особливо при заборі шприцем чи у звичайні пробірки), щоб кров не згорнулась так-як це унеможливить виконання будь-яких аналізів.

Показники аналізу

- Глюкоза («цукор у крові») — норма 3,33-5,55 мілімолей на літр. Підвищений рівень глюкози свідчить про загрозу цукрового діабету або порушенні толерантності до глюкози, що вимагає консультації ендокринолога.
- Сечовина — допустиме значення 2,5-8,3 мілімолей на літр. Зниження рівня нижче норми відбувається при тяжкій гострій печінковій недостатності. Перевищення зазначеного показника говорить про недостатню видільну здатність нирок і порушення фільтрації. Наростання вмісту сечовини в крові до 16-20 ммоль/л (у розрахунку на азот сечовини) класифікується як порушення функції нирок середньої тяжкості, до 35 ммоль/л — як важкий; понад 50 ммоль/л — дуже тяжке, з несприятливим прогнозом

Підвищення рівня сечовини відбувається при нирковій недостатності, як гострій, так і хронічній. При гострій нирковій недостатності рівень сечовини в крові може досягати 50-83 ммоль/л.

- Залишковий азот крові (небілковий азот крові) — азот речовин, який залишаються після видалення білків плазми крові. Залишковий азот складається з азоту сечовини (50 %), азоту амінокислот (25 %), сечової кислоти (4 %), креатину (5 %), креатиніну (2,5 %), ерготіаніну (8 %), аміаку й індикану (0,5 %); 5 % азоту міститься в поліпептидах, глутатіоні, білірубіні та інших небілкових з'єднаннях. У нормі вміст залишкового азоту в сироватці крові коливається від 14,3 до 28,6 ммоль/л.
- Креатинін розглядається в комплексі з сечовиною. Норма креатиніну — 44-106 мікромолей на літр. Як і сечовина, креатинін говорить про роботу нирок.
- Загальні ліпіди — вміст у крові 5-7 г/л.^[1]
- Холестерин або холестерол — органічна сполука, природний жирний (ліпофільний) спирт, що міститься в клітинних мембранах всіх тваринних організмів. При аналізі біохімії крові рівень холестерину відображений у наступних параметрах: холестерин-ЛПНЩ (ліпопротеїни низької щільності, LDL), холестерин-ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності, HDL), тригліцериди, загальний холестерин. Норма загального холестерину від 3,6 ммоль/л до 7,8 ммоль/л, рекомендований рівень холестерину <5 ммоль/л. Високий рівень холестерину сигналізує про загрозу атеросклерозу.
 - Холестерин-ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності, LDL. Норма для чоловіків — 2,02-4,79 ммоль/л, для жінок 1,92-4,51 ммоль/л.
 - Холестерин-ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності, HDL. Норма для чоловіків — 0,72-1,63 ммоль/л, для жінок 0,86-2,28 ммоль/л.
- У нормі вміст в крові калію становить 3,4-5,3 ммоль/л, натрію — 135—155 ммоль/л, хлору — 95-110 ммоль/л, а кальцію — 1,05-1,3 ммоль/л, що становить приблизно 50 % від загального вмісту кальцію в крові.

Інструментальні методи дослідження хворих: електрофізіологічні (ЕКГ), рентгенологічні, ендоскопічні і цитологічні, ультразвукові.

До рентгенологічних методів обстеження відноситься рентгенографія, рентгеноскопія, томографія, скринінговий метод для раннього виявлення захворювань дихальної системи — флюорографія, а також метод обстеження зі створенням зображень органів із високою роздільною здатністю — комп'ютерна томографія. Близьким до цього методу, хоча й із використанням інших фізичних явищ, є магнітно-резонансна томографія та позитрон-емісійна томографія. У діагностиці також можуть застосовуватися рентгенологічні методи обстеження із використанням рентгеноконтрастних препаратів.

Рентгенологічні методи - рентгенографія, рентгеноскопія - дозволяють діагностувати наявність пневмонії, туберкульозу, злоякісних пухлин тощо.

Комп'ютерна томографія дає можливість отримання тривимірних зображень: КТ дозволяє отримувати тривимірні зображення внутрішніх органів та структур. Це може бути особливо корисним при плануванні хірургічних втручань або при оцінці складних анатомічних відносин. При цьому має високу чутливість до пухлин: КТ є дуже чутливим методом виявлення пухлин та інших аномалій. Вона може допомогти лікарям визначити розмір, місце розташування та характер пухлини, що важливо для планування лікування.

Ендоскопічні методи обстеження, принципом яких є спостереження змін внутрішніх

органів та порожнин людського організму з допомогою спеціального прилада — ендоскопа, застосовуються переважно для діагностики захворювань порожнистих і порожнинних органів.

До них належать фіброгастродуоденоскопія, колоноскопія, ректороманоскопія, риноскопія, ларингоскопія, бронхоскопія, цистоскопія, кольпоскопія, лапароскопія, артроскопія та ряд інших обстежень. Ендоскопічні методи можуть поєднувати у собі як діагностичну мету, в тому числі взяття біопсії ураженого органу, при проведенні даних методів обстеження можуть також проводитись лікувальні маніпуляції. Окрім того, найчастіше для вивчення стану органів травної системи застосовується відеокапсульна ендоскопія, під час якої в травний тракт хворого вводиться відеокапсула, яка самостійно рухається травним трактом і робить знімки стінок органів травної системи, що допомагає лікарю краще оцінити стан ураженого органу.

Для обстеження щільних органів застосовуються ультразвукові методи обстеження. За допомогою УЗД вдається виявити не тільки органічну патологію, а й функціональні порушення. Під час обстеження органів черевної порожнини спеціаліст оглядає печінку, селезінку, а також підшлункову залозу, жовчний міхур і протоки. Ультразвукове обстеження застосовується для діагностики захворювань печінки, підшлункової залози, жовчного міхура, селезінки, нирок, сечового міхура, простати, жіночих статевих органів, молочних залоз, серця і судин, суглобів, застосовується також для діагностики патологічних станів у плода. УЗД дозволяє виявити виразку шлунку, наявність кіст в нирках, печінці тощо.

Для діагностики розладів частини систем та органів використовуються методи реєстрації електричної активності органів, до яких належать, зокрема, ЕКГ та ЕЕГ.

Електрокардіографія (скорочено ЕКГ) — метод графічної реєстрації електричних явищ, які виникають у серцевому м'язі під час його діяльності, з поверхні тіла. Електрокардіографія є одним з основних способів дослідження серця і діагностики захворювань серцево-судинної системи. ЕКГ є незамінним у діагностиці порушень ритму і провідності, гіпертрофії, ішемічної хвороби серця.

Електроенцефалографія (ЕЕГ) — метод графічної реєстрації біопотенціалів головного мозку, що дозволяє проаналізувати його фізіологічні зрілість і стан, наявність осередкових уражень, загальномозкових розладів і їхній характер. Полягає в реєстрації й аналізі сумарної біоелектричної активності головного мозку — електроенцефалограми (ЕЕГ). ЕЕГ може зніматися зі скальпа, з поверхні головного мозку, а також з глибоких структур мозку. Типово під електроенцефалограмою розуміють поверхневий запис, тобто здійснений зі шкіри. ЕЕГ найчастіше використовується для діагностики епілепсії, яка спричиняє аномалії ЕЕГ. Також використовується для діагностики порушень сну, глибини анестезії, коми, енцефалопатії та смерті мозку. ЕЕГ використовувався як першочерговий метод діагностики пухлин, інсульту та інших фокальних порушень головного мозку.

Цитологічне дослідження – це метод діагностики, який полягає у вивченні клітин під мікроскопом. Він дозволяє оцінити структуру, розмір, форму та інші характеристики клітин, що допомагає виявити патологічні зміни, такі як запалення, інфекції або ракові клітини.

У діагностиці різних захворювань також можуть використовуватися інші методи обстеження, зокрема введення в організм радіоактивних ізотопів та отримання зображення шляхом визначення виділеного ними випромінювання (сцинтиграфія); реєстрація виділеного тепла з організму людини (термографія); пункційна біопсія та ряд інших методів діагностики захворювань, які є специфічними для різних розділів медицини.

Методологія діагнозу – діагноз попередній, диференціальний, остаточний.

Діагноз — це стислий письмовий висновок про наявну хворобу, виражений із застосу-

ванням медичних термінів, що позначають назву хвороби. При діагностуванні необхідно простежити розвиток захворювання від виявлення етіологічного моменту і оцінки стану організму на початковий період через увесь хід розвитку патологічного процесу до клінічної картини на момент обстеження. Оскільки немає хвороб, які б у всіх людей мали однотипний перебіг, необхідно виявити індивідуальні особливості розвитку патологічного процесу в конкретного хворого — діагноз хвороби (індивідуальний діагноз).

При постановці діагнозу лікар керується суб'єктивними скаргами хворого, анамнезом, оглядом хворого (стан шкірних покривів, слизової оболонки носоглотки, вимірювання температури, пульсу і тиску, вислуховування та ін.), результатами медико-діагностичних досліджень і наглядом за подальшим перебігом хвороби. При цьому також враховуються вік, стать, робота, соціальне становище, місцевість та інші не медичні фактори.

Діагноз захворювання може бути:

- попередній (ставлять на підставі скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя і алергологічного анамнезу, а також даних огляду 7 хворого);
- це коли проводиться порівнювання клінічної картини даного диференціальний - захворювання з симптомами інших ймовірних хвороб;
- остаточний (ставлять на підставі попереднього діагнозу, а також даних інструментального і лабораторного досліджень).

На підставі поставленого діагнозу можна приступати до визначення тих ЛЗ, які можуть використовуватися для лікування виявленого у даного хворого захворювання, тобто до фармакотерапії.

Основні види фармакотерапії: етіотропна, патогенетична, симптоматична, замісна.

Етіотропна терапія - ідеальний вид фармакотерапії. Цей вид ФТ спрямований на усунення причини хвороби. Прикладами етіотропної ФТ можуть бути лікування протимікробними засобами інфекційних хворих (бензилпеніцилін при стрептококової пневмонії), застосування антидотів при лікуванні хворих з отруєннями токсичними речовинами.

Патогенетична терапія - спрямована на усунення або придушення механізмів розвитку хвороби. Більшість вживаних в даний час ліків відноситься саме до групи препаратів патогенетичної ФТ. Антигіпертензивні засоби, серцеві глікозиди, антиаритмічні, протизапальні, психотропні та багато інших лікарські препарати надають терапевтичну дію шляхом пригнічення відповідних механізмів розвитку захворювання.

Симптоматична терапія - спрямована на усунення або обмеження окремих проявів хвороби. До симптоматичним лікарським засобам можна віднести знеболюючі препарати, які не впливають на причину або механізм розвитку хвороби. Протикашльові засоби - також хороший приклад симптоматичних засобів. Іноді ці засоби (усунення больового синдрому при інфаркті міокарда) можуть робити істотний вплив на перебіг основного патологічного процесу і при цьому грати роль засобів патогенетичної терапії.

Замісна терапія - використовується при дефіциті природних біогенних речовин. До засобів замісної терапії відносяться ферментні препарати (панкреатин, панзинорм і т. д.), гормональні лікарські засоби (інсулін при цукровому діабеті, тиреоїдин при мікседемі), препарати вітамінів (вітамін Д, наприклад, при рахіті). Препарати замісної терапії, не усуваючи причини захворювання, можуть забезпечувати нормальне існування організму протягом багатьох років.

Лікарський засіб (речовина) або медикамент (ліки) – фармакологічний засіб (речовина), що пройшов клінічні випробування і дозволене до застосування для лікування, профілактики і діагностики хвороб уповноваженим органом країни.

Виділяють ЛЗ, призначені:

- лікування захворювань (фармакотерапевтичні і хіміотерапевтичні ЛЗ);
- профілактики захворювань; – діагности захворювань.

Фармакотерапевтичні ЛЗ – використовуються для корекції порушеної в результаті хвороби функції (-й) органів і систем;

Хіміотерапевтичні ЛЗ – використовуються для дії на атипові (пухлинні) клітки, патогенні мікроорганізми і гельмінти з метою придушення їх життєдіяльності.

Медична документація: а) амбулаторна карта хворого; б) історія хвороби стаціонарного хворого; в) лист лікарських призначень.

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України, у кожному амбулаторному закладі охорони здоров'я на пацієнта заводиться медична карта амбулаторного хворого за формою № 025/о. Вона є основним первинним медичним документом хворого, який лікується амбулаторно або вдома, заповнюється в усіх поліклініках, які ведуть амбулаторний прийом. На кожного хворого в поліклініці ведеться одна карта незалежно від того, лікується він в одного чи декількох лікарів. На титульному листку медичної карти амбулаторного хворого передбачено місце для запису захворювань, з приводу яких хворий був взятий під диспансерний нагляд, з вказівкою дати, коли хворий був взятий або знятий з диспансерного обліку, і причини зняття.

Хворий може перебувати під диспансерним наглядом з приводу одного і того ж захворювання у декількох спеціалістів (наприклад, з приводу виразкової хвороби шлунку, хронічного холециститу у терапевта і хірурга), на титульному листку він записується один раз спеціалістом, який перший взяв хворого під диспансерний нагляд.

Якщо хворий спостерігається з приводу декількох етіологічно не пов'язаних між собою захворювань у одного або декількох спеціалістів, то кожне з них виноситься на титульний листок. Якщо у хворого змінюється характер захворювання (наприклад, до гіпертонічної хвороби приєднується ішемічна хвороба серця), то на титульний листок форми виноситься новий діагноз без дати взяття на облік, а старий запис закреслюється. До медичної карти підклеюють результати аналізів і обстеження, заключні епікризи стаціонарного лікування, консультативні заключення спеціалістів усіх рівнів. У випадку госпіталізації хворого у стаціонар реєстратура передає медичну карту у відділення, куди направляють хворого. Після виписування хворого із стаціонару медичну карту повертають назад у реєстратуру, де і зберігають. У разі смерті хворого одночасно з видачею лікарського свідоцтва про смерть у карті проводять запис про час і причину смерті померлого і передають в архів лікувального закладу.

В даний час амбулаторна карта ведеться в електронному вигляді. Рецепти також виписуються в електронному вигляді.

Медична карта стаціонарного хворого (також відома в розм. як «історія хвороби») — медичний документ, що заповнюється на кожного пацієнта, який надходить на стаціонарне медичне лікування, ведеться в усіх закладах охорони здоров'я, що надають стаціонарну медичну допомогу, та в санаторіях. В документ вносяться всі дані щодо стану хворого за період перебування в стаціонарі, організації та проведення лікування, а також дані об'єктивних, функціональних, рентгенологічних, лабораторних та інших методів обстежень.[2] Медична карта стаціонарного хворого з метою контролю належної організації лікувально-діагностичного процесу та використовується для надання матеріалів за запитами (правоохоронних органів, суду тощо). В Україні форма № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого № ____» затверджена відповідним наказом МОЗ України[3] та є формою первинної облікової документації[

"Листок лікарських призначень" (форма N 003-4/о являється оперативним документом,

що призначається для реєстрації режиму перебування хворого в стаціонарі, призначеного йому дієтичного харчування, методів обстеження, медикаментозного лікування, фізіотерапевтичних та психотерапевтичних процедур.

Заповнюється лікуючим лікарем в день госпіталізації хворого в стаціонар з внесенням необхідних корективів протягом лікування хворого.

Записи (назви препаратів, процедур, місцевого лікування тощо) ведуться на українській мові, розбірливо.

Для зберігання листків лікарських призначень на період лікування хворих в стаціонарі ведеться спеціальна папка у кожному відділенні.

Щоденно середні медичні працівники роблять відмітки щодо виконання призначень.

Після виписки хворого з стаціонару листок лікарських призначень підклеюється в "Медичну карту стаціонарного хворого" (форма N 003/о) і зберігається разом з нею.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Визначення предмета - клінічна фармакологія, історія розвитку в світі в Україні.
2. Принципова відмінність клінічної фармакології від фармакології, фармакотерапії.
3. Основні цілі клінічної фармакології.
4. Основні завдання клінічної фармакології:

- клінічне випробування нових фармакологічних засобів;
- клінічні дослідження і переоцінка старих лікарських засобів;
- розробка методів ефективного та безпечного застосування ЛЗ;
- організація інформаційних служб та консультативна допомога різних фахівців;
- навчання студентів і лікарів.

5. Основні поняття клінічної фармакології:

- лікарська речовина.
- лікарський засіб - brand names, generic names – переваги та недоліки, поняття про біоеквівалентність;
- поняття "хімічна назва", "міжнародна непатентована назва", "торгова назва", "фірмове назва" ЛС.
- ОТС-препарат;

6. Лікарський моніторинг: поняття, умови, які зумовлюють необхідність лікарського моніторингу.

7. Клінічна фармакодинаміка: визначення, основні поняття.

8. Клінічна фармакокінетика: визначення, основні поняття.

9. Фармакотоксикодинаміка: визначення, основні поняття.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія: навчальний посібник. М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін. Медицина. 2024. 335 с.
2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / Є. І. Шоріков, Г. І. Шумко, О. С. Хухліна та ін. Вінниця: Нова Книга, 2019. 512 с.
3. Фармакологія : підруч. для студентів мед. та стоматол. ф-тіввищ. мед. навч. закл. / І. С.

- Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й. Кресюн [та ін.]. Вінниця : Нова кн., 2020. 471 с.
4. Фармакотерапія: у 2 книгах. — Книга 1: підручник (ВНЗ IV р. а.) / Б.А. Самура, А.С. Свінцицький, Ю.М. Колесник та ін. — 3-є вид., перероб. і допов. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина». 2012. 952 с.
 5. Фармакотерапія з фармакокінетикою: навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / І.В. Кіреєв, О.О. Рябова, Н.В. Жаботинська та ін. ; за ред. І.В. Кіреєва. Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2019. 384 с.
 6. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.
 7. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2021. — 364 с.
 8. Фармакологія: підручник / І.В. Нековаль, Т.В. Казанюк та ін. . Київ: Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2022. — 552 с.

ЛЕКЦІЯ 2. ТЕМА

«Фармакотоксикодинаміка ЛЗ, побічна дія ЛЗ (види, приклади). Система фармакологічного нагляду за безпекою застосування ліків в Україні та світі»

Актуальність теми: Фармакотоксикодинаміка вивчає класифікацію побічних реакцій лікарських препаратів та етіопатогенетичні механізми їх виникнення, також фактори, що впливають на безпеку застосування лікарських препаратів. Необхідно засвоїти основні положення організації державної системи фармакологічного надзору за побічними реакціями лікарських препаратів в Україні.

Мета: підготовка фахівців, що володіють знаннями про основні небажані ефекти лікарських засобів, механізми їх розвитку, заходи по попередженню їх розвитку та попередженню виникнення токсичних ефектів.

Основні поняття (перелік питань):

1. Основні поняття фармакотоксикодинаміки, термінологія.
2. Причини виникнення побічних дій лікарських засобів та наслідки.
3. Класифікація побічних дій (ПД) лікарських засобів (ЛЗ):
 - тип А: часті, передбачені реакції, пов'язані з фармакологічною активністю ЛЗ (фармакодинамічні, токсичні, вторинні);
 - тип В: нечасті, непередбачені реакції (лікарська непереносимість, ідіосинкразія, алергічні реакції);
 - тип С: реакції, пов'язані з тривалою терапією (лікарська залежність);
 - тип D: канцерогенні, мутагенні і тератогенні ефекти ЛЗ.
4. Інші види побічних дій ЛЗ (синдром «відміни», синдром «обкрадання», парамеди-

каментозна, лікарська стійкість).

5. Клінічні прояви негативного впливу ЛЗ.
6. Прогнозування побічної дії ЛЗ та попередження.
7. Система фармакологічного нагляду в світі і на Україні. Роль лікаря та провізора.
8. Профілактика виникнення та шляхи корекції негативного впливу лікарських засобів
9. Принципи комбінованої терапії.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Основні поняття фармакотоксикодинаміки, термінологія.

Основними вимогами, які висуваються до сучасних лікарських засобів, поряд з ефективністю, є якість і безпека їх застосування. Проблема безпеки лікарських засобів (ЛЗ) в останні роки стала однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в світі. Це викликано появою безлічі препаратів з високою біологічною активністю, що зросла сенсibiliзацією людей, взаємодією препаратів один з одним (часто лікарі, призначаючи ті чи інші засоби, не замислюються, а іноді й не знають про їх несумісність). Летальність від побічної дії ЛЗ зайняла 4 місце в світі (після серцево-судинних захворювань, захворювань легень, онкологічних захворювань).

«...Немає жодного лікарського засобу (ЛЗ), прийом якого не був би пов'язаний з ризиком...» — ВООЗ (інформаційний бюлетень № 293, березень 2014 р.)

Побічна дія ліків стає все більш актуальною медичною та соціальною проблемою. За даними різних авторів, побічні реакції ліків спостерігаються у 10-30 % населення, у 3 % випадків є підставою звернення до лікарів, у 5 % — причиною госпіталізації, у 3 % — приводом для проведення інтенсивної терапії, у 12 % призводять до суттєвого збільшення терміну перебування хворих у стаціонарі, а у 1 % пацієнтів взагалі можуть бути причиною летальних наслідків.¹

В даний час в Україні розроблена правова і адміністративна база для роботи по здійсненню контролю за безпечністю ЛЗ – система фармакологічного нагляду. Фармакологічний нагляд - державна система збору, наукової оцінки та контролю інформації про побічну реакцію/побічну дію ЛЗ з метою прийняття відповідних рішень на етапі клінічних випробувань та його медичного застосування згідно з чинним законодавством.

Побічна дія ПБ – будь-яка небажана реакція, зумовлена фармакологічними властивостями ЛЗ та спостерігається в терапевтичних дозах (атропін-сухість слизових оболонок).

Побічна реакція ПР - небажана небезпечна для здоров'я реакція, коли не можна виключити зв'язок між реакцією та застосуванням ЛЗ (диспептичні явища).

Види ПР- можлива, достовірна, непередбачена, передбачена і т.д.

Побічні явища - будь-який несприятливий медичний прояв, який не обов'язково пов'язаний із застосуванням ЛЗ (зміна лаб. даних, симптом, захворювання, що збіглося із застосуванням ЛЗ).

Прогнозовані ПБ – мають певну клінічну картину (паркінсонізм при прийомі аміназину, артеріальна гіпертензія при застосуванні глюкокортикоїдів).

Непрогнозовані ПБ - розвиваються рідко, не завжди пов'язані з фармакологічною дією препарату, не описані в літературі (кардіотоксичність целексиду).

За характером виникнення ПБ - прямі та опосередковані

прямі токсичні явища – передозування, ідіосинкразія, фармакологічна дія препаратів, що застосовуються у терапевтичних дозах.

опосередковані чи непрямі побічні явища - реакція Яриша-Герксгеймера; зміни протя-

гом хвороби, пов'язані з нерівномірним розподілом ЛЗ в організмі, з пригніченням імунобіологічних реакцій; дисбактеріоз та суперінфекція (лікарська стійкість збудника та його «залежність»).

По локалізації — місцеві та системні

Місцеві — зміни у місці введення (інфільтрати, подразнення шкіри та слизових оболонок, дисфонія, кандидоз слизових оболонок при використанні інгаляційних ГК).

Системні - при терапії ГК (порушення росту, остеопороз, гіперглікемія, підвищення артеріального тиску, гіпокаліємія), при терапії протипухлинними засобами (порушення регенерації, росту, випадіння волосся, канцерогенна дія).

За тяжкістю клінічного перебігу ПБ —

- легкі — відсутня потреба у відміні препарату або у спеціальному лікуванні, побічні дії зникають при зниженні дози препарату
- середньої тяжкості - необхідні відміна препарату та проведення спеціального лікування
- важкі - [синдроми, що становлять загрозу для життя пацієнта, наприклад, повна блокада атріовентрикулярної (АВ) провідності], смертельні.

Причини виникнення побічних дій лікарських засобів.

Частота виникнення ПР залежить від:

- ❖ індивідуальних особливостей (алергія)
- ❖ статі, віку хворого (діти, похилий вік, жінки, чоловіки)
- ❖ тяжкості основного та супутнього захворювання (печінка, нирки, серце)
- ❖ фармакодинаміки (ЧСС атропін) та фармакокінетики (захворювання ШКТ, печінки)
- ❖ Дози (вага) тривалість застосування (кумуляція)
- ❖ шляхів введення ЛЗ (флебіт, інфільтрати)
- ❖ лікарської взаємодії (потенціювання)

Найчастіше ПР на серцеві глікозиди, ацетилсаліцилову кислоту, глюкокортикоїди, сечогінні, гіпотензивні засоби та непрямі антикоагулянти, антибіотики, діуретичні засоби, препарати калію, анальгетики, транквілізатори, протидіабетичні засоби.

1. Фактори, не пов'язані з дією ліків:

- особливості організму хворого (вік, стать, генетичні особливості, схильність до алергічних реакцій, специфіка перебігу захворювання, шкідливі звички);
- зовнішні, щодо хворого, фактори (лікар, який проводить фармакотерапію, екологічне оточення, умови праці та ін.).

2. Фактори, пов'язані з дією ліків:

- особливості клініко-фармакологічної характеристики ЛЗ;
- адекватність вибору препарату;
- метод застосування препарату;
- взаємодія ЛЗ при поліпрагмазії.

Серед додаткових факторів, які впливають на збільшення частоти випадків ПД, вказано на:

- постійне збільшення кількості генеричних ЛЗ;
- порушення умов зберігання та застосування ЛЗ після закінчення терміну придатності;
- фетишизм й міфотворчість у фармакотерапії;

- самолікування й недоброякісна реклама ЛЗ;
- поширеність БАДів та їх безконтрольне призначення.

Аналіз помилок показав, що:

✕	помилка вибору ЛЗ та дози – 56 %
✕	поліпрагмація – 53,2 %
✕	недооцінка анамнезу – 47,7 %
✕	некоректна тривалість та зміна дози – 34 %
✕	Ятрогенні реакції (з вини середнього медичного персоналу та фармацевтів) 10 %
✕	неадекватне поширення інформації фірмами-виробниками – 28 % лікарських помилок
✕	невідповідність стандартам інструкцій (ПР, ПП) 42 % ЛЗ
✕	фальсифіковані - 30% ЛЗ у світі
✕	За даними ВООЗ, 50% ліків для продажу в мережі Інтернет є підробками.

Аналіз можливої фальсифікації лікарських засобів показав, що бувають:

- субстандартні лікарські засоби (*Substandard medical products*; також названі «такими, що не відповідають специфікації») — зареєстровані лікарські засоби, які не відповідають стандартам якості та/або специфікаціям;
- незареєстровані/неліцензовані лікарські засоби (*Unregistered/unlicensed medical products*) — лікарські засоби, які не пройшли оцінку та/або не мають дозволу НРО для ринків, на яких вони реалізуються/розповсюджуються або використовуються, відповідно до регуляторних вимог національного або регіонального законодавства;
- фальсифіковані лікарські засоби (*Falsified medical products*) — лікарські засоби, в яких навмисно/по-шахрайськи неправильно вказано їх назву, склад або виробника.

Встановлено, що частота побічних реакцій при амбулаторному лікуванні сягає близько 10-20%; а у близько 5% таких випадків хворі потребують госпіталізації для лікування цього ускладнення.

Аналіз фармацевтичного показав, що найбільш частіше виявляють побічну дію ЛЗ наступні групи препаратів:

- АНТИБІОТИКИ - 42%
- НПЗЗ
- ЛЗ для лікування захворювань ССС
- Гормони – 20%

Класифікація побічних дій (ПД) лікарських засобів (ЛЗ):

1. Класифікація побічних дій (ПД) лікарських засобів (ЛЗ):

- тип А: часті, передбачені реакції, пов'язані з фармакологічною активністю ЛЗ (фармакодинамічні, токсичні, вторинні);
- тип В: нечасті, непередбачені реакції (лікарська непереносимість, ідіосинкразія, алергічні реакції);
- тип С: реакції, пов'язані з тривалою терапією (лікарська залежність);
- тип D: канцерогенні, мутагенні і тератогенні ефекти ЛЗ.

ТИП А: часті, передбачені реакції, пов'язані з фармакологічною активністю ЛЗ

(фармакодинамічні, токсичні, вторинні);

Часто побічні дії ЛЗ пов'язані з фармакологічною активністю, обумовлені:

- ❖ фармакологічними властивостями препарату (атропін – сухість слизових оболонок, підвищення внутрішньоочного тиску, обстипання тощо; нейролептики – депресія, зниження АД, атропіноподібна дія, гіподинамія);
- ❖ фармацевтичними (пірогенність – при застосуванні кровозамінників, зміна інгредієнтів);
- ❖ фармакокінетичними:
 - ✓ зміна всмоктування (ношпа+адсорбент);
 - ✓ зміна біотрансформації:
 - потенціювання мікросомальних ферментів (снодійні - барбітурати, НПЗЗ - фенілбутазон, протисудомні - карбамазепін, рифампіцин, гризеофульвін, кордіамін, антигістамінні; - димедрол, хлоропірамін, пероральні цукрознижуючі препарати - глютетимід);
 - пригнічення мікросомальних ферментів – противиразкові (циметидин), антибіотики - хлорамфенікол, тетрацикліни, макроліди, протигрибкові - кетоконазол, антидепресанти - іміпрамін, наркотичні засоби - морфін, кодеїн, метронідазол, алопуринол;
- ❖ фармакодинамічними (захворювання печінки, зміна водно-сольового обміну - гіпокаліємія при застосуванні діуретиків);
- ❖ фармакогенетичними відхиленнями (ізоніазид повільні та швидкі «ацетилятори»)
- ❖ застосування великих доз або передозування ЛЗ (барбітурати, наркозна дія), взаємодія ЛЗ;
- ❖ препарати з вузькою широтою терапевтичної дії: гепарин, СГ, лідокаїн, гентаміцин.

Часто побічні дії ЛЗ зумовлені *відносним або абсолютним передозуванням* ЛЗ

- абсолютна - прийнята занадто велика доза (судинорозширюючі спричиняють колапс, збуджуючі - судомні, снодійні - наркоз);
- відносна - доза терапевтична, але концентрація в крові та в клітинах занадто велика у зв'язку з особливостями фармакокінетики препарату у даного хворого (захворювання печінки, нирок, генетичні особливості);

Наприклад, дигітоксин, при наявності гіпопротеїнемії, не зв'язується з білком крові, поступає в кардіоміоцити, збільшується його ефект, що призводить до токсичної дії.

ТИП В: нечасті, непередбачені реакції (лікарська непереносимість, ідіосинкразія, алергічні реакції);

- Порушення імунобіологічних властивостей (при застосуванні антибіотиків - дисбактеріоз, призначення глюкокортикоїдів призводить до зниження імунітету)
- імунологічними (алергія - висипання часто виникають при застосуванні антибіотиків, фотосенсибілізація виникає при призначенні тетрациклінів, новокаїнамід викликає появу системного червоного вовчака);
- псевдоалергічні (аспіринова астма та висип виникає внаслідок порушення метаболізму арахідонової кислоти під дією НПЗЗ, збільшення лейкотрієнів, які подразнюють рецептори бронх, виникає бронхоспазм; ампіцилін викликає виникнення еритеми);
- Фармакогенетично обумовлені зміни (ідіосинкразія), пов'язані з дефек-

тами ферментних систем (застосування сульфаніламідів у осіб з дефіцитом Г6ФДГ викликає гемолітичну анемію, наркотиків – зловживання гіпертермію).

■ **ТИП С:** реакції, пов'язані з тривалою терапією (лікарська залежність);

■ Адаптивні зміни (тривале застосування β -адреноміметиків при бронхіальній астмі призводить до зниження чутливості рецепторів, тривалий прийом психотропних - звикання та залежність- наркотичні, транквілізатори, снодійні);

■ Феномен «віддачі», коли при різкій відміні лікарського засобу після тривалого застосування повертаються симптоми, що були до початку лікування (снодійні) та «відміни», коли змінюється функція органів, на які впливає препарат (при тривалому застосуванні ГК не синтезуються власні ГК, не вводяться зовні, виникає гостра наднирникова недостатність);

■ органо- та системно-токсичні ефекти (хлорохін викликає кератопатію, аміодарон – легеневий фіброз).

■ **ТИП D:** канцерогенні, мутагенні і тератогенні ефекти ЛЗ.

■ канцерогенність (пероральні контрацептиви можуть викликати пухлини печінки);

■ мутагенність викликає діоксидин, протипухлинні засоби;

мутагенна дія, тобто здатність викликати зміни спадкової інформації — мутації — в статевих і соматичних клітинах.

■ зниження фертильності - потенції, безпліддя викликають антидепресанти - інгібітори МАО, протипухлинні - хлорбутин, циклофосфан, імуносупресанти - сульфосалазин;

■ тератогенна дія (проявляється у виникненні вад розвитку і каліцтв) - тетрациклін призводить до гіпоплазії зубної емалі, фенітоїн – аномалії кінцівок та черепно-лицевого відділу, вальпроат натрію – ущелина хребта.

Тератогенна дія - це виникнення вад розвитку внутрішніх органів, ЦНС, кінцівок у зародка, тобто потворності. Небезпека тератогенної дії ліків стала очевидною в кінці 50-х рр. XX 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 I 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. 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.

■ ембріотоксична дія є ушкодженням зиготи чи зародка, що знаходиться в просвіті маткової труби або порожнини матки, тобто до імплантації — в перші 3 тижні 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.

■ фетотоксична дія (від лат. foetus — плід) — це несприятливий вплив ліків на стан внутрішньоутробного плоду (частіше — в останні тижні вагітності) та новонародженого (β_2 -адреноміметики (партусистен), вживані з метою зниження скоротливої активності матки, провають 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.) – погіршення слуху, глухота, індометацин та інші НПЗП - передчасне закриття артеріальної протоки; це порушує кровообіг і стає причиною серцевої недостатності та навіть загибелі плоду, а після народження проває у дитини легенеvu гіпертензією

Інші види побічних дій ЛЗ (синдром «відміни», синдром «обкрадання», парамедикаментозна, лікарська стійкість, лікарська залежність, ідіосинкразія).

Синдром відміни — патологічний стан, клінічний синдром, який розвивається при раптовому припиненні вживання лікарських препаратів, які, як правило, були вживані у тривалий час і/або у великих дозах (наприклад, психотропних чи наркотичних речовин).

Найчастіше він розвивається після раптового припинення прийому:

- гормональних препаратів (глюкокортикоїди, тиреоїдин тощо),
- гіпотензивних засобів (клофелін),
- антиангінальних речовин (бета-адреноблокатори),
- барбітуратів (фенобарбітал, барбаміл тощо),
- H₂-гістаміноблокаторів (циметидин тощо).

Поступове зменшення доз препарату перед тим, як припинити його вживання, дозволяє звести до мінімуму ризик виникнення синдрому відміни

Після раптової відміни клофеліну (по 0,2 мг та більше на добу) може різко підвищитися артеріальний тиск (АТ). Хворі скаржаться на головний біль, безсоння, дратівливість, тремор, нудоту, тяжке блювання, серцебиття. У крові та сечі збільшується концентрація катехоламінів, відмічають ознаки гіпертонічного кризу через 1-2 доби після відміни. Для припинення кризу застосовують блокатори альфа-адренорецепторів (фентоламін) у комбінації з пропранололомабо відновлюють прийом клофеліну.

Одним із проявів синдрому відміни є розвиток залежності від лікарських та других речовин (*пристрасть*). Згідно до висновків комітету експертів ВООЗ лікарська залежність —

психічний стан, іноді також фізичний, що є результатом взаємодії між живим організмом та препаратом, що характеризується поведінковими та іншими реакціями, які завжди містять бажання приймати препарат. Постійно чи періодично, для того щоб недопустити дискомфорту, який виникає без приймання препарату. Людина може відчувати залежність більш ніж до одного препарату.

При лікарській залежності має місце *пристрасть*. Пристрасть це сильне, інколи непереборне прагнення до систематичного вживання деяк лікарських засобів та других речовин, що викликають ейфорію, для підвищення настрою, поліпшення самопочуття, а також усунення неприємних переживань та відчуттів, що виникають при відміні цих препаратів.

Синдром «обкрадання». Суть його полягає в тому, що ЛЗ, покращуючи (або посилюючи) функцію окремого органу або його ділянок, тим самим погіршує діяльність суміжних систем і окремих ланок. Так, застосування сильних вазодилаторів призводить до посилення об'ємного кровотоку в ділянках, де добре дає собі раду судинна система. Це призводить до відтоку крові від регіонів, де судини склерозізовані і не реагують на вазодилатацію. Наприклад, застосування дігідропірідамола при вираженому коронарних атеросклерозі характеризується розвитком ішемії (ангінозного болю), міотропні засоби (дипіридамола), вазотропні блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін).

Лікарська стійкість нерідко зустрічається в лікарській практиці, хоча іноді буває важко провести межу між нею і низькою чутливістю до препарату. Її слід вважати ПД в тому випадку, коли відсутність ефекту від ЛЗ не долає збільшенням дози, або він проявляється при такій дозі, яка завжди викликає небажане ПД. У більшості випадків мова йде не про стійкість, а про зниження індивідуальної чутливості.

Парамедикаментозні побічні дії. Вони не пов'язані з дією самого активної речовини. Вони можуть бути обумовлені властивостями наповнювача, психогенними впливами (після знайомства з анотацією, заміни препарату відомих фірм, ціна препарату і т.д.).

До нечастих виявів побічні дії неалергічної природи належить *ідіосинкразія*, тобто природжена підвищена чутливість до ліків. Наприклад, 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*.

Клінічні прояви негативного впливу ЛЗ.

Клініко-фармакологічні ознаки розвитку ускладнень лікарської терапії обумовлені як станом організму, так і фармакологічними властивостями ліків. При патологічному стані організму істотно змінюється біотрансформація лікарських речовин, що обумовлює в ряді випадків виникнення різних ускладнень. При різних патологічних процесах різко порушується обмін, в тому числі інтенсивність біологічного окислення, внаслідок чого знижується функція нервової системи, порушуються адаптаційно-компенсаторні механізми, видільні властивості нирок, антитоксична функція печінки, моторно-секреторна активність кишківника. Перераховані фактори можуть бути причиною посилення дії ліків, аж до виникнення токсичних ефектів, або збачення фармакодинамики препаратів.

Важливе значення має порушення функції нирок, печінки, серцево-судинної системи, травного апарату, імунобіологічних властивостей організму. У виникненні ускладнень медикаментозної терапії грають роль режим харчування, умови роботи, метеорологічні чинники. Певне значення в розвитку ПР / ПД мають лікарська форма, доза і концентрація препарату, шлях його введення в організм. Можливі найрізноманітніші клінічні прояви побічної дії лікарських речовин. Найчастіше зустрічаються шкірні висипи, свербіж, лихоманка, нудота,

блювота, запаморочення, головний біль, нейропсихічного розлади, включаючи галюцинації, сонливість, депресію і т.д.

Залежність патологічних змін від прийому ЛЗ може бути запідозрений, якщо препарат був призначений незадовго до їх появи. Зв'язок стає очевидною, якщо відміна препарату супроводжується зникненням побічних реакцій, а повторне його призначення призводить до їх рецидиву. У ряді випадків встановити лікарську етіологію патологічного процесу нелегко, наприклад, при лікарському гепатиті і нефриті. Після відміни препарату симптоми цих захворювань зберігаються довгий час.

За системним принципом побічна дія ліків класифікується наступним чином:

1. Поліорганні порушення.
2. Ендокринні порушення.
3. Порушення обміну речовин.
4. Ураження шкіри.
5. Гематологічні порушення.
6. Порушення з боку серцево-судинної системи.
7. Порушення з боку дихальної системи.
8. Порушення з боку травної системи.
9. Ураження нирок та сечовидільної системи.
10. Порушення з боку нервової системи.
11. Порушення з боку органу зору.
12. Порушення з боку опорно-рухового апарату.
13. Психічні порушення.

За частотою побічні дії поділяються на (згідно ВООЗ):

- Дуже часто, $\geq 1/10$ (виникають у більше, ніж у 10 % пацієнтів, що застосовують лікарський засіб)
- Звичайні (часті), від $1/10$ до $1/100$ (від 1 до 10 % випадків)
- Незвичайні (нечасті), від $1/100$ до $1/1000$ (0,1—1 % випадків)
- Рідкісні, від $1/1000$ до $1/10000$ (0,01—0,1 % випадків)
- Вкрай рідкісні, $< 1/10000$ (менше, ніж 0,01 % випадків)

Побічна дія лікарських засобів можуть бути причиною навіть летальних наслідків. Наприклад, найчастіше це:

- 1) ШКТ кровотечі та пептичні виразки (ГК, НПЗЗ, антикоагулянти);
- 2) інші види кровотеч (антикоагулянти, цитостатики) апластична анемія (хлорамфенікол, фенілбутазон, препарати золота, цитостатики);
- 3) ураження печінки (хлорпромазин, ізоніазид, тетрациклін);
- 4) ураження нирок (НПЗЗ, аміноглікозиди);
- 5) зниження резистентності до інфекцій (цитостатики, глюкокортикоїди);
- 6) алергічні реакції (препарати пеніциліну, новокаїн).

Прогнозування побічної дії ЛЗ та попередження.

До основних принципів фармакотерапії та прогнозування виникнення небажаної дії належать *безпека, раціональність, контрольованість та індивідуалізація*. Обґрунтування безпеки застосування будь-якого ЛП визначається мінімізацією фармакотерапії. Принцип раціональності припускає таке оптимальне співвідношення ефективності і безпеки фармакотерапії, завдяки якому забезпечується максимально можливий терапевтичний ефект ліків при найменшому ризику їх небажаної дії.

Раціональна фармакотерапія у конкретній клінічній ситуації дозволяє обґрунтувати ви-

бір найбільш адекватного ЛП у конкретній дозі, лікарській формі та шляху введення. Фармакотерапія повинна бути контрольованою. Цей принцип передбачає аналіз та оцінку як очікуваних, так і непередбачуваних результатів застосування ліків, що дозволяє вчасно коригувати обрану тактику лікування шляхом зміни дози і способу застосування, заміни малоефективного препарату і т.п.

Вибір фармакотерапії проводиться відповідно до встановленого діагнозу, можливих ускладнень, а також прогнозу. При цьому конкретизується цілями, досягнення яких забезпечується застосуванням ЛП, виходячи зі знань його фармакодинаміки і фармакокінетики. Оцінюються також можливі протипоказання до фармакотерапії і несумісності ЛП та методів лікування. У процесі визначення обсягу встановлюються показання до комплексної фармакотерапії, тобто застосування ЛП різного цільового призначення та їх комбінації для досягнення однієї із цілей лікування.

Метою комбінації ЛП може бути посилення терапевтичного ефекту, зниження дози діючої речовини, а також зменшення їх небажаної дії. Посилення терапевтичного ефекту, як і зниження дози, досягається комбінацією синергістів або препаратів адитивної дії, які взаємно доповнюють спектр фармакологічної дії, а також комбінацією основного ЛП з іншим, який підвищує або доповнює його фармакологічний ефект.

Вибір ЛП або їх комбінації належить до найбільш відповідальних елементів фармакотерапії. Він містить зіставлення особливостей дії, фармакокінетики, токсичності та інших властивостей однотипних за призначенням препаратів з особливостями патогенезу захворювання та його перебігу у конкретного хворого (з урахуванням його загального стану, наявності супутніх захворювань), а також можливої взаємодії ЛП при необхідності їх поєднання та інших даних як про ліки, так і про хворого.

В ургентній ситуації одним із важливих критеріїв вибору того чи іншого ЛП є швидкість настання ефекту. Визначення дози ЛП здійснюється з урахуванням шляху його введення в організм. При цьому розбіжності в дозуванні можуть бути дуже істотними. Вибір критеріїв та засобів контролю дії ліків необхідний як для оцінки терапевтичного ефекту, так і для виявлення їх небажаної дії. У процесі комплексної фармакотерапії необхідність відміни певного ЛП або їх комбінацій встановлюється досягнення мети, що зазвичай пов'язане або із завершенням патологічного процесу, або з відновленням чи компенсацією певної функції, порушення якої послужило показанням до призначення препарату. Крім цього, обґрунтуванням відміни ЛП у процесі терапії може бути зниження або зникнення терапевтичного ефекту, зумовлене особливостями його фармакологічної дії, формуванням протягом хвороби необоротних змін в органах-мішенях, перевагою на певному етапі фармакотерапії протипоказань до застосування ЛП за динамікою патологічного процесу у зв'язку зі зростанням ризику небезпечних наслідків; виявленням токсичної або побічної дії ліків, що виключає можливість заміни препарату (напр. інтоксикація дигіталісу є абсолютним протипоказанням до застосування всіх серцевих глікозидів). При деяких хворобах, а також вроджених і набутих патологічних станах виникає необхідність у так званій підтримувальній фармакотерапії на тривалий час, іноді — пожиттєвій.

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

Для попередження ПД ЛЗ необхідно дотримуватися наступних правил.

1. ЛЗ слід рекомендувати тільки за показниками, в оптимальних дозах, краще всередину.

2. Обов'язково з'ясувати у кожного хворого лікарський анамнез, а при необхідності проводити спеціальні дослідження для з'ясування можливої підвищеної чутливо-

сті до призначеного препарату або його непереносимості.

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

4. Скласти схему-план лікування для кожного хворого.

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

6. При наявності у хворого неадекватної реакції на ЛЗ слід замінити його іншим препаратом.

7. Антибіотики і сульфаніламід, широко використовуються в даний час в клінічній практиці і часто викликають побічні ефекти, призначати з урахуванням етіології хвороби, виду і властивостей мікроорганізмів, а також їх чутливості до антибактеріальних препаратів.

8. Широко застосовувати метод «прикриття» ПД ЛЗ іншими препаратами. Наприклад, використовувати леворин і ністатин для профілактики кандидозу, унітіол - для зменшення токсичної дії серцевих глікозидів.

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

Система фармакологічного нагляду в світі і на Україні. Роль лікаря та провізора.

Система фармакологічного нагляду – це державна система збору та наукової оцінки інформації про побічні реакції лікарських засобів під час їх медичного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень. Підходи до здійснення фармаконагляду, визначені Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), є однаковими в усіх країнах світу. Здійснення фармаконагляду в Україні регламентується наказом МОЗ України від 26.12.2006 р. № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування» (зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29.01.2007 р. № 73/13340) (надалі – Порядок). Відповідно до Порядку, в разі виникнення побічної реакції кожен лікар будь-якого закладу охорони здоров'я повинен повідомити про це. Інформація про побічні реакції надається також виробниками лікарських засобів, її можна отримати з літературних джерел, від ВООЗ та інших світових організацій, що займаються безпекою застосування лікарських засобів, тощо.

У зв'язку із суттєвими змінами у законодавстві ЄС щодо здійснення фармаконагляду, необхідністю врегулювання взаємовідносин між структурами, дотичними до процесу обігу ліків, з метою адекватного використання кадрового та технічного потенціалу кожної з них, уникнення дублювання функцій, а також включення до процесу репортування про побічні реакції ліків усіх учасників процесу застосування ліків внесено зміни та доповнення до чинного законодавства України щодо здійснення фармаконагляду наказом МОЗ України від 29.12.2011 № 1005 “Про внесення змін до наказу МОЗ України від 27.12.2006 № 898”.

З 02.04.2012 після набуття чинності наказу МОЗ України № 1005 про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарських засобів повинні подавати інформацію не лише лікарі, а й медичні сестри, фельдшери, акушери, провізори та фармацевти. До цього процесу також залучатимуться пацієнти, їх представники та організації, що захищають права

пацієнтів.

Методи отримання повідомлень про ПР/ПД ЛЗ класифікуються таким чином:

1. **Спонтанні повідомлення** — дозволяють здійснити залучення населення, здійснити контроль за ПД всіх ЛЗ, які дозволені до медичного застосування в країні; строки вивчення ПД не обмежені; існує можливість розподілу пацієнтів за відповідними групами; істотно не порушує перебіг подій; незначні витрати на дослідження;

2. **Активний моніторинг стаціонарів** — базується на тому, що монітори збирають демографічні, соціальні та медичні дані на всіх пацієнтів, які поступають в стаціонар;

3. **Рецептурний моніторинг** — базується на систематичному зборі та аналізі рецептів, які виписуються на новий ЛЗ; під час цього встановлюється контакт з лікарем, останній особисто повідомляє про дію препаратів;

4. **Вивчення в групах** — принципово передбачає визначення групи пацієнтів, які застосовують відповідний ЛЗ; визначення (виділення) контрольної групи пацієнтів (для порівняння); проведення порівняння між вказаними групами пацієнтів ефективності та безпеки фармакотерапії;

5. **Порівняльне вивчення** — базується на відборі пацієнтів, для яких характерна визначена негативна реакція при призначенні відповідного ЛЗ; відборі пацієнтів, у яких відсутня визначена негативна реакція при застосуванні відповідного ЛЗ.

Здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, покладено МОЗ України на ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України (надалі – Центр), а саме на його підрозділ – Управління післяреєстраційного нагляду (надалі – Управління). Саме сюди надходить інформація про побічні реакції, що виникли при медичному застосуванні лікарських засобів, тут вона обробляється та аналізується. До складу Управління Центру входять 27 регіональних відділень, співробітники яких працюють із керівниками лікувально-профілактичних закладів та лікарями щодо питань фармаконагляду в усіх регіонах України. Згідно з визначенням ВООЗ, побічна реакція (ПР) – це ненавмисна та шкідлива для організму людини реакція, що виникла при використанні препарату в звичайних дозах із метою профілактики, лікування та/або діагностики.

Іноколи медичне застосування лікарських засобів (ЛЗ) може супроводжуватися **відсутністю ефективності (ВЕ) ЛЗ**. Остання може бути пов'язана не лише з невідповідною якістю ЛЗ, адже ефективність препарату залежить від багатьох чинників. Надзвичайно важливу роль відіграють генетичні особливості як кожного організму окремо, так і нації в цілому. Тому інструкції для медичного застосування одного й того ж ЛЗ можуть відрізнятися в різних країнах світу, а іноді – на різних континентах. Адже у одних народів певний ЛЗ є безпечним та може бути використаний для лікування певних захворювань, а в інших – ні (або з деякими застереженнями).

Сучасні підходи щодо нагляду за безпекою ліків в Україні передбачають збір інформації про всі лікарські засоби, включаючи медичні імунобіологічні препарати. У зв'язку з цим змінилася форма карти-повідомлення. До оновленої карти включені графи, що дозволяють у повному обсязі збирати інформацію з наступним її аналізом про побічні реакції вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного.

- 1) Карта-повідомлення про побічну реакцію (ПР), Пацієнтам або їх представників та вимога до заповнення, відповідно до Додатку 2 до Порядку здійснення фармаконагляду.

- 2) Карта-повідомлення про побічну реакцію (ПР), Медичним та фармацевтичним працівникам відповідно до Додатку 6 до Порядку здійснення фармаконагляду.

Про що потрібно повідомляти:

Необхідно повідомляти про будь-які ПР чи ВЕ зареєстрованих в Україні ЛЗ, включаю-

чи рентгенографічні контрастні засоби та препарати рослинного походження; про небажаний вплив на плід і новонароджених у період вагітності та лактації, а також про ускладнення в результаті зловживання ліками та формування залежності від них. Це слід робити і в разі використання ЛЗ з метою самолікування, і в разі призначення їх лікарем.

Отже, повідомляти слід про:

- передбачені та непередбачені ПР ЛЗ;
- серйозні та несерйозні ПР ЛЗ;
- БЕ (відсутність ефективності)

Також слід проводити спостереження за можливим виникненням відстрочених ПР. Наприклад, онкологічні захворювання, хлорохінова ретинопатія, ретроперитонеальний фіброз можуть виявитися через місяці або роки після застосування ЛЗ, як і уроджені вади розвитку, які можуть проявитися через певний проміжок часу після застосування вагітною ЛЗ.

Особливої уваги потребує призначення ЛЗ хворим, які входять до групи ризику розвитку ПР – пацієнтам із захворюваннями нирок та печінки, особам літнього та старечого віку, дітям, вагітним та жінкам, які годують грудьми.

Слід повідомляти про будь-які прояви ПР – чи то сухість у роті при застосуванні трициклічних антидепресантів, чи закреп при застосуванні наркотичних анальгетиків (опіоїдів), чи кашель при використанні інгібіторів АПФ, чи порушення з боку крові при застосуванні метамізолу натрію, чи ниркова недостатність при застосуванні ацетамінофену, чи жовтяниця при застосуванні німесулідів, чи порушення з боку органів зору при застосуванні етамбутолу тощо.

Крім інформування про клінічні прояви ПР, слід повідомляти також про те, чи спостерігалися зміни показників лабораторних досліджень, ускладнення перебігу захворювання, що може бути пов'язано з прийомом ЛЗ.

Хто повинен повідомляти

Про ПР чи БЕ ЛЗ повинні повідомляти лікарі всіх спеціальностей, відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2006 р. № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених для медичного застосування».

Якщо ПР чи БЕ виникли у пацієнта, який лікується вдома, він повинен про це повідомити свого лікаря, а той – діяти відповідно до чинного законодавства України.

Як слід повідомляти

Для надання інформації використовують спеціальну форму карти-повідомлення, яка містить інформацію про пацієнта, опис ПР чи БЕ (час появи, курс лікування, результати обстеження, наслідок), дані про підозрюваний ЛЗ, усі інші призначені ЛЗ (а також препарати для самолікування), фактори ризику та інші дані, а також ім'я та адресу особи, з якою можна зв'язатися у разі необхідності уточнення даних повідомлення.

Конфіденційність наданої інформації гарантується!!!

Необхідно підкреслити, що надання повідомлення про ПР чи БЕ ЛЗ не тільки не викликають ніяких адміністративних негативних заходів, а навпаки, свідчать про високий професіоналізм лікаря.

Як чинити у разі виникнення будь-яких питань при виявленні ПР чи БЕ ЛЗ або при заповненні карти-повідомлення

У разі, якщо при виявленні ПР чи БЕ ЛЗ або заповненні карти-повідомлення виникли будь-які питання, лікар може звернутися до співробітників регіональних відділів Управління чи відділу фармакологічного нагляду Управління (контактний телефон (044) 498-43-58 чи за електронною адресою: vigilance@pharma-center.kiev.ua).

Слід зазначити, що співробітники регіональних відділень постійно проводять просві-

тницьку роботу серед лікарів щодо фармаконагляду, зокрема з питання «як чинити у разі виникнення ПР?». Однак інколи лікарі виступають на шпальтах газет чи в інших засобах масової інформації з приводу відсутності ефективності чи небезпеки застосування того чи іншого ЛЗ. Останнє лише збурює населення, формує негативне ставлення до певних ЛЗ, зменшує ефективність лікування, однак не сприяє убезпеченню застосування ЛЗ. Лікар не повинен діяти в інший спосіб, ніж зазначено в наказі МОЗ України № 898. Тільки надіслані лікарями карти-повідомлення є офіційним підтвердженням виникнення ПР чи ВЕ. Саме ці документи є підґрунтям для прийняття відповідних рішень щодо внесення змін та доповнень в інструкцію для медичного застосування, обмеження чи заборони застосування ЛЗ.

Де знайти карту-повідомлення для надання інформації про ПР чи ВЕ ЛЗ

Зразок карти-повідомлення про ПР чи ВЕ ЛЗ при медичному застосуванні можна отримати за зазначеною на офіційному сайті Центру адресою: **www.pharma-center.kiev.ua**. Зразок карти-повідомлення є також у наказі МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 та у Державному формулярі лікарських засобів (відкривні листи розміщені перед внутрішнім боком задньої обкладинки).

Терміни подання карт-повідомлень про ПР чи ВЕ ЛЗ

Інформація про всі несерйозні ПР ЛЗ чи ВЕ ЛЗ повинна подаватися до відділу фармакологічного нагляду Управління протягом 15 діб, а про всі серйозні ПР ЛЗ чи ВЕ ЛЗ – протягом 48 годин.

Куди повинна направлятися інформація про ПР чи ВЕ ЛЗ

Уся інформація повинна направлятися до відділу фармакологічного нагляду Управління в будь-який із зазначених способів:

- листом чи телеграмою на адресу: відділ фармакологічного нагляду Управління післяреєстраційного моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України, вул. Ушинського 40, м. Київ, 03151;
- телефонограмою чи факсом: (044) 498-43-58;
- електронною поштою: **vigilance@pharma-center.kiev.ua**

Як чинити у разі, якщо ПР чи ВЕ можуть бути пов'язані із неналежною якістю ЛЗ

При медичному застосуванні ЛЗ є імовірність виникнення ПР чи ВЕ, які можуть бути пов'язані із неналежною якістю ЛЗ. Такі несприятливі наслідки застосування ЛЗ не слід плутати з ПР, які виникають за належної якості ЛЗ. Проблемами невідповідної якості ЛЗ в Україні займається Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів. У разі, якщо у хворого виникла ПР чи ВЕ при медичному застосуванні ЛЗ, а лікар підозрює, що препарат невідповідної якості (наприклад, змінився колір ЛЗ, з'явилася мутність, неприємний запах, смак, виявлені фізичні домішки, препарат погано розчиняється тощо), він повинен також повідомити про це в ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України, який інформує з цього приводу Державну Інспекцію з контролю якості лікарських засобів.

Значення післяреєстраційного нагляду за безпекою та ефективністю ЛЗ

Здійснення в Україні збору та аналізу інформації про ПР чи ВЕ ЛЗ дозволило прийняти важливі регуляторні рішення, зокрема, суттєво обмежити медичне застосування таких препаратів, як гентаміцин, метамізол натрію (анальгін), озельтамівір; дезінтоксикаційних розчинів, які містять низькомолекулярний полівінілпіралідон. Заборонено застосування Гемодезу, препаратів, до складу яких входить кава-кава, циметидину, таблеток фурациліну для внутрішнього застосування.

Лише протягом 2006-2009 рр. заборонено застосування препаратів:

- еуфіліну, де стабілізатором був етилендіамін – у зв'язку із зростанням ризику та частоти виникнення алергічних побічних реакцій;
- рофекоксибу в добовій дозі більше 50 мг, а також у осіб із підвищеним ризиком з боку сер-

цево-судинної системи (перенесеними інфарктами, інсультами, клінічними формами атеросклерозу, що прогресують) віком від 65 років – у зв'язку з ризиком ускладнень із боку серцево-судинної системи;

- німесулідурезорбтивної дії у дітей до 12 років, у пацієнтів із лихоманкою, грипоподібними симптомами, при захворюваннях печінки та нирок, при алкоголізмі та наркозалежності, також значно обмежено показання до їх застосування (гострий біль, симптоматичне лікування больового остеоартрозу, первинної дисменореї) у зв'язку з гепатотоксичністю німесуліду;
- тіоридазин – заборонено використовувати у добовій дозі більше 300 мг, значно обмежено показання до його використання у зв'язку із зростанням ризику побічних реакцій;
- озельтамівіру – у дитячому віці у зв'язку із розладами психіки у цієї категорії хворих;
- ефалізумабу (Раптіва) – у зв'язку з виникненням на тлі його застосування рідкісного прогресуючого та демієлінізуючого захворювання центральної нервової системи – прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії;
- римонабанту (Акомплія) – у зв'язку з тим, що після початку широкого медичного застосування цього лікарського засобу зросла кількість випадків психічних розладів, включаючи депресію, розлади сну, суїциди (порівняно з плацебо – у 2 рази).

Слід зазначити, що підґрунтям для прийняття відповідних регуляторних рішень в усіх перелічених випадках стали повідомлення про непередбачені побічні реакції.

Більш докладну інформацію про діяльність Управління можна отримати на офіційному сайті Центру www.pharma-center.kiev.ua

Профілактика виникнення та шляхи корекції негативного впливу лікарських засобів

Як можна запобігти виникненню ПР ЛЗ:

- не використовуйте будь-які ЛЗ, якщо відповідне показання до їх застосування відсутнє в інформації про ЛЗ (інструкція для медичного застосування);
- якщо пацієнтка вагітна чи годує грудьми – не використовуйте ЛЗ без нагальної потреби;
- не використовуйте будь-які ЛЗ при підвищеній чутливості до них у пацієнта. Запитайте у пацієнта, чи були у нього раніше прояви гіперчутливості, алергії чи ідіосинкразії;
- уникайте поліпрагмазії як можливого фактору несприятливої взаємодії ЛЗ. Запитайте перед призначенням ЛЗ, чи приймає пацієнт ще інші ЛЗ, включаючи препарати для самолікування, харчові добавки, фітопрепарати;
- зважайте на те, що вік пацієнта, наявність захворювань печінки та нирок можуть змінювати метаболізм або виведення ЛЗ, що потребує корекції його дози. Генетичні фактори також можуть бути причиною варіацій метаболізму;
- чітко й ясно інформуйте пацієнта про спосіб, дози та наслідки прийому ЛЗ, особливо осіб старечого та літнього віку та інших пацієнтів, які можуть неправильно зрозуміти рекомендації лікаря.

Кожен лікар, при проведенні медикаментозної терапії повинен:

- формувати шляхи позитивного комплаєнса з пацієнтом;
- не пересичувати схему фармакотерапії великою кількістю препаратів на один прийом;
- надавати перевагу препаратам в одній фармацевтичній формі, кратність прийому не повинна бути більш чотирьох разів на добу;
- запобігати шаблонного підходу при виборі ЛЗ;
- обов'язково враховувати критерій «ефективність/ безпечність»;
- проводити вибір ЛЗ з урахуванням критерію «ефективність/ціна».
- своєчасно повідомляти про ПД ЛЗ.

З метою попередження ПД ЛЗ при проведенні фармакотерапії вважаємо за необхідне дотримуватися наступного:

1. ЛЗ слід призначати тільки за показаннями, в оптимальних дозах, і відповідним шляхом введення.

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

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

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

5. При появі у хворого ПД на ЛЗ слід замінити його іншим препаратом. 6. Проводити роз'яснювальну роботу, спрямовану на боротьбу з безконтрольним застосуванням медикаментів, самолікуванням, пояснювати щоразу кожному пацієнту про необхідність строгого дотримання режиму прийому ЛЗ, а також умов і термінів зберігання ліків.

Абсолютно безпечних ліків не було і немає. Ефективність та відносна безпека лікарських засобів визначаються при вивченні фармакокінетики та фармакодинаміки під час клінічних випробувань. А належна якість препарату не є гарантією того, що лікування не викличе несприятливих наслідків, адже дотримання вимог належної виробничої практики (GoodManufacturingPractice — GMP) — це лише частина системи забезпечення якості, яка гарантує, що продукція виробляється і контролюється за стандартами якості згідно з торговельною ліцензією та відповідає її призначенню.

Проте лікарський засіб — це сполука, що взаємодіє з організмом. З одного боку, це зумовлює лікувальну дію, власне, чого й очікують від препарату, а з другого — виникнення побічних ефектів (реакція організму), що жодним чином не залежать від дотримання стандартів GMP. Тому всі лікарські засоби незалежно від їх походження (синтетичні чи натуральні) можуть бути більшою чи меншою мірою небезпечними та чинити як лікувальну дію, так і побічні реакції. Доцільніше говорити про «прийнятну небезпеку» лікарського засобу, коли зіставні ризики і відповідні показання до його застосування.

Причини, що спричиняють побічні реакції після застосування лікарських засобів

- Фармакологічні властивості ліків;
- особливості відповіді організму на введення препарату;
- лікарські помилки, коли не враховуються супутні фактори і призначення;
- застосування ліків не за показаннями;
- без урахування протипоказань;
- невідповідна якість лікарського засобу;
- поліпрагмазія — коли одночасно приймаються декілька препаратів, і їх одночасний вплив на організм може бути неочікуваним (рекомендовано приймати не більше 5 препаратів одночасно);
- самолікування (не враховуються всі можливі ризики від лікарських засобів).

Типові помилки самолікування:

- застосування декількох препаратів під різними торговими назвами, що містять однакову діючу речовину;
- одночасне застосування несумісних ліків;

- недотримання правил дозування препарату (особливо геріатричними хворими) та тривалості курсу лікування;
- нівелювання наявності супутніх хвороб (зазвичай особи похилого віку — поліморбідні — мають декілька хвороб).

Наприкінці минулого століття були сформульовані вимоги Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до лікарських засобів: ефективність, безпека, доступність та прийнятність для пацієнта, які були сконцентровані навколо головного критерію — користь/ризик, що має з позицій доказової медицини забезпечити раціональну фармакотерапію, тобто якість життя пацієнта.

Протягом останніх 40 років суттєво зросла та стала все більше підпадати під різні регуляторні впливи зацікавленість міжнародних організацій, національних служб охорони здоров'я та громадськості щодо питань безпечного медичного застосування ліків. Організовано систему фармаконагляду — міжнародний і національний регуляторний механізм нагляду за безпекою лікарських засобів — наукова галузь та практична діяльність, пов'язана з виявленням, оцінкою, осмисленням та профілактикою несприятливих негативних наслідків або будь-якої іншої проблеми, що стосується лікарських засобів.

Відповідно до визначень ВООЗ, до побічних реакцій/побічних дій ліків належить будь-яка реакція на лікарський засіб, шкідлива і небажана для організму, яка виникає при призначенні звичайної дози препарату для лікування, діагностики, профілактики захворювань або модифікації функцій організму.

В Україні фармаконагляд регулюється на державному рівні відповідно до директив Європейського економічного співтовариства з фармакологічного нагляду наступними законами та наказами Міністерства охорони здоров'я (МОЗ):

- Закон України «Про лікарські засоби»;
- наказ МОЗ України № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення»;
- наказ МОЗ України № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики»;
- наказ МОЗ України № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду»;
- наказ МОЗ України № 857 «Про своєчасне надання інформації про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарських засобів працівниками закладів охорони здоров'я».

Принципи комбінованої терапії.

Пацієнтам (особливо літнім чи із серйозними хронічними захворюваннями) рідко коли призначають один препарат. Перед лікарями і пацієнтами питання про безпеку поліпрагмації (одночасного призначення безлічі лікарських засобів чи лікувальних процедур) коштує дуже гостро.

Взаємодія ЛЗ може бути бажаною або небажаною, тобто корисною чи шкідливою для організму. Бажана взаємодія використовується для підвищення ефективності медикаментозної терапії, наприклад при туберкульозі або гіпертонічній хворобі (ГХ). Вводячи два препарати, що діють за різними механізмами, наприклад при ГХ, домагаються гіпотензивного ефекту, не викликаючи побічних реакцій. Лікування при передозуванні морфіну налоксоном також слу-

жить прикладом раціонального комбінування 7 препаратів. Проте щоразу при додаванні нового засобу не можна виключити ризик небажаних наслідків.

Комбінована терапія ґрунтується на знанні всіх аспектів терапії та властивостей лікарських засобів (фармакокінетики, фармакодинаміки, фармакотоксикодинаміки).

Питання для самоконтролю до теми:

1. Класифікація побічних ефектів ЛЗ.
2. Токсичні побічні ефекти.
3. Алергічні реакції, класифікація, профілактика, лікування.
4. Групи ЛЗ з протиалергічною активністю.
5. Дисбактеріоз, кандидоз: визначення, механізми розвитку, профілактика, лікування.
6. Синдром відміни: механізм розвитку, профілактика.
7. Ембріотоксичність, тератогенність, фетотоксичність ліків: приклади, способи попередження.
8. Канцерогенність, мутагенність ліків: приклади, попередження.
9. Клінічні ознаки гострої та хронічної інтоксикації ЛЗ.
10. Принципи лікування отруєнь ЛЗ.
11. Поняття про антидотну терапію, класифікація, механізми дії.
12. Приклади найбільш застосованих антидотів.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія: навчальний посібник. М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін. Медицина. 2024. 335 с.
2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / Є. І. Шоріков, Г. І. Шумко, О. С. Хухліна та ін. Вінниця: Нова Книга, 2019. 512 с.
3. Фармакологія : підруч. для студентів мед. та стоматол. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й. Кресюн [та ін.]. Вінниця : Нова кн., 2020. 471 с.
4. Крайдашенко, О. В. Побічні дії лікарських засобів. Система фармакологічного нагляду в Україні [Текст] / О. В. Крайдашенко, М. П. Красько, О. М. Главацький — З. : ФПО, 2015. — 49с.
5. Побічна дія ліків : підручник /Беленічев І.Ф. та інші – Вінниця. : Нова книга, 2021. – 360 с.
6. Побічні ефекти кардіоваскулярної фармакотерапії : навчальний посібник / В.І. Паламарчук. – Хмельницький, 2023. – 160 с.
7. Фармаконагляд в Україні: побічні реакції лікарських засобів // Фармацевт-практик. - 2015. - N 5. - С. 4-6.0
8. Кашуба, О. В. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви / О. В. Кашуба // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2013. - N 3. - С. 80-92.

ЛЕКЦІЯ 3. ТЕМА

«Взаємодія ЛЗ, види взаємодії, приклади. Поліпрагмація: визначення, місце лікаря в

попередженні небажаних ефектів взаємодії ЛЗ»

Актуальність теми: Побічні реакції лікарських засобів можуть виникати внаслідок взаємодії ліків між собою та з вживаною їжею. Існує багато причин взаємодії ліків. Наприклад, один препарат може змінити фармакокінетику іншого, може виникати конкуренція за один рецептор, сигнальний шлях, призначені лікарські засоби можуть мати однакові небажані ефекти, що призведе до виникнення отруєння.

Мета: підготовка фахівців, що володіють знаннями про взаємодію лікарських засобів при комбінованому застосуванні, механізми їх розвитку, заходи по попередженню їх розвитку та попередженню виникнення токсичних ефектів.

Основні поняття (перелік питань):

1. Взаємодія ліків. Визначення терміну, класифікація видів взаємодії, причини.
2. Фармацевтична взаємодія ліків. Механізми та причини розвитку. Приклади.
3. Фармакокінетична взаємодія лікарських засобів, її особливості та види. Приклади.
4. Фармакодинамічна взаємодія лікарських засобів. Види. Приклади.
5. Поліпрагмація та поліфармація, визначення терміну. Наслідки поліпрагмації, приклади.
6. Місце лікаря в попередженні небажаних ефектів взаємодії.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Взаємодія ліків. Визначення терміну, класифікація видів взаємодії, причини

Взаємодія ліків — це зміна активності або поява побічних ефектів препарату, що виникають при одночасному прийомі з їжею, напоєм, добавкою чи іншим препаратом.

У сучасному світі нерідко, коли пацієнти з хронічними захворюваннями приймають півдюжини, а то й більше препаратів. Явище взаємодії ліків трапляється все частіше, тому що в нашому розпорядженні стає дедалі більше медикаментів та їхніх комбінацій, ніж будь-коли раніше. Цей феномен може погіршити ефективність одного або більше препаратів, а також стати причиною інших побічних ефектів

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.

Одним із можливих наслідків взаємодії ліків може бути надмірна реакція організму на один із компонентів препарату, що може призвести до серйозних ускладнень або помітних змін (підвищення, зниження чи повної втрати) його ефективності. До цього поняття можна віднести і непередбачуваність специфічної дії препарату, коли фармакокінетичні або фармакодинамічні властивості діючої речовини недостатньо вивчені.

У медичній практиці прийнято виділяти чотири взаємодії ліків:

❖ *Клас А* — коли взаємодія ЛП не є клінічно значущою, наприклад

ранітидин з фенобарбіталом;

❖ клас *Б* — коли взаємодія ліків не описана;

❖ клас *С* — коли внаслідок взаємодії ліків змінюється терапевтичний ефект і необхідне коригування режимів дозування ЛП, наприклад циметидин з теофіліном;

❖ клас *Д* — коли одночасний прийом ЛП неможливий через розвиток небезпечних реакцій або терапевтичної неефективності, наприклад індометацин з тріамтереном.

Непередбачуваність взаємодії ліків зумовлює проблему необхідності ретельного контролю й нагляду за комбінованою фармакотерапією з метою профілактики небезпечних випадків взаємодії ліків, які все частіше виявляються в медичній практиці. Незважаючи на складність проблеми взаємодії ліків в цілому, комбінована фармакотерапія є загальновизнаною, коли разом з основним ЛП призначається інший з метою модифікації ефектів попереднього (підсилення ефективності або послаблення побічної дії). Відомі численні випадки, коли взаємодії ліків використовується у клінічній практиці з певним призначенням, наприклад при антитидотній терапії.

До чинників, які викликають взаємодію ліків, можна віднести:

- здатність лікарських речовин впливати на декілька фізіологічних систем одночасно (коли при фармакотерапії враховується первинний ефект і залишається поза увагою більш слабкий вторинний, який може суттєво виявитися при одночасному прийомі двох або більше ЛП);
- призначення ліків із різними торговими назвами або одночасне застосування рецептурних та безрецептурних ліків, які мають однакові лікарські субстанції;
- одночасне використання ліків і дієтичних добавок та інші випадки;
- некомпетентність пацієнтів;
- порушення рекомендацій спеціалістів (лікаря, фармацевта) пацієнтами;
- неувважність до рекомендації (інструкції) щодо способу застосування ЛП, особливо декількох одночасно.

Фармацевтична взаємодія ліків. Механізми та причини розвитку.

Приклади.

- *Фармацевтична взаємодія пов'язана з фізичними, хімічними, фізико-хімічними властивостями речовин і те, що відбувається в процесі виготовлення, зберігання, змішування ЛЗ (недостатня розчинність, розплавлення, розшарування, абсорбція).*

Фармацевтична взаємодія лікарських речовин можлива ще до їх введення в організм або безпосередньо в місці їх введення. 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.

Види фармацевтичної взаємодії:

- Фізична взаємодія;
- Хімічна взаємодія.

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.

Хімічна взаємодія лікарських речовин є різновидом фармацевтичної взаємодії і може спостерігатися при утворенні нерозчинних комплексів тетрациклінів із низькою іонів Ca^{++} , Al^{+++} , Fe^{++} , Mg^{++} та ін. 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. Барбітурати, фенітоїн, фенотіазини, фуросемід і вітаміни групи В не рекомендується змішувати з розчинами інших лікарських засобів.

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.

Фармацевтична взаємодія також пов'язана зі стабільністю та фоточутливістю лікарських засобів.

Згідно з визначенням Фармакопеї США (USP), стабільність лікарського засобу – це збереження його терапевтичних властивостей та характеристик, яких він набуває одразу після виготовлення, протягом усього періоду його зберігання і використання. Стабільність препарату пов'язана з його стійкістю до різних хімічних, фізичних і мікробіологічних агентів, які можуть змінити його вихідні властивості під час транспортування, зберігання, використання.

- ✓ Нестабільні ЛЗ протягом 2-4 годин (ампіцилін);
- ✓ Стабільні ЛЗ протягом 6-8 годин (діазепам, фуросемід, бензилпеніцилін);
- ✓ Стабільні ЛЗ протягом 12 год.

Фоточутливі ЛЗ, які слід вводити через 6 годин після приготування (амфотерицин, цефалоридин).

Необхідні правила: не змішувати ЛЗ і не додавати в інфузійні розчини (крім глюкози та натрію хлориду), при зміні розчинів (осад, помутніння) - не використовувати, готува-

ти розчини при необхідності, на всіх пляшках з інфузійними розчинами повинні бути етикетки.

Фармакокінетична взаємодія лікарських засобів, її особливості та види. Приклади.

Фармакологічна взаємодія поділяється на:

- ✓ Фармакокінетична;
- ✓ Фармакодинамічна;
- ✓ Біофармацевтична (хімічна та фізико-хімічна взаємодія ЛЗ у середовищах організму).

Фармакокінетична взаємодія відбувається на всіх етапах фармакокінетичних процесів в організмі.

✓ *На етапі абсорбції:*

Особливості взаємодії на цьому етапі фармакокінетики лікарських засобів залежать від швидкості та повноти всмоктування. Зміна швидкості всмоктування має значення в тих випадках, коли важливо швидко досягти максимальної дії препарату. Також це відіграє роль при виборі часу призначення лікарського засобу в підтримувальній дозі при тривалій терапії з метою запобігання зниження концентрації препарату нижче мінімальної терапевтичної. Зміна швидкості всмоктування може вплинути на ефективність лікарських речовин, терапевтичні ефекти яких залежать не від концентрації препарату в крові, а від швидкості зміни цієї концентрації. При сповільненні швидкості всмоктування може знижуватися системна біодоступність поганорозчинних препаратів.

Наприклад:

- Зниження перистальтики (М-холінолітики, морфіноподібні, трициклічні АД)
- Абсорбція (карбоген, ентеросгель)

Зміна повноти всмоктування впливає на біодоступність препарату, а отже, на його системні ефекти. В ряді випадків зміна повноти всмоктування може впливати на характер розподілу препарату в організмі.

Зміну всмоктування відзначають, якщо лікарські речовини:

- хімічно взаємодіють одна з одною (тетрациклін – солі металів);
- змінюють кислотність шлунку (інгібітори протонної помпи -слабкі кислоти);
- впливають на швидкість проходження хімусу через ШКТ (проносні, холіноміметики, холінолітики);
- конкурують через транспортні системи тонкої кишки (β -лактамі антибіотики – фуросемід);
- впливають на мікрофлору кишечника (антимікробні засоби).

Таким чином, при поєднаному застосуванні одні лікарські засоби можуть впливати на швидкість і повноту всмоктування інших препаратів, зумовлюючи зміну їх системної біодоступності. До основних механізмів лікарської взаємодії на етапі всмоктування належать:

- зміна кислотності шлункового вмісту;
- вплив на швидкість проходження хімусу через ШКТ;
- конкуренція через транспортні системи тонкої кишки;
- придушення мікрофлори кишечника.
- Взаємодії у зв'язку з конкуренцією через канальцевий транспорт (солі літія та тiazидні діуретики – інтоксикація літієм).

Взаємодія на етапі розподілу лікарських речовин.

Лікарські речовини системної дії з місця введення надходять у кров. У крові відбувається їх взаємодія з білками плазми крові та форменими елементами. В результаті цього утворюються вільна і зв'язана фракції лікарської речовини, що призводить до зміни швидкості його метаболізму та елімінації, а в ряді випадків — до зміни характеру розподілу в органах і тканинах. Перш за все подібні взаємодії відзначають із лікарськими речовинами з високим ступенем зв'язування з білками крові.

Зазвичай лікарські речовини, потрапляючи у кров, в тій або іншій мірі зв'язуються з білками плазми крові. Між вільною та зв'язаною фракціями встановлюється динамічна рівновага, що може бути зміщена в будь-яку сторону. Таке зміщення можуть здійснити інші препарати, що мають спорідненість до тих же білків. Слід враховувати, що фармакологічну дію проявляє вільна фракція лікарської речовини. Зменшення зв'язування з білками з 98 до 96% приводить до двократного підвищення вільної фракції в крові. Таким чином, лікарські речовини, що мають більшу спорідненість до певного білка, витісняючи зі зв'язку з ним препарат, можуть значно посилити терапевтичний і токсичний ефект останніх, різко підвищуючи його вміст у крові. Суттєве значення це має для лікарських засобів, що зв'язуються з білками на 85%.

✓ *Витіснення із зв'язку з білками (саліцилати, вальпроат натрію, сульфаніламіди), кофеїн підвищують проникність ГЕБ для пеніциліну.*

Серцево-судинні лікарські засоби, що зв'язуються з білками на $\geq 85\%$: пропранолол, варфарин, верапаміл, дигітоксин, фенітоїн, ніфедипін, празозин, фуросемід, хінідин, хлопропамід, клофібрат, дикумарол.

Найбільш відомим терапевтично значимим є витіснення лікарських засобів з їх зв'язку з білками крові при одночасному призначенні з:

- антикоагулянтами;
- пеніцилінами;
- пероральними протидіабетичними лікарськими засобами;
- дигітоксеном;
- метотрексатом.

✓ *На етапі розподілу (трициклічні АТ інгібують надходження в нервові закінчення метилдофи).*

Приклади взаємодії ліків пов'язаної з конкуренцією за місце зв'язування з транспортними системами крові, спостерігаються при одночасному застосуванні білірубину з сульфаніламидами або вітаміном К (жовтуха), толбутаміду із саліцилатами або фенілбутазоном (гіпоглікемія), метотрексату із саліцилатами або сульфаніламидами (агранулоцитоз) та в інших випадках.

✓ *На етапі метаболізму індукування (епілептичні напади на фоні прийому фенітоїну, прийом контрацептивів – вагітність) та інгібування (варфарину – левоміцетин, метронідазол)*

Лікарські речовини можуть виступати як *індуктори та інгібітори* ферментів метаболізму, зменшуючи чи збільшуючи час їх напіввиведення:

- якщо час напіввиведення зменшується (індукція ферментів), то для підтримки концентрації у плазмі крові в межах терапевтичного діапазону необхідне підвищення дози препарату чи зменшення інтервалу між його прийомами;
- якщо час напіввиведення збільшується (інгібування ферментів), то потрібна корекція дози препарату в бік її зниження чи збільшення інтервалів між його прийомами.

У потенціюванні дії одного лікарського засобу іншим відіграють роль, вірогідно, не

лише вищезазначені ефекти, але і зниження метаболізму речовин у мікросомах печінки.

Сильними індукторами печінкового метаболізму є барбітурати, карбамазепін, фенітоїн, рифампіцин, хлоралгідрат, хлордіазепоксид, хлорпромазин, мепробамат, дифенгідрамін, трифлуоперазин, кодеїн та ін.; активними індукторами є ментол, кава, алкоголь, а також деякі харчові добавки. Ряд токсикантів — ацетон, бензол, ДДТ (4,4-дихлордифенілтрихлоретан) та інші підвищують активність печінкового метаболізму. Водночас інші токсичні речовини (плюмбум, меркурій, нікель, арсен, феноли, чотирихлористий вуглець, анілін та ін.) знижують її.

Слід зазначити, що індукція активності мікросом печінки зазвичай розвивається повільно. Приблизно лише через 7–10 поєднаних прийомів лікарських речовин, одна з яких впливає на печінковий метаболізм, виявляють клінічно значиму зміну концентрації іншої лікарської речовини. При цьому зазвичай концентрація в крові препарату-індуктора істотно не впливає на ступінь індукції ферментів. Якщо визначають індукцію печінкових ферментів, для досягнення бажаного терапевтичного ефекту слід підвищити дозу препарату, метаболізм якого стимулюється.

Інгібування ферментів печінки зазвичай відбувається швидше, ніж індукція. Як правило, для розвитку феномена інгібування досить досягнення певної концентрації препарату-інгібітора. Ця концентрація може бути досягнута навіть при його першому прийомі. Чим вище концентрація препарату-інгібітора в крові (тобто чим вища доза), тим більша ймовірність розвитку лікарських взаємодій, пов'язаних з інгібуванням ферментів печінки. При пригніченні печінкового метаболізму необхідно знизити дозу препарату, метаболізм якого пригнічений, або збільшити інтервал між його прийомами. В іншому разі різко підвищується ймовірність розвитку побічних реакцій, пов'язаних із передозуванням.

Оскільки заздалегідь неможливо розрахувати ступінь індукції (інгібування) печінкового метаболізму, то тривале поєднане застосування лікарських речовин з індукторами чи інгібіторами печінкового метаболізму є показанням до проведення терапевтичного лікарського моніторингу.

✓ *На етапі виділення (накопичення) дигоксину – інгібування секреції хінідином).*

Взаємодія ліків на етапі елімінації часто виявляють через зміни рН сечі (гідрокарбонат натрію збільшує швидкість виведення барбітуратів і саліцилатів) та конкуренції лікарських речовин за транспортні системи каналців нирок (пробенецид знижує виведення пеніцилінів, фуросемід уповільнює екскрецію β-лактамних антибіотиків). Взаємодія ліків на етапі елімінації може зумовити побічні ефекти. Так, фенілбутазон, пригнічуючи виведення оксіацетогексамедину, призводить до розвитку гіпоглікемії; хлорид амонію — до утворення похідного сульфадимезину, який пошкоджує епітелій нирок.

Крім того лікарські засоби поділяються на ті, що провокують взаємодію та ті, які стають об'єктами взаємодії.

- ✓ ЛЗ, що провокують взаємодію:
- ЛЗ, які активно зв'язуються з білками та витісняють препарат-об'єкт (аспірин витісняє СГ, сульфаніламід);
- Змінюють метаболізм – стимулюючи (фенобарбітал, кармазепін, рифампіцин) та пригнічуючи – (левоміцетин, циметидин, метронідазол, кетоназол, інгібітори MAO, фторхінолони);
- Змінюють ниркову функцію та нирковий кліренс (діуретики):
- ✓ ЛЗ, які можуть стати об'єктом взаємодії:

Фармакодинамічна взаємодія лікарських засобів. Види. Приклади.

Фармакодинамічна взаємодія може здійснюватися:

- в області біорецепторів;
- на рівні ефекторних систем, клітин і органів;
- на рівні фізіологічних систем організму.

Фармакодинамічна взаємодія пов'язана зі зміною ефектів препаратів і обумовлена такими основними механізмами:

- ✓ конкуренція за рецептори (конкурувати можуть як агоністи, так і антагоністи);
- ✓ зміна фармакокінетики ЛЗ у місці дії, що може бути пов'язано зі зміною їх всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації;
- ✓ вплив на синаптичну передачу;
- ✓ взаємодія ефектів ЛП:
- сумація (адитивний синергізм) — при поєднаному застосуванні ЛЗ сила їх дії дорівнює сумі ефектів кожного з препаратів окремо, при цьому дія одного препарату не залежить від змін в організмі, спричинених дією іншого препарату. Частіше зустрічається у препаратів зі схожим механізмом і спрямованістю дії. Дозволяє понизити дозу препаратів і зменшити побічні дії;
- потенціювання (супраадитивний синергізм) — коли в результаті взаємодії ЛЗ відзначається значне посилення ефекту одного з препаратів і кінцевий ефект перевищує суму ефектів кожного ЛЗ окремо. Слід пам'ятати, що потенціюються не тільки позитивні, але і побічні дії препаратів;
- антагонізм — явище, коли під дією одного з препаратів дія іншого знижується або повністю зникає. Часто кінцевий ефект такої комбінації залежить від дози кожного препарату. Це використовується в токсикології (антидоти), а також для усунення або попередження побічних дій. До антагоністів також відносять речовини, що перешкоджають дії в організмі БАР: вітаміни, гормони, іони.

Фармакодинамічна взаємодія буває:

- ✓ Пряма:
 - Антагонізм в одній точці дії (опіати-налоксон);
 - Синергізм в одній точці дії (міорелаксанти – аміноглікозиди, хінін, поліміксин);
 - Підсумовування, тобто синергізм у різних точках дії (алкоголь-бензодіазепіни);
- ✓ Непряма:
 - Зниження агрегації тромбоцитів (саліцилати, дипіридамола збільшують дію варфарину);
 - Поява виразок шлунково-кишкового тракту стимулює кровотечу при прийомі антикоагулянтів;
 - Посилення токсичної дії СГ при гіпокаліємії.

З високою залежністю ефекту від дози та викликають токсичну дію при незначному збільшенні дози (СГ, антикоагулянти, аміноглікозиди, пероральні контрацептиви, протисудомні).

Взаємодія на рівні рецепторів найчастіше призводить до різних результатів. Якщо два агоніста (речовини, що мають виражену спорідненість до рецептора і достатню внутрішню активність) реагують з одним типом біорецепторів, то їх ефекти підсумовують. Під підсумовуванням розуміють таке явище при взаємодії лікарських засобів, коли сила їх дії дорівнює сумі ефектів, викликаних кожним з них окремо. Наприклад, може підсумовуватися дія пілокарпіну і карбохоліну на внутрішньоочний тиск. Якщо два медикаменти, змінюючи функцію

організму в одному напрямку, діють на різні біорецептори, можливе потенціювання (значне посилення) ефекту одного з них. Так, дроперидол, взаємодіючи з дофаміновими рецепторами, підсилює знеболювальну дію фентанілу, що активує опіатні рецептори у ЦНС.

Якщо антагонізм (зменшення або усунення дії одного препарату під впливом іншого) двох ліпідів реалізується на рівні рецепторів одного типу, то таке явище називається конкурентним антагонізмом. Наприклад, блокатор H₁-рецепторів димедрол усуває гіпотензивну дію гістаміну. Вплив антагоніста обернений, і в його присутності агоніст (гістамін) може викликати ефект, у випадку якщо його концентрація буде вище, ніж під час відсутності, димедролу.

При нерівноважному антагонізмі блокатор реагує з рецепторами остаточно. Так, армін та інші фосфорорганічні сполуки незворотно блокують ацетилхолінестеразу. По мірі синтезу в організмі нових молекул ферменту відбувається гідроліз ацетилхоліну. Неконкурентний антагонізм є у випадку зв'язування одного з медикаментів не з активним центром біорецептора, а поблизу його, у результаті чого взаємодія агоніста з рецептором послаблюється або стає неможливою (алостерична блокада). Наприклад, серотонін зменшує дію місцевого анестетика кокаїну.

Взаємодія лікарських засобів може порушувати передачу первинного стимулу, опосередкованого медіаторами, гормонами, іонами кальцію та ін. Найбільш часто змінюється кінетика зв'язування медіатора з рецептором. У посиленні та проведенні через клітини первинного стимулу, що викликається багатьма ендogenousними і екзогенними лігандами, велике значення мають вторинні медіатори: наприклад, циклічний аденозинмонофосфат (ц-АМФ), та циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ). Якщо один із лікарських засобів впливає на синтез, транспорт, біотрансформацію та зв'язування з індіферентними ("німими") рецепторами "вторинного" медіатора, тоді фармакологічні ефекти іншого медикаменту змінюються в кількісному і якісному відношенні.

Так, при спільному застосуванні сальбутамолу й теофіліну при бронхіальній астмі, підвищується вміст ц-АМФ у гладенькій мускулатурі, що призводить до її розслаблення; терапевтичний ефект препаратів при цьому посилюється. Сальбутамол, активуючи β-адренорецептори, прискорює синтез ц-АМФ, теофілін, блокуючи фосфодіестеразу, перешкоджає гідролізу ц-АМФ.

При взаємодії лікарських засобів на рівні ефекторних механізмів може спостерігатися антагонізм. Наприклад, спазм гладенької мускулатури бронхів, що викликається гістаміном, можна усунути сальбутамолом, що активує β-адренорецептори.

Антибіотики, що мають бактеріостатичну дію (тетрацикліни, рифампіцин, левоміцетин, еритроміцин, лінкоміцин та ін.) можуть зменшувати ефективність бактерицидних антибіотиків, які блокують синтез компонентів оболонки мікроорганізмів тільки у фазі росту (пеніциліни, цефалоспорины). Така взаємодія реалізується як небажаний синергізм.

У медичній практиці для лікування одного захворювання широко використовуються препарати з різним механізмом дії. Наприклад, для лікування серцево-судинної недостатності застосовують серцеві глікозиди в поєднанні з діуретичними засобами. При підвищеній секреції шлункового соку антацидні препарати використовують спільно з мхоліноміметиками або H₂-гістаміноблокаторами. При такій взаємодії збільшується ймовірність появи або посилення небажаних ефектів. Так, діуретичні засоби, що викликають гіпокаліємію у поєднанні з серцевими глікозидами, можуть викликати аритмію серця.

Оскільки при прийомі ліків взаємодія компонентів відбувається за участю не лише фізико-хімічних, але й біохімічних закономірностей (за участю компонентів біосистеми чи безпосередньо в організмі), з групи фармацевтичних (тобто фізико-хімічних) взаємодій слід виділяти *біофармацевтичні*. Це зручно з практичних міркувань, оскільки фізико-хімічні взаємодії є, як правило, небажаними, тоді як біофармацевтичні зазвичай корисні й використовуються

в клінічній практиці, наприклад, в антидотній терапії.

Біофармацевтична взаємодія обумовлена хімічними та фізико-хімічними властивостями ЛЗ, які вступають в реакції у середовищах організму. Наприклад, застосування антидотів при отруєнні. Тіолові речовини, (унітіол, ЕДТА), утворюють розчинні сполуки (хелати) з металами і прискорюють їх виділення, дефероксамін- утворює комплекс з залізом, сприяє виведенню.

Поліпрагмазія, визначення терміну. Наслідки поліпрагмазії, приклади

Поліпрагмазія (грец. poly — багато + pragma — предмет, річ) — одночасне призначення хворому у великій кількості ЛП або лікувальних процедур, часто невиправдане та нераціональне. Часто бажання лікаря призначити хворому декілька видів препаратів пов'язане з ураженням декількох органів або їх систем.

У 2017 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила поліпрагмазію як одночасне використання 4 або більше лікарських засобів (не стосується випадків тяжкого стану хворого, що знаходиться в реанімаційному відділенні).

Хочу звернути особливу увагу на той факт, що під медичним призначенням потрібно розуміти не лише застосування ЛП, а й надмірне проведення інших медичних втручань — діагностичних досліджень (завдяки розвитку методів інструментальної та лабораторної діагностики за останнє десятиліття цим «грішать» багато лікарів), фізіотерапевтичних процедур та оперативних втручань.

Поняття «поліпарагмазія» включає термін «поліфармація», або «поліфармакотерапія», — одночасне призначення кількох ЛП. Термін «фармакоманія» (pharmakon — ліки, mania — пристрасть) — необгрунтоване прагнення прийому ЛП — вживається у двох значеннях:

- неадекватне прагнення хворого до вживання різних ЛП або прийому певного засобу;
- масове вживання населенням ЛП (переважно транквілізаторів та снодійних).

Деякі автори визначають цей термін як схильність до споживання ЛП без нагальної необхідності; лікоманія».

Таким чином, сьогодні маємо велику кількість термінів, а проблему, пов'язану з ними, — одну.

Вдаючись до поліпрагмазії, фахівці прагнуть не лише зменшити терміни одужання, збільшити ефективність терапії, а й запобігти всім можливим ускладненням. Призначаючи комбінацію з кількох препаратів, лікар не повною мірою бере до уваги всі аспекти їхньої фармакологічної (фармацевтичної, фармакодинамічної, фармакокінетичної) взаємодії. Проте саме зазначений фактор грає одну з ключових ролей у результаті терапії. Встановлено, що на тлі одночасного використання 2-3 ЛП лікарські взаємодії виникають у 6% хворих, при застосуванні 5 засобів їх частота збільшується до 50%, а у пацієнтів-щасливчиків, які отримують ≥ 10 медикаментів, практично гарантовано розвиваються міжлікарські реакції. Оскільки в організмі одночасно протікають тисячі різноманітних біохімічних процесів, інтенсивність яких у кожної людини відрізняється залежно від генетичної індивідуальності, особливостей харчування, прийому ЛП, впливу факторів навколишнього середовища (температури, іонізуючого випромінювання та ін), передбачити характер лікарських взаємодій неможливо.

Поліпрагмазія та її наслідки безпосередньо пов'язані з проблемою взаємодії ЛП — кількісної чи якісної зміни ефектів, що викликаються ЛП, при одночасному чи послідовному застосуванні двох і більше засобів.

Комбінації ЛП можуть бути:

- ⇒ раціональними;
- ⇒ нераціональними;
- ⇒ потенційно небезпечними(!).

Раціональною комбінацією ЛЗ вважають у тому випадку, якщо спостерігається підвищення ефективності та/або покращення профілю безпеки терапії. Нераціональною називають комбінацію ЛП, на тлі використання на фоні використання якої зменшується фармакологічний ефект одного/кілька медикаментів.

Потенційно небезпечна комбінація ЛП загрожує життю пацієнта, призводить до розвитку серйозних побічних ефектів тощо.

Передумовами до поліпрагмазії визнано наявність кількох захворювань (артеріальна гіпертензія (АГ) та хронічна серцева недостатність (ХСН), цукровий діабет та АГ, бронхіальна астма та емфізема легень та ін.); недостатня безпека або неефективність монотерапії, наприклад, при тяжкому інфекційному процесі, ХСН, АГ (доведено, що тільки у 25-30% пацієнтів з АГ з невисоким артеріальним тиском ефективна монотерапія, при прийомі 2 препаратів адекватний контроль досягається у 70% випадків, 3 ЛП – у 90; прийом ЛП на розсуд самого пацієнта рамках самолікування (безвідповідального самолікування) за порадою друзів, знайомих, під впливом реклами та інших.

Багато пацієнтів є постійними споживачами ЛП, що широко рекламуються, і біологічно активних добавок. Крім того, іноді хворий здатний спровокувати лікарську поліпрагмазію, просто не повідомивши лікаря про те, чим він доповнив його призначення. Також свій «посильний внесок» у проблему поліфармації роблять аптечні працівники (провізори, фармацевти).

Все вищезгадане обумовлює високу ймовірність взаємодії ліків один з одним, що призводить до зміни виразності та характеру основного фармакологічного ефекту, його тривалості, а також посилення або ослаблення побічних і токсичних реакцій.

За наявними даними близько 50% побічних реакцій на медикаментозну терапію є наслідком взаємодії ЛП; з ним також пов'язано приблизно 30% смертей в результаті побічних реакцій.

В осіб похилого віку поліпрагмазія пов'язана з ризиком появи або посилення симптоматики геріатричних синдромів, таких як когнітивні порушення (деменція та делірій), падіння, нетримання сечі, порушення харчування.

Поліфармація -одночасне використання декількох лікарських засобів та застосування додаткових лікарських засобів для виправлення несприятливих наслідків. У більшості досліджень користуються числовим визначенням поняття «поліфармація», вказуючи, що це одночасне використання 5 і більше лікарських засобів. Інтенсивною вважають поліфармацію, коли застосовують 10 і більше лікарських засобів одночасно. Поліфармацію пропонують визначати як відповідну, або обґрунтовану, коли призначення великої кількості лікарських засобів виправдано, та як невідповідну, коли кількість призначених лікарських засобів неправильна і незбалансована. Відповідна (обґрунтована) поліфармація визначається як оптимізація застосування лікарських засобів пацієнтом зі складними та/або множинними захворюваннями, при цьому вживання лікарських засобів узгоджується з найкращими доказами. Комбінація лікарських засобів при цьому забезпечує підтримку високої якості життя протягом довгого часу і мінімізує шкоду від медикаментозної терапії.

У випадку обґрунтованої поліфармації пацієнт з ішемічною хворобою серця може вживати антиагрегант, антиангінальний засіб, лікарський засіб із групи статинів, а в певних випадках — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту. Більшість пацієнтів похилого віку приймають також антигіпертензивні лікарські засоби.

Частота випадків поліпрагмазії зростає у всьому світі, навіть у країнах, що розвива-

ються. Це пов'язано, з одного боку, зі збільшенням тривалості життя, а з іншого — зі збільшенням кількості людей, що мають доступ до тих чи інших препаратів. В індустріальних країнах поширеність мультимедіа становить від 25 до 80 %, залежно від регіону, що вивчається, та сектору охорони здоров'я. Згідно з опитуванням у 2008—2011 роках, рівень поліпрагмазії (призначенням ≥ 5 препаратів) у Німеччині становив 13,6 % для дорослих жінок, та 9,9 % для чоловіків (71,8 % прийнятих препаратів були призначені лікарем, 27,7 % — шляхом самолікування).

За даними літератури, при використанні 5 препаратів і менше частота побічної дії лікарських засобів не перевищує 5%, а при застосуванні 6 ЛЗ і більше вона збільшується — до 25%.

Призначення двох ЛП спричиняє взаємодію у 6% пацієнтів, застосування 5 препаратів підвищує їх частоту до 50%, а 10 препаратів — ризик лікарських взаємодій досягає майже 100%.

Побічна дія при прийомі одного лікарського засобу у літніх людей виникає у 10%, при прийомі більше 10 лікарських засобів – практично в 100% випадків, а летальність при цьому наближається до 10%.

У всьому світі частота випадків поліпрагмазії зростає, що пов'язано, з одного боку, зі збільшенням тривалості життя, а з іншого — зі зростанням кількості людей, що мають безперешкодний доступ до рецептурних ліків. Особливою проблемною групою є особи похилого віку, які приймають велику кількість препаратів, не завжди сумісних між собою. А коли з'являється частий додатковий симптом — біль, що не пов'язаний з основними хворобами, починають приймати ще й знеболювальні лікарські засоби, не беручи до уваги те, що така взаємодія може призвести до розвитку побічних ефектів, тобто поліпрагмазії. Внаслідок вікових особливостей фармакокінетики ризик розвитку побічних реакцій у людей похилого віку у декілька разів вищий, ніж у молодих. Часто геріатричних пацієнтів госпіталізують з тієї причини, що виникає необхідність у зниженні доз, а також повній відмові від препарату, що застосовувався.

Особливу проблемну групу людей представляють собою люди похилого віку в будинках престарілих. Згідно з опитуванням австралійських будинків престарілих, середня кількість препаратів, які приймали пенсіонери, становила 9 препаратів, при цьому 72,4 % мали принаймні один невідповідний препарат. Внаслідок вікових особливостей фармакокінетики ризик розвитку побічних реакцій у людей похилого віку є у декілька разів вищий, ніж у молодих. Часто люди похилого віку госпіталізуються з тієї причини, що викликає необхідність зниження доз, а також повна відмова від препарату, що використовувався. У Німеччині, пенсіонерам, старшим за 60 років, призначають більше половини всіх ліків, що відпускаються за рецептом, в середньому близько трьох-чотирьох препаратів. Правильно підібрані медикаменти можуть надати необхідну підтримку, враховуючи індивідуальні ризики кожного пацієнта окремо. Геріатричні методи, такі як оцінка та послідовне використання нефармакологічних методів лікування, також є новаторською в загальній практиці.

Необхідно зазначити, що пацієнти все частіше вживають лікарські засоби не за рецептом, зокрема для лікування загальнономедичних станів (респіраторної інфекції, болю, діареї, запору, порушень травлення та головного болю). Особливо велику кількість лікарських засобів вживають особи похилого віку. Одним з факторів розвитку небажаних ефектів при поліпрагмазії спричинені самолікуванням.

Типові помилки самолікування:

- застосування декількох препаратів під різними торговими назвами, що містять однакову діючу речовину;
- одночасне застосування несумісних ліків;

- недотримання правил дозування препарату (особливо геріатричними хворими) та тривалості курсу лікування;
- нівелювання наявності супутніх хвороб (зазвичай особи похилого віку — поліморбідні — мають декілька хвороб).

Коморбідність — це наявність двох або кількох самостійних захворювань або синдромів у одного й того ж пацієнта, що можуть бути пов'язані з єдиною причиною або єдиними механізмами патогенезу цих станів або збігаються в часі (паркінсонізмі больовий синдром, депресія і больовий синдром, епілепсія і больовий синдром, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет тощо). Оскільки з віком *поліморбідність* зростає (декілька захворювань у одного пацієнта), її поширеність стає більшою, ніж поширеність багатьох соціально значущих захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, остеоартриту тощо. Відомо, що у 65 % пацієнтів віком ≥ 65 років виявляється 2 і більше, у 43 % — 3 і більше, у 24 % — 4 і більше захворювання.

Поліморбідність вважається однією з основних причин летальності та вживання великої кількості лікарських засобів. Пацієнт, який страждає на 2 захворювання, наприклад, такі як серцева недостатність і хронічне обструктивне захворювання легень, зазвичай вживає більше п'яти лікарських засобів. Встановлено, що 37,1 % чоловіків і 36 % жінок віком від 75 до 85 років приймають принаймні п'ять лікарських засобів, що відпускаються за рецептом. Але при цьому 47,3 % вживають ще один безрецептурний препарат, а 54,2 % — дієтичні добавки. Кількість лікарських засобів, які вживає пацієнт старше 65 років, тісно асоціюється з ризиком госпіталізації та летальністю. Поліфармацію виявлено у 4 % осіб похилого віку й у понад 96,5 % госпіталізованих пацієнтів.

Крім поліморбідності, до причин поліфармації належать самолікування, невідповідні рекомендації, деякі демографічні фактори (вік, стать, рівень освіти), рівень розвитку системи охорони здоров'я, а також інші фактори, що впливають на кількість відвідувань лікарів і медичних закладів.

Досить часто можна виявити, що пацієнту одночасно призначено 6–7, а іноді 8–10 і навіть більше лікарських засобів, що створює умови для взаємодії не лише вихідних речовин, але і їх метаболітів, в процесі якої можуть виникати високоалергенні комплекси і кон'югати, що часто призводить до розвитку синдрому залежності (фармакоманія) і неконтрольованих міжлікарських взаємодій. Це значно ускладнює лікування пацієнтів похилого віку і підвищує ризик розвитку побічних ефектів.

У США понад 65 % госпіталізацій з приводу ургентних станів були пов'язані з застосуванням варфарину, антиагрегантів, інсуліну й гіпоглікемічних засобів, в Японії найчастіше викликають побічні ефекти антихолінергічні й антигістамінні засоби, бензодіазепіни, сульпірид і дигоксин, у Великій Британії кардіоваскулярні, психотропні та нестероїдні протизапальні лікарські засоби разом із поліфармацією визначені як найбільш значущі детермінанти розвитку побічних ефектів.

Найбільш раціональним підходом до лікування будь-якого захворювання є етіологічна або патогенетична терапія — вплив на саму причину захворювання або на патофізіологічні механізми, що лежать в основі розвитку хвороби. При такому підході призначення тільки одного етіологічно або патогенетично обґрунтованого ЛЗ може позбавити хворого від багатьох виявів хвороби і таким чином ліквідує необхідність призначення великої кількості ліків.

Незважаючи на широке застосування, НПЗП на фоні інших препаратів викликають багато побічних ефектів: шлунково-кишкові (диспепсія, виразки, кровотечі), печінкові (пошкодження печінкових клітин), кардіологічні (артеріальна гіпертензія, прогресування хронічної серцевої недостатності, набряки), ниркові (зниження клубочкової фільтрації, інтерстиціальний нефрит), кістково-суглобові (дегенеративна дія на хрящ, прогресування остеопорозу),

бронхолегеневі (аспіринова астма), тромбоцитарні (порушення агрегації, підвищення ризику кровотеч), неврологічні (порушення функції центральної нервової системи, безсоння, паранойя, депресія, забудькуватість).

Враховуючи, що геріатричні хворі здебільшого вже мають низку хвороб і приймають певні ліки, рекомендуючи НПЗП, що викликають велику кількість «побічки», слід бути особливо обережними і пам'ятати про ефект поліпрагмазії. Необхідно вжити заходів для підвищення ефективності та безпеки лікування геріатричних пацієнтів, особливо щодо НПЗП, які застосовуються в цій віковій групі. Підвищена частота лікарської взаємодії виникає саме в тих випадках, коли не враховуються режим дозування, наявні захворювання та супутнє застосування інших препаратів.

Приклад взаємодії ліків.

Було проаналізовано 20 медичних карт стаціонарного хворого та листів лікарських призначень до них в одній із клінік Харкова. Аналіз проводили відповідно до розроблених критеріїв:

- наявність поліпрагмазії;
- раціональність призначень (включаючи відповідність показанням/протипоказанням);
- взаємодія призначених ЛП (нераціональна комбінація/несумісність);
- оцінка дозування/режиму введення ЛЗ, у тому числі з урахуванням індивідуальних особливостей (вік, тяжкість стану, ускладнення);
- ефективність методів контролю безпеки терапії та ін.

Отримані результати були прогнозованими і водночас виявилися несподіваними: поліпрагмазія спостерігалася у 100% (!) Випадків. У 30% випадків одночасно було призначено 12-14 препаратів, у 5% – 17(!) лікарських засобів. У 4 випадках використовувалися застарілі медикаменти (раунатин, резерпін/непресол); у 3 – засоби, що дублюють один одного (диклофенак та ібупрофен; пропранолол та атенолол), у 4 – ЛП за наявності у хворого протипоказань до них; у 15 випадках 1-4 ЛП були призначені необґрунтовано (за відсутності показань). У 11 випадках застосовувалися нераціональні комбінації ЛП (фармакодинамічний синергізм, фармакокінетичний антагонізм), які призвели до збільшення ризику виникнення побічних реакцій (геморагічний синдром, екстрапірамідні розлади, пригнічення центральної нервової системи та ін.). Зареєстровано порушення дозування та кратності призначення ЛП – по 2 епізоди.

Місце лікаря в попередженні небажаних ефектів взаємодії.

З точки зору здорового глузду поліпрагмазія є негативним явищем, тому що призводить до невиправданого введення чужорідних (лікарських) речовин в організм та сприяє збільшенню вартості лікування. Поліпрагмазія залишається звичайною практикою наших лікарів. При цьому призначається маса ЛП, застосування яких обґрунтовано на особистих перевагах, а не на засадах доказів ефективності при лікуванні конкретної патології. Поліпрагмазія часто зумовлює недостатню увагу лікарів до пошуку та корекції причинних і сприяючих факторів, особливо в геріатричній практиці, де в психології лікаря є «вимушеною» через поліморбідність.

Внаслідок вікових особливостей фармакокінетики ризик розвитку побічних реакцій у хворих літнього віку у 5–7 разів вищий, ніж у молодих, а при застосуванні 3 і більше препаратів — у 10 разів. Літні люди в 2–3 рази частіше госпіталізуються з цієї причини, що викликає необхідність не тільки мінімізації доз, а й обмеження ЛП, що застосовуються. Мінімізація поліпрагмазії можлива, якщо лікар використовує у своїй практиці обмежений асортимент ефективних препаратів, про які він має глибокі знання щодо всіх позитивних та негативних властивостей, особливостей фармакокінетики і фармакодинаміки, механізмів їх взаємодії,

умов застосування, ендогенних та екзогенних факторів, здатних вплинути на ефективність.

Економічний аспект проблеми полягає в тому, що розповсюдження поліпрагмазії вичерпує й без того малі ресурси вітчизняної галузі охорони здоров'я, збільшує навантаження на бюджети пацієнтів, страхових компаній. Питання, яке вивчається, тісно пов'язане з проблемою взаємодії ЛП, яке часто спричиняє появу побічних реакцій (проте інколи може бути клінічно вигідним). Призначення двох ЛП спричиняє взаємодію у 6% пацієнтів, застосування 5 препаратів підвищує їх частоту до 50%, а 10 препаратів — ризик лікарських взаємодій досягає майже 100%.

Наприкінці минулого століття були сформульовані вимоги Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до лікарських засобів: ефективність, безпека, доступність та прийнятність для пацієнта, які були сконцентровані навколо головного критерію — користь/ризик, що має з позицій доказової медицини забезпечити раціональну фармакотерапію, тобто якість життя пацієнта.

Запропоновано декілька пропозицій для подолання проблеми необґрунтованої поліфармації:

- 1) пошук і синтез нових молекул з поліфункціональними властивостями або з базовою властивістю, загальною для різних захворювань;
- 2) використання вже існуючих лікарських засобів, враховуючи їх неспецифічний вплив (гіпоксанти, протизапальні засоби тощо);
- 3) створювання нових комбінацій лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп, в тому числі в одній лікарській формі. Як відомо, раціональні лікарські комбінації — це комбінації, в яких препарат однієї групи підсилює необхідний ефект і не збільшує, а, можливо, навіть зменшує небажану дію препарату іншої групи.

Лікарі повинні також розглядати як терапевтичне втручання припинення прийому певних лікарських засобів. При цьому лікар повинен враховувати точку зору пацієнта щодо цілей терапії, включаючи погляди на лікарські засоби та хронічні захворювання, а також уподобання та пріоритети щодо призначення препаратів для уповільнення прогресування захворювання, запобігання розладу здоров'я та ліквідації симптомів. Це зменшить медикаментозне навантаження і ризик поліфармації.

На думку дослідників, ключовим моментом боротьби з ризиками, пов'язаними з поліпрагмазією, є забезпечення того, щоб пацієнти повністю брали участь у вирішенні лікаря про початок прийому препарату, а також контроль за застосуванням лікарських засобів для моніторингу дотримання належного режиму прийому.

Цей комплекс заходів повинен включати в себе передусім інформування пацієнтів про потенційні ризики при застосуванні препаратів, а також про його переваги, ознайомлення медичних працівників з регулярними оглядами ліків, своєчасне повідомлення пацієнтами про будь-які несприятливі події свого лікаря.

Прикладом оптимізації профілю безпеки є класичний тандем інгібіторів протонної помпи (омепразол, пантопразол та ін.) та НПЗП; таке поєднання зменшує ризик виникнення НПЗП-гастропатії.

Також можливе зниження ефективності терапії. Наприклад, одночасний прийом антигіпертензивних препаратів та нестероїдних протизапальних засобів призводить до придушення антигіпертензивного ефекту (НПЗЗ затримують натрій та рідину, знижують нирковий кровотік та ін., що провокує підвищення рівня артеріального тиску).

Необхідно звернути увагу на той факт, що в усьому світі досить-таки поширене явище призначення або рекомендацій щодо застосування медикаментозних засобів медичними працівниками, які не мають на це право, такими як середній медичний персонал або ж фармацевти, що додатково тягне за собою потенційні несприятливі наслідки.

Медичні працівники повинні прагнути збалансувати індивідуальні ризики і вигоди для пацієнтів, використовуючи всі доступні в даний момент інструменти, і впроваджувати відповідні механізми для моніторингу та аналізу рішень про призначення лікарських засобів пацієнтам, особливо групи підвищеного ризику.

Отже, розробка і реалізація ефективних механізмів забезпечення коректного призначення лікарських засобів тільки при наявності відповідних показань, обізнаності пацієнтів про переваги обраного терапевтичного підходу і можливих його ускладненнях, які можуть виникнути в результаті лікування, а також регулярного контролю за дотриманням пацієнтами встановленого режиму лікування є вкрай важливим завданням медицини як сучасності, так і майбутнього.

Прикладом погіршення безпеки лікування є пригнічення провідної системи серця при одночасному застосуванні антагоністів кальцію, зокрема похідного фенілалкіламіну верапамілу, та β -адреноблокаторів. Така комбінація також збільшує ризик серцевої недостатності, оскільки обидва ЛПП реалізують негативний інотропний ефект.

Як можна (і чи можна взагалі) запобігти поліпрагмазії?

- ✓ пам'ятати про проблему поліпрагмазії та ризик ускладнень (!);
- ✓ підвищувати кваліфікацію, у тому числі щодо взаємодії ЛПП («Навчання не на все життя, а через все життя»), ретельно вивчати інструкцію з медичного застосування ЛПП, особливо розділ «Взаємодія із препаратами інших груп»;
- ✓ не допускати використання ЛПП за відсутності відповідних показань;
- ✓ призначаючи ЛПП, слід дізнатися, які ще засоби приймає пацієнт (за порадою іншого лікаря);
- ✓ при рекомендації нового ЛПП переглянути список ЛПП, запропонованих раніше;
- ✓ особливу увагу приділяти дітям, літнім, вагітним, особам із патологією печінки та нирок.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Зміст, основні поняття теми «Взаємодія лікарських засобів» у сучасній медичній практиці та фармації. Види взаємодії ліків, основні класи за клінічною значимістю (А, В, С, Д), їх практична клінічна значимість для безпечного застосування у пацієнтів. Антагонізм та синергізм, як наслідок лікарської взаємодії. Види синергізму. Поняття про фармацевтичну, фармакодинамічну, фармакокінетичну взаємодію ліків.
2. Фармацевтична взаємодія ліків: причини розвитку, основні механізми та можливі наслідки взаємодії. Практична клінічна значимість результатів взаємодії препаратів.
3. Фармакодинамічна взаємодія ліків: причини розвитку, основні механізми та можливі наслідки взаємодії. Практична клінічна значимість результатів взаємодії препаратів.
4. Фармакокінетична взаємодія ліків: причини розвитку, основні механізми та можливі наслідки взаємодії препаратів.
5. Роль лікаря та провізора в сучасних умовах медичної практики у зменшенні ризику виникнення побічних ефектів на препарати внаслідок нераціональної взаємодії лікарських засобів, їх просвітницька робота у зменшенні кількості випадків нераціонального використання пацієнтами лікарських засобів (поліпрагмазія) задля оптимізації фармакотерапії для кожного пацієнта.
6. Взаємодія між препаратами, як фактор ризику лікарських помилок та виникнення побічної дії при використанні лікарських засобів. Комбіноване використання препаратів: небажані ефекти та методи раннього виявлення для запобігання їх розвитку у

пацієнтів.

7. Вивчення основних механізмів та особливостей лікарської взаємодії внаслідок поліморбідності захворюваності пацієнта. Оцінювання ризиків, що пов'язані з потенційною вірогідністю розвитку побічної дії внаслідок небажаної лікарської взаємодії серед препаратів основних груп лікарських засобів.
8. Вплив їжі на всмоктування та фармакокінетику лікарських засобів, особливості безпечного використання препаратів різних фармакологічних груп. Вплив рідини та напоїв на всмоктування та фармакокінетику лікарських засобів, особливості безпечного використання препаратів різних фармакологічних груп.
9. Особливості лікарської взаємодії та питання ефективності і безпечності застосування лікарських засобів разом з фітопрепаратами, харчовими добавками до їжі, особливості безпечного використання препаратів різних фармакологічних груп.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія: навчальний посібник. М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін. Медицина. 2024. 335 с.
2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / Є. І. Шоріков, Г. І. Шумко, О. С. Хухліна та ін. Вінниця: Нова Книга, 2019. 512 с.
3. Фармакологія : підруч. для студентів мед. та стоматол. ф-тіввищ. мед. навч. закл. / І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й. Кресюн [та ін.]. Вінниця : Нова кн., 2020. 471 с.
4. Крайдашенко, О. В. Побічні дії лікарських засобів. Система фармакологічного нагляду в Україні [Текст] / О. В. Крайдашенко, М. П. Красько, О. М. Главацький — З. : ФПО, 2015. — 49с.
5. Хайтович М.В. Поліфармація: визначення, ризики, менеджмент. Оригінальні дослідження. OriginalResearches. Том 2. № 3. 2021.
6. Безруков В., Купраш Л. Геріатричні аспекти медикаментозної терапії. *Вісн. фармакології та фармації*. 2005 . №12. С. 23–27.
7. Білай І. М. Взаємодія лікарських засобів. Навчальний посібник для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» / І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, А.І. Білай. ЗГМУ. 2019. 82 с.