

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 ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Спеціалізація: 226.01 «Фармація»

Освітньо-професійна програма: Фармація, промислова фармація

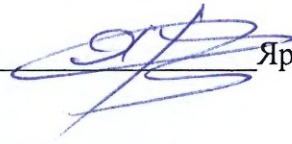
Одеса - 2025

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

Рецензенти:

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

Рекомендовано до друку Предметною цикловою методичною комісією з фармацевтичних дисциплін Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від 29 серпня 2025 р.

ЛЕКЦІЯ 1. ТЕМА

«Клінічна фармація: вступ до дисципліни, предмет, завдання, світовий досвід розвитку, взаємозв'язок з іншими дисциплінами. Клінічна фармакологія: основні принципи та положення»

Актуальність теми: Вивчення клінічної фармації надзвичайно актуальне в сучасних умовах, оскільки воно забезпечує ефективне та безпечне використання лікарських засобів, що покращує результати лікування пацієнтів. Клінічна фармація поєднує знання фармакології, медицини та фармацевтики, що дозволяє оптимізувати терапію та зменшити ризики побічних ефектів.

Обґрунтування актуальності:

- **Покращення результатів лікування:** Клінічні фармацевти розробляють та впроваджують індивідуальні терапевтичні схеми, враховуючи особливості кожного пацієнта та конкретного захворювання, що призводить до кращого клінічного ефекту.
- **Зменшення побічних ефектів:** Вони допомагають виявляти та попереджати небажані реакції на ліки, контролювати взаємодію між препаратами, що знижує ризики для пацієнтів.
- **Рациональне використання ресурсів:** Клінічна фармація сприяє оптимізації витрат на лікарські засоби, забезпечуючи їх ефективне використання та запобігаючи невиправданим витратам.
- **Підтримка лікарів та інших медичних працівників:** Клінічні фармацевти надають консультативну допомогу лікарям та іншим медичним працівникам у питаннях раціональної фармакотерапії, сприяючи підвищенню їхньої кваліфікації.
- **Розвиток доказової медицини:**

Клінічна фармація є важливим компонентом доказової медицини, оскільки вона базується на наукових дослідженнях та клінічних даних, що забезпечує обґрунтованість прийнятих рішень.

- **Покращення якості життя пацієнтів:**

Завдяки клінічній фармації пацієнти отримують більш ефективне та безпечне лікування, що покращує їхній загальний стан та якість життя.

Таким чином, клінічна фармація є важливою складовою системи охорони здоров'я, яка сприяє покращенню якості надання медичної допомоги та досягненню позитивних результатів лікування пацієнтів.

Мета: Ознайомити ЗВО з основними принципами та положеннями клінічної фармації та фармацевтичної опіки; сучасними вимогами практичної та теоретичної підготовки провізора згідно правил належної клінічної практики, ефективної та безпечної фармакотерапії; надати основні правила вибору та підбору відповідної дози, шляху введення, термінів застосування ЛЗ як при призначенні лікаря, так і при відповідальному самолікуванні; пояснити значимість контролю ефективності та безпеки застосування ліків у даного конкретного хворого.

Ознайомити ЗВО з основними принципами і положеннями клінічної фармакології та значимістю дисципліни в підборі персоніфікованої фармакотерапії.

Основні поняття (перелік питань):

Клінічна фармація - інтегративна прикладна наука, яка поєднує фармацевтичні та клінічні аспекти знань про ліки. Її головне завдання полягає у створенні надійних теоретичних основ та методологічних підходів до раціонального застосування ЛЗ.

Клінічна фармакологія - наука, що вивчає вплив ЛП на організм здорової та хворої людини.

Лікарська речовина (діюча речовина, субстанція) – будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначена для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом.

Лікарський засіб — речовина або суміші речовин, що вживають для профілактики, діагностики, лікування захворювань, або зміни стану і функцій організму та дозволені відповідними органами для використання в межах країни та чинного законодавства.

Безрецептурні препарати - препарати безрецептурного відпуску або **ОТС-препарати** (англ. Over the Counter — без пропису) — велика група ліків, які пацієнт може купити для самолікування прямо в аптеці (а деякі ліки — і не лише в аптеці) без рецепта лікаря.

Фармакодинаміка — розділ фармакології, що вивчає біохімічні ефекти і фізіологічні дії ліків, вивчає механізми дії ліків, зв'язок між концентрацією лікарських речовин і досягнутою ними дією, вивчає можливі фармакологічні ефекти.

Фармакокінетика — розділ фармакології, який вивчає надходження (шляхи введення), всмоктування (абсорбцію), розподіл, перетворення (біотрансформацію) лікарських засобів в організмі, виведення (екскрецію, елімінацію) їх з організму, а також залежність ефективності та переносимості препаратів залежно від цих процесів.

Фармакогенетика — наука, що вивчає спадкові реакції організму на вплив певного лікарського засобу.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Клінічна фармація - це розділ фармації, що займається оптимізацією фармакотерапії, підвищенням ефективності та безпеки лікування пацієнтів. Вона включає в себе розробку та впровадження клінічних настанов, консультування лікарів та пацієнтів щодо застосування лікарських засобів, моніторинг побічних реакцій та інше.

Визначення:

Клінічна фармація - це дисципліна, що поєднує знання фармакології, клінічної медицини та фармацевтичної практики для забезпечення безпечного та ефективного використання лікарських засобів у медичній практиці. Вона спрямована на оптимізацію фармакотерапії та покращення результатів лікування пацієнтів.

Принципи:

- **Орієнтація на пацієнта:** Клінічна фармація ставить на перше місце потреби пацієнта та його безпеку.
- **Доказова медицина:** Рішення щодо застосування лікарських засобів приймаються на основі наукових доказів та клінічних випробувань.
- **Командна робота:** Клінічні фармацевти тісно співпрацюють з лікарями, медсестрами та іншими членами медичної команди для забезпечення комплексного підходу до лікування.
- **Безперервне навчання:** Клінічні фармацевти повинні постійно оновлювати свої знання та навички, щоб бути в курсі останніх досягнень у галузі фармакології та клінічної медицини.
- **Етичність:** Діяльність клінічного фармацевта ґрунтується на принципах медичної етики, таких як повага до пацієнта, конфіденційність та відповідальність.

Завдання:

- **Оптимізація фармакотерапії:** Вибір найбільш ефективних та безпечних лікарських засобів, визначення оптимальних доз та схем прийому.
- **Профілактика та контроль побічних ефектів:** Моніторинг побічних реакцій на лікарські засоби, надання рекомендацій щодо їх зменшення та запобігання.

- **Консультавання лікарів та пацієнтів:** Надання інформації про лікарські засоби, їх застосування, взаємодію з іншими препаратами та можливі побічні ефекти.
- **Участь у розробці клінічних настанов:** Впровадження стандартів фармакотерапії, заснованих на принципах доказової медицини.
- **Клінічні випробування лікарських засобів:** Участь у проведенні клінічних випробувань, аналіз та інтерпретація результатів.
- **Фармакоекономічні дослідження:** Оцінка економічної ефективності різних методів фармакотерапії.
- **Фармацевтичний моніторинг:** Контроль за якістю та безпекою лікарських засобів на всіх етапах їх обігу.
- **Навчання та просвітництво:** Проведення освітніх заходів для медичних працівників та пацієнтів з питань раціонального використання лікарських засобів.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Визначення предмета - клінічна фармація, історія розвитку в світі в Україні.
2. Принципова відмінність клінічної фармації від фармакології, клінічної фармакології, фармакотерапії.
3. Основні цілі клінічної фармації.
4. Основні завдання клінічної фармації:
 - 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 фармації:
 - 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 фармакологія: визначення дисципліни.
8. Клінічна фармакодинаміка: визначення, основні поняття.
9. Клінічна фармакокінетика: визначення, основні поняття.
10. Фармакотоксикодинаміка: визначення, основні поняття.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
3. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
4. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.

ЛЕКЦІЯ 2. ТЕМА

«Принципи клініко-фармацевтичного підходу до вибору ЛЗ для лікування захворювань органів дихання (бронхіальна астма, ХОЗЛ, інфекційні захворювання)»

Актуальність теми: Захворювання дихальної системи, синдром бронхіальної обструкції - серйозна медико-соціальна проблема. За даними епідеміологічних досліджень 5% дорослого населення і 15 % дітей мають бронхолегеневу патологію з даним синдромом. Синдром бронхіальної обструкції виникає в досить ранньому віці і супроводжує хворого все життя, значно погіршуючи її якість, в нашому регіоні є основною причиною смертності в пульмонології.

Мета: Ознайомити ЗВО з анатомо-фізіологічними особливостями бронхолегеневої системи, основними етіологічними і патофізіологічними особливостями виникнення та прогресування основних запальних і бронхообструктивних захворювань дихальної системи, основними симптомами при відповідних нозоформах, що потребують втручання лікаря або можуть корегуватись провізором, ознайомити з існуючими стандартами надання фармакотерапевтичної допомоги при гострих вірусних захворюваннях, пневмоніях, бронхіальній астмі, хронічному обструктивному захворюванні легень тощо.

Основні поняття (перелік питань):

Симптом – певна ознака хвороби.

Синдром – сукупність симптомів, об'єднаних схожим патогенезом і характерних для певної хвороби.

Бронхообструктивний синдром – клінічний симптомокомплекс, провідною ознакою якого є експіраторна задишка, що виникає внаслідок обмеження повітряного потоку у бронхах, зумовленою бронхоспазмом, набряком і дискринією.

Бронхіальна астма – хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, спричинене значною кількістю клітин і медіаторів запалення, яке призводить до гіперреактивності бронхів, що проявляється свистячим диханням, ядухою, кашлем, скутістю в грудній клітці.

Хронічне обструктивне захворювання легень – захворювання, для якого характерне часткове незворотнє обмеження повітряного потоку в дихальних шляхах, спровоковане аномальною запальною реакцією тканин легень на різні патогенні чинники і гази.

Пневмонія – гостре інфекційне захворювання переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньо альвеолярної ексудації.

Гострі респіраторні вірусні інфекції – група вірусних інфекцій (найчастіші збудники – віруси грипу, парагрипу, аденовіруси, риновіруси, корона віруси та ін.), яка характеризується переважним ураженням слизових оболонок дихальних шляхів та кон'юнктиви.

Бронхолітики – речовини і ЛЗ, що викликають розслаблення гладких м'язів бронхів.

Противірусні, антибактеріальні ЛЗ – засоби для етіотропного лікування інфекційно-запальних захворювань респіраторного тракту.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Бронхолітики — фармакологічна група симптоматичних ліків, безпосередньо знімають бронхоспазм, і застосовуються при лікуванні бронхіальної астми та хронічної обструктивної хвороби легень і деяких інших захворюваннях. До цієї групи не відносять

препарати, що впливають на причини бронхоспазму, такі як антигістамінні препарати, кортикостероїдні, протівірусні, протимікробні та інші.

До них відносять препарати, що блокують бронхоспазм різними шляхами:

- Агоністи β_2 -адренорецепторів
- Неспецифічні β -агоністи (бета-агоністи, β -адреноміметики)
- Орципреналін, Ізопреналін
- Специфічні β_2 -агоністи (бета-два-агоністи, β_2 -адреноміметики, агоністи β_2 -адренорецепторів):
 - короткої дії: сальбутамол, фенотерол, тербуталін, гексопреналін, кленбутерол
 - тривалого (пролонгованої) дії: сальметерол, формотерол
 - для прийому всередину: сальтос
- Антагоністи М-холінорецепторів (М-холінолітики, холінолітичні засоби, антихолінергічні засоби) — іпратропію бро-мзс, тіотропію бромід
- Похідні ксантину — міотропні спазмолітики

Бронхолітики випускаються у вигляді інгаляторів, таблеток, сиропів і розчинів для ін'єкцій. Інгалятори (і їх підвид, небулайзери) найбільш популярні.

Бета2-агоністи (БДА)

Вони займають центральне місце серед засобів симптоматичного контролю БА, оскільки мають виражену бронхолітичну активність і при правильному використанні викликають мінімальну кількість побічних ефектів.

З 1970 р. застосовуються селективні бета-два-агоністи (БДА). Першим препаратом з цієї групи виявився сальбутамол, який по праву отримав статус «золотого стандарту» у рядку БДА. За сальбутамолом по-варто було впровадження в клінічну практику інших бета-два-агоністів, в приватності фенотерола (беротек). Істотно розширило можливості терапії БА поява інгаляційних пролонгованих бета-два-агоністів (сальметерол, формотерол). Найбільш ефективним шляхом введення БДА визнаний інгаляційний. Його важливою перевагою є можливість безпосередньої доставки препарату до органу-мішені, в результаті чого швидко настає терапевтичну дію бронхолітика при мінімальних побічних ефектах.

Серед відомих в даний час засобів доставки для БДА:

- найбільш часто (майже 70% випадків) використовують дозуючі аерозольні інгалятори – ДАІ;
- рідше застосовуються дозуючі порошкові інгалятори – ДПІ;
- ще рідше – небулайзери.

Фармакодинаміка

- Стимуляція бета-адренорецепторів призводить до активації аденілатциклази, в результаті чого підвищується вміст внутрішньоклітинного цАМФ. Далі відбувається зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію, що призводить до расслабленню гладких м'язів бронхіального дерева. БДА є універсальними бронхолітиками, оскільки вони усувають бронхоконстрикцію незалежно від її генезу та механізмів.
- БДА чинять бронхопротективну дію, яке проявляється невеликим зменшенням ремоделювання бронхіального дерева при обструктивних захворюваннях легень.
- Крім того, БДА пригнічують вивільнення медіаторів з клітин запалення, обмежують проникність капілярів, запобігають, розвиток набряку слизу-стій бронхів.
- Зменшують холінергічну рефлекторну бронхоконстрикцію.
- Модулюють продукцію слизу і оптимізує мукоциліарний кліренс.
- Тривале курсове застосування сальтоса значно покращує прохідність всього бронхіального дерева. Максимальний бронхолітичний ефект на рівні дрібних бронхів розвивається до кінця другого тижня терапії. Поряд з вираженим бронхолітичним дією тільки сальтос серед усіх БДА справляє достовірний бронхопротективний ефект.
- Часте регулярне застосування інгаляційних БДА може призвести до розвитку толерантності (десенситизацію) до них, яка на відміну від тахіфілаксії, розвивається

поступово, протягом декількох днів або тижнів і пов'язана з переходом рецепторів у неактивний стан.

- Слід пам'ятати про те, що селективність БДА завжди відносна і дозо-залежною. Встановлено, що селективність клінічно значуще зменшується при збільшенні дози препарату або частоти його прийому протягом дня. Це необхідно враховувати при лікуванні загострили БА, особливо при купированні астматичного статусу, коли хворий протягом декількох годин інгалює 5 -10 і більше добових доз препарату.
- Клінічно важливим є питання про наявність у БДА противовоспалительного ефекту. Досі це питання залишається відкритим. Крім того, регулярне застосування БДА здатне маскувати наростаюче загострення, тим самим за-підтримуючи початок або посилення істинної протизапальної терапії, прово-дімою ЦК.
- Встановлено зв'язок між підвищенням ризику смерті хворих на БА і застосуванням високих доз інгаляційних БДА. Вважають, що хворі, які одержують високі дози БДА (понад 1,4 балончика аерозолу в місяць), безумовно, і, перш за все, потребують посилення протизапальної терапії.

БДА короткої дії (БДАк)

Сальбутамол (сальбен, сальгим, сальтос)

В даний час найпопулярніший бронхолітик. Це класичний БДА короткої дії.

Ф. ст. - для сальбутамолу-ДАІ, що містить 200 доз по 100 мкг кожна.

- для сальбена - ДПІ Циклохалер в комплекті з капсулою, що містить 200 доз препарату, по 200 мкг активної субстанції кожна

- сальгим у флаконах, що містять 5 або 10 мл 0,1% розчину сальбутамолу для інгаляцій через небулайзер.

Фармакодинаміка препаратів сальбутамолу

- Сальбутамол є селективним бета-два-агоністом, за рахунок чого має виражену бронхолітичний дію. Короткодействующий препарат купірує і попереджає спазм бронхів, тобто є препаратом вибору для ситуаційного симптоматичного контролю БА.
- Зменшує виділення гістаміну та інших біологічно активних речовин із хмар-них клітин.
- Збільшує збудливість, частоту і силу серцевих скороченні.

Фармакокінетика

Терапевтичний ефект короткодействующого після інгаляції сальбутамолу з ДАІ починається через 1 - 3 хв і триває до 3 - 4 годин. Бронхолітичний ефект сальбена з'являється на 4 - 5 хвилині; максимум досягається до 40 - 60 хвилині, а тривалість дії препарат становить 4 - 5 годин. Відповідь на інгаляцію сальгима через небулайзер спостерігається зазвичай через 10-15 хвилин, а дія протриває 4-6 годин.

Показання до призначення

-Купірування («на вимогу») і профілактика бронхоспазму. Зазвичай бронхолітичну терапію хворих на БА починають з призначення сальбутамолу. Менш ефективен препарат при ХОЛ і ХОЗЛ.

Режим дозування

Препарати сальбутамолу, за винятком сальтоса, використовуються тільки «на вимогу».

Дорослим по 1 - 2 інгаляції сальбутамолу не більше 3-4 разів на добу.

Дітям старше 2 років по 1 інгаляції сальбутамолу від 1 до 3 разів на добу.

Сальбен застосовують по 1 - 2 інгаляційні дози на прийом від 1 до 4 разів на добу.

При використанні сальгима стартова доза = 2,5 мг через кожні 4 - 6 годин в течення перших 2 діб лікування або до стабілізації клінічної картини.

Якщо контроль за БА не досягається при використанні вищезазначених доз препаратів сальбутамолу, то необхідно посилення протизапальної терапії.

Побічні ефекти і явища передозування

Порушення серцевого ритму, зниження артеріального тиску, головний біль, неспокій, тривога, м'язовий тремор.

Фенотерол (беротек, беротек Н)

Ф. ст. - для беротека - фреоновий ДАЇ, що містить 200 доз по 100 мкг кожна.

- для беротека Н - бесфреоновий ДАЇ, що містить 200 доз по 100 мкг кожна. Препарат містить невеликі кількості етанолу і цитратів, які надають йому легкий алкогольний і лимонний присмак.

Фармакодинаміка

- Подібна до такої у сальбутамолу. З терапевтичної ефективності перевершує сальбутамол. Тому при недостатньому ефекті від сальбутамолу хворого переводять на беротек. Проте повернення до сальбутамолу для таких хворих практично виключений.
- Вдало поєднується з ипратропиумом бромідом. Існує комбінований ле-карственный препарат під назвою беродуал.

Результати порівняльних контрольованих досліджень

В результаті проведених досліджень встановлено, що беротек в обох формах - фреоновий і бесфреоновий ДАЇ - чинив на показники ФЗД у хворих на БА практично однакову дію. При цьому беротек Н виявився в 2 рази ефективніше простого беротека.

Показання до призначення

- Купірування та профілактика бронхоспазму, особливо у хворих на БА

Режим дозування

Для купірування нападів бронхоспазму призначають 1 дозу. При необхідності через 5 хв. інгаляцію можна повторити.

Побічні ефекти

В цьому плані беротек активніше сальбутамолу.

З боку ЦНС: дрібний тремор, запаморочення, головний біль, нервозність.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія та інші на рушення серцево-ного ритму, напади стенокардії, підвищення систолічного артеріального тиску.

Можливі також: кашель, нудота, блювота, слабкість, м'язові болі.

БДА пролонгованої дії (БДАп)

Найявні в даний час інгаляційні БДАп (формотерол, сальметерол) надають свою дію протягом 12 годин майже з рівноцінним бронхолитиче-ським ефектом.

Клінічні дослідження свідчать про доцільність більш раннього призначення ИБДАп.

При використанні формотерола частіше 2 разів у тиждень «на вимогу» необхід-мо додавати до лікування ІГК. В даний час рекомендується використовувати ИБ-ДАп тільки у хворих, які одночасно отримують ІГК.

Сальметерол (серевент)

Ф. ст. – ДАЇ, містить 60 або 120 доз по 25 мкг сальметерола в кожній

- ДПП з ротадисками, кожен з яких містить 4 дози по 50 мкг активного віщо-ства.

Фармакодинаміка

- Це високоселективний БДА пролонгованої дії.
- Забезпечує тривалий контроль БА у хворих, які мають щоденні симпто-ми.
- Підвищує якість життя, зокрема покращує якість сну у хворих на БА
- У терапевтичних дозах не впливає на серцево-судинну систему.

Фармакокінетика

Початок дії відмічається через 5-10 хвилин від моменту інгаляції. Онхолитиче-ський ефект триває протягом 12 годин після одноразової інгаляції.

Показання до призначення

- Регулярне тривале лікування хворих з клінічно значущою оборотної брон-хиальною обструкцією.
- Нічна астма.

Спосіб застосування

Дорослим вміст одного ротадиска або 2 інгаляції 2 рази в добу

Дітям у віці 4 років і старше-по 1 - 2 інгаляції 2 рази на добу.

Побічні ефекти

- Рідко тремор, зазвичай минулий і зменшується в процесі лікування
- Симптоми передозування
- Тремор, головний біль, серцебиття, можливі порушення серцевого ритму.

Формотерол (форадил Аэролайзер, оксис Турбухалер)

Ф. ст. - інгалятор Турбухалер містить 60 доз по 4,5 або 9 мкг.

- капсули, кожна з яких містить 12 мкг порошку для інгаляцій, в комплекті з ДПІ «Аэролайзер».

Фармакодинаміка

- Це потужний селективний БДА з вираженим бронхолітичним ефектом
- Швидкий початок бронхолітичного дії (протягом 1-3 хв.) дозволяє ефективно купірувати гостру бронхіальну обструкцію. В цьому відношенні формотерол не уступає салбутамолу.
- Дія препарату триває до 12 год
- Не впливає на ефекти короткодіючих БДА, що дозволяє додатково використовувати їх на фоні базисної терапії формотеролом. Це підтверджено результатами численних клінічних досліджень.
- В порівняльних дослідженнях з салбутамолом достовірних відмінностей за годину-тоті побічних ефектів не виявлено.
- Побічні ефекти формотерола дозозалежні і досягають клінічно значущого рівня лише у дозах, що значно перевищують терапевтичні, що свідчить про високу безпеку препарату.
- При використанні терапевтичних доз препарат не кумулює.
- У хворих на ХОЗЛ за впливом на ОФВ₁ форадил в дозах 12 та 24 мкг 2 рази на добу достовірно перевершує дію ипратропиума броміду.

При цьому, на відміну від холінолітика, формотерол в обох дозах викликає дивастически значуще поліпшення якості життя. Крім того, на тлі лікування фораділом відсоток «неблагополучних днів» достовірно нижче, ніж при використанні ипратропиума броміду. Частота небажаних явищ виявилася порівнянної у всіх дослідюваних групах.

- Особливо слід підкреслити, що формотерол, як і інші ИБДАп, потенціює ефекти ГК. Результати клінічних досліджень показали, що додавання формотерола до базисної терапії БА надає більший ефект у порівнянні з теофіліліні при значно меншому ризику побічних ефектів.

Показання до призначення

- Купірування та профілактика нападів бронхоспазму, в тому числі і при нічній астмі. Фактично формотерол необхідний кожному хворому БА в будь-якій ситуації.

- Формотерол показаний хворим на БА середнього ступеня тяжкості і тяжкої форми в качестве базисної противоастматической терапії в поєднанні з інгаляційними та/або системними ГК.

- При ХОЗЛ формотерол покращує функцію легенів, зменшує частоту і тяжкість загострень.

Режим застосування

Дорослим інгаляційно через Турбухалер по 4,5-9 мкг 1-2 рази на добу

Дорослим інгаляційно через Аэролайзер за 12-24 мкг (вміст 1-2 капсул) 1-2 р/с.

Побічні ефекти

З обережністю слід застосовувати при ІХС, порушення серцевого ритму, тиреотоксикозе, цукровому діабеті.

Хворим на БА після початку лікування формотеролом слід продовжувати протівовоспалительную терапію ГК, без зміни режиму дозування останніх.

Сальтос

Ф. ст. - осмогенные таблетки, кожна з яких містить 7,23 мг активної речовини, хол-ва.

Фармакодинаміка

Пролонгований препарат сальбутамолу використовується, головним чином, для профілактики епізодів бронхоспазму, особливо в нічний час доби.

Об'єднані БДА (БДА + ІГК)

Серетид Мультидиск (сальметерол + флютиказона пропіонат)

Містить два активних компоненти: сальметерола ксинафоат (СК) і флютиказона пропіонат (ФП)

Ф. ст. – ДПП «Мультидиск», всередині якого знаходиться стрічка з фольги з 60 одномірно розміщеними комірками, у кожній з яких міститься одна доза препарату у вигляді порошку для інгаляцій.

Серетид Мультидиск випускається в наступних дозуваннях:

- . 50 мкг СК + 100 мкг ФП в одній дозі; 60 доз.
- 50 мкг СК + 250 мкг ФП в одній дозі, 60 доз. 'f
- 50 мкг СК + 500 мкг ФП в одній дозі; 60 доз.

Фармакодинаміка

- Ефективний контроль БА за допомогою інгалятора.
- Зменшення тяжкості симптомів захворювання з першого дня лікування.
- Можливість контролювати астму більш низькими дозами ІГК.

Високий профіль безпеки.

- Унікальна система доставки з точним лічильником доз.
- Зручна схема дозування: по 1 інгаляції 2 рази в день.
- Підвищення комплаєнса хворих на БА.
- Поліпшення якості життя хворих БА.
- Зниження вартості лікування порівняно з одночасним застосуванням саль-метерола і флютиказона в окремих інгаляторах.

Показання до призначення

- Хворим, які одержують підтримуючу терапію БДАп і ІГК.
- Пацієнтам, у яких на фоні терапії ІГК зберігаються симптоми захворювання.
- Хворим, які регулярно використовують бронхолітики, яким додатково показу-на терапія ІГК.

Режим дозування

Стартову дозу Серетида Мультидиска визначають на підставі дози флютиказо-на пропіонату, що рекомендується для БА даної ступеня тяжкості.

Дорослим і підліткам від 12 років і старші: одна інгаляція (50 мкг сальметерола + 100/250/500 флютиказона) 2 рази на добу.

Дітям від 4 років і старші: одна інгаляція (50 мкг сальметерола + 100 мкг флютиказона) 2 рази на добу.

Побічні ефекти

Аналогічні таким сальметерола і флютиказона.

Симбикорт (формотерол+будесонид)

Це поєднання в одному інгаляторі Турбухалере ІГК будесонида і пролонгований-ного БДА формотерола.

Ф. ст. - ДПП Турбухалер містить 60 доз, у кожній з яких 4,5 мкг формотеро-ла+80 або 160 мкг будесонида.

Фармакодинаміка

- Швидке полегшення симптомів БА, що настає протягом 1 - 3 хв, після інга-ляції.
- Тривалий контроль захворювання.
- Можливість одноразового прийому протягом доби.
- Гнучкість дозування за допомогою одного і того ж інгалятора.
- Підвищення комплаєнса, оскільки хворі відзначають негайне полегшення стану після інгаляції симбикорта, що спонукає їх до систематичного продовженню лікування.
- Турбухалер - ефективна і зручна система доставки лікарських препаратів у БЛС.

Показання до призначення

- Хворим, які одночасно отримують підтримуючу терапію БДАп і ІГК.
- Пацієнтам, у яких на фоні терапії ІГК зберігаються симптоми захворювання.
- Хворим, які регулярно використовують бронхолітики, яким додатково показу-на терапія ІГК.

Клінічна ефективність

Симбикорт пройшов за кордоном ряд клінічних випробувань. Встановлено, що порівняно з ІГК симбикорт значно зменшує симптоми БА, частоту і для тривалість загострень, покращує показники ФЗД. Порівняно з будесонидом, симбикорт дає пацієнтові 2 додаткові місяці в році не тільки без денних, але навіть і без нічних симптомів БА. Лікування симбикортом порівняно з лікуванням будесонидом та формотеролом через окремі інгалятори призводить до більш швидкого збільшення і стабілізації показників пікфлоуметрії.

По швидкості настання і вираженості бронхолитического ефекту симбикорт перевершує комбінацію, яка містить сальметерол 50 мкг + флутиказон 250 мкг.

Резжим дозування

Дорослим, у тому числі ЛПВ, і підліткам від 12 років і старше-по 1-2інгаляції (з рас-подружжя 1 доза = 160/4,5 мкг) 2 рази на день. Після досягнення оптимального контролю симптомів БА можливе зниження дози, аж до мінімально ефективної = 1 інгаляція 1 раз в день.

Побічні ефекти. Аналогічні таким у будесонида і формотерола. Найбільш часті тремор і тахікардія. Ці симптоми зазвичай помірно виражені і зникають через кілька днів лікування. Рідше зустрічаються головний біль, тремор, кандидоз ротової частини глотки, кашель, охриплість голосу.

Биастен (сальбутамол+будесонид)

Ф. ст. - ДПІ Циклохалер, що містить 100 или200 доз препарату, кожна з яких містить 200 мкг сальбутамолу та 100 мкг будесонида.

Це комбінований препарат, що чинить протизапальний та бронхолитический ефекти при лікуванні хворих на БА. Це дозволяє зменшити вираженість симптомів, а також частоту і тяжкість загострень захворювання. Бронхолітичну дію настає швидко, протягом 1 - 3 хв. після інгаляції, і зберігається протягом 5-7 годин після прийому разової дози.

Биастен показаний для проведення базисної терапії БА. Він добре поєднується фак-тично з будь-якими протиастматическими препаратами. Особлива обережність не-потрібна у осіб з порушеннями серцевого ритму та гіпокаліємією.

Використання препарату дозволяє досягти високого компенса, а також знизити вартість базисної терапії у порівнянні з роздільним застосуванням двох інгаляторів.

Препарат рекомендується застосовувати по 1 інгаляції 3 рази на день або по 2 ингаля-ції 2 рази в день. Після досягнення оптимального контролю симптомів БА можли-але зниження дози, аж до прийому 1 1 разу в день

КСАНТИНИ

1. Препарати короткої дії:

- Теофілін (Еуфілін).

2. Препарати пролонгованої дії:

I покоління:

- Теопек.
- Теодур.
- Теотард.
- Систайр.
- Теобіолонг.
- Ретафіл.
- Вентакс.
- Дурофіллін.

II покоління:

- Дилатран.
- Теодур-24.
- Еуфілонг.
- Унифіл.
- Ретафіл-ретард.
- Филоконтин.
- Диффумал-24.
- Тео-24.

В даний час препарати теофіліну короткої дії використовуються для купірування бронхоспазму, в той час як ТФ пролонгованої дії при-змінюються для систематичного лікування БА. В якості монотерапії довгостроково діючі ТФ мають невеликий ефективністю і, очевидно, не підходить для тривалої підтримуючої терапії. У той же час у тих пацієнтів, у кото-рих не вдалося досягти контролю над БА тільки з допомогою ІГК, комбінація по-останніх з пролонгованими теофіллинами здатна поліпшити результати лікування. При цьому слід враховувати, що комбінація ІГК з ТФ пролонгованої дей-ствия менш ефективна, ніж комбінація ІГК з β_2 -АМ, але значно дешевше.

Механізм дії ксантинів до теперішнього часу повністю не розкритий. Показано, що метилксантини неселективно інгібують III і IV ізоформи фосфорна-диестеразы (ФДЕ), що сприяє накопиченню цАМФ в клітинах. ФДЕ III переважає-дає в гладкій мускулатурі бронхів, в той час як IV ізоформа ферменту най-більше значення грає в клітинах запалення (опасисті клітини, еозинофіли, Т-лімфоцити). В результаті відбувається фосфорилювання кінази легких ланцюгів міозину з подальшою бронходилатацією а також пригнічення вивільнення медіаторів запалення.

Крім того, препарати цієї групи здатні неселективно блокувати всі підтипи аденозинових рецепторів. Аденозин, є - ясь ендogenousним пуринових нуклеотидом, розглядається як природний ліганд, специфічно взаємодіє з аденозиновими рецепторами (A_1 A_2A , A_2B , A_3). Активация в бронхах аденозинових рецепторів 1-го типу призводить до підвищення бронхіального тону, в той час як через рецептори 2-го типу реалізується бронхолітичну дію. При БА відбувається зміна щільності аденозинових рецепторів у бронхах з переважанням A_1 -рецепторів і значним зниженням числа A_2 -аденозинових рецепторів. Таким чином, бронхолітичну дію ксантинів зумовлено блокадою A_1 -аденозинових рецепторів та інгібування ФДЕ.

При цьому при лікуванні ксантинами понад 3 тижнів в бронхах збільшується щільність і активність A_2 -аденозинових рецепторів.

Блокада аденозинових рецепторів (особливо типів A_2B і A_3) на поверхні тучних клітин призводить до зниження викиду медіаторів запалення. Визначено-ву роль в механізмі дії ксантинів може грати антагонізм з $TNF-\alpha$, що має велике значення при тяжкому перебігу БА. Ці компоненти механізму дії теофіліну, мабуть, опосередковує його невелике противовоспалювання дію (у низьких дозах).

В даний час вважається, що при систематичному застосуванні теофіліна його здатність попереджати вивільнення медіаторів алергії преоб-ладає над прямим бронхолітичних дією.

ТФ метаболізується в печінці до кофеїну та 3-метилксантину, теж обла-дають фармакологічною активністю. Кінетика цього процесу має нелінійний характер, що не дозволяє точно прогнозувати залежність метаболізму препарату від введеної дози.

Терапевтичний ефект ТФ проявляється у вузькому інтервалі доз (від 10 до 20 мкг/мл), перевищення яких веде до розвитку побічних ефектів. Стабільна сироваткова концентрація ТФ визначається дозою, інтервалом введення і кліренсом препарату. Навіть у одного хворого показники фармакокінетики можуть ко-лебаться залежно від тяжкості стану, тривалості попередньої тірапии метилксантинами та ін., що вимагає проведення фармакокінетичної моніторинга на підставі сироваткової концентрації ТФ

Для лікування БА можуть бути використані препарати ТФ пролонгованої дії, повільно вивільняють теофілін з лікарської форми. В по-останньої теофілін може перебувати або у виді мікрокапсул, або нашаровуватися на носій (розчинна плівка). Початкова доза препаратів ТФ пролонгований-ного дії становить 16 мг/кг на добу або 400 мг/добу (перевага віддається меншій дозі). Терапевтична концентрація ТФ у крові в цьому випадку підтримується на постійному рівні до 12-24 год (залежно від покоління препарату), що дозволяє приймати їх 1 раз (II покоління) або 2 рази (I покоління) на добу. З позицій хронофармакології, продотированые форми ТФ II покоління слід приймати ввечері (в 18-19 ч), так як метаболізм ксантинів вночі значно уповільнений.

При купіруванні нападів БА місце теофіліну остаточно не визначено. Він може вводитися у вигляді 2,4% розчину еуфіліну по 10 мл внутрішньовенно струминно повільно або крапельно. При неможливості вводити еуфілін внутрішньовенно вводять внутрішньом'язово (1 мл 24% розчину). Однак слід враховувати, що додавання теофіліну короткої дії до адекватних доз β_2 -АМ короткого (швидкого) дії може не давати додаткового бронхолитического ефекту, хоча й стимулює акт дихання. Крім того, показано, що за вираженістю бронхолитического ефекту внутрішньовенно вводять еуфілін поступається як β_2 -АМ короткого (швидкого) дії, що вводяться з допомогою небулайзера, так і магнію сульфату (внутрішньовенно 2 г (або 25 мг/кг) за 20 хв).

Побічні ефекти, як правило, проявляються при сироватковій концентрації ТФ більше 20 мкг/мл:

- ☐ - з боку нервової системи - безсоння (зазвичай зникає через 5-6 днів), головний біль, тремор, непритомні стани. Найбільш грізне ускладнення - судом, при виникненні которых летальность может достигать 40% і більше;
- ☐ - з боку ШКТ - нудота, блювання, болі в животі, діарея;
- ☐ - з боку серцево-судинної системи - тахікардія, порушення ритму серця, гіпотензія;
- ☐ - з боку сечовидільної системи - поліурія. Новим підходом у фар-макотерапии бронхообструктивных захворювань стало створення селективних ін-гибиторов ФДЕ IV - циломиласта (арифло) і рофлюмиласта. Їх особливістю є висока селективність щодо деяких типів іммунокомпетентних клітин, що беруть участь у формуванні запалення в респіраторному тракті та гладких м'язів бронхів. Крім цього, препарати сприяють послабленню гладких м'язів бронхів, пригнічує надмірну активацію нервових закінчень в бронхолегеневій тканини, редукуючи явища бронхоспазму.

Застосування ЛЗ, що змінюють стан бронхіального дерева, несе багатофункціональне призначення, у зв'язку з впливом їх на патофізіологічні механізми порушень судинного тону, набрякового синдрому, синдромів порушення ритму серця і провідності та ін. Важливе значення має застосування цих ЛЗ при поєднаній патології з синдромальними порушеннями.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Класифікація бронхолітиків за механізмом дії.
2. Механізм дії та основні фармакологічні ефекти стимуляторів ад-ренорецепторів.
3. Механізм дії та основні фармакологічні ефекти м-холіноблокаторів.
4. Механізм дії та основні фармакологічні ефекти інгібіторів фосфодіестерази (метилксантинів).
5. Алгоритм вибору бронхолітиків.
6. Контроль за ефективністю та безпекою застосування бронхолітиків.
7. Основні патогенетичні механізми СБО, які є об'єктом медикаментозного впливу, що обумовлюють розвиток і перебіг синдрому бронхіальної обструкції.
8. Захворювання і клінічні синдроми, розвиток яких супроводжується порушеннями порушенням бронхіальної прохідності.
9. Основні принципи фармакотерапії ХОЗЛ.

10. Роль глюкокортикоїдів у лікуванні хворих із СБО, правила їх призначення і відміни з урахуванням фармакодинамічних і фармакокінетичних особливостей.
11. Роль інфекції у розвитку захворювань органів дихання.
12. Гострі респіраторні захворювання - визначення, етіологія, патогенез, застосування етіотропних ЛЗ, характеристика основних груп, фармакокінетика, фармакодинаміка, основних представників, небажані ефекти, вибір шляху введення.
13. Гострий бронхіт - визначення, етіологія, патогенез, класифікація, вибір антимікробних ЛЗ в залежності від форми, тяжкості перебігу та стадії хвороби.
14. Пневмонії. Визначення, критерії діагностики, клінічна класифікація та лікування залежно від виду пневмонії
15. Фармакотерапія ускладнень пневмоній.
16. Особливості застосування антибіотиків при захворюваннях дихальних шляхів.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
3. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
4. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
5. Протоколи провізора (фармацевта) / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, О.М.Ліщишиної. – Харків: Золоті сторінки, 2013. – 192 с.
6. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 25-те вид., змін. та доповн. – Київ: Центр ДЗК, 2018. – 792 с.

ЛЕКЦІЯ 3. ТЕМА

«Принципи клініко-фармацевтичного підходу до вибору ЛЗ для лікування артеріальної гіпертензії (ессенціальна і симптоматична)»

Актуальність теми: Артеріальна гіпертензія, або підвищений кров'яний тиск, є серйозною проблемою громадського здоров'я через свою високу поширеність та здатність спричиняти серйозні ускладнення, такі як інфаркт, інсульт та ниркова недостатність. Вона часто розвивається безсимптомно, що робить її "тихим вбивцею", і потребує регулярного контролю та лікування для запобігання серйозним наслідкам.

Ось основні аспекти актуальності артеріальної гіпертензії:

- **Поширеність:** Артеріальна гіпертензія є однією з найпоширеніших хронічних хвороб у світі. За даними ВООЗ, понад 1,28 мільярда дорослих людей у віці 30-79 років мають підвищений артеріальний тиск.
- **Безсимптомність:** Багато людей з гіпертонією не знають про свій стан, оскільки захворювання може розвиватися без явних симптомів, що ускладнює його вчасну діагностику.
- **Ризик ускладнень:** Неконтрольована гіпертензія може призвести до серйозних ускладнень, включаючи інфаркт міокарда, інсульт, серцеву недостатність, ниркову недостатність, погіршення зору та інші проблеми.
- **Причина передчасної смерті:**
Артеріальна гіпертензія є провідною причиною запобіжної смерті у всьому світі, що підкреслює важливість її виявлення та лікування.
- **Вплив на якість життя:** Гіпертонія може значно погіршити якість життя через фізичні та психологічні наслідки, а також обмеження у повсякденній активності.
- **Необхідність профілактики та лікування:** Раннє виявлення, регулярний моніторинг та адекватне лікування артеріальної гіпертензії є ключовими для запобігання ускладнень та збереження здоров'я.
- **Вплив на когнітивні функції:** Артеріальна гіпертензія також пов'язана з підвищеним ризиком когнітивних порушень та деменції.

Мета: Ознайомити ЗВО з визначенням, класифікацією артеріальної гіпертензії, етіологічними та патофізіологічними чинниками певних видів первинної та вторинної гіпертензії, принципами класифікації лікарських засобів для нормалізації підвищеного артеріального тиску, принципами вибору моно- та комбінованої фармакотерапії артеріальної гіпертензії, методами контролю ефективності та безпеки запропонованої терапії.

Основні поняття (перелік питань):

Артеріальна гіпертензія – клінічний стан, який характеризується підвищенням систолічного артеріального тиску більше 140 мм рт.ст. та/або діастолічного артеріального тиску більше 90 мм рт.ст.

Первинна артеріальна гіпертензія – захворювання, яке характеризується стійким підвищенням артеріального тиску за відсутності явної причини його збільшення.

Вторинна артеріальна гіпертензія – гіпертензія, етіологія якої може бути встановлена.

Артеріальний тиск систолічний – показує тиск в артеріях в момент, коли серце стискається і виштовхує кров в артерії, воно залежить від сили скорочення серця.

Артеріальний тиск діастолічний – показує тиск в артеріях в момент розслаблення серцевого м'яза і відображає опір периферичних судин.

Антигіпертензивні ЛЗ – препарати, які знижують системний артеріальний тиск та застосовуються для постійної терапії хронічної артеріальної гіпертензії (інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, альфа-адреноблокатори, тiazидні діуретики, антагоністи кальцію, антагоністи рецепторів ангіотензину 2).

Гіпотензивні ЛЗ – препарати, які знижують системний артеріальний тиск та застосовуються для швидкого зниження тиску при гострих гіпертензивних станах (петльові діуретики, нітрати, міотропні спазмолітики, солі магнію, нейролептики, гангліоблокатори та ін.).

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Фармакотерапія артеріальної гіпертензії включає кілька класів препаратів, які призначаються для зниження артеріального тиску та запобігання ускладнень. Основними групами ліків є інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, діуретики, блокатори кальцієвих каналів та бета-блокатори. Вибір конкретного препарату залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, супутніх захворювань та ступеня підвищення артеріального тиску.

Основні класи препаратів для лікування артеріальної гіпертензії:

- **Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ):** Еналаприл, лізиноприл, раміприл. Вони розширюють судини та знижують артеріальний тиск, запобігаючи утворенню ангіотензину II.
 - **Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА):** Валсартан, лозартан, ірбесартан. Дія подібна до іАПФ, але вони блокують рецептори ангіотензину II, а не перешкоджають його утворенню.
 - **Діуретики (сечогінні):** Гідрохлоротіазид, індапамід. Знижують об'єм циркулюючої крові, що призводить до зниження артеріального тиску.
 - **Блокатори кальцієвих каналів (БКК):** Амлодипін, верапаміл, дилтіазем. Розслаблюють гладкі м'язи судин, що призводить до їх розширення та зниження тиску.
 - **Бета-блокатори:** Метопролол, бісопролол, атенолол. Знижують частоту серцевих скорочень та силу скорочень серця, що призводить до зниження артеріального тиску.
- Особливості лікування артеріальної гіпертензії:
- **Ступенева терапія:**

Зазвичай лікування починають з одного препарату, а при недостатньому ефекті додають інші.

- **Фіксовані комбінації:**

Можуть бути ефективними для спрощення прийому ліків та покращення контролю артеріального тиску.

- **Інтеграція з модифікацією способу життя:**

Рекомендовано поєднувати фармакотерапію зі здоровим харчуванням, фізичною активністю, обмеженням алкоголю та куріння.

- **Індивідуальний підхід:**

Вибір препаратів та їх дозування визначаються лікарем з урахуванням особливостей пацієнта та наявності супутніх захворювань.

Першою метою лікування є зниження АТ до $<140/90$ мм рт.ст. у всіх пацієнтів, за гарного перебігу лікування, значення артеріального тиску (АТ) мають бути націлені на $130/80$ мм рт.ст. або нижче для більшості пацієнтів. Для більшості пацієнтів молодших 65 років, які отримують препарати, що знижують АТ рекомендоване зниження систолічного тиску до $120-129$ мм рт.ст. У пацієнтів молодших 65 років, які приймають антигіпертензивні засоби:

- Рекомендується, зниження систолічного тиску до $120-129$ мм рт.ст.
- Рекомендується ретельний моніторинг побічних ефектів

Діастолічний тиск <80 мм рт.ст. повинен бути метою для всіх пацієнтів з гіпертонічною хворобою незалежно від рівня ризику та супутніх захворювань

Існує два основних напрямки терапії направленої на зниження артеріального тиску, що мають доведену ефективність — це зміна способу життя та медикаментозне лікування.

Зміна способу життя без сумніву може допомогти понизити АТ і зменшити ризик виникнення серцево-судинних захворювань, проте більшість хворих з гіпертензією (гіпертонією) також потребують медикаментозного лікування. На сьогодні, хворим з 2 або 3 ступенем гіпертензії рекомендована медикаментозна антигіпертензивна терапія разом зі зміною способу життя. Пацієнти з 1 ступенем гіпертензії та високим ризиком виникнення серцево-судинних захворювань або за наявності опосередкованих гіпертензією пошкоджень органів (ОГПО) також повинні приймати препарати для зниження АТ.

Рекомендовані зміни способу життя, які знижують артеріальний тиск - це обмеження споживання солі, помірне споживання алкоголю, збільшення кількості овочів та фруктів в раціоні, зниження ваги та підтримання ідеальної ваги тіла, а також регулярна фізична активність. Крім того, паління має гострий, тривалий пресорний ефект (підвищує тиск), що може викликати підвищення денного амбулаторного АТ, проте відмова від паління та інші зміни способу життя важливі не лише для лікування гіпертонії, але й для запобігання іншим серцево-судинним захворюванням та раку.

Але варто пам'ятати, що різка зміна способу життя, зокрема системи харчування, потребує зваженого і відповідального підходу. Правильно розроблений план харчування не викличе стрес для організму, та зведе до мінімуму можливий негативний вплив на стан здоров'я, тому, радимо сприймати дієту як частину лікування та звертатись за допомогою до професійного лікаря-дієтолога.

Обмеження кількості натрію в раціоні

Є факти, що підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між споживанням натрію хлориду (повареної солі) та рівнем артеріального тиску, а надмірне споживання натрію (більше 5 г/день, наприклад, одна маленька ложка солі в день) має пресорний ефект та пов'язане з ростом захворюваності на гіпертензію та збільшенням САТ (сistolічного артеріального тиску). Зниження АТ у результаті обмеження споживання натрію більш виражений у темношкірих людей, пацієнтів старшого віку та у хворих на діабет, метаболічний синдром, хронічну хворобу нирок.

Помірне споживання алкоголю

Існує загальновідомий лінійний зв'язок між споживанням алкоголю та рівнем артеріального тиску, поширеністю гіпертензії та ризиком виникнення хронічної хвороби нирок. Надмірне споживання алкоголю має сильний пресорний ефект. Чоловікам з гіпертензією, які вживають алкоголь, рекомендується обмежити споживання до 14 одиниць на тиждень, а невагітним жінкам - до 8 одиниць на тиждень (1 одиниця дорівнює 125 мл вина або 250 мл пива чи 40 мл міцних алкогольних напоїв). При цьому протягом тижня повинні бути дні, коли алкоголь не вживається.

Інші зміни в раціоні

Хворим на гіпертонію слід дотримуватися здорової збалансованої дієти, що містить овочі, бобові, свіжі фрукти, нежирні молочні продукти, цільні зерна, рибу і ненасичені жирні кислоти (особливо оливкова олія) та обмежити споживання червоного м'яса і насичених жирних кислот. Середземноморська дієта включає в себе багато з цих поживних речовин і продуктів харчування, при помірному вживанні алкоголю (в основному вино з їжею). Таким чином, дотримання здорової і збалансованої дієти може сприяти зниженню АТ, а також знизити ризик виникнення серцево-судинних захворювань.

Зниження ваги

Надмірне збільшення маси тіла пов'язане з гіпертензією, а зниження ваги до ідеальної маси тіла знижує АТ. На сьогоднішній хворим на гіпертонію та для профілактики її виникнення рекомендовано підтримувати [Індекс маси тіла](#) 20-25 кг/м² (у віці до 60 років, у старших — дещо вище) і окружності талії менше 94 см для чоловіків і менше 80 см для жінок.

Регулярна фізична активність

Епідеміологічні дослідження показують, що регулярна аеробна фізична активність може бути корисною як для профілактики і лікування гіпертензії, так і для зниження ризику виникнення серцево-судинних захворювань і смертності. Тренування на витривалість (але не інші види тренувань) більше знижує АТ.

Для профілактики розвитку гіпертонії дорослим рекомендується поступове збільшення аеробної фізичної активності до 300 хв. на тиждень або тренувань помірної інтенсивності до 150 хв. Також можлива еквівалентна комбінація цих видів фізичної активності.

Відмова від паління

Відмова від куріння, ймовірно, є найбільш ефективною зміною способу життя для профілактики не тільки артеріальної гіпертензії, але й інших серцево-судинних захворювань, включаючи інсульт, інфаркт міокарда і захворювань периферійних кровоносних судин.

Більшість пацієнтів з гіпертонією потребують медикаментозної терапії разом зі змінами способу життя для досягнення оптимального контролю АТ. Лікування артеріальної гіпертензії тривале (часто впродовж всього життя).

Сьогодні для лікування гіпертензії рекомендовано п'ять основних класів ЛЗ:

- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ)

- блокатори рецепторів ангіотензину (БРА)
- бета-блокатори
- блокатори кальцієвих каналів (БКК)
- діуретики (сечогінні)

Рекомендації щодо застосування цих груп препаратів засновані на: (i) доведених здатності знижувати артеріальний тиск; (ii) докази з плацебо-контрольованих досліджень, що вони зменшують кількість випадків серцево-судинних захворювань; і (iii) докази того, що користь їх застосування переважає ризики пов'язані з ним. Як правило, початкова терапія гіпертонії включає застосування 1-2 препаратів (комбіноване лікування) з наведених вище класів. Інші класи лікарських засобів, які застосовуються для зниження артеріального тиску менш вивчені, в меншій мірі знижують тиск або пов'язані з більш високим ризиком побічних ефектів (наприклад, альфа-блокатори, препарати з центральною дією, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів). Однак, ці препарати також використовуються для лікування артеріальної гіпертензії в особливих клінічних ситуація або у випадку резистентної артеріальної гіпертензії.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Перерахуйте клініко-фармакологічні принципи вибору та підбору ЛЗ при артеріальній гіпертензії.
2. Які принципи покладені в основу класифікації антигіпертензивних ЛЗ?
3. Обґрунтуйте призначення діазепаму при гіпертензивному кризі і вкажіть критерії оцінки ефективності та безпеки його застосування.
4. Які зміни гемодинаміки відбуваються в організмі на тлі дії пропранололу? Назвіть ЛЗ, одночасне застосування з якими недоцільно, і поясніть, чому?
5. Перерахуйте ЛЗ та основні механізми, що викликають вазодилатацію.
6. Які зміни гемодинаміки відбуваються в організмі на тлі дії блокаторів повільних кальцієвих каналів? Показання та протипоказання до їх призначення.
7. Поясніть механізм гіпотензивної дії ЛЗ, що впливають на гуморальні ланки регуляції артеріального тиску. Сформулюйте показання і проти-показання до їх призначення.
8. Назвіть основні небажані ефекти клофеліну та механізми їх виникнення, які необхідно враховувати в ургентній та плановій терапії артеріальної гіпертензії.
9. Поясніть, чому при гіпертензивному кризі, викликаному феохромоцитомою, хворому необхідно ввести в першу чергу фентоламін, потім бета-адреноблокатори?
10. Назвіть і поясніть механізми зміни гемодинаміки в організмі після введення пентаміна та інших гангліоблокаторів.
11. Які небажані ефекти притаманні гангліоблокаторам?

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.

5. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 25-те вид., змін. та доповн. – Київ: Центр ДЗК, 2018. – 792 с.

ЛЕКЦІЯ 4. ТЕМА

«Принципи клініко-фармацевтичного підходу до вибору ЛЗ для лікування ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, серцевої недостатності»

Актуальність теми: Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної медицини через свою широку поширеність та високу смертність. Вона є основною причиною смерті у багатьох країнах, зокрема в Україні, де становить значну частку серед причин смерті, а також серед причин інвалідності.

Актуальність ІХС обумовлена декількома факторами:

- **Широка поширеність:** ІХС є одним з найпоширеніших захворювань у світі, особливо серед дорослого населення.
- **Висока смертність:** ІХС є основною причиною смерті в багатьох країнах, включаючи Україну, де щорічно гинуть десятки тисяч людей від наслідків цього захворювання.
- **Інвалідизація:** ІХС може призводити до інфаркту міокарда, серцевої недостатності та інших ускладнень, що призводять до інвалідизації пацієнтів.
- **Економічний тягар:** Лікування та реабілітація пацієнтів з ІХС вимагають значних фінансових витрат, що створює значний економічний тягар для системи охорони здоров'я.
- **Потреба у профілактиці та ранній діагностиці:** Зважаючи на високу поширеність та наслідки ІХС, важливим є проведення профілактичних заходів та вчасна діагностика захворювання, що дозволить покращити прогноз та якість життя пацієнтів.

Таким чином, ІХС є актуальною проблемою через свою поширеність, смертність, інвалідизацію та економічний вплив на суспільство. Необхідно продовжувати роботу над покращенням профілактики, діагностики та лікування цього захворювання.

Мета: Ознайомити ЗВО з визначенням, класифікацією ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, етіологічними та патофізіологічними чинниками ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, атеросклерозу, принципами класифікації лікарських засобів для нормалізації коронарного кровообігу, порушень ліпідного обміну, стану серцевої діяльності, принципами вибору моно- та комбінованої фармакотерапії, методами контролю ефективності та безпеки запропонованої терапії, призначенням засобів для лікування гострого нападу стенокардії, гострого інфаркту міокарда, гострої серцевої недостатності.

Основні поняття (перелік питань):

Гіпоксія – стан, який виникає при зниженому вмісті кисню у тканинах

Гіполіпідемічні засоби – препарати, які знижують рівень ліпідів в крові, головним чином холестерину та/або тригліцеридів.

Ішемія – зменшення кровопостачання ділянки тіла, органа (серця) або тканини внаслідок зменшення або ослаблення припливу артеріальної крові.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – гостре або хронічне ураження серця, викликане зменшенням або припиненням доставки кисню і крові до міокарда у зв'язку з атеросклеротичним процесом у коронарних судинах, що призводить до невідповідності між коронарним кровообігом та потребою міокарда в кисні.

Стенокардія - стан, симптомами якого є напади раптового болю (ангінозний біль) у грудях внаслідок гострої недостатності кровопостачання міокарду — клінічна форма ішемічної хвороби серця.

Гострий коронарний синдром – стан, який виникає внаслідок порушення коронарного кровообігу за нестабільності атеросклеротичної бляшки з локальним тромбоутворенням і змінами судинної реактивності та відповідними клінічними симптомами та змінами ЕКГ (нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда).

Інфаркт міокарда – форма ІХС, що перебігає з розвитком ішемічного некрозу ділянки міокарда, зумовленого абсолютною або відносною недостатністю його кровопостачання.

Антиангінальні ЛЗ – препарати, які збільшують приплив крові до серця або знижують потребу в кисні та застосовуються для лікування ІХС (нітрати, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, сидноніміни).

Кардіотонічні ЛЗ – препарати, які мають позитивну ізотропну дію на міокард (глікозидні – серцеві глікозиди, неглікозидні – дофаміноміметики).

Антитромботичні препарати – це препарати, що впливають на систему згортання. Вони діляться на три групи: антикоагулянти прямої та непрямой дії, фібринолітики та антиагреганти.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Фармакотерапія ішемічної хвороби серця та атеросклерозу включає в себе широкий спектр лікарських засобів, спрямованих на зниження ризику ускладнень та покращення прогнозу. Основні групи препаратів: антиагреганти, статини, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ та нітрати.

Основні групи препаратів та їх вплив:

- **Антиагреганти:** Запобігають утворенню тромбів, розріджуючи кров та знижуючи ризик тромбозу. Приклади: ацетилсаліцилова кислота (наприклад, аспірин), клопідогрель.
- **Статини:** Знижують рівень "поганого" холестерину (LDL) в крові, що сприяє зменшенню атеросклеротичних бляшок. Приклади: симвастатин, аторвастатин.
- **Бета-блокатори:** Зменшують потребу міокарда в кисні, сповільнюють серцевий ритм та знижують артеріальний тиск. Приклади: бісопролол, метопролол.
- **Блокатори кальцієвих каналів:** Розширюють кровоносні судини, покращуючи кровопостачання серця та знижуючи тиск. Приклади: амлодипін, верапаміл.
- **Інгібітори АПФ:** Знижують артеріальний тиск, захищають серце та судини, сповільнюють прогресування атеросклерозу. Приклади: еналаприл, лізиноприл.
- **Нітрати:** Знімають біль у грудях (стенокардію), розширюють судини та покращують кровотік. Приклади: нітрогліцерин, ізосорбід динітрат.

Додаткові препарати:

- **Антикоагулянти:** Широко використовуються для профілактики та лікування тромбозів, особливо при фібриляції передсердь та після інфаркту міокарда. Приклади: варфарин, ривароксабан, дабігатран.

- **Діуретики:** Застосовуються для зниження артеріального тиску та зменшення набряків, особливо при серцевій недостатності. Приклади: фуросемід, гідрохлоротіазид.
- **Метаболічні препарати:** Наприклад, L-карнітин, можуть покращувати енергетичний обмін у серцевому м'язі.

Важливо пам'ятати:

- Лікування ІХС та атеросклерозу завжди має бути комплексним і включати корекцію способу життя (відмова від куріння, здорове харчування, фізична активність, контроль ваги).
- Підбір препаратів та їх дозування повинен здійснювати лікар, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта та стадію захворювання.
- Регулярне спостереження у кардіолога та виконання всіх призначень лікаря є ключовим для досягнення найкращих результатів лікування.

Ішемічна хвороба серця – ураження серцевого м'язу, яке виникає внаслідок порушення рівноваги між доставкою і метаболічною потребою серцевого м'язу в кисні внаслідок атеросклерозу, спазму, тромбозу коронарних судин (судин, що постачають кров до серця).

Основною причиною звуження просвіту в судинах, що призводить до ІХС, є атеросклероз. Звуження просвіту в судинах зазвичай трапляється через те, що в них потрапляє холестерин. Він формує атеросклеротичні бляшки, які "прилипають" до стінок судин, будучи механічною перешкодою нормальному кровотоку. Бляшки з часом стають нестабільними - на них виникають розриви і тріщини. Організм, в цьому випадку, запускає захисний механізм, активуючи тромбоцити, які утворюють на поверхні бляшки тромби. Факторами ризику розвитку ІХС є чоловіча стать, вік (ризик захворювання на ІХС збільшується у віці після 40 років), спадкова схильність (наявність у членів родини ІХС, гіпертонічної хвороби), підвищення рівня холестерину, тригліцеридів, сечової кислоти в крові, підвищення артеріального тиску, надмірна маса тіла, паління, гіподинамія, психоемоційне навантаження, цукровий діабет, метеозалежність.

Найбільш частий прояв ІХС - стенокардія. Стенокардія - це гострий напад болю за грудниною тривалістю 5-10 хв. з іррадіацією в ліву руку, ліву половину грудної клітки, нижню щелепу, епігастральну ділянку. Біль тиснучого або пекучого характеру, нерідко супроводжується страхом смерті, як правило, виникає під впливом фізичного або психоемоційного напруження. Частіше хворіють чоловіки після 40-45 років. Перебіг ІХС може ускладнюватись розвитком інфаркту міокарда, серцевої недостатності, порушенням ритму і провідності (блокадами) та ін.

Якщо у пацієнта виявлена ІХС, то необхідно якнайшвидше приступити до її лікування. В залежності від проявів ІХС, ступеню ураження судин і локалізації патологічних змін лікар вибирає найбільш оптимальний метод лікування. Принципи лікування ІХС ділять на дві основні групи: терапевтичні (за допомогою лікарських засобів) та хірургічні методи корекції стану судин. Лікування проводять з метою усунення симптомів та покращення якості життя пацієнта і для попередження виникнення ускладнень. Лікування включає: навчання пацієнта, модифікацію способу життя, медикаментозну терапію.

Застосовують наступні лікарські засоби:

- бета-адреноблокатори (бісопролол, небіволлол, метопролол та ін.)
- препарати нітрогліцерину короткої дії у вигляді таблеток під язик та спреїв для усунення нападу стенокардії;

- використовують нітрати з ефектом пролонгованої дії або ізосорбїду динітрат (нітросорбїд, кардікет та ін.), препарати що містять молсидомін (сиднофарм, адвокард та ін.), триметазидин, ранолазин, івабрадин;
- блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, діакордин, ніфедипін та ін.);
- статини (аторвастатин, розувастатин та ін.);
- антиаритмічні засоби при виникненні порушень ритму серця;
- для профілактики тромбозів- ацетилсаліцилова кислота в малих дозах(аспірин-кардіо, кардіомагніл та ін.) або клопїдогрель (плавикс, агрель та ін.).

Прийом цих лікарських засобів сприяє покращенню кровопостачання серцевого м'яза і якості життя пацієнта, його якнайшвидшому поверненню до повсякденного життя. Якщо ураження судин досягає критичних стадій, застосовують більш кардинальні методи лікування. Зокрема, до них відносяться: трансміокардіальна лазерна реваскуляризація міокарда; черезшкірні коронарні інтервенційні втручання (стентування артерій, шунтування коронарних судин, балонна ангіопластика).

Питання для самоконтролю до теми:

1. Назвіть клініко-фармакологічні критерії вибору гіполіпідемічних засобів.
2. Які принципи закладені в основу класифікації гіполіпідемічних засобів?
3. Секвестранти жовчних кислот, механізм їх дії та небажані ефекти (холестирамін, коlestипол).
4. Принципи лікування гіперліпідемій ніацином.
5. Статини – механізм дії та застосування.
6. Порівняльна характеристика фібраторів.
7. Перерахуйте клініко-фармакологічні принципи вибору та підбору ЛЗ при коронарній недостатності.
4. Які принципи покладені в основу класифікації антиангінальних ЛЗ?
5. Поясніть антиангінальний ефект нітратів, підходи до вибору разової дози та частоти прийому препарату.
6. Назвіть небажані ефекти нітратів та лікувальні заходи при їх виникненні.
7. Поясніть антиангінальний ефект бета-адреноблокаторів, підходи до вибору разової дози та частоти прийому препарату.
8. Поясніть антиангінальний ефект блокаторів повільних кальцієвих каналів, підходи до вибору разової дози та частоти прийому препарату.
9. Поясніть антитромботичний ефект антикоагулянтів, підходи до вибору разової дози та частоти прийому препарату.
10. Поясніть антитромботичний ефект антиагрегантів, підходи до вибору разової дози та частоти прийому препарату.
11. Поясніть антитромботичний ефект антиагрегантів, підходи до вибору разової дози та частоти прийому препарату.
12. Принципи лікування нападу стенокардії, гострого інфаркту міокарда, гострої серцевої недостатності.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.

4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 25-те вид., змін. та доповн. – Київ: Центр ДЗК, 2018. – 792 с.

ЛЕКЦІЯ 5. ТЕМА

«Принципи клініко-фармацевтичного підходу до вибору ЛЗ в ревматологічній практиці. Біль: патофізіологічні аспекти фармакотерапії»

Актуальність теми: Захворювання суглобів є актуальною проблемою сучасного суспільства, оскільки вони значно впливають на якість життя, призводячи до болю, обмеження рухливості та втрати працездатності. Частота цих захворювань зростає, особливо серед осіб похилого віку, але також і серед молоді, що пов'язано з певними факторами способу життя.

Ось кілька ключових аспектів актуальності захворювань суглобів:

- **Поширеність:** Захворювання суглобів, такі як артрит, артроз, остеохондроз, є одними з найпоширеніших хвороб у світі.
- **Вплив на якість життя:** Біль, скутість, обмеження рухливості, які супроводжують ці захворювання, значно погіршують повсякденну діяльність та загальний стан здоров'я.
- **Втрата працездатності та інвалідності:** В деяких випадках, захворювання суглобів можуть призводити до втрати працездатності та інвалідності, що створює соціальні та економічні наслідки.
- **Зростання захворюваності у молоді:** Все частіше захворювання суглобів зустрічаються у молодому віці, що може бути пов'язано з певними факторами способу життя, такими як сидяча робота, недостатня фізична активність, надмірна вага, неправильне харчування.
- **Необхідність ранньої діагностики та лікування:** Вчасна діагностика та лікування захворювань суглобів допомагають запобігти прогресуванню хвороби та зберегти функцію суглобів на якомога довший термін.

- **Розвиток нових методів лікування:** У зв'язку з актуальністю захворювань суглобів, активно розвиваються нові методи лікування, включаючи кінезитерапію, медикаментозну терапію, хірургічні втручання та інші.

З огляду на вищезазначене, захворювання суглобів є серйозною проблемою, яка потребує уваги з боку суспільства, системи охорони здоров'я та кожного окремого індивіда. Профілактика, рання діагностика та ефективне лікування є ключовими факторами у боротьбі з цими захворюваннями.

Мета: Ознайомити ЗВО з патофізіологічними аспектами запального процесу, стадіями, симптомами запального процесу, біохімічними змінами, які відбуваються при запальних захворюваннях суглобів та сполучної тканини, з основним підходами до лікування специфічних та неспецифічних запальних захворювань; ознайомити студентів з поняттям болю, видами та класифікацією больового синдрому; ознайомити з клініко-фармакологічною характеристикою протизапальних та знеболюючих ЛЗ.

Основні поняття (перелік питань):

Запалення - типовий патологічний процес, складна захисна реакція організму на дію шкідливих агентів, що виробилась протягом тривалої еволюції та є комплексом тканинно-судинних змін. Це один з процесів, що лежить в основі багатьох захворювань, різних за своєю природою. Біологічне значення запалення полягає в перешкодженні розповсюдженню в організмі хвороботворних агентів, інколи запальний процес сприяє їхньому знищенню. Це місцева пристосувальна реакція організму у відповідь на ушкодження. Ця циклічна реакція завершується усуненням хвороботворної причини, регенерацією тканин та відновленням функції органа. Це комплексна місцева судинно-мезенхімальна реакція на пошкодження тканин, спричинена дією різного роду агентів. Ця реакція спрямована на знищення агента, що спричинив пошкодження, та на відновлення пошкодженої тканини.

Біль - своєрідне відчуття, що виникає внаслідок сильних подразнень нервової системи. Є симптомом багатьох хвороб. Больові подразнення сприймаються периферійними нервовими рецепторами і передаються по нервових провідниках до головного мозку. Біль являє собою захисну реакцію організму, що виникла в процесі. Іноді біль є першою ознакою хвороби або сигналом небезпеки, що загрожує організмові від довкілля. В цьому плані біль відіграє позитивну роль. Але при надмірній інтенсивності і тривалості біль перетворюється на хворобливе явище. Це зумовлюється тим, що тривалі сильні подразнення периферійних рецепторів, які сприймають біль, супроводжуються невинним надходженням больових імпульсів до відповідних центрів головного мозку. Внаслідок цього настає розлад їхньої діяльності, що позначається на роботі багатьох систем організму.

Простагландини – біологічно активні речовини, які належать до ненасичених жирних кислот; виробляються у багатьох органах, беруть участь в обмінних процесах, реалізують виникнення проявів запалення та дію протизапальних ЛЗ.

Протизапальні ЛЗ – препарати, які застосовуються для лікування запального процесу (нестероїдні, стероїдні, базисні ЛЗ).

Аналгезія – ослаблення больової чутливості внаслідок фармакологічного або іншого впливу, який, як правило, не призводить до пригнічення інших видів чутливості.

Аналгетичні ЛЗ – препарати, які послаблюють або усувають біль; виділяють наркотичні (морфін, фентаніл, промедол, омнопон) та ненаркотичні препарати (кетанов, анальгін, дексалгін).

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Фармакотерапія захворювань суглобів і сполучної тканини охоплює широкий спектр препаратів, спрямованих на зменшення болю, запалення та сповільнення прогресування захворювання. Основними групами лікарських засобів є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикоїди, модифікуючі препарати (хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати, або DMARDs) та біологічні агенти.

Основні групи препаратів:

- **Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП):** Найбільш поширена група препаратів для полегшення болю та зменшення запалення. До них належать, наприклад, ібупрофен, диклофенак, напроксен.
- **Глюкокортикоїди:** Потужні протизапальні препарати, які можуть застосовуватись як перорально, так і місцево (внутрішньосуглобово). Вони можуть мати серйозні побічні ефекти при тривалому застосуванні.
- **Хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати (DMARDs):** Ці препарати впливають на імунну систему та допомагають сповільнити прогресування захворювання, особливо при аутоімунних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит. До них належать, наприклад, метотрексат, сульфасалазин, лефлуномід.
- **Біологічні агенти:** Блокують певні ланки імунної відповіді, що призводить до зменшення запалення. Застосовуються при ревматоїдному артриті та інших аутоімунних захворюваннях. До них належать, наприклад, інгібітори фактора некрозу пухлини (TNF).

Додаткові препарати:

- **Знеболюючі (аналгетики):** Для полегшення болю, особливо при гострому больовому синдромі.
- **Препарати для захисту хряща (хондропротектори):** Рекомендовані при остеоартриті для підтримки хрящової тканини, хоча їхня ефективність все ще є предметом досліджень.
- **Місцеві препарати:** Креми та мазі з НПЗП або капсаїцином для місцевого застосування для зменшення болю та запалення в суглобах.

Важливо пам'ятати:

- Лікування захворювань суглобів і сполучної тканини має бути комплексним та індивідуальним, враховуючи тип захворювання, стадію, наявність супутніх захворювань та загальний стан пацієнта.
- Самолікування може бути небезпечним. Зверніться до лікаря для отримання консультації та призначення відповідного лікування.
- Регулярне виконання вправ, рекомендованих лікарем, а також здоровий спосіб життя, правильне харчування та підтримка здорової ваги є важливими компонентами лікування та профілактики.

Захворювання, які потребують фармакотерапії:

- **Ревматоїдний артрит:** Хронічне аутоімунне захворювання, що вражає суглоби та інші органи.
- **Остеоартрит:** Дегенеративне захворювання суглобів, що характеризується руйнуванням хряща.
- **Системні захворювання сполучної тканини:** Група захворювань, що включають вовчак, склеродермію, дерматоміозит та інші.
- **Подагра:** Викликана надмірним накопиченням сечової кислоти в суглобах.
- **Анкілозуючий спондиліт:** Захворювання, що вражає хребет та суглоби.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Викладіть класифікацію НПЛЗ за хімічною структурою.
2. Охарактеризуйте класифікацію сучасних НПЛЗ з урахуванням фармакодинамічного ефекту, ступеня його виразності.
3. Перерахуйте фармакодинамічні ефекти НПЛЗ і поясніть їх клінічне значення.
4. Викладіть процес утворення і функціонального призначення простагландинів.
5. Викладіть механізм протизапальної дії НПЛЗ.
6. Поясніть механізм антипіретичної дії НПЛЗ.
7. Дайте характеристику механізму аналгетичного ефекту НПЛЗ і порівняйте його з механізмом дії наркотичних аналгетиків.
8. Поясніть механізм подразнюючої дії НПЛЗ на слизові оболонки шлунка і кишечника. Вкажіть лікарські препарати, що запобігають негативному впливу.
9. Поясніть антитромбоагрегаційний механізм НПЛЗ та його клінічне значення.
10. Який механізм дії є загальним і об'єднує моваліс, месулід, целебрекс? При якій супутній патології їх застосування переважно?
11. Розташуйте НПЛЗ за силою протизапальної дії.
12. Викладіть критерії оцінки ефективності застосування НПЛЗ у хворих ревматоїдним артритом.
13. Перерахуйте методи і критерії визначення безпеки лікування НПЛЗ.
14. Сучасна класифікація ГКС.
15. Основні принципи гормональної протизапальної терапії.
16. Поясніть механізми протизапальної дії ГКС.
17. Поясніть механізми впливу ГКС на вуглеводний обмін і вкажіть, які у зв'язку з цим можуть бути показання та протипоказання.
18. Поясніть механізми порушень водно-електролітного обміну, що виникають на тлі застосування ГКС і пов'язані з ними ускладнення, показання і протипоказання до їх застосування.
19. Поясніть механізми та заходи профілактики гормонорезистентності, толерантності і "синдрому відміни".
20. Викладіть тактику застосування і режим дозування ГКС в умовах астматичного статусу. При яких станах показана пульс-терапія ГКС.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
5. Протоколи провізора (фармацевта) / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, О.М.Ліщишиної. – Харків: Золоті сторінки, 2013. – 192 с.
6. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 25-те вид., змін. та доповн. – Київ: Центр ДЗК, 2018. – 792 с.

ЛЕКЦІЯ 6. ТЕМА

«Принципи клініко-фармацевтичного підходу до вибору ЛЗ для лікування захворювань органів травлення (виразкова хвороба, ГЕРХ, захворювання кишечника)»

Актуальність теми: Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є дуже актуальною проблемою в сучасному світі, оскільки вони займають одне з провідних місць серед найпоширеніших захворювань. Ці захворювання вражають різні органи ШКТ, включаючи шлунок, кишечник і можуть значно впливати на якість життя людей.

Причини, чому захворювання ШКТ є актуальними:

- **Поширеність:** Захворювання ШКТ зустрічаються у людей різного віку та соціальних груп, а їх поширеність постійно зростає.
- **Вплив на якість життя:** Симптоми захворювань ШКТ, такі як біль у животі, дискомфорт, порушення травлення, можуть значно погіршити загальний стан людини та знизити її працездатність.
- **Ризик ускладнень:** Невилікувані захворювання ШКТ можуть призвести до серйозних ускладнень, таких як виразки, кровотечі, запалення та навіть онкологічні захворювання.
- **Вплив на інші органи та системи:** Захворювання ШКТ можуть впливати на роботу інших органів та систем, таких як серцево-судинна, ендокринна та нервова системи.
- **Необхідність комплексного підходу до лікування:** Ефективне лікування захворювань ШКТ вимагає комплексного підходу, що включає в себе діагностику, лікування, корекцію харчування та психологічну підтримку.

Зважаючи на ці фактори, можна зробити висновок, що захворювання ШКТ залишаються актуальною проблемою, яка потребує уваги з боку медичних працівників та суспільства в цілому.

Мета: Ознайомити ЗВО з визначенням, класифікацією кислотозалежних, запальних захворювань органів шлунково-кишкового тракту, етіологічними та патофізіологічними чинниками нозоформ, принципами класифікації лікарських засобів для нормалізації продукції та рівня шлункового соку, моторної функції ШКТ, захисних механізмів гастропротекції, принципами вибору моно- та комбінованої фармакотерапії, методами контролю ефективності та безпеки запропонованої терапії, призначенням засобів для лікування гострих ускладнень захворювань органів ШКТ.

Основні поняття (перелік питань):

Кислотозалежні захворювання – група різних захворювань, у патогенезі яких вирішальну роль відіграє гіперсекреція кислоти в шлунку (виразкова хвороба, гастрити, гастроезофагеальна рефлексна хвороба тощо).

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – захворювання, яке первинно пов'язане з порушенням рухової функції стравоходу, послабленням антирефлюксного бар'єру нижнього стравохідного кліренсу та уповільненням випорожнення шлунка, тривалим контактом між слизовою оболонкою стравоходу і кислим шлунковим вмістом.

Гастрити – гострі та хронічні клінічні стани, які характеризуються запальним процесом слизової оболонки шлунка різного походження.

Коліти – запальні захворювання слизової оболонки товстого кишечника різної етіології.

Ентерити – запальні захворювання слизової оболонки тонкого кишечника різної етіології.

Виразкова хвороба – загальна назва захворювання, яке характеризується утворенням виразки у стінці шлунка або дванадцятипалої кишки.

Виразковий коліти неспецифічний – хронічне аутоімунне запальне захворювання ободової та прямої кишок з ураженням слизової оболонки і під слизистого шару кишки й утворенням виразок.

Антациди несистемні – ЛЗ, які знижують кислотність шлункового вмісту шляхом нейтралізації соляної кислоти, нерозчинні у воді, не всмоктуються в ШКТ, не викликають змін кислотно-лужної рівноваги (альмагель, фосфалюгель, маалокс та інші).

Антациди системні – ЛЗ швидко нейтралізують соляну кислоту, добре розчинні у воді, швидко всмоктуються, при частому застосуванні призводять до розвитку метаболічного ацидозу (натрію гідрокарбонат).

Гастропротектори – ЛЗ, що захищають слизову оболонку шлунка від пошкоджуючої дії пепсину, соляної кислоти (сукральфат, колоїдний вісмут).

Кислотознижувальні ЛЗ – ЛЗ, які за рахунок певного механізму дії пригнічують секрецію соляної кислоти в шлунку (інгібітори протонної помпи, блокатори гістамінових другого типу рецепторів, М-холіноблокатори).

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Фармакотерапія захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) включає широкий спектр препаратів, спрямованих на лікування та полегшення симптомів різних захворювань травної системи.

Основні групи препаратів та їх застосування:

- **Для зменшення кислотності шлункового соку:**
Інгібітори протонної помпи (наприклад, омепразол), антациди (наприклад, альмагель).
- **Для захисту слизової оболонки шлунка:**
Препарати вісмуту, блокатори гістамінових H₂-рецепторів.
- **Для лікування печії та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ):**
Інгібітори протонної помпи, антациди, прокінетики (наприклад, домперидон).

- **Для лікування діареї:**
Лоперамід, адсорбенти (наприклад, активоване вугілля).
- **Для лікування закрепи:**
Проносні засоби (наприклад, бісакодил, макрогол), осмотичні проносні.
- **Для лікування синдрому подразненого кишечника (СПК):**
Спазмолітики, препарати для нормалізації мікрофлори кишківника (пробіотики), препарати, що регулюють моторику кишківника.
- **Для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів:**
Гепатопротектори, жовчогінні препарати.
- **Для лікування панкреатиту:**
Ферментні препарати (наприклад, панкреатин).
- **Для лікування інфекційних захворювань ШКТ:**
Антибіотики, протівірусні препарати.
Важливо пам'ятати:
- Самолікування захворювань ШКТ може бути небезпечним. Перед застосуванням будь-яких препаратів необхідно проконсультуватися з лікарем.
- Для ефективного лікування важливо не лише приймати ліки, але й дотримуватися дієти, режиму харчування та вести здоровий спосіб життя.
- Препарати для ШКТ можуть мати побічні ефекти, тому важливо уважно читати інструкцію та дотримуватися рекомендацій лікаря.
Приклади препаратів, що часто використовуються:
Активоване вугілля (для лікування діареї та метеоризму), Лоперамід (для зупинки діареї), Омепразол (для зменшення кислотності шлункового соку), Но-шпа (для зняття спазмів), Панкреатин (для покращення травлення при панкреатиті).

Питання для самоконтролю до теми:

1. Класифікація ЛЗ, які використовуються для лікування виразкової хвороби та гіперацидного гастриту.
2. Роль факторів ризику в патогенезі кислото залежних захворювань.
3. Етіологія і мікробіологія запальних захворювань ШКТ.
4. Антацидні препарати: класифікація, клініко-фармакологічні аспекти.
5. Антисекреторні препарати: принципи класифікації.
6. М-холіноблокатори: класифікація, клініко-фармакологічні особливості.
7. Засоби, що блокують гістамінові H₂ рецептори: класифікація, клініко-фармакологічні особливості.
8. Інгібітори протонної помпи: клініко-фармакологічні особливості.
9. Гастроцитопротектори:
 - А) Препарати, що створюють механічний захист слизової оболонки (сукралфат (вентер); вісмут колоїдний: де-нол);
 - Б) Препарати, що підвищують захисну функцію слизового бар'єру і стійкість слизової оболонки до дії пошкоджуючих факторів (простагландини та їх синтетичні похідні: мизопростон (цитотек, сайтотек).
10. Методи дослідження гастроєзофагальній рефлюксної хвороби, виразкової хвороби, гастритів
11. Принципи комбінованої терапії виразкової хвороби, гастроєзофагальної рефлюксної хвороби, хронічних гастритів.
12. Принципи етіотропної фармакотерапії хронічних гастритів, ентероколітів,

виразкової хвороби.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
3. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
4. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 25-те вид., змін. та доповн. – Київ: Центр ДЗК, 2018. – 792 с.

ЛЕКЦІЯ 7. ТЕМА

«Принципи клініко-фармацевтичного підходу до вибору ЛЗ для лікування захворювань органів гепато-біліарної системи»

Актуальність теми: Захворювання печінки та жовчного міхура є актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки вони можуть призводити до серйозних наслідків для здоров'я. Актуальність цих захворювань обумовлена широким поширенням, різноманітністю причин та можливістю переходу в хронічні форми.

Актуальність захворювань печінки:

- **Поширеність:** Захворювання печінки, такі як вірусні гепатити (А, В, С, D, E) та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), є доволі поширеними в усьому світі.
- **Небезпечні наслідки:** Неліковані захворювання печінки можуть призвести до цирозу, раку печінки та печінкової недостатності.
- **Зростання захворюваності НАЖХП:** Поширеність НАЖХП зростає через епідемію ожиріння та метаболічного синдрому.
- **Вплив на якість життя:** Захворювання печінки впливають на загальний стан здоров'я, працездатність та якість життя пацієнтів.

Актуальність захворювань жовчного міхура:

- **Жовчнокам'яна хвороба:** Жовчнокам'яна хвороба є одним з найпоширеніших захворювань жовчного міхура.
- **Ускладнення:** Камені в жовчному міхурі можуть викликати запалення (холецистит), закупорку жовчних проток, а також призвести до панкреатиту.

- **Поширеність серед жінок:** Захворювання жовчного міхура, зокрема жовчнокам'яна хвороба, частіше зустрічаються у жінок, особливо у віці старше 45 років.
- **Симптоми та діагностика:** Своєчасна діагностика та лікування захворювань жовчного міхура є важливими для запобігання ускладнень.

Взаємозв'язок печінки та жовчного міхура:

Печінка і жовчний міхур тісно пов'язані між собою. Печінка виробляє жовч, яка зберігається в жовчному міхурі і потім потрапляє в кишечник для перетравлення жирів. Порушення в роботі одного з цих органів можуть впливати на функціонування іншого, що часто проявляється у вигляді больових відчуттів у правому підребер'ї, нудоти, розладів травлення та інших симптомів. Захворювання печінки та жовчного міхура є актуальною проблемою, яка потребує уваги з боку медичних працівників та пацієнтів. Своєчасна діагностика, лікування та профілактика цих захворювань сприяють збереженню здоров'я та покращенню якості життя.

Мета: Ознайомити ЗВО з визначенням, класифікацією запальних, дисметаболічних захворювань органів гепато-біліарної системи, етіологічними та патофізіологічними чинниками нозоформ, принципами класифікації лікарських засобів для нормалізації продукції жовчі, функції печінки, моторної функції гепато-біліарної системи, захисних механізмів гепатопротекції, принципами вибору моно- та комбінованої фармакотерапії, методами контролю ефективності та безпеки запропонованої терапії, призначенням засобів для лікування печінкової кольки.

Основні поняття (перелік питань):

Гепатити – запальні захворювання печінки різної етіології.

Гепатози – захворювання печінки, в основі яких лежать порушення обміну речовин в гепатоцитах і розвиток в клітинах печінки дистрофічних змін (цукровий діабет, алкоголізм).

Панкреатити – запальні захворювання підшлункової залози.

Холецистити – гострі та хронічні запальні захворювання жовчного міхура.

Гепатопротектори – ЛЗ, у яких в результаті досліджень виявлено позитивний вплив на функцію печінки, здатність захищати паренхіму печінки від будь-яких ушкоджень і захворювань.

Колька – напад різкого болю при захворюваннях черевної порожнини.

Печінкова колька – колька з локалізацією у правому підребер'ї, яка спостерігається при жовчнокам'яній хворобі та холециститі.

Холекінетики – спазмолітичні ЛЗ, які розслабляють сфінктер печінково-підшлункової ампули і сприяють виведенню жовчі в кишечник (атропін, папаверин та інші).

Холеретики – ЛЗ, які посилюють утворення жовчі в печінці (алохол, холосас та інші).

Холестаз – порушення просування жовчі у вигляді застою в жовчних протоках.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Фармакотерапія захворювань печінки включає в себе широкий спектр лікарських засобів, які спрямовані на захист, відновлення та покращення функцій печінки. До них належать гепатопротектори, жовчогінні, протизапальні, протівірусні та протипаразитарні препарати, а також препарати, що впливають на метаболізм жовчних кислот.

Основні групи препаратів для лікування захворювань печінки:

- **Гепатопротектори:**

Ці препарати захищають клітини печінки від пошкоджень, покращують їх функцію та сприяють регенерації. До них належать, наприклад, Ессенціале Форте, Карсил, Гептрал.

- **Жовчогінні:**

Ці препарати стимулюють утворення та виділення жовчі, що покращує травлення та запобігає застою жовчі. Серед них виділяють:

- **Холеретики:** збільшують виробництво жовчі, наприклад, Аллохол, Хофітол.
- **Холекінетики:** покращують відтік жовчі, наприклад, Магнію сульфат.

Протизапальні:

Застосовуються для зменшення запалення в печінці, викликаного різними причинами.

Противірусні:

Використовуються для лікування вірусних гепатитів, наприклад, гепатиту С.

Протипаразитарні:

Застосовуються для лікування паразитарних інвазій печінки.

Препарати для лікування холестазу:

Допомагають розчиняти жовчні камені та покращують відтік жовчі, наприклад, Урсосан, Урсофальк.

Препарати, що впливають на метаболізм жовчних кислот:

Наприклад, Урсодезоксихолева кислота (Урсосан), яка допомагає покращити склад жовчі та зменшити її токсичність.

Приклади препаратів, що часто використовуються для лікування печінки:

- **Гепатопротектори:**

Ессенціале форте Н, Карсил, Гептрал, Антраль, Аргітек, Гепаризин, Силібор форте, Легалон.

- **Жовчогінні:**

Аллохол, Хофітол, Галстена, Артіхол, Холосас, Бонджигар.

- **Інші:**

Глутаргін, Бетаргін, Урсосан, Урсохол, Есслівер Форте, Тіотриазолін, Рафахолін Ц.
Важливо пам'ятати:

- Самолікування захворювань печінки може бути небезпечним. Перед початком прийому будь-яких препаратів необхідно проконсультуватися з лікарем.
- Вибір конкретного препарату залежить від типу та стадії захворювання, а також від індивідуальних особливостей пацієнта.
- При лікуванні захворювань печінки часто потрібен комплексний підхід, що включає дієту, зміну способу життя та прийом лікарських засобів.

- Одними з найбільш часто застосовуваних препаратів для лікування захворювань печінки є гепатопротектори. Незважаючи на те, що в більшості країн світу не використовується термін «гепатопротектори», вони широко застосовуються в лікуванні хворих із патологією печінки. Які препарати можна віднести до гепатопротекторів? Перш за все це речовини, дія яких спрямована на нормалізацію метаболізму, підвищення стійкості до дії патогенних факторів, нормалізацію функціональної активності і стимуляцію репаративно-регенеративних процесів у печінці. Єдиної класифікації гепатопротекторів немає, тому їх поділяють залежно від походження: гепатопротектори рослинного, тваринного походження, есенціальні фосфоліпіди, амінокислоти, вітаміни та вітаміноподібні речовини, антиоксиданти, комбіновані середники.

- **Гепатопротектори рослинного походження.** Найбільш численною є група препаратів рослинного походження, які становлять понад половину всіх наявних на фармацевтичному ринку гепатопротекторів. Серед рослинних гепатопротекторів

найкраще вивчені препарати розторопші плямистої. Гепатопротекторний ефект препаратів цієї групи обумовлений антиоксидантними та антитоксичними властивостями силібініну. Основним механізмом дії фенольних сполук рослинних гепатопротекторів є здатність в організмі вступати в оборотні окисно-відновні реакції. Біофлавоноїди проявляють також капіляростабілізуючу дію, стимулюють процеси синтезу в надниркових залозах глюкокортикоїдів, стабілізують клітинні мембрани та підвищують їх стійкість та бар'єрну функцію. Фенольні сполуки рослин, що надходять в організм, активують процеси детоксикації в печінці, підвищують активність ряду ферментів, що беруть участь у біотрансформації ксенобіотиків. Гепатопротекторна дія препаратів розторопші плямистої полягає також у стимуляції РНК-полімерази гепатоцитів, що прискорює транскрипцію та синтез р-РНК, збільшення кількості рибосом, що сприяє підвищенню синтезу структурних та функціональних білків, фосфоліпідів, зменшується проникність клітинних мембран.

- Одним із достатньо вивчених фітосередників, що використовується як гепатопротектор, є артишок посівний. М'якоть артишоку багата також інуліном, що має позитивний вплив на вуглеводний та ліпідний обміни. Завдяки вмісту каротиноїдів, аскорбінової кислоти, біофлавоноїдів препарати артишоку посівного виявляють антиоксидантні властивості. Доведений також сечогінний ефект препаратів артишоку посівного.
- На фармацевтичному ринку представлені комбіновані рослинні препарати, але з **обережністю слід застосовувати гепатопротектори рослинного походження, що містять екстракти невідомих, мало вивчених, нефармакопейних рослин.**
- **Препарати фосфоліпідів** зайняли значне місце в лікуванні багатьох захворювань людини, особливо в терапії хвороб печінки. Фосфоліпіди входять до складу клітинних мембран всіх органів і тканин. Розвиток будь-якого захворювання супроводжується пошкодженням клітини, в першу чергу її мембран. Із цієї точки зору інтерес до препаратів фосфоліпідів значно розширюється й обмежується не тільки застосуванням при патології печінки, але й при порушеннях ліпідного обміну, хворобах багатьох органів і систем. Фосфоліпіди харчових продуктів, біологічно активних добавок та препаратів есенціальних фосфоліпідів у тонкій кишці піддаються дії фосфоліпаз панкреатичного соку — фосфоліпази А і В та розщеплюються на складові частини — жирні кислоти, фосфор, холін, серин тощо. Після ресинтезу в стінці тонкої кишки фосфоліпіди надходять у складі хіломікронів у лімфатичні судини, потім через грудну лімфатичну протоку в загальний кровотік. В організмі людини існують фосфоліпіди, які властиві людині, а в органах — фосфоліпіди, що мають тканинну специфічність даного органа. Ферменти, відповідальні за синтез фосфоліпідів, розташовуються в ендоплазматичному ретикулумі. Ліпідні везикули від ендоплазматичного ретикулуму переміщуються до апарату Гольджі. Таким чином, у плазматичну мембрану вбудовуються фосфоліпіди, синтезовані всередині клітини. Одним із найбільш важливих компонентів фосфатидилхоліну є холін. При захворюваннях печінки потреби у холіні та фосфоліпідах збільшені, тому доцільним є вживання препаратів есенціальних фосфоліпідів.
- Середня доза препаратів есенціальних фосфоліпідів повинна становити не менше 2 капсул 3 рази на день під час або відразу після їжі протягом 2–5 місяців. Доза й тривалість прийому препаратів есенціальних фосфоліпідів може бути при необхідності збільшена.
- **Особливу увагу слід приділяти препаратам амінокислот при призначенні їх як гепатопротекторів.** Амінокислоти конкурують за всмоктування і при збільшеному вживанні однієї амінокислоти може порушуватися всмоктування інших і виникати амінокислотний дисбаланс. Амінокислотна формула кожного

білка є генетично обумовленою, і відновлення білка буде залежати від кількості тієї амінокислоти, уміст якої найменший. Додаткове збільшення будь-якої амінокислоти буде збільшувати навантаження на печінку та нирки, які беруть участь у процесах метаболізму та виведення невикористаних амінокислот. Особливої уваги вимагають пацієнти, які мають ті чи інші зміни психоемоційної сфери. Це обумовлено тим, що амінокислоти є джерелами синтезу нейромедіаторів. В одних хворих при вживанні препаратів амінокислот психоемоційний стан буде покращуватись, в інших, навпаки, погіршуватись. Реакція центральної нервової системи (ЦНС) буде залежати не тільки від особливостей метаболічних процесів мозку, але й від присутності інших компонентів — вітамінів та мінералів, які є кофакторами метаболізму амінокислот у нервовій системі. Прикладом може бути дія амінокислоти глютаміну, що є основним збуджуючим нейромедіатором ЦНС, і її надмірне надходження може бути причиною підвищеної нервозності, збудження. Глютамін також є джерелом для синтезу основного гальмівного нейромедіатора ЦНС гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Перетворення глютаміну в ГАМК перебігає при наявності вітаміну В₆. При дефіциті вітаміну В₆ глютамінова кислота — збуджуючий медіатор — не перетворюється в ГАМК, що призводить до накопичення глютаміну в мозку. Недостатній синтез ГАМК може бути причиною психічного напруження, безсоння, пригніченості, нападів паніки, тривоги, тремору, прискореного серцебиття. Ці особливості слід враховувати при призначенні препаратів, що містять амінокислоту глютамін.

- Серед амінокислот, що традиційно застосовуються при лікуванні захворювань печінки, значне місце займає **амінокислота метіонін** та активна форма метіоніну адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін). Адеметіонін бере участь у трьох типах біохімічних реакцій: трансметилуванні, транссульфіруванні й синтезі поліамінів. Завдяки вказаним реакціям метіонін бере участь у синтезі фосфоліпідів, глутатіону, поліамінів, служить попередником таких важливих речовин, як цистеїн, таурин, коензим А. Таким чином, лікувальний ефект адеметіоніну обумовлений впливом великої кількості біологічно активних речовин, що позитивно впливають на численні процеси в печінці, нервовій системі, сполучній тканині та ін. S-аденозилметіонін — основний біологічний донор метильних радикалів, синтезується з метіоніну, АТФ у реакції, що каталізується метіонін-аденозилтрансферазою. Реакції метилування ДНК регулюються в першу чергу ферментами та проміжними сполуками, що являють собою так званий однокарбонний метаболізм. Це складний біохімічний шлях (також відомий як цикл гомоцистеїну), що регулюється наявністю вітамінів групи В (фолієва кислота, В₆, В₁₂) і холіну. Підвищення в крові гомоцистеїну асоціюється з підвищеним розвитком атеросклерозу, тромбоваскулярних ускладнень, дегенеративних захворювань.
- Аденозилметіонін має позитивний вплив на печінку завдяки його здатності перетворюватися в холін і брати участь у синтезі фосфатидилхоліну та глутатіону. Холін також є джерелом синтезу ацетилхоліну — важливого нейромедіатора синапсів нервової системи. Аденозилметіонін виявляє антидепресивні властивості при депресії, що характеризується високим рівнем гістаміну (гістаделія), проте він протипоказаний при депресії та шизофренії, що перебігають із низьким рівнем гістаміну (гістапенією). Слід утримуватися від призначення адеметіоніну хворим з уродженими порушеннями фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемією.
- Амінокислота метіонін у надмірній кількості нейротоксична. Адеметіонін підсилює утворення метанолу, формальдегіду й мурашиної кислоти. Указані речовини, особливо формальдегід, можуть призводити до пошкодження нейронів в умовах надлишкового метилування. Підвищений уміст метіоніну має місце у хворих при деяких формах шизофренії. У кишечнику метіонін є попередником токсичних

- метаболітів — метилмеркаптану, метіонінсульфоксиду, які у хворих із портосистемною енцефалопатією негативно впливають на мозок.
- Найбільш суттєвий позитивний вплив на функціональний стан печінки та центральної нервової системи має аденозилметіонін у хворих з алкогольною хворобою печінки. У даної групи хворих має місце нутритивний дефіцит, у тому числі дефіцит метіоніну, холіну, глутатіону, таурину. Амінокислота таурин, яка синтезується з S-аденозилметіоніну, є основною амінокислотою в процесах кон'югації жовчних кислот, що позитивно впливає на процеси секреції жовчі та зменшує прояви холестазу.
 - **Урсодеоксихолева кислота.** Урсодеоксихолева кислота (УДХК) — речовина, що належить до групи гідрофільних жовчних кислот, що мають виражені антихолестатичні властивості. Механізми дії УДХК зумовлений холеретичним ефектом унаслідок витіснення пулу токсичних гідрофобних жовчних кислот за рахунок конкурентного захоплення рецепторами жовчних кислот у клубовій кишці. Як було нещодавно встановлено, цитопротективний вплив на клітини біліарного епітелію реалізується через запобігання виходу цитохрому С із мітохондрій, що, у свою чергу, блокує активацію каспаз і апоптоз холангіоцитів. УДХК знижує насиченість жовчі холестерином за рахунок пригнічення його абсорбції в кишечнику, зменшення синтезу в печінці і секреції в жовч; підвищує розчинність холестерину; знижує літогенний індекс жовчі.
 - При первинному біліарному цирозі УДХК є препаратом вибору. Призначення препарату патогенетично обґрунтовано при захворюваннях, що супроводжуються внутрішньопечінковим холестазом: первинному склерозуючому холангіті, хронічному гепатиті з холестатичним компонентом (особливо алкогольному й медикаментозному), муковісцидозі, атрезії жовчних шляхів, посттрансплантаційному та холестазі при парентеральному харчуванні. Крім того, УДХК застосовується з метою розчинення холестеринових жовчних каменів і при біліарному рефлюкс-гастриті. Слід пам'ятати також про те, що УДХК — це вільна кислота, і, надходячи в печінку, вона трансформується і кон'югується. Близько 70 % УДХК зв'язується в печінці з таурином, а решта — із гліцином. Кон'юговані жовчні кислоти на відміну від вільних не мають гепатотоксичного ефекту. Указаний механізм слід враховувати при відсутності ефекту при вживанні препаратів УДХК. Доцільною є комбінація УДХК із S-аденозилметіоніном або додаткове вживання амінокислоти таурину. Знижений рівень таурину можна передбачити у хворих, які споживають із їжею недостатню кількість білка тваринного походження. Комбінація УДХК із S-аденозилметіоніном є найбільш оптимальною в лікуванні пацієнтів із захворюваннями печінки, які супроводжуються внутрішньопечінковим холестазом.
 - **Гепатопротектори органного (тваринного) походження.** До цієї групи входять препарати, які отримують із печінки тварин у результаті сублімації й сушіння. Потрапляючи в організм людини, клітина печінки великої рогатої худоби в шлунково-кишковому тракті розпадається, і ростові фактори та амінокислоти, потрапляючи в печінку, діють як стимулятори регенерації. Цей ефект був зареєстрований під час вивчення коротколанцюжкових жирних кислот і пояснюється дією ростових факторів та амінокислот та інших біологічно активних компонентів, якими багата тканина печінки і які містять ці препарати. Ефективна дія органних препаратів відмічена у хворих із різною патологією печінки. При цирозі рекомендовані тривалі курси терапії — до 12 місяців. При цьому відмічено зменшення явищ енцефалопатії. У препаратах, які містять екстракти печінки, є невелика кількість амінокислот, проте вони збалансовані.
 - **Комплексні гепатопротектори.** Створення комплексних гепатопротекторів має свої переваги, оскільки до їх складу входить кілька компонентів, які потенціюють

впливи один одного, що може давати більш суттєвий ефект порівняно із вживанням монопрепарату. До найбільш відомих комплексних гепатопротекторів відносять препарати Гепадиф[®], Гепамерц та ін.

- Терапевтична ефективність препарату Гепадиф[®] зумовлена фізіологічно активними речовинами метаболічної дії, що входять до складу препарату: карнітину оротату, карнітину гідрохлориду, антитоксичної фракції печінкового екстракту, а також вітамінів групи В (В₂, В₆, В₁₂). **Карнітин** — виступає як переносник комплексів жирних кислот із коферментом А (ацил-КоА) через мембрану мітохондрій. Жирова інфільтрація печінки є найбільш частою морфологічною ознакою при гепатитах різного генезу. Наявність великої кількості вільних жирних кислот у цитозолі гепатоциту призводить до підсилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів з утворенням вільних радикалів та активних форм кисню, які незалежно від причини гепатиту (віруси, алкоголь, ліки та ін.) призводять до пошкодження всіх біологічних сполук з утворенням великої кількості токсичних альдегідів, кетонів, спиртів, ізопропанів, ізолеїкотрієнів та ін. Вони здатні вступати у взаємодію з азотистими основами ДНК, ферментами її реплікації й репарації, викликати появу мутацій і підсилювати ризик розвитку пухлин. Можливий також розрив нитки спіралі ДНК і загибель клітини. Розвиток стеатозу печінки пов'язують із карнітиновою недостатністю, що призводить до мітохондріальної дисфункції. Наявність у складі препарату Гепадиф[®] карнітину сприяє покращенню енергетичного обміну, зменшує жирову інфільтрацію печінки. Гепадиф[®] можна визнати препаратом вибору в лікуванні хворих на стеатоз печінки та стеатогепатит. Показаннями до застосування препарату Гепадиф[®] є стеатоз та стеатогепатит у хворих із метаболічним синдромом, цукровим діабетом 1-го та 2-го типу, ожирінням, атерогенною дисліпідемією, а також у випадках розвитку карнітинової недостатності та при проведенні парентерального харчування.
- Крім того, карнітин сприяє видаленню кінцевих (токсичних) продуктів розщеплення жирів. На сьогодні при проведенні парентерального й ентерального харчування використовується карнітиновий модуль, що регулює енергетичний обмін в організмі. Як середник карнітинового модуля можна використовувати парентеральну форму препарату Гепадиф[®]. Враховуючи наявність в його складі амінокислот, вітамінів групи В, можна досягти більш значних позитивних впливів як на енергетичний обмін, так і на репараційні процеси. Дефіцит карнітину може сприяти відкладенню жирів у печінці з розвитком стеатогепатиту. Застосування карнітину зменшує показники жирової дистрофії печінки.
- Антитоксична фракція екстракту печінки містить незамінні й замінні амінокислоти в збалансованій кількості, ростові фактори, що сприяє регенерації клітин печінки. Рибофлавін (вітамін В₂), що входить до складу препарату Гепадиф[®], є активною групою флавонових ферментів, які регулюють окисно-відновні процеси в клітинах печінки, сприяючи нормальному обміну білкового, вуглеводного, жирового обмінів. Піридоксин (вітамін В₆) бере участь в обміні амінокислот (особливо триптофану), синтезі глютамінової кислоти, що регулює функцію печінки, нервової системи. Вітамін В₆ виявляє детоксикаційні властивості, вважається антидотом деяких речовин, наприклад ізоніазиду. Ціанокобаламін (вітамін В₁₂) та вітамін В₆ зменшують жирову інфільтрацію печінки, знижують гіпергомоцистеїнемію.
- Аденін — похідне пурину, що входить до складу нуклеїнових кислот, бере участь у процесах синтезу білка та регенерації тканин. Аденозин — нуклеозид, що містить аденін та рибозу, входить до складу багатьох ферментів, АТФ та нуклеїнових кислот, бере участь в утворенні макроергічних сполук (АТФ, АДФ, цАМФ), синтезі білка, проявляє протизапальну дію та є нейротрансмітером інгібіторного типу.
- Ефективність лікування пацієнтів із захворюваннями печінки перш за все залежить від усунення етіологічних факторів — це ефективне лікування вірусних гепатитів,

відмова від алкоголю, зменшення токсичних впливів ліків та факторів зовнішнього середовища, корекції стану імунної системи, кишечника, раціональне повноцінне харчування, нормалізація маси тіла. Доцільним також є використання в лікуванні гепатопротекторів, які є важливими середниками корекції метаболічних порушень, підвищення стану антиоксидантної системи, покращення енергетичних процесів у гепатоцитах. При виборі гепатопротектора слід враховувати не тільки особливості перебігу та стадію захворювання печінки, але й наявність супутньої патології, особливості дії конкретного препарату.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Гепатопротектори: класифікація.
2. Препарати, що містять природні або напівсинтетичні флавоноїди розторопші: гепабене, легалон, карсил, гепатофальк-планта, силібор.
3. Препарати, що містять природні або напівсинтетичні флавоноїди інших рослин: хофитол, ЛІВ-52 (гепалив).
4. Препарати, які містять есенціальні фосфоліпіди: есенціале.
5. Препарати амінокислот: адеметіонин (гептрал), кислота ліпоєва (тіоктацид), гепа-мерц (орнітин).
6. Механізми дії різних гепатопротекторів
7. Методи дослідження при хронічному гепатиті, цирозу печінки, гепатозах.
8. Етіологія, патогенез, клініка, хронічного гепатита, цирозу печінки.
9. Гепатози: етіопатогенез, клініка.
10. Принципи призначення комбінованої терапії.
11. Поліпшення яких процесів Ви очікуєте при використанні ферментних ЛЗ?
12. Які особливості фармакодинаміки інгібіторів ферментів?

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
3. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
4. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 25-те вид., змін. та доповн. – Київ: Центр ДЗК, 2018. – 792 с.

ЛЕКЦІЯ 8. ТЕМА

«Принципи клініко-фармацевтичного підходу до вибору ЛЗ для лікування захворювань органів сечовиділення і системи крові»

Актуальність теми: захворювання нирок залишаються актуальною проблемою через їх широкий поширення та серйозні наслідки для здоров'я. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я, що характеризується прогресуючим зниженням функції нирок та збільшенням ризику серцево-судинних захворювань та смерті.

Ось деякі ключові аспекти актуальності захворювань нирок:

- **Широке поширення:** ХХН вражає значну частину населення, причому її поширеність зростає у зв'язку зі старінням населення та поширенням факторів ризику, таких як діабет та гіпертонія.
- **Прогресування до ниркової недостатності:** ХХН може прогресувати до термінальної стадії ниркової недостатності, що потребує діалізу або трансплантації нирки, а це велике навантаження на систему охорони здоров'я та пацієнтів.

- **Вплив на інші органи та системи:** Захворювання нирок можуть впливати на серцево-судинну систему, кістки, імунну систему та інші органи, що призводить до розвитку ускладнень та погіршення якості життя.
- **Висока вартість лікування:** Лікування ХХН, особливо на пізніх стадіях, може бути дуже дорогим, включаючи витрати на діаліз, трансплантацію та лікування ускладнень.
- **Зменшення тривалості та якості життя:** ХХН може значно скоротити тривалість життя та погіршити його якість через обмеження фізичної активності, психологічні проблеми та потребу у постійному медичному нагляді.
- **Необхідність профілактики та ранньої діагностики:** Раннє виявлення та лікування ХХН може сповільнити прогресування захворювання та покращити прогноз, тому профілактичні огляди та скринінг є важливими.

Захворювання системи крові залишаються актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки вони можуть мати значний вплив на здоров'я та життя людини. Ці захворювання варіюються від анемії до лейкемії, і їх своєчасна діагностика та лікування є критично важливими.

Актуальність захворювань системи крові обумовлена кількома факторами:

- **Поширеність:** Захворювання крові, такі як анемія, зустрічаються досить часто, особливо серед певних груп населення, наприклад, жінок дітородного віку.
- **Небезпека для життя:** Деякі захворювання крові, такі як лейкемія або важка форма анемії, можуть бути смертельними, якщо їх не лікувати.
- **Вплив на якість життя:** Навіть менш серйозні захворювання крові можуть значно погіршити якість життя, викликаючи втому, слабкість, задишку та інші симптоми.
- **Складність діагностики:** Деякі захворювання крові можуть мати неспецифічні симптоми, що ускладнює їх діагностику.
- **Необхідність комплексного підходу:** Лікування захворювань крові часто потребує комплексного підходу, включаючи медикаментозну терапію, переливання крові та інші методи лікування.

Основні захворювання системи крові, які потребують уваги:

- **Анемія:** Зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів у крові, що може бути викликане дефіцитом заліза, вітаміну B12 або фолієвої кислоти, а також хронічними захворюваннями.
- **Лейкемія:** Злоякісне захворювання крові, що характеризується надмірним утворенням лейкоцитів.
- **Тромбоцитопенія:** Зниження кількості тромбоцитів, що може призводити до кровотеч.
- **Гемофілія:** Спадкове захворювання, що характеризується порушенням згортання крові.

Захворювання системи крові є актуальною медичною проблемою, яка потребує уваги та комплексного підходу. Своєчасна діагностика та лікування, а також профілактичні заходи, можуть значно покращити прогноз та якість життя пацієнтів.

Мета: Ознайомити ЗВО з визначенням захворювань органів сечовивідної системи та системи крові, етіологічними та патофізіологічними чинниками нозоформ, принципами класифікації лікарських засобів для нормалізації функції нирок, кровотворної системи, принципами вибору моно- та комбінованої фармакотерапії, методами контролю ефективності та безпеки запропонованої терапії, призначенням засобів для лікування ниркової кольки.

Основні поняття (перелік питань):

Пієлонефрит – неспецифічний запальний процес із переважним ураженням клубочків нирки, здебільшого бактеріальної етіології, що характеризується ураженням ниркової миски (пієліт), чашечок і паренхіми нирки.

Гломерулонефрит – запальний процес нирок, переважно аутоімунного походження, з переважним ураженням клубочкового апарату.

Діурез – процес утворення і виділення сечі.

Діуретики – ЛЗ, що посилюють виділення солей і води із сечею та зменшують вміст рідини у тканинах і порожнинах (фуросемід, торасемід, спіронолактон, гіпотіазид та інші).

Ниркова колька – колька, зумовлена розтягненням ниркової миски сечею внаслідок порушення її витікання.

Анемії – група клініко-гематологічних синдромів, загальним моментом для яких є зниження концентрації гемоглобіну в крові, частіше при одночасному зменшенні кількості еритроцитів.

Гемоглобін – білок еритроцитів, за допомогою якого відбувається транспорт кисню з легенів до тканин, а вуглекислого газу з тканин у легені.

Гемобластози — збірний термін для позначення пухлин, які розвиваються із кровотворних клітин.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Фармакотерапія захворювань нирок включає широкий спектр препаратів, які використовуються для лікування та підтримки функцій нирок. Основні групи ліків включають діуретики, антибіотики, протизапальні засоби, препарати для лікування ниркової недостатності та інші.

Основні групи препаратів та їх застосування:

- **Діуретики:**

Застосовуються для збільшення виведення рідини з організму, що може бути корисним при набряках та деяких захворюваннях нирок.

- **Антибіотики:**

Використовуються для лікування бактеріальних інфекцій нирок та сечовивідних шляхів, таких як пієлонефрит.

- **Протизапальні засоби:**

Допомагають зменшити запалення у нирках та сечовивідних шляхах, особливо при гломерулонефриті та інших запальних захворюваннях.

- **Препарати для лікування ниркової недостатності:**

Застосовуються для підтримки функції нирок у випадках хронічної ниркової недостатності, включаючи контроль артеріального тиску, рівня електролітів та інші.

- **Препарати, що сприяють розчиненню сечових конкрементів:**

Використовуються для лікування сечокам'яної хвороби, допомагаючи розчиняти камені та запобігати їх утворенню.

- **Спазмолітики:**

Застосовуються для полегшення болю при нирковій коліці, розслаблюючи гладкі м'язи сечовивідних шляхів.

- **Засоби для підтримки ниркової функції:**

Включають дієтичні добавки та фітопрепарати, які сприяють нормалізації функцій нирок, покращенню кровообігу та захисту ниркових клітин.

- **Інші препарати:**

Залежно від конкретного захворювання можуть використовуватися інші ліки, наприклад, імуносупресори при аутоімунних захворюваннях нирок.

Фармакотерапія анемій спрямована на усунення причини та відновлення нормального рівня гемоглобіну та еритроцитів. Лікування може включати препарати заліза, вітаміни (В12, фолієва кислота), еритропоетини, імуносупресори, або переливання крові, залежно від виду анемії.

Види анемій та їх фармакотерапія:

- **Залізодефіцитна анемія:**

- Препарати заліза (пероральні або парентеральні).
- Рекомендовані препарати двовалентного заліза (сульфат заліза, фумарат заліза) та тривалентного заліза (комплекс гідроксиду заліза з полімальтозою).
- У важких випадках - гемотрансфузія.

Анемія, викликана дефіцитом вітаміну В12 та фолієвої кислоти:

- Препарати вітаміну В12 (ціанокобаламін) та фолієвої кислоти.

Гемолітична анемія:

- Імуносупресори (для лікування аутоімунних форм).
- Видалення селезінки.

Анемія хронічних захворювань:

- Лікування основного захворювання.
- Еритропоетини (для стимуляції утворення еритроцитів).

Апластична анемія:

- Трансплантація кісткового мозку.

Анемії, пов'язані з кровотечею:

- Хірургічне втручання для зупинки кровотечі.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Склад і фізіологія крові, плазми, еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів.
2. Фармакокінетичні особливості всмоктування, розподілу і елімінації заліза з організму людини?
3. Які хронічні захворювання призводять до порушення процесів всмоктування заліза в організмі людини?
4. Особливості споживання заліза в організмі вагітних?
5. Анемії - класифікація:
 - а) анемії, що настали внаслідок крововтрат;
 - б) анемії, обумовлені порушенням еритропоезу;
 - в) гемолітичні анемії;
6. Основні патогенетичні механізми, які є об'єктом медикаментозного впливу при анемії.
7. Засоби, що застосовуються при гіпохромних анеміях. Фармакокінетика, фармакодинаміка препаратів заліза. Порівняльна характеристика. Показання до застосування. Режим дозування. Небажані ефекти. Отруєння препаратами заліза і заходи допомоги (дефероксамін).
8. Фармакологічна характеристика препаратів, що застосовуються для лікування гіперхромних анемій. Фармакокінетика, фармакодинаміка. Небажані ефекти.
9. Еритропоетини. Біологічна роль. Застосування епоетину. Небажані ефекти.

10. Фітотерапевтичні засоби і препарати тваринного походження, які застосовуються при анеміях.

11. Клініко-фармакологічна характеристика антибіотиків, які застосовуються для лікування інфекційно-запальних захворювань сечовивідної системи.

12. Клініко-фармакологічна характеристика фторхінолонів, які застосовуються для лікування інфекційно-запальних захворювань сечовивідної системи.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.

2. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.

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

4. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.

5. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 25-те вид., змін. та доповн. – Київ: Центр ДЗК, 2018. – 792 с.

ЛЕКЦІЯ 9. ТЕМА

«Принципи клініко-фармацевтичного підходу до вибору ЛЗ для лікування захворювань ендокринної системи (цукровий діабет, захворювання щитовидної залози)»

Актуальність теми: Ендокринні захворювання є актуальною проблемою сучасної медицини через їх широкий вплив на загальний стан організму та високий ризик розвитку ускладнень. Порушення в роботі ендокринної системи, що відповідає за виробництво гормонів, можуть призвести до різноманітних захворювань, включаючи цукровий діабет, захворювання щитовидної залози, надниркових залоз та інші.

Актуальність ендокринних захворювань обумовлена кількома факторами:

- **Широкий спектр впливу:** Ендокринні захворювання впливають на різні системи організму, включаючи серцево-судинну, нервову, репродуктивну та інші.

- **Високий рівень захворюваності:** Такі захворювання, як цукровий діабет, мають значну поширеність у світі, і їх кількість продовжує зростати.
- **Соціально-економічна значущість:** Захворювання ендокринної системи часто призводять до інвалідності, втрати працездатності та збільшення навантаження на систему охорони здоров'я.
- **Ризик ускладнень:** Неліковані ендокринні захворювання можуть призвести до серйозних ускладнень, таких як інфаркти, інсульт, ураження нирок та інші.
- **Порушення репродуктивної функції:** Ендокринні захворювання можуть впливати на репродуктивну функцію як у чоловіків, так і у жінок, спричиняючи безпліддя.
- **Зв'язок з іншими захворюваннями:** Ендокринні порушення можуть бути фактором ризику для розвитку інших захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, депресія, та певні види раку.
- **Дефіцит йоду:** В Україні, зокрема, актуальною залишається проблема йододефіциту, що негативно впливає на здоров'я щитовидної залози та інтелектуальний розвиток населення.

Приклади ендокринних захворювань:

- **Цукровий діабет:** Захворювання, пов'язане з порушенням рівня цукру в крові.
- **Захворювання щитовидної залози:** Гіпотиреоз (недостатність гормонів щитовидної залози) та гіпертиреоз (надлишок гормонів щитовидної залози).
- **Пухлини гіпофіза:** Новоутворення в гіпофізі, що може впливати на виробництво різних гормонів.
- **Захворювання надниркових залоз:** Наприклад, синдром Кушинга або хвороба Аддісона.

Отже, актуальність ендокринних захворювань обумовлена їх широким поширенням, складністю та ризиком розвитку ускладнень, що вимагає уваги до профілактики, ранньої діагностики та ефективного лікування.

Мета: Ознайомити ЗВО з визначенням захворювань ендокринної системи, етіологічними та патофізіологічними чинниками нозоформ, принципами класифікації лікарських засобів для нормалізації внутрішньосекреторної функції залоз, для проведення замісної та патогенетичної фармакотерапії, принципами вибору моно- та комбінованої фармакотерапії, методами контролю ефективності та безпеки запропонованої терапії, призначенням засобів для лікування діабетичних ком, тиреотоксичного кризу.

Основні поняття (перелік питань):

Гормони – біологічно активні речовини, які синтезуються і виділяються залозами внутрішньої секреції.

Залоza ендокринна – залоза, яка виділяє секрет (гормон) безпосередньо в кров або лімфу (щитоподібна залоза).

Залоza екзокринна – залоза, що виділяє секрет через протоку на поверхню шкіри або слизової оболонки (потові, слинні залози).

Замісна терапія – застосовується при дефіциті природних біогенних речовин (гормони, ферменти, вітаміни).

Тиреогенний – зумовлений зниженням або підвищенням секреторної функції щитоподібної залози.

Тиреоїдит – запалення щитоподібної залози.

Тиреотоксикоз – патологічний стан, зумовлений надходженням в організм надмірно великої кількості гормонів щитоподібної залози; характеризується підвищенням основного обміну, порушенням функції нервової та серцево-судинної систем.

Тиреотропний – той, що впливає на щитоподібну залозу.

Тироксин – тетрайодтиронін – гормон щитоподібної залози, нестача якого призводить до кретинізму, мікседеми, а надмір – до тиреотоксикозу.

Трийодтиронін – гормон щитоподібної залози, за хімічною структурою та біологічною дією близький до тироксину, але активніший.

Діабет цукровий – група ендокринних захворювань, які розвиваються внаслідок абсолютної або відносної (порушення взаємодії з клітинами-мішенями) недостатності гормону інсуліну, що призводить до гіперглікемії – стійкого підвищення рівня глюкози в крові.

Діабет нецукровий – ендокринне захворювання, пов'язане зі зниженим вмістом у крові гормону вазопресину.

Діабет стероїдний – поза панкреатичний діабет, що розвивається при надмірному вмісті глюкокортикоїдів у крові внаслідок їх підвищеної секреції (хвороба Іценко-Кушинга) або при тривалому застосуванні їх препаратів.

Інсулін – білково-пептидний гормон, що утворюється у базофільних інсулоцитах (бета-клітинах) панкреатичних островців; регулює утилізацію глюкози, стимулює утворення глікогену, пригнічує глюконеогенез.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Лікування цукрового діабету в переважній більшості випадків є патогенетичним і спрямоване на усунення наявних симптомів без дії на причину захворювання, оскільки етіологічного лікування діабету ще не розроблено. Основними завданнями лікаря при лікуванні цукрового діабету є:

- Компенсація вуглеводного обміну
- Профілактика та лікування ускладнень
- Нормалізація маси тіла
- Навчання пацієнта

Компенсація вуглеводного обміну досягається двома шляхами: шляхом забезпечення клітин інсуліном, різними способами залежно від типу діабету, і шляхом забезпечення рівномірного надходження вуглеводів, що забезпечують дотриманням дієти. Дуже важливу роль у компенсації цукрового діабету відіграє навчання пацієнта. Хворий повинен розуміти, що таке цукровий діабет, чим він небезпечний, що йому слід зробити у разі епізодів гіпо- і гіперглікемії, як їх уникати, вміти самостійно контролювати рівень глюкози в крові та мати чітке уявлення про характер припустимого для нього харчування.

Дієтотерапія

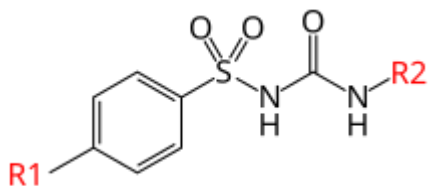
Дієта під час цукрового діабету є необхідною складовою лікування, як і використання цукрознижувальних препаратів або інсуліну. Без дотримання дієти неможлива компенсація вуглеводного обміну. Слід зазначити, що в деяких випадках під час діабету 2-го типу для компенсації вуглеводного обміну достатньо лише дієти, особливо на ранніх стадіях захворювання. При 1-му типі діабету дотримання дієти життєво важливе для хворого, порушення дієти може привести до гіпо- або гіперглікемічної коми, а в деяких випадках — навіть до смерті хворого. Завданням дієтотерапії під час цукрового діабету є забезпечення рівномірного і адекватного

фізичному навантаженню надходження вуглеводів в організм хворого. Дієта має бути збалансована за білками, жирами та калорійністю. Слід повністю виключити з раціону харчування вуглеводи, що легко засвоюються, вживати їх можна лише у випадках гіпоглікемії. Під час діабету 2-го типу часто виникає необхідність зниження калорійності раціону для корекції маси тіла.

Основним поняттям при дієтотерапії цукрового діабету є хлібна одиниця (ХО). Хлібна одиниця являє собою умовну міру, що дорівнює 10–12 г вуглеводів або 20–25 г хліба. Існують таблиці, в яких зазначено кількість хлібних одиниць у різних продуктах харчування. Протягом доби кількість хлібних одиниць, що вживає хворий, має залишатися постійною; у середньому на добу необхідно вживати 12–25 ХО, залежно від маси тіла та фізичного навантаження. За одне приймання їжі, не рекомендовано вживати більше 7 ХО, бажано організувати вживання їжі так, щоби кількість ХО у різних перекусах, була приблизно однаковою. Слід також зауважити, що вживання алкоголю може призвести до віддаленої гіпоглікемії, зокрема і гіпоглікемічної коми.

Важливою умовою успішності дієтотерапії є ведення хворим щоденника харчування. До нього записується всі харчі, котрі спожито протягом дня, і розраховується кількість хлібних одиниць, вжитих під час кожного куштування і загалом за добу. Ведення такого харчового щоденника дозволяє в більшості випадків виявити причину епізодів гіпо- і гіперглікемії, сприяє навчанню пацієнта, допомагає лікарю підібрати адекватну дозу цукрознижувальних препаратів або інсулінів.

Пероральні цукрознижувальні препарати



Структурна формула центрального сегмента сульфаніламідних препаратів, в точках R1 R2 приєднуються додаткові з'єднання, що забезпечують різні клінічні ефекти препарату.

Ця група препаратів використовується переважно для лікування хворих цукровим діабетом 2-го типу. Під час першого типу діабету цукрознижувальні препарати не діють.

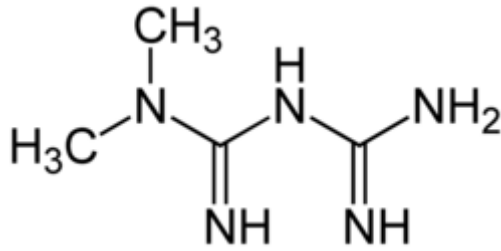
За хімічним складом і механізмом дії цукрознижувальні препарати можна розділити на дві групи — сульфаніламідні та бігуаніди.

Сульфаніламідні препарати є похідними сульфанілсечовини і відрізняються між собою додатковими сполуками, що введені в основну структуру. Механізм цукрознижувальної дії пов'язаний зі стимуляцією секреції ендогенного інсуліну, придушенням синтезу глюкагону, зменшенням утворення глюкози в печінці в процесі глюконеогенезу і підвищенням чутливості інсулінозалежних тканин до дії інсуліну, за рахунок підвищення ефективності його пострецепторної дії.

Цю групу препаратів застосовують у разі неефективності дієтотерапії, лікування починається з мінімальних доз під контролем глікемічного профілю. У деяких випадках відзначається підвищення ефективності терапії при поєднанні кількох різних похідних сульфанілсечовини.

Розрізняють такі препарати сульфонілсечовини:

- першої генерації — Толбутамід, Карбутамід, Хлорпропамід;
- другої і третьої генерації — Глібенкламід, Гліпізид, Гліклазид, Гліквідон, Глімепірид.



Структурна формула метформіну

Бігуаніди є похідними гуанідину. Виділяють 2 основні групи:

1. диметилбігуанід (метформін)
2. бутилбігуанід (адебіт, сілубін)

Механізм цукрознижувальної дії цієї групи препаратів полягає в посиленні утилізації глюкози м'язовою тканиною за рахунок стимуляції анаеробного гліколізу в присутності ендогенного або екзогенного інсуліну. Вони, на відміну від сульфаніламідів, не стимулюють секрецію інсуліну, але мають здатність потенціювати його ефект на рецепторному і пострецепторному рівні, також гальмується глюконеогенез і дещо знижується абсорбція вуглеводів у кишці. Також бігуаніди призводять до зниження апетиту і сприяють зниженню маси тіла.

Слід зазначити, що у зв'язку з накопиченням молочної кислоти, яка синтезується в результаті анаеробного гліколізу, відбувається зміщення рН у кислу сторону і посилюється тканинна гіпоксія.

Лікування слід починати з мінімальних доз препаратів, підвищуючи їх за відсутністю компенсації вуглеводного обміну і глюкозурії. Часто бігуаніди комбінуються з сульфаніламідними препаратами за недостатньої ефективності останніх. Показанням до призначення бігуанідів є цукровий діабет 2-го типу в поєднанні з ожирінням. З урахуванням можливості розвитку тканинної гіпоксії препарати цієї групи слід з обережністю призначати особам з ішемічною хворобою серця.

У деяких випадках у хворих може спостерігатися поступове зниження ефективності цукрознижувальних препаратів. Це явище пов'язане зі зменшенням секреторної активності підшлункової залози. Це у підсумку призводить до неефективності цукрознижувальних препаратів та необхідності інсулінотерапії.

Інсулінотерапія

Лікування інсуліном має на меті максимально можливу компенсацію вуглеводного обміну, запобігання гіпо- і гіперглікемії та профілактиці таким чином ускладнень цукрового діабету. Лікування інсуліном життєво необхідне хворим на діабет 1-го типу і може застосовуватися в деяких ситуаціях для хворих на діабет 2-го типу.

Показання для призначення інсулінотерапії:

- Цукровий діабет 1-го типу
- Кетоацидоз, діабетична гіперосмолярна, гіперлакцидемічна коми.
- Вагітність і пологи при цукровому діабеті.
- Значна декомпенсація цукрового діабету 2-го типу.
- Відсутність ефекту від лікування іншими способами цукрового діабету 2-го типу.
- Значне зниження маси тіла при цукровому діабеті.

- Діабетична нефропатія.

Існує велика кількість препаратів інсуліну, що розрізняються за тривалістю дії (ультракороткі, короткі, середні, подовжені), за ступенем очищення (монопікові, монокомпонентні), видовою специфічністю (людські, свинячі, бичачі, генно-інженерні тощо).

У багатьох країнах інсуліни, отримані з великої рогатої худоби, виведені з ужитку. Це пов'язано з великою кількістю сторонніх ефектів під час їх застосування. Досить часто при їх введенні виникають алергічні реакції, ліподистрофії, розвивається інсулінорезистентність.

Інсулін випускається у концентраціях 40 МО/мл і 100 МО/мл. Інсулін поширюється у флаконах об'ємом 10 мл або в картриджах для шприц-ручок об'ємом 3 мл.

Попри те, що інсуліни поділяються за тривалістю дії на препарати короткої дії та продовженої, час дії інсуліну у різних людей індивідуальний. У зв'язку з цим інсулінотерапія потребує стаціонарного спостереження з контролем рівня глюкози в крові, і підбору доз інсуліну, адекватних метаболізму, дієті, фізичному навантаженню. При підборі інсулінотерапії слід домагатися максимально можливої компенсації вуглеводного обміну, чим менш значними будуть добові коливання рівня глюкози крові, тим нижче ризик виникнення різних ускладнень цукрового діабету.

За відсутністю ожиріння і сильних емоційних навантажень інсулін призначається в дозі 0,5 — 1 одиниця на 1 кілограм маси тіла на добу. Введення інсуліну покликане імітувати фізіологічну секрецію у зв'язку з цим висувуються наступні вимоги:

- Доза інсуліну повинна бути достатня для утилізації глюкози, що надходить в організм.
- Введений інсулін повинен імітувати базальну секрецію підшлункової залози.
- Введений інсулін повинен імітувати постпрандіальні піки секреції інсуліну.

Через це, існує так звана інтенсифікована інсулінотерапія. Добова доза інсуліну ділиться між інсулінами подовженої і короткої дії. Інсуліни подовженої дії вводяться, переважно, вранці і увечері і імітують базальну секрецію підшлункової залози. Інсуліни короткої дії вводяться після кожного приймання їжі що містить вуглеводи, доза може змінюватися залежно від хлібних одиниць, вжитих в дане приймання їжі.

Важливу роль в підборі дози інсуліну короткої дії відіграє розрахунок добових коливань потреби в інсуліні. У зв'язку з фізіологічними особливостями організму потреба інсуліну для засвоєння однієї хлібної одиниці змінюється протягом доби і може складати від 0,5 до 4 одиниць інсуліну на одну ХО. Для визначення цих показників необхідно провести вимірювання рівня глюкози крові після основних вживань їжі, знати кількість хлібних одиниць, що було спожито в цей час, і дозу інсуліну короткої дії, введену на цю кількість хлібних одиниць. Розраховується співвідношення кількості хлібних одиниць і кількості одиниць інсуліну. Якщо рівень глюкози крові після їжі вище норми, то наступної доби доза інсуліну збільшується на 1-2 одиниці і розраховується, наскільки змінився рівень глікемії на 1 одиницю інсуліну при тій же кількості вуглеводів в даний прийом їжі.^[44]

Знання індивідуальної потреби в інсуліні є необхідною умовою для повноцінної компенсації вуглеводного обміну при лікуванні діабету за допомогою інсулінотерапії. Завдяки знанню індивідуальної потреби в інсуліні на 1 хлібну одиницю, хворий може ефективно і безпечно для себе коригувати величину дози інсулінів короткої дії залежно від прийому їжі.

Існує також метод комбінованої інсулінотерапії, коли в одній ін'єкції вводиться суміш інсулінів короткої та середньої або довготривалої дії. Цей метод застосовується за лабільного перебігу цукрового діабету. Перевага його полягає в тому, що він дозволяє скоротити число ін'єкцій інсуліну до 2 — 3 на добу. Недоліком є неможливість повноцінно імітувати фізіологічну секрецію інсуліну і, як наслідок, неможливість повноцінної компенсації вуглеводного обміну.

Інсулін вводиться підшкірно, за допомогою інсулінового шприца, шприц-ручки або спеціальної помпи-дозатора. На сьогодні в Україні найпоширеніший спосіб введення інсуліну за допомогою шприц-ручок. Це пов'язано зі зручністю, менш вираженим дискомфортом і простотою введення в порівнянні зі звичайними інсуліновими шприцами. Шприц-ручка дозволяє швидко і практично безболісно ввести необхідну дозу інсуліну.

Метод введення інсуліну за допомогою інсулінової помпи поширеніший в США і країнах Західної Європи, але й там він доступний тільки невеликій частині хворих (в середньому 2-5 %). Це пов'язано з низкою об'єктивних труднощів, які значною мірою нівелюють переваги даного способу введення інсуліну.

До переваг даного методу належить точніша імітація фізіологічної секреції інсуліну (препарати інсуліну надходять у кров протягом усього дня), можливість точнішого контролю глікемії, відсутність необхідності самостійно вводити інсулін (кількість введеного інсуліну контролюється помпою), також значно знижується ризик виникнення гострих та віддалених ускладнень цукрового діабету. До недоліків належить складність пристрою, проблеми з його фіксацією на тілі, ускладнення від постійного перебування в тілі голки, що подає суміш. Також певна складність є в підборі індивідуального режиму роботи апарату. Цей метод введення інсуліну вважається найперспективнішим, число людей, що використовують інсулінові помпи, поступово збільшується.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Механізми регуляції синтезу гормонів.
2. Цукровий діабет: класифікація, етіологія, патогенез.
3. Клінічні ознаки цукрового діабету 1 та 2 типу.
4. Основні групи ЛЗ для замісної та патогенетичної терапії.
5. Класифікація препаратів інсуліну: клінічна фармакологія.
6. Класифікація пероральних цукрознижуючих ЛЗ.
7. Похідні сульфонілсечовини – клініко-фармакологічна характеристика.
8. Бігуаніди - клініко-фармакологічна характеристика.
9. Інгібітори альфа-глюкозидази – клініко-фармакологічна характеристика.
10. Сенсibiliзатори інсуліну – глітазони – клініко-фармакологічна характеристика.
11. Діабетичні коми: ознаки, фармакотерапія.
12. Вкажіть механізм нейрогуморальної регуляції синтезу гормонів щитовидної залози.
13. Дайте оцінку молекулярно-біохімічних механізмів впливу гормонів щитовидної залози на обмінні процеси в організмі.
14. Висвітліть патогенез дифузного токсичного зоба та інших захворювань щитовидної залози з тиреотоксическими проявами.
15. Поясніть патогенез гіпотиреозу (мікседеми).
16. Назвіть сучасну класифікацію ЛЗ, що застосовуються при гіпо - та гіперфункції щитовидної залози.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.

2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 25-те вид., змін. та доповн. – Київ: Центр ДЗК, 2018. – 792 с.

ЛЕКЦІЯ 10. ТЕМА

«Принципи клініко-фармацевтичного підходу до вибору ЛЗ для лікування алергічних захворювань»

Актуальність теми: Актуальність алергічних захворювань зумовлена їх широким поширенням та значним впливом на здоров'я людей. Алергія вражає велику частину населення, а деякі форми, такі як алергічний риніт, можуть тривати протягом всього

життя. Алергічні захворювання є однією з найпоширеніших причин звернень до лікарів, що створює значне навантаження на систему охорони здоров'я.

Причини актуальності алергічних захворювань:

- **Широке поширення:** За статистикою, понад 40% населення світу страждає на певні види алергії.
- **Вплив на якість життя:** Алергічні захворювання можуть значно погіршувати якість життя, обмежувати фізичну активність та соціальну взаємодію.
- **Зростання захворюваності:** Спостерігається тенденція до збільшення випадків алергічних захворювань, особливо серед дітей.
- **Медичне та соціально-економічне навантаження:** Алергія потребує значних витрат на діагностику, лікування та профілактику, а також впливає на продуктивність праці та соціальну активність.

Основні алергічні захворювання:

- **Алергічний риніт:** Часто зустрічається у дітей та дорослих, може переходити у хронічну форму.
- **Астма:** Алергія є однією з основних причин розвитку бронхіальної астми.
- **Атопічний дерматит:** Шкірне захворювання, яке часто виникає у дитячому віці та може супроводжуватись іншими алергічними проявами.
- **Харчова алергія:** Може призводити до серйозних наслідків, включаючи анафілаксію.
- **Алергія на лікарські засоби:** Необхідно ретельно контролювати, щоб уникнути тяжких наслідків.

Важливість профілактики та лікування:

- **Своєчасна діагностика:** Дозволяє виявити алерген та вжити заходів для уникнення контакту з ним.
- **Алерген-специфічна імунотерапія:** Ефективний метод лікування, спрямований на зниження чутливості до алергену.
- **Профілактичні заходи:** Зміцнення імунітету, уникнення контакту з алергенами, здоровий спосіб життя.

У зв'язку з цим, актуальність алергічних захворювань залишається високою, що вимагає уваги як з боку медичних фахівців, так і широкої громадськості.

Мета: Ознайомити ЗВО з визначенням алергічних захворювань, гіперчутливість повільного та негайного типу, етіологічними та патофізіологічними чинниками нозоформ, принципами класифікації лікарських засобів для профілактики та лікування алергічних захворювань, принципами патогенетичної фармакотерапії, принципами вибору моно- та комбінованої фармакотерапії, методами контролю ефективності та безпеки запропонованої терапії, призначенням засобів для лікування гострих алергічних станів.

Основні поняття (перелік питань):

Алергологія – розділ імунології, що вивчає причини, клінічні прояви, діагностику та лікування алергічних захворювань і реакцій.

Алергія – підвищена чутливість організму до повторного впливу алергену.

Алергічна реакція – надчутливість імунної системи організму при повторних діях алергену на раніше сенсibilізований цим алергеном організм.

Алергени екзогенні – алергени, які потрапляють до організму зовні.

Алергени ендогенні – алергени, які утворюються в організмі.

Алергія лікарська – явище підвищеної чутливості до деяких ЛЗ здебільшого при повторному застосуванні, основою якого є імунний механізм.

Протиалергічні ЛЗ – препарати, які запобігають алергічним реакціям або послаблюють їх, викликаючи при цьому гіпосенсибілізацію

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Клінічна фармакологія протиалергічних засобів вивчає механізми дії, ефективність та безпеку ліків, що використовуються для лікування алергічних реакцій. Основні групи протиалергічних препаратів включають антигістамінні засоби, глюкокортикостероїди, стабілізатори мембран гладких клітин (кромони), судинозвужувальні препарати та інші.

Основні групи протиалергічних засобів:

- **Антигістамінні препарати:** Блокують дію гістаміну, який є одним з ключових медіаторів алергічної реакції. Розрізняють препарати I, II та III покоління. Препарати I покоління можуть спричиняти сонливість, тому часто обирають ліки II або III покоління.
- **Глюкокортикостероїди:** Мають потужну протизапальну дію і використовуються для зменшення симптомів алергії, особливо при тяжкому перебігу захворювання.
- **Стабілізатори мембран гладких клітин (кромони):** Запобігають вивільненню гістаміну та інших речовин, що викликають запалення. Застосовуються переважно для профілактики алергічних реакцій.
- **Судинозвужувальні препарати (деконгестанти):** Зменшують набряк слизових оболонок, полегшуючи симптоми закладеності носа. Використовуються при алергічному риніті.
- **Антихолінергічні засоби:** Можуть застосовуватись при алергічному риніті для зменшення нежитю.
- **Антилейкотрієнові препарати:** Блокують дію лейкотрієнів, інших медіаторів алергії. Використовуються при алергічній астмі та риніті.
- **Моноклональні анти-IgE-антитіла:** Препарати, які блокують дію імуноглобуліну E, відповідального за розвиток алергічної реакції. Застосовуються у тяжких випадках алергії.

Застосування та механізми дії:

- Антигістамінні препарати блокують H1-рецептори, на які діє гістамін, запобігаючи розвитку симптомів алергії, таких як свербіж, почервоніння, набряк та нежить.
- Глюкокортикостероїди пригнічують запальну відповідь організму на алерген, зменшуючи набряк, почервоніння та інші прояви запалення.
- Кромони стабілізують мембрани гладких клітин, запобігаючи вивільненню медіаторів алергії.
- Судинозвужувальні препарати звужують кровоносні судини в слизовій оболонці носа, зменшуючи набряк і полегшуючи дихання.

Важливо:

- Самолікування алергії може бути небезпечним. Перед початком прийому будь-яких протиалергічних препаратів необхідно проконсультуватися з лікарем.
- Вагітним та жінкам, які годують груддю, слід особливо обережно підходити до вибору протиалергічних засобів, оскільки деякі препарати можуть бути протипоказані.
- Тривалий прийом деяких антигістамінних препаратів може призвести до розвитку звикання та зниження їх ефективності.

Приклади препаратів:

- **Антигістамінні препарати:** Лоратадин, Цетиризин, Дезлоратадин, Кларитин, Супрастин, Діазолін.

- **Глюкокортикостероїди:** Бетаметазон, Дексаметазон, Преднізолон.
- **Кромони:** Кромоглікат натрію.
 - **Антигістамінні препарати** (грец. anti- — проти + histos — тканина + лат. aminum — амін) — специфічна група протиалергічних ліків, фармакологічним ефектом яких є блокада H-рецепторів (H походить від Histamine). Існує декілька типів гістамінових рецепторів: H₁, H₂ та H₃.
 - H₁-рецептори розташовані в непосмугованих (гладких) м'язах бронхів, кишечника, артерій, вен, капілярів, серця в нейронах ЦНС. H₂-рецептори розташовані в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка, непосмугованих м'язах артерій, у нейронах ЦНС, серці, міометрії, тучних клітинах, базофільних і нейтрофільних лейкоцитах, Т-лімфоцитах, у жировій тканині. H₃-рецептори знаходяться в нейронах ЦНС, серцево-судинній системі, ШКТ, верхніх дихальних шляхах.
 - Антигістамінні препарати, які блокують H₁-рецептори (H₁-гістаміноблокатори), тим самим усувають або зменшують такі види дії гістаміну, як підвищення тонуусу непосмугованих м'язів бронхів, кишечника, матки; зниження АТ (частково); підвищення проникності капілярів із розвитком набряку; гіперемію та свербіж при інтрадермальному введенні гістаміну або при вивільненні в шкірі ендogenous гістаміну. Зазначені ефекти викликані в основному алергічними реакціями негайного типу, які супроводжуються явищами гострої ексудації: алергічний риніт, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, укуси комах, алергічні реакції на ЛП, алергія на продукти харчування, сироваткова хвороба, дерматози, пара(псевдо)алергічні реакції.
 - **Сьогодні на ринку присутні три покоління ЛП цієї групи:**
 - Антигістамінні препарати I покоління (40-ві роки ХХ ст.) — неселективні блокатори гістамінових рецепторів, дія триває протягом 4–8 год (дифенгідрамін (димедрол), прометазин (дипразин, піпольфен), хлоропірамін (супрастин), mebгідролін (діазолін), клемастин (тавегіл), секвіфенадин (фенкарол), ципрофентадин (перитол), кетотифен (задітен); диметинден і клемастин — до 12, mebгідролін — до 24 год). Вони блокують м-холінорецептори в периферичних тканинах, що призводить до зниження секреції екзокринних залоз, підвищення в'язкості секрету, у т.ч. бронхіального, сухості слизових оболонок ротової порожнини, зниження моторики ШКТ і тонуусу сечовивідних шляхів, порушення акомодатії, підвищення внутрішньоочного тиску та ЧСС. Можливий розвиток протиблювотної та протипаркінсонічної дії, а деякі А.п. виявляють антидофамінову, протикашльову та анксиолітичну дію. Небажані ефекти з боку ШКТ можуть проявлятися нудотою, блюванням, діареєю, зниженням або підвищенням апетиту. Частота побічних реакцій знижується при вживанні А.п. з їжею. Вони проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і блокують H₁-рецептори ЦНС, що проявляється седативним ефектом, сонливістю, зниженням психомоторної активності, підвищенням апетиту, відчуттям млявості, порушенням координації рухів, зниженням здатності до навчання та концентрації уваги. Найбільш часто седацію викликають препарати групи дифенгідраміну (димедрол). Седативний ефект посилюється під впливом алкоголю та інших речовин, що пригнічують ЦНС: транквілізаторів, нейролептиків, седативних і деяких інших ЛП. Часто можливе запаморочення, дзвін у вухах, апатія, втома, зниження гостроти зору, диплопія, нервозність, безсоння, тремор. При тривалому застосуванні А.п. знижується їх ефективність (звикання). АП I покоління *не рекомендується призначати* в перші 3 міс вагітності, хворим із глаукомою, доброякісною гіперплазією передміхурової залози, бронхіальною астмою, а також пацієнтам похилого віку. Суттєвим недоліком є призначення цих препаратів декілька разів на добу.

- Антигістамінні препарати II покоління (80-ті рр. XX ст.) — терфенадин (трексил), астемізол (гісманол), лоратадин (клоритин), астемізол, акривастин, цетиризин, ебастин — відрізняються відсутністю седативного ефекту, впливу на холінові та серотонінові рецептори, взаємодії з алкоголем і психотропними ЛП, звикання при тривалому застосуванні, а також високою спорідненістю з H_1 -рецепторами. Зв'язування з рецепторами — тривале та неконкурентне. Ці препарати призначаються 1–2 рази на добу. Однак терфенадин і астемізол мають суттєвий побічний ефект — вплив на серцево-судинну систему (шлуночкові аритмії з подовженням інтервалу Q–T на ЕКГ, тахікардія, що розвивається внаслідок блокування калієвих каналів, що контролюють реполяризацію мембран міокарда). Усі антигістамінні препарати II покоління (за винятком цетиризину та акривастину) є проліками, дія яких зумовлена активними метаболітами, що утворюються в печінці за допомогою ізоферменту CYP 3A4 системи цитохрому P450. Їх не слід вживати з ЛП, які метаболізуються тими ж ферментними системами: антибіотиками групи макролідів (еритроміцин, кларитроміцин, олеандоміцин, азитроміцин), протигрибковими препаратами (кетоконазол, ітраконазол), блокатором H_2 -рецепторів циметидином, деякими антиаритмічними препаратами (хінідином, прокаїнамідом, дизопірамідом), антидепресантами (флуоксетином, сертраліном і параксетином), а також при порушенні функції печінки, що може призвести до появи кардіотоксичного ефекту (для терфенадину та астемізолу).
- Антигістамінні препарати III покоління є активними метаболітами препаратів II покоління (фексофенадин — активний метаболіт терфенадину, норастемізол — астемізолу, дезлоратадин — лоратадину), забезпечують підвищений рівень профілю безпеки. Вони гальмують медіатори системного алергічного запалення, включаючи цитокіни та хемокіни, та зменшують експресію молекул адгезії, пригнічують хемотаксис, активацію еозинофільних гранулоцитів і утворення супероксидного радикала; знижують гіперреактивність бронхів. Застосування антигістамінних препаратів III покоління найбільш раціональне при проведенні тривалої терапії алергічних захворювань (цілорічний алергічний риніт, сезонний алергічний риніт або ринокон'юнктивіт із тривалістю загострень більше 2 тиж, хронічна кропив'янка, атопічний та алергічний контактний дерматити). Блокатори H_2 -рецепторів (циметидин, ранітидин, фамотидин, нізатидин) є конкурентними антагоністами гістаміну. З хімічної точки зору їх можна розглядати як похідні гістаміну. H_2 -рецептори зв'язані з аденілатциклазою. Це проявляється в тому, що при збудженні гістаміном H_2 -рецепторів відбувається збільшення внутрішньоклітинної цАМФ, при цьому підвищується секреторна активність парієтальних клітин слизової оболонки шлунка. Крім того, при стимуляції гістаміном H_2 -рецепторів підвищується ЧСС, у серці відзначають позитивний інотропний ефект; у непосмугованих м'язах артеріальних судин спостерігається зниження тону; в тучних клітинах та базофільних лейкоцитах — пригнічення дегрануляції; в нейтрофільних лейкоцитах — зниження хемотаксису, пригнічення вивільнення лізосомальних ферментів; у Т-лімфоцитах — зниження цитотоксичної активності, продукції фактора, який пригнічує міграцію макрофагів; у жировій тканині — збільшення вивільнення жирних кислот. Діючи на H_2 -рецептори парієтальних клітин, вони зменшують секрецію кислоти хлороводневої. Меншою мірою пригнічують секрецію пепсину і гастромукопротеїду (внутрішнього фактора Касла). Ці препарати мають низьку ліпофільність, тому погано долають гематоенцефалічний бар'єр. Застосовують блокатори H_2 -рецепторів як антисекреторні препарати при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки та шлунка, гіпергастринемії, пептичному (рефлюкс) езофагіті, ерозивному гастриті,

дуоденіті. На відміну від ранітидину, фамотидин і нізатидин активніші, діють триваліше (призначають 1 раз на добу) та дають менше побічних ефектів.

- Н₃-рецептори спочатку були знайдені на гістамінергічних нейронах ЦНС у вигляді пресинаптичних рецепторів, які регулюють утворення та вивільнення гістаміну. Н₃-рецептори як мішень фармакологічного впливу, сьогодні мають менше значення. Гістаміновмісні нейрони в основному локалізуються в задньому гіпоталамусі. Крім пригнічувального впливу на вивільнення гістаміну, пресинаптичні Н₃-рецептори беруть участь у регуляції продукції деяких інших медіаторів/модуляторів (ацетилхоліну, ГАМК, дофаміну, глутаміну, серотоніну, норадреналіну), таким чином, вони функціонують і як гетерорецептори. Крім ЦНС, Н₃-рецептори є в ШКТ (їх стимуляція пригнічує секрецію хлороводневої кислоти шлунка; вони беруть участь у гастропротекторній дії), у серцево-судинній системі (активація пресинаптичних Н₃-рецепторів пригнічує адренергічний вплив), у верхніх дихальних шляхах (протизапальний ефект). До блокаторів Н₃-рецепторів належать ципроксифан, клобенпропіт, тіоперамід, клозапін.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Класифікація алергічних реакцій.
2. Етіологія, патогенез, клініка алергічних реакцій негайного типу.
3. Етіологія, патогенез, клініка алергічних реакцій уповільненого типу.
4. Класифікація протиалергічних ЛЗ.
5. Глюокортикоїди: клініко-фармакологічна характеристика.
6. Класифікація антигістамінних ЛЗ.
7. Гістаміноблокатори 1 типу: класифікація, клініко-фармакологічна характеристика.
8. Стабілізатори мембран опасистих клітин: клініко-фармакологічна характеристика.
9. Принципи фармакотерапії анафілактичного шоку, набряку Квінке, кропив'янки.
10. Заходи та методи попередження алергічних реакцій.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
5. Протоколи провізора (фармацевта) / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, О.М.Ліщишиної. – Харків: Золоті сторінки, 2013. – 192 с.
6. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 25-те вид., змін. та доповн. – Київ: Центр ДЗК, 2018. – 792 с.

ЛЕКЦІЯ 11. ТЕМА

«Принципи клініко-фармацевтичного підходу до вибору ЛЗ для лікування інфекційних захворювань»

Актуальність теми: Інфекційні захворювання залишаються актуальною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, зокрема, і в Україні. Зростання кількості та масштабу спалахів, поява нових та адаптація старих інфекцій, а також недостатньо ефективні методи лікування та профілактики, створюють значні ризики для здоров'я населення.

Основні аспекти актуальності інфекційних захворювань:

- **Зростання кількості спалахів:** Сучасні спостереження свідчать про збільшення частоти та масштабу спалахів інфекційних захворювань, включаючи пандемії.
- **Поява нових інфекцій:** Постійно виникають нові вірусні та бактеріальні інфекції, які можуть становити значну загрозу, як-от COVID-19.
- **Адаптація збудників:** Збудники інфекцій адаптуються до існуючих методів лікування, що призводить до збільшення стійкості до антибіотиків та інших лікарських засобів.
- **Епідеміологічні ризики:** Нестабільна епідеміологічна ситуація в світі, спричинена глобалізацією та переміщенням населення, збільшує ризики поширення інфекцій на нові території.
- **Соціально-економічні наслідки:** Інфекційні захворювання призводять до значних соціально-економічних наслідків, включаючи збільшення витрат на охорону здоров'я, втрату робочих місць та зниження продуктивності.
- **Загроза для здоров'я населення:** Інфекційні захворювання можуть призводити до серйозних наслідків для здоров'я, включаючи інвалідизацію та смерть, особливо серед вразливих груп населення.
- **Зростання захворюваності на окремі інфекції в Україні:** В Україні спостерігається зростання захворюваності на такі інфекції, як гепатит А, хронічні вірусні гепатити В та С.

Приклади інфекційних захворювань, що залишаються актуальними:

- **Вірусні гепатити:** Гепатити А, В та С продовжують залишатися серйозною проблемою, особливо у зв'язку з можливістю хронізації процесу та розвитку цирозу та раку печінки.
- **Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ):** Широко поширені сезонні епідемії ГРВІ, включаючи грип, викликають велике навантаження на систему охорони здоров'я.
- **Кишкові інфекції:** Кишкові інфекції, такі як дизентерія, сальмонельоз, ротавірусна інфекція, залишаються актуальними, особливо серед дітей.
- **Туберкульоз:** Незважаючи на досягнення в лікуванні, туберкульоз залишається серйозною проблемою, особливо у контексті зростання стійкості до антибіотиків.
- **ВІЛ/СНІД:** Продовжує бути глобальною проблемою, хоча досягнуто значного прогресу в лікуванні та профілактиці.

Мета: Ознайомити ЗВО з основними принципами антибактеріальної терапії, сучасним алгоритмом вибору і підбору конкретному хворому протимікробного лікарського засобу, вибору режиму дозування, шляху введення, кратності призначення, тривалості терапії; пояснити значимість контролю ефективності та безпеки застосування ліків у даного конкретного хворого.

Основні поняття (перелік питань):

Інфекція – проникнення та розмноження мікроорганізмів в організмі людини з подальшим розвитком різних форм їх взаємодії – від носійства до вираженого захворювання.

Інфекційний процес – обмежена в часі складна взаємодія біологічних систем мікро- (збудник) і макроорганізму, що протікає в певних умовах зовнішнього середовища, проявляється на субмолекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному, органному і організменному рівнях і закономірно закінчується або загибеллю макроорганізму, або його повним звільненням від збудника.

Антибактеріальні ЛЗ – препарати, які вбивають бактерії або пригнічують їх життєдіяльність та застосовуються для лікування бактеріального інфекційно-запального процесу (антибіотики, фторхінолони, нітроїмідазоли та ін.).

Антибіотики – специфічні продукти життєдіяльності мікроорганізмів, рослин або тваринних тканин, які пригнічують ріст і розмноження інших мікробів, а також пухлинних клітин (пеніциліни, цефалоспорины, макроліти та ін.). Існують синтетичні аналоги природних сполук.

Нітроїмідазоли синтетичні антимікробні препарати з високою активністю відносно анаеробних бактерій і збудників протозойних інфекцій (метронідазол, тинідазол та ін.).

Нітрофурани – похідні фурану, в яких втом водню заміщений нітрогрупою; мають широкий спектр антимікробної дії, в основі лежить їх здатність гальмувати дихання мікробної клітини; використовують як уросептики (фурагін, фурамаг, фурадонін) і при кишкових інфекціях (ніфуроксизид).

Фторхінолони – група ЛЗ, що мають виражену протимікробну активність за рахунок інгібування двох життєво важливих ферментів мікробної клітини – ДНК-гірази і топоізомерази-4, порушуючи синтез ДНК і РНК, що призводить до загибелі бактерій (норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин та ін.). Широкий спектр дії.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Основними принципами лікування інфекційних захворювань є: своєчасна діагностика, етіотропна терапія (вплив на збудника), патогенетична терапія (вплив на механізми розвитку захворювання), симптоматична терапія (усунення симптомів), а також профілактичні заходи для запобігання поширенню інфекції.

Етіотропна терапія включає застосування антимікробних препаратів, таких як антибіотики (при бактеріальних інфекціях), противірусні препарати (при вірусних інфекціях) або протигрибкові препарати (при грибкових інфекціях). Важливо правильно підібрати препарат та дотримуватись режиму лікування, призначеного лікарем. Несвоєчасне або неадекватне лікування може призвести до ускладнень або розвитку стійкості збудників до ліків.

Патогенетична терапія спрямована на корекцію порушень, що виникають в організмі внаслідок інфекції. Вона може включати: детоксикацію (очищення організму від токсинів), імуностимуляцію (підвищення імунітету), протизапальну терапію та інші заходи, спрямовані на відновлення нормальної функції органів та систем.

Симптоматична терапія спрямована на полегшення симптомів захворювання. Вона може включати: застосування жарознижуючих засобів, знеболюючих препаратів, протизапальних засобів та інших ліків, що допомагають усунути конкретні симптоми.

Профілактичні заходи включають: вакцинацію, дотримання правил особистої гігієни (миття рук, використання антисептиків), уникнення контакту з хворими, безпечне харчування, підтримку імунітету.

Рациональне лікування інфекційного хворого полягає у впливі на всі складові як інфекційного процесу, так і хвороби. Перед усім необхідні заходи проти збудника хвороби, а також його продуктів життєдіяльності, особливо токсинів. Таким чином при

багатьох інфекційних хворобах застосовують етіотропну терапію. Етіотропне лікування (від грец. αἰτία — причина, грец. τροπος — шлях, напрям), відповідно термін «етіотропний» визначають, як спрямований проти причини захворювання, що усуває або послаблює дію фактора, який зумовлює захворювання. Етіотропна дія може бути спрямована на збудника або (і) його токсини. Показанням до застосування етіотропних засобів є патогенний вплив на макроорганізм такого збудника, з яким сам макроорганізм не впорається, або під впливом якого можливий розвиток серйозних, нерідко смертельних ускладнень.

Етіотропні препарати можна умовно розділити таким чином:

- неспецифічні — які здатні діяти на певну кількість різних збудників;
- специфічні — які здатні діяти лише виключно проти одного збудника (лікувальні сироватки, імуноглобуліни, бактеріофаги, тощо).

Також їх поділяють на:

- хіміопрепарати — антибіотики, сульфаніламід, нітрофуран, похідні 8-оксихіноліну, інгібітори нейрамінідази, група ацикловіру, тощо;
- біологічні препарати — інтерферони, ДНК-аза тощо.

При бактеріальному інфекційному захворюванні слід у першу чергу постаратися скористатися препаратами з бактерицидним ефектом, і лише за відсутності при даній інфекції ефективного бактерициду, можна застосувати препарат із бактериостатичною дією. Незважаючи на те, що синергізм може бути продемонстрований в лабораторних умовах на прикладі цілого ряду сполучень антибактеріальних препаратів, тільки при небагатьох клінічних станах доведено, що комбіноване лікування більш ефективно, ніж монотерапія. У першу чергу, це стосується туберкульозу, сепсису і деяких інших. Було також визначено, що не слід використовувати комбінації антибіотиків у тих ситуаціях, коли може бути взаємне посилення побічних впливів препаратів, що абсолютно непридатні одночасні поєднання бактерицидних і бактериостатичних препаратів.

Проведення етіотропної терапії при інфекційних захворюваннях, які спричиняють різні збудники

Наразі існують певні проблеми в проведенні етіотропної терапії. Найбільших успіхів медицина здобула в лікуванні бактерійних інфекційних хвороб починаючи з середини 50-х років XX століття, коли було відкрито пеніцилін, але у XXI столітті відбувається певна стагнація. За останні 20 років у світі не створено жодної нової групи антибіотиків. Внаслідок неадекватного лікування антибіотиками та іншими антибактеріальними препаратами в попередні роки без чіткого обґрунтування (потужні антибіотики призначали при легких формах хвороби, застосовували короткочасно, приводячи до селекції резистентних мікроорганізмів і формуванню численних лікарських ускладнень) виникли збудники із серйозною стійкістю до цих препаратів (метицилін-резистентні штами стафілококів, полірезистентні туберкульозні палички тощо). Полістійкості набули грамнегативна бактерія *Acinetobacter* та окремі штами *Klebsiella* і *Pseudomonas*, яких раніше відносили до групи умовно-патогенних збудників. Ці бактерії спричиняють різноманітні хвороби, такі, як нозокоміальна (внутрішньолікарняна) пневмонія, інфекційні ураження кровоносних судин, сечовивідних шляхів, зумовлені катетеризацією, інфекційні ураження черевної порожнини і навіть менінгіт у людей, які отримували медичні лікувальні процедури, пов'язані з головою і спиною, зокрема, епідуральну анестезію під час пологів. Виділені в 2010 році в деяких країнах світу (Індія, Бангладеш, Велика Британія тощо) штами кишкової палички — носії гена під назвою NDM1 (англ. *New Delhi metallo-β-lactamase*), стійкі до практично всіх відомих антибактеріальних засобів.

Застосування протівірусних препаратів дуже обмежено. При багатьох вірусних інфекційних захворюваннях не існує етіотропних засобів. Найбільш ефективними антивірусними препаратами вважаються аналоги нуклеозидів цикловірового ряду (ацикловір, ганцикловір, валацикловір, тощо), хоча їхня ефективність є значною лише при ряді хвороб, які спричинюють окремі віруси родини герпесвірусів. Разом із тим, вони не розв'язали проблеми рецидивування та хронізації цих захворювань. Також сучасна антиретровірусна терапія при ВІЛ-інфекції показує певну ефективність на ранніх стадіях цієї хвороби. Хоча приєднання ВІЛ-асоційованих хвороб зменшує виживання пацієнтів. Високу ефективність на сьогодні мають препарати для лікування хронічного вірусного гепатиту С, такі, як рибавірин, пегільовані інтерферони, нуклеотидні аналоги та їхні комбінації (софусбувір, ледипасвір, дасабувір, омбітасвір, паритапревір, ритонавір, тощо) залежно від генотипу вірусу, який спричинив хворобу. Також серйозну доказову базу стосовно лікування грипу мають інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, занамівір, перамівір).

Невизначена ситуація існує в лікуванні протозойних інфекцій. Їхня ефективність відповідних етіотропних засобів дуже залежить від виду збудника та стадії процесу. При великій кількості протозойних інвазій ефективних препаратів для лікування не існує. Повільні інфекції, пріонові хвороби наразі не мають ефективного етіотропного рішення, закінчуючись завжди несприятливо.

При окремих інфекційних хворобах для ефективного етіотропного лікування окрім антибактерійних засобів обов'язково застосовують антитоксичні сироватки (зокрема, дифтерія, газова гангрена). При деяких інфекційних захворюваннях (ботулізм, правець) для ефективного етіотропного лікування мають першорядне значення аж ніяк не антибактеріальні препарати, а антитоксичні сироватки та імуноглобуліни.

Патогенетична терапія

При інфекційному процесі патоген привносить в макроорганізм численні свої антигени, токсичні речовини, чинники агресії, що обумовлює одночасний розвиток безлічі патологічних реакцій та процесів. Це слід враховувати при розробці патогенетичного лікування інфекційного хворого.

Дезінтоксикаційне лікування

Уникнути додаткових впливів цих факторів на органи і системи дозволяє адекватне дезінтоксикаційне лікування:

- активізація природних механізмів детоксикації,
- активні форсовані методи парентеральної детоксикації,
- використання екстракорпоральних методів очищення організму.

Замісна терапія

Вона при інфекційних захворюваннях повинна суворо відповідати втратам макроорганізму як кількісно, так і якісно. Зокрема при холері відбувається втрата води та певних мікроелементів внаслідок профузної діареї і блювання. Формені елементи крові, білки плазми не втрачаються. У зв'язку з цим, заміщення втрат мають здійснювати лише збалансованими сольовими розчинами.

Протизапальна терапія

У інфекційних хворих повинна призначатися за суворими показаннями тільки в тих ситуаціях, коли її застосування є одним з вирішальних чинників для одужання.

Застосування препаратів для корекції реактивності

При інфекційних хворобах здійснюють корекцію реактивності організму (імуномодулятори, індуктори імунітету, імуносупресори, тощо), що повинно мати суворі показання і контроль протипоказань та побічних дій. Багато препаратів такої дії не показали свою ефективність, або, не мають достатньої міжнародної доказової бази. При можливості призначення їх в певних ситуаціях слід попередньо ретельно вивчити побічні дії, міжпрепаратні взаємодії, оцінити доцільність такого призначення — використання їх приведе до успіху або ж ризик отримати побічний ефект від їх призначення перевищує рівень здорового глузду. Також слід уникати призначення препарату імуностимулюючої дії при надмірному напруженні захисних сил організму. Також немає резону використовувати препарат супресорної дії при слабких захисних реакціях у випадках інфекційних хвороб. Призначати препарати істинно імуномодуляторної дії — це також великий ризик нарватися на неадекватну відповідь, що може привести до абсолютно непередбачуваних наслідків. Слід уникати призначення препарату імуностимулюючої дії при надмірному напруженні захисних сил організму, як, наприклад, у розпал інфекційного моноклеозу. Також немає резону використовувати препарат імуносупресорної дії при слабких захисних реакціях у випадках інфекційних хвороб (зокрема, глюкокортикостероїди при більшості гострих вірусних хвороб). Призначати препарати істинно імуномодуляторної дії — це також великий ризик нарватися на неадекватну відповідь, що може привести до абсолютно непередбачуваних наслідків.

Необхідно проводити також і ту частину патогенетичної терапії, яка спрямована на усунення виниклих в організмі хвороботворних ланцюгових реакцій. У цьому зв'язку важливим є відновлення порушених функцій органів і систем, що означає вплив на деякі ланки організму людини. Таке лікування передбачає повноцінне харчування, постачання достатньою кількістю вітамінів, застосування за необхідності серцевих препаратів, ліків, що діють на нервову систему і т. д. Часто такого типу лікування відіграє провідну роль у відновленні хворого, особливо, коли людина вже позбулася дії патогену. Приміром, після ефективної антибактеріальної і дезінтоксикаційної терапії при бактеріальному менінгіті слід проводити в подальшому активне відновне лікування: ноотропні засоби, препарати, що покращують мозковий кровообіг, гіпербарична оксигенація і т. д.

Симптоматична терапія

Це вплив на симптом з метою зменшення його виразності. Зокрема, це призначення нестероїдних протизапальних засобів для зменшення гарячки, головного болю, тощо. Грань між симптоматичними і патогенетичними засобами не завжди провести легко, оскільки грамотно призначені патогенетичні засоби зменшують виразність патологічного симптому, а нелогічні симптоматичні — зменшуючи тимчасово вираженість симптому обтяжують подальший клінічний перебіг хвороби.

Загальні принципи і заходи неспецифічної профілактики

Виділяють суспільну та індивідуальну профілактику інфекційних хвороб. Індивідуальна профілактика передбачає дотримання правил особистої гігієни в побуті та на виробництві, громадська включає систему заходів з охорони здоров'я колективів. Заходи щодо профілактики інфекційних захворювань можна умовно розділити на 2 великі групи:

- загальні — державні заходи, які спрямовані на підвищення матеріального добробуту, поліпшення медичного забезпечення, умов праці та відпочинку населення, а також санітарно-технічні, агролісотехнічні, гідротехнічні та меліоративні заходи, раціональне планування та забудова населених пунктів і багато іншого, що сприяє ліквідації інфекційних хвороб.

- спеціальні — профілактичні заходи, які проводять фахівці лікувально-профілактичних та санітарно-епідеміологічних установ. Система профілактичних заходів включає і міжнародні заходи щодо запобігання тих небезпечних інфекційних захворювань, які регулюють Міжнародні медико-санітарні правила (ММСП) 2005 року.

Зміст і масштаб профілактичних заходів можуть відносити безпосередньо до осередку інфекції або поширюватися на цілий район, місто, область. При плануванні та проведенні профілактичних заходів їх поділяють на 3 групи по місцю прикладання:

- заходи щодо джерела інфекції, спрямовані на його знешкодження (або усунення);
- заходи щодо механізму передачі, що проводяться з метою розривання шляхів передачі;
- заходи щодо підвищення несприйнятливості населення;

На даний час також усі профілактичні заходи проти інфекційних хвороб поділяють відповідно до виконавської дії на 3 основні групи:

- санітарно-гігієнічні,
- дезінфекційні,
- дезінсекційні.

Залежно від стану здоров'я, наявності факторів ризику захворювання або вираженої патології розглядають також 2 види профілактики:

- первинна профілактика — система заходів запобігання виникненню та впливу факторів ризику розвитку захворювань (вакцинація, раціональний режим праці та відпочинку, раціональне якісне харчування, фізична активність, охорона навколишнього середовища, тощо). Ряд заходів первинної профілактики здійснюють у масштабах держави.
- вторинна профілактика — комплекс заходів, спрямованих на усунення виражених чинників ризику, які за певних умов (стрес, ослаблення імунітету, надмірні навантаження на будь-які інші функціональні системи організму, тощо) можуть призвести до виникнення, загострення або рецидиву захворювання. Найбільш ефективним методом вторинної профілактики є диспансеризація як комплексний захід раннього виявлення захворювань, динамічного спостереження, цілеспрямованого лікування, раціонального послідовного оздоровлення.

Специфічна профілактика

У системі протиепідемічних заходів саме створення несприятливості населення до інфекційних хвороб займає одне з найбільш важливих місць. Специфічна профілактика (імунопрофілактика) інфекційних захворювань є традиційним науково обґрунтованим засобом зниження захворюваності та ліквідації інфекційних захворювань. Стратегія ВООЗ щодо зниження смертності та захворюваності на інфекційні хвороби, насамперед серед дітей, передбачає обов'язкове впровадження ефективної специфічної імунізації населення. Виконання програм імунізації привело до значних успіхів у боротьбі з інфекційними хворобами. Зокрема, внаслідок проведення імунопрофілактики в світовому масштабі була повністю ліквідована натуральна віспа.

- Набутий штучний активний імунітет, який дає можливість несприйнятливості людини до певної хвороби, утворюється в організмі людини в результаті імунізації вакцинами або анатоксинами, при цьому в організмі формуються специфічні імунні реакції на антигени, які входять до складу вакцин.

- Набутий штучний пасивний імунітет виникає внаслідок введення в організм антитіл у вигляді імунних сироваток, імуноглобулінів, плазми реконвалесцентів, які майже відразу захищають від інфекції. Такий імунітет менш стійкий і не такий тривалий, як активний.

При первинній імунній відповіді на введення вакцини утворюється певна кількість «тривалоіснуючих» Т- та В-лімфоцитів (клітин імунологічної пам'яті), які зберігають інформацію про антиген і при повторному його потраплянні до організму (ревакцинації) обумовлюють формування вторинної імунної відповіді. Вторинну імунну відповідь характеризує більш високий афінітет антитіл (тобто міцність зв'язку між антигеном та антитілом) і наявність переважно антитіл класів IgG та IgA, які утворюються швидше та інтенсивніше. Ревакцинація є основою для досягнення тривалого та напруженого імунітету проти більшості інфекційних хвороб. Інтервал між вакцинаціями не повинен бути менш одного місяця.

Імунна відповідь на введення вакцин розвивається у три фази:

- латентна фаза триває від моменту введення вакцини до появи специфічних антитіл, цитотоксичних клітин та ефекторів гіперчутливості уповільненого типу у крові та може становити від декількох днів до двох тижнів;
- фаза зростання характеризується збільшенням титрів антитіл та Т-лімфоцитів і може тривати від 4 днів до 4 тижнів. Швидке зростання рівня специфічних антитіл відбувається при введенні живої корової вакцини (перші 3—4 дні). Це дозволяє використовувати корову вакцину для екстреної профілактики кору у контактних осіб в осередку протягом 3 днів після контакту з хворим;
- фаза зниження антитіл відбувається після досягнення максимального титру антитіл, причому спочатку відносно швидко, потім повільно протягом декількох років чи десятиріч. Якщо зниження протективних антитіл досягає критичного рівня і в цей час відбувається інфікування відповідним збудником, то можливий розвиток захворювання.

При повторному введенні певного антигену латентна фаза та фаза зростання скорочуються, а фаза зниження стає тривалішою. Вакцинація може складатися із серії введення вакцини із мінімальним інтервалом. Ревакцинація, як правило, складається із введення однієї дози вакцини. Живі вірусні вакцини розраховані на розмноження вакцинного (атенуйованого) вірусу у клітинах організму прищеплених, що створює стійкий імунітет вже після першого введення вакцини. Планова вакцинація є ефективним засобом контролю багатьох інфекцій. При цьому значний епідеміологічний ефект можна отримати тільки при охопленні вакцинацією не менш ніж 95 % відповідних груп населення.

Медичні імунобіологічні препарати, які використовують для імунопрофілактики, поділяють на:

- вакцини — препарати, які виготовляють з мікроорганізмів, їхніх антигенів і токсинів:
 - вакцини, які виготовлені з мікроорганізмів поділяють на живі та інактивовані (вбиті). Існують ще вакцини з антигенних компонентів мікроорганізмів (хімічні полісахаридні, субодиничні вакцини, анатоксини) та генно-інженерні (рекомбінантні) вакцини. На стадії розробки знаходяться генетичні вакцини (ДНК-вакцини) та синтетичні вакцинні препарати.
 - анатоксини (токсоїди) випускають у вигляді монопрепаратів (дифтерійний, правцевий, стафілококовий, тощо) і асоційованих препаратів (дифтерійно-

правцевий). На введення анатоксину виробляється лише антитоксичний імунітет, який, однак, не забезпечує повний захист від інфікування та не запобігає виникненню бактеріоносійства. Для досягнення напруженого антитоксичного імунітету потрібна не менш як дворазова вакцинація та ревакцинація препаратами даної групи. При цьому їх профілактичний ефект досягає 96—100 % та зберігається протягом декількох років. Важливою особливістю анатоксинів є також і те, що вони забезпечують збереження тривалої імунологічної пам'яті, тому при введенні вдруге людям, які були вакциновані 10 і більш років до того, відбувається швидке утворення антитоксичних антитіл у високих титрах (за типом вторинної імунної відповіді).

- сироватки, імуноглобуліни — при цьому вводять уже «готові до дії» антитіла. Ці препарати виготовляють з крові гіперімунізованих тварин (гетерогенні сироватки чи імуноглобуліни) або людей (гомологічні або алогенні), що перенесли в минулому інфекційну хворобу, або із крові спеціально імунізованих волонтерів. У теперішній час для екстреної профілактики та лікування застосовують такі антивірусні та антибактеріальні препарати — гетерогенну протиправцеву, протиботулінічну сироватку, нормальний імуноглобулін для профілактики вірусного гепатиту А та В, кору, краснухи, кашлюку, імуноглобуліни антистафілококовий, протигрипозний, антирабічний, тощо. Перед введенням гетерогенних сироваток чи імуноглобулінів обов'язково визначають індивідуальну чутливість організму до чужорідного білка шляхом внутрішньошкірної проби. Імунний захист забезпечується негайно при внутрішньовенному введенні таких препаратів або через 4—24 години після внутрішньом'язового введення. Найбільш активна дія проявляється в першу добу після введення препарату, але може зберегтися до 2 тижнів і більше. Здатність препаратів цієї групи швидко забезпечувати імунний захист визначає і область їх застосування. Їх застосовують для екстреної профілактики контактних осіб, запобігання певних захворювань через специфічні можливості інфікування (правець, сказ, тощо), для лікування окремих хвороб (правець, газова гангрена, дифтерія, тощо).

Питання для самоконтролю до теми:

1. Перерахуйте етіо-патогенетичні механізми дії антибіотиків.
2. Назвіть основні класифікації антибіотиків.
3. Перерахуйте основні групи антибіотиків, які мають бактерицидну або бактеріостатичну дію.
4. Наведіть класифікацію пеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів, тетрациклінів.
5. Назвіть критерії, які визначають вибір антибіотика для лікування інфекційного процесу.
6. Перерахуйте критерії ефективності дії антибіотиків.
7. Вкажіть етапи оцінки дії антибіотика у часовому аспекті. Тактика лікаря цих етапах.
8. Які органи та системи беруть участь в елімінації антибіотиків та значення цього процесу?
9. Які особливості організму слід враховувати для призначення антибіотиків?
10. Назвіть клініко-лабораторні показники, що характеризують функцію нирок, печінки. Яке значення мають при виборі антибіотика?
11. Які особливості призначення антибактеріальної терапії з погляду профілактики алергічних ускладнень

12. Перелічіть небажані ефекти антибіотикотерапії, способи їх профілактики та лікування.
13. Назвіть загальні властивості пеніцилінів та цефалоспоринів. Яке це має практичне значення при лікуванні хворих та виборі комбінованої терапії?
14. Які особливості фармакокінетики та фармакодинаміки лінкоміцину?
15. Принципи вибору і призначення антибактеріальних ЛЗ при вагітності та лактації.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 25-те вид., змін. та доповн. – Київ: Центр ДЗК, 2018. – 792 с.

ЛЕКЦІЯ 12. ТЕМА

«Антибіотики: клінічна фармакологія сучасних груп антибіотиків»

Актуальність теми: Актуальність антибіотиків полягає в їхній життєво важливій ролі у лікуванні бактеріальних інфекцій, але надмірне та неправильне використання призводить до зростання стійкості бактерій до цих ліків, що становить серйозну загрозу для здоров'я.

Антибіотики залишаються необхідними для лікування багатьох серйозних бактеріальних інфекцій, таких як пневмонія, менінгіт та сепсис, а також для запобігання ускладнень після хірургічних втручань та у пацієнтів з певними захворюваннями. Однак, надмірне та неправильне використання антибіотиків, особливо при вірусних інфекціях, таких як грип та застуда, призводить до розвитку антибіотикорезистентності.

Антибіотикорезистентність, або стійкість бактерій до антибіотиків, є серйозною проблемою, оскільки вона ускладнює лікування інфекцій, збільшує смертність та вартість лікування. Згідно з даними ВООЗ, антибіотикорезистентність входить до десяти найбільших загроз для людства, і, за прогнозами, може призвести до значного зростання смертності у найближчі роки.

Причини антибіотикорезистентності:

- Надмірне використання антибіотиків, особливо при вірусних інфекціях, де вони не ефективні.
- Неправильне призначення антибіотиків без рецепту лікаря.
- Недотримання пацієнтами курсу лікування, що призводить до того, що бактерії не повністю знищуються і можуть розвивати стійкість.
- Використання антибіотиків у тваринництві та рибництві.

Що робити для подолання антибіотикорезистентності:

- Звертатися до лікаря для призначення антибіотиків лише у випадках бактеріальних інфекцій.
- Суворо дотримуватися призначеного курсу лікування.
- Не займатися самолікуванням та не використовувати антибіотики для лікування вірусних інфекцій.
- Підвищувати обізнаність населення щодо проблеми антибіотикорезистентності.

Антибіотики - це важливий інструмент у боротьбі з бактеріальними інфекціями, але їхнє відповідальне використання є критично важливим для збереження їх ефективності в майбутньому.

Мета: Ознайомити ЗВО з основними принципами антибактеріальної терапії, сучасним алгоритмом вибору і підбору конкретному хворому сучасних груп антибіотиків, вибору режиму дозування, шляху введення, кратності призначення, тривалості терапії; пояснити значимість контролю ефективності та безпеки застосування антибіотиків у даного конкретного хворого.

Основні поняття (перелік питань):

Антибіотики - це лікарські засоби, що використовуються для боротьби з бактеріальними

інфекціями. Вони або вбивають бактерії (бактерицидні антибіотики), або пригнічують їх розмноження (бактеріостатичні антибіотики), допомагаючи організму побороти інфекцію.

Антибіотики цефалоспорины 4-5 поколінь – це антибіотики широкого спектру дії, які використовуються для лікування бактеріальних інфекцій. Цефалоспорины 4-го покоління, такі як цефепім, мають покращену активність проти грамнегативних бактерій, включаючи деякі штами, стійкі до бета-лактамаз. Цефалоспорины 5-го покоління, такі як цефтобіпрол і цефтаролін, мають розширений спектр дії, включаючи метицилін-резистентні *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Антибіотики – карбапенеми — клас β-лактамних антибіотиків, що мають у своїй структурі β-лактамне кільце, безпосередньо не зв'язане з тiazолідиновим кільцем. Відомо три покоління карбапенемів: 1-ше — іміпенем, тіснам, 2-ге — меропенем, 3-тє — ертапенем.

Антибіотики – монобактами - це група бета-лактамних антибіотиків, що мають бактерицидну дію. Єдиним доступним монобактамом на даний час є азтреонам. Вони ефективні проти аеробних грамнегативних бактерій, включаючи деякі штами *Pseudomonas aeruginosa*.

Антибіотики – глікопептиди — клас антибіотиків що містить глікозильований циклічний або поліциклічний нерибосомальний пептид. Крім глікозидної та пептидної частин, глікопептиди можуть містити ацильні залишки різної довжини. Такі глікопептиди деколи позначають як ліпоглікопептиди (наприклад, тейкопланін). Особливістю усіх глікопептидів є те, що вони пригнічують біосинтез пептидоглікану — основного складника клітинної стінки бактерій, що є життєво важливим для їхнього виживання. До важливих глікопептидних антибіотиків належать протиінфекційні антибіотики ванкоміцин, тейкопланін, телаванцин.

Антибіотики – стрептограміни – група природних антибіотиків та їх похідних, що продукуються бактеріями роду *Streptomyces*. Кожен стрептограмін складається з 2 абсолютно окремих хімічних сполук, перша група цих сполук (стрептограміни А) — це молекули макролактонів, що містять багато ненасичених зв'язків, і включають: пристинаміцин ІА, пристинаміцин ІВ, дальфопристин (напівсинтетичне похідне пристинаміцину ІВ).

Антибіотики – оксазолідинони - це клас антибіотиків, які використовуються для лікування інфекцій, спричинених грампозитивними бактеріями, зокрема стійкими до інших антибіотиків, таких як метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) та ванкоміцинрезистентні ентерококи (VRE). Найвідомішим представником цієї групи є лінезолід.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Антибіотики (грец. *anti* — проти + *bios* — життя) — продукти життєдіяльності (або їхні синтетичні аналоги і гомологи) живих клітин (бактеріальних, грибкових, рослинного і тваринного походження), які вибірково пригнічують функціонування інших клітин — мікроорганізмів, пухлин і т.п. Ця група включає сотні препаратів різної хімічної структури, що вирізняються спектром і механізмом дії, побічними ефектами і показаннями до застосування. Термін «А.» запропонував С.А. Ваксман (1942). Поділ А. на групи за переважною активністю базується на класифікації збудників інфекційних захворювань. Існують А. з антибактеріальною, протипротозойною, протигрибковою і протипухлинною активністю. Активність А. не є постійною, а з часом знижується, що зумовлено формуванням стійкості (резистентності); резистентні збудники становлять небезпеку не тільки для пацієнта, в якого вони виділені, а й для багатьох інших людей, навіть розділених простором і часом.

Таблиця. Класифікація антибіотиків

Група	Препарат			
β-лактамні антибіотики				
Пеніциліни	Природні: бензилпеніциліну натрієва і калієва сіль, бензилпеніцилін прокаїн, бензатин бензилпеніцилін, Біцилін-3 (бензилпеніцилін (калієва сіль)/бензилпеніцилін 1:1:1), Біцилін-5 (бензатин бензилпеніцилін/бензилпеніцилін феноксиметилпеніцилін). Напівсинтетичні: ізоксазолілпеніциліни (оксацилін), амінопеніциліни (карбоксіпеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін), уреїдопеніциліни (азлоцилін, півпеніцилін (амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, тикарцилін/клавуланат).			
Цефалоспорины	Першого покоління	Другого покоління	Третього покоління	Четвертого покоління
	Для парентерального застосування			
	Цефазолін	Цефутоксим	Цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам	Цефепім, Цефтріаксон
	Для перорального застосування			
	Цефалексин, цефадроксил	Цефутоксим аксетил, цефаклор	Цефексим, цефтибутен	
А. групи карбапенемів	Іміпенем, меропенем, доріпінем			
А. групи монобактамів	Азтреонам			
А. групи аміноглікозидів	Першого покоління		Другого покоління	Третього покоління
	Стрептоміцин, неомицин, канаміцин		Гентаміцин	Амікацин, тобраміцин, пароміцин, ізепамід
А. групи тетрациклінів	Доксициклін, метациклін, тетрациклін			
А. групи макролідів	14-членні		15-членні (азаліди)	16-членні
	Природні			
	Еритроміцин			Спіраміцин, джозаміцин
	Напівсинтетичні			

Група	Препарат		
	Кларитроміцин, рокситроміцин	Азитроміцин	Мідекаміцину ацетат
А. групи лінкозамідів	Природні: лінкоміцин		
	Напівсинтетичні: кліндаміцин		
А. групи рифаміцинів (ансамакроліди)	Рифаксимін, рифаміцин, рифампіцин, рифабутин		
А. групи хлорамфеніколу	Хлорамфенікол		
А. групи поліміксинів	Поліміксин В для парентерального введення, поліміксин М (внутрішньо та у вигляді очних крапель)		
Глікопептидні А.	Ванкоміцин, тейкопланін		
Циклічні ліпопептиди	Даптоміцин		
А. групи оксазолідинонів	Лінезолід (зівокс)		
А. різних груп	Спектиноміцин, фосфоміцин, бацитрацин, геліоміцин, фузафунгін, граміциди, мупіроцин, полієни (ністатин, леворин, амфотерицин В), гризеофульвін, аморолфін		
Протипухлинні А.	Блеоміцин, дактиноміцин, доксорубіцин, рубоміцин, мітоміцин, епірубіцин та ін.		

Класифікація антибіотиків. Традиційно антибіотики поділяють на природні (пеніциліни, лінкоміцин, ванкоміцин та ін.), напівсинтетичні (продукти модифікації природних молекул: амоксицилін, кліндаміцин, цефазолін тощо). Прийнятий розподіл на групи, класи і покоління (генерації) має велике значення з погляду розуміння механізму дії, спектра активності, особливостей фармакодинаміки і фармакокінетики, характеру небажаних побічних реакцій, вибіркової дії.

Класифікація антибіотиків за механізмом дії:

- інгібітори синтезу клітинної стінки мікроорганізмів (β -лактами, ванкоміцин);
- Антибіотики, що порушують молекулярну організацію і функцію клітинних мембран (поліміксини, протигрибкові, аміноглікозиди, циклічні ліпопептиди);
- Антибіотики, що пригнічують синтез білка і нуклеїнових кислот — інгібітори синтезу білка на рівні рибосом (хлорамфеніколи, тетрацикліни, макроліди, лінкозаміди, аміноглікозиди, оксазолідинони);
- інгібітори РНК-полімерази (ансамакроліди).

За хімічною будовою:

- β -лактами (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами);
- аміноглікозиди;
- макроліди (еритроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин, азитроміцин, спіраміцин, джозаміцин, мідекаміцин);
- хлорамфеніколи;
- тетрацикліни;
- лінкозаміди (лінкоміцин, кліндаміцин);
- фузидієва кислота;
- ансамacroліди (рифампіцин);
- поліміксини;
- полієни (ністатин, леворин, амфотерицин В).

За спектром протимікробної дії:

- Антибіотики, що діють переважно на грампозитивні та грамнегативні коки і грампозитивні палички — коринебактерії, клостридії (цефалоспорини першого покоління, феноксиметилпеніцилін, біцилін, пеніциліназостійкі пеніциліни (оксацилін, метицилін), макроліди (мідекаміцин, азитроміцин, рокситроміцин), ванкоміцин, лінкоміцин);
- Антибіотики, активні у відношенні грампозитивних і грамнегативних бактерій (хлорамфенікол, тетрацикліни, аміноглікозиди, напівсинтетичні пеніциліни (ампіцилін, карбеніцилін, азлоцилін), цефалоспорини другого покоління);
- Антибіотики, з переважною активністю у відношенні грамнегативних бактерій (цефалоспорини третього покоління);
- протитуберкульозні Антибіотики (стрептоміцин, рифампіцин, флориміцин);
- протигрибкові Антибіотики (ністатин, гризеофульвін, амфотерицин В).

Питання для самоконтролю до теми:

1. Перерахуйте етіо-патогенетичні механізми дії антибіотиків.
2. Назвіть основні класифікації антибіотиків.
3. Перерахуйте основні групи антибіотиків, які мають бактерицидну або бактериостатичну дію.
4. Наведіть класифікацію пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів, глікопептидів, стрептограмінів.
5. Назвіть критерії, які визначають вибір антибіотика для лікування інфекційного процесу.
6. Перерахуйте критерії ефективності дії антибіотиків.
7. Вкажіть етапи оцінки дії антибіотика у часовому аспекті. Тактика лікаря цих етапах.
8. Які органи та системи беруть участь в елімінації антибіотиків та значення цього процесу?
9. Які особливості організму слід враховувати для призначення антибіотиків?
10. Назвіть клініко-лабораторні показники, що характеризують функцію нирок, печінки. Яке значення мають при виборі антибіотика?
11. Перелічіть небажані ефекти антибіотикотерапії, способи їх профілактики та лікування.
12. Принципи вибору і призначення антибактеріальних ЛЗ при вагітності та лактації.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
2. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.

3. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 28-те вид., змін. та доповн. – Київ: Центр ДЗК, 2023. – 792 с.

ЛЕКЦІЯ 13. ТЕМА

«Невроз і стрес: принципи вибору лікарських засобів»

Актуальність теми: Стрес є актуальною проблемою для багатьох людей, особливо в умовах сучасного життя та викликів, таких як війна, економічні труднощі, та інші соціальні фактори. Постійний стрес може негативно впливати на фізичне та психічне здоров'я, призводячи до різних захворювань та зниження якості життя.

Актуальність стресу можна розглядати з декількох точок зору:

- **Збільшення частоти та інтенсивності стресових ситуацій:** Сучасний світ характеризується високою швидкістю змін, збільшенням обсягу інформації, конкуренцією та невизначеністю, що призводить до зростання стресових факторів.
- **Негативні наслідки для здоров'я:** Тривалий стрес може викликати серйозні захворювання, такі як серцево-судинні захворювання, діабет, депресію, а також проблеми зі сном, зниження імунітету та інші.
- **Зниження продуктивності та якості життя:** Стрес може впливати на когнітивні функції, концентрацію, пам'ять, а також на емоційний стан, що призводить до зниження продуктивності на роботі, у навчанні та у повсякденному житті.
- **Важливість психологічної підтримки:** Усвідомлення актуальності стресу спонукає до пошуку способів його подолання та розвитку навичок стресостійкості, а також до звернення за допомогою до психологів та інших фахівців.

Важливо розуміти, що стрес може бути як негативним, так і позитивним фактором:

- **Короткочасний стрес може бути корисним:** Він може мобілізувати організм, покращити увагу, підвищити імунітет та мотивацію.
- **Необхідно розрізняти гострий та хронічний стрес:** Гострий стрес є короткотривалою реакцією на подразник, а хронічний стрес - це тривалий стан, який може негативно впливати на здоров'я.

Наразі, в умовах війни, актуальність стресу в Україні є надзвичайно високою:

- **Дослідження показують, що більшість українців відчують стрес та знервованість:** За результатами опитування, проведеного Gradus Research, 77% українців відчують стрес і сильну знервованість, а ще 52% – тривожність і напругу.
- **Важливо надавати підтримку та допомогу людям, які страждають від наслідків стресу:** Психологічна підтримка та розробка програм для подолання стресу є важливими завданнями у цей період.

У підсумку, актуальність стресу полягає у його поширеності, негативних наслідках для здоров'я та важливості розвитку стресостійкості та психологічної підтримки. В умовах війни в Україні це питання набуває особливої гостроти, тому необхідні системні заходи для допомоги людям, які страждають від стресу.

Мета: Ознайомити ЗВО з основними принципами терапії, спрямованої на зменшення впливу неадекватного організму невротичних і стресових факторів, сучасним алгоритмом вибору і підбору конкретному хворому ЛЗ, пригнічуючи функції ЦНС, вибору режиму

дозування, шляху введення, кратності призначення, тривалості терапії; пояснити значимість контролю ефективності та безпеки застосування відповідних ЛЗ у конкретного хворого.

Основні поняття (перелік питань):

Невроз – це група функціональних психогенних розладів нервової системи, які характеризуються астеничними, нав'язливими або істеричними проявами, а також тимчасовим зниженням розумової та фізичної працездатності. Ці розлади виникають внаслідок надмірних психоемоційних навантажень, стресів та психологічних травм, але не супроводжуються органічними ураженнями мозку.

Стрес – це природна реакція організму на будь-які вимоги або зміни, що можуть бути фізичними, емоційними або психологічними. Це неспецифічна реакція, що допомагає адаптуватися до нових обставин. Стрес може бути як позитивним, наприклад, мотивувати до досягнень, так і негативним, коли він стає надмірним і тривалим, впливаючи на настрій, фізичне та психічне здоров'я.

Центральна нервова система – це частина нервової системи, що складається з головного та спинного мозку, і відповідає за обробку інформації та управління функціями організму. Центральна нервова система є складною і життєво важливою системою, яка контролює практично всі функції організму. Вона складається з:

- **Головного мозку:** Відповідає за мислення, пам'ять, емоції, рухи, сприйняття та багато інших процесів.
 - **Спинного мозку:** Передає сигнали між головним мозком та іншими частинами тіла, а також контролює деякі рефлекси.
- ЦНС працює в тісному взаємозв'язку з периферичною нервовою системою, яка складається з нервів, що виходять за межі головного та спинного мозку. Разом вони утворюють нервову систему, яка забезпечує зв'язок організму з зовнішнім середовищем та координацію всіх його функцій.

Транквілізатори – також відомі як анксиолітики або протитривожні препарати, - це психотропні лікарські засоби, що використовуються для зниження тривожності, емоційної напруги та психічного збудження. Вони полегшують симптоми страху, занепокоєння та розладів сну, але не лікують причини цих станів.

Що роблять транквілізатори:

- **Зменшують тривогу та напруження:** транквілізатори впливають на центральну нервову систему, знижуючи активність певних нейротрансмітерів, що призводить до заспокоєння.
- **Усувають страх і занепокоєння:** вони допомагають зменшити інтенсивність цих емоцій, покращуючи психологічний стан пацієнта.
- **Покращують сон:** транквілізатори можуть мати седативний ефект, полегшуючи засинання та покращуючи якість сну.

Антидепресанти – це група лікарських препаратів, які використовуються для лікування депресії та інших психічних розладів, таких як тривожні розлади. Вони впливають на хімічні процеси в мозку, регулюючи рівень нейромедіаторів, таких як серотонін, норадреналін та дофамін, що впливає на настрій та емоційний стан.

- **Призначення:** Антидепресанти призначаються для лікування депресивних станів, тривожних розладів, obsesивно-компульсивного розладу (ОКР), посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та інших психічних захворювань.

- **Механізм дії:** Вони впливають на нейромедіатори в мозку, які відповідають за настрій та емоції. Зазвичай, антидепресанти допомагають відновити баланс цих хімічних речовин, покращуючи настрій та зменшуючи симптоми депресії та тривоги.
- **Різні типи антидепресантів:** Існують різні групи антидепресантів, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інгібітори моноаміноксидази (ІМАО) та інші.

Психоседативні ЛЗ – це група психотропних засобів, які впливають на центральну нервову систему, знижуючи її активність та викликаючи заспокійливий ефект. Вони можуть бути використані для зменшення тривоги, емоційної напруги, збудження та інших психічних розладів.

- **Механізм дії:** Психоседативні препарати впливають на різні ділянки мозку, зокрема на кору, лімбічну систему, стріатум, таламус, гіпоталамус та ретикулярну формацію. Вони посилюють процеси гальмування або пригнічують процеси збудження в центральній нервовій системі.
- **Застосування:** Психоседативні препарати використовуються для лікування різних психічних розладів, таких як тривожні стани, безсоння, психози, а також для зменшення емоційної напруги та збудження у психічно здорових людей.
- **Класифікація:** Психоседативні засоби можуть включати:
- **Нейролептики (антипсихотики):** застосовуються для лікування психозів, зокрема шизофренії, допомагають усунути марення, галюцинації та інші симптоми психозу.
- **Транквілізатори:** зменшують тривогу та напругу, мають седативний ефект.
- **Препарати з седативним ефектом:** мають заспокійливу дію, можуть використовуватися для лікування безсоння та інших розладів.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Фармакотерапія неврозів та стресу включає використання різних препаратів для полегшення симптомів та покращення психологічного стану. Основними групами ліків є седативні, анксиолітики, антидепресанти, та транквілізатори, які призначаються за потреби. Психотерапія також відіграє важливу роль у лікуванні цих станів.

Медикаментозне лікування:

- **Седативні препарати:** Заспокоюють нервову систему та зменшують тривожність. До них належать, наприклад, препарати на основі валеріани та пустирника.
- **Анксиолітики (протитривожні засоби):** Допомагають зменшити тривожність, страх та панічні атаки.
- **Транквілізатори:** Широко використовуються для зменшення тривоги, хвилювання та страхів.
- **Антидепресанти:** Застосовуються при депресії та порушеннях сну, допомагаючи стабілізувати настрій та покращити емоційний стан.
- **Ноотропи:** Можуть покращити когнітивні функції та концентрацію уваги.
- **Вітаміни групи В:** Допомагають знизити дратівливість та покращити роботу нервової системи.

Немедикаментозне лікування:

- **Психотерапія:** Допомагає виявити та вирішити внутрішні причини неврозу.

- **Лікувальна фізкультура, релаксаційний масаж, загартовування:** Можуть бути корисними при тривожних розладах.
- **Дієта:** Харчування, багате на омега-3 жирні кислоти, корисне для підтримки здоров'я головного мозку. Слід обмежити вживання кофеїну, алкоголю та солодоців.
- **Режим дня:** Важливо дотримуватись режиму сну та неспання, а також уникати надмірних фізичних та емоційних навантажень.

Важливо пам'ятати:

- Самолікування може бути шкідливим, тому при появі симптомів невроту чи стресу необхідно звернутися до лікаря для отримання професійної допомоги та визначення відповідного лікування.
- Лікування невротів та стресу часто є комплексним і може включати як медикаментозну терапію, так і психотерапію та зміни у способі життя.

Неврот – збій нервової системи, який виникає внаслідок виснаження її можливостей. Причинами такого розладу може бути досить багато різноманітних факторів: від сильних стресів до клімактеричних змін в організмі.

Зазвичай такі захворювання лікуються комплексно. Потрібні не лише медичні препарати від невроту, але і психотерапія. Сучасна фармацевтика пропонує різноманітні ліки від невроту, але перш ніж приймати їх, потрібна консультація фахівця. Лише лікар може вибрати найбільш дієві [препарати для нервової системи](#), які допоможуть при лікуванні конкретного пацієнта. А замовити онлайн та придбати за прийнятними цінами найкращі ліки від невротів зручніше за все в аптеці «Бажаємо здоров'я».

Різнноманіття препаратів для лікування нервової системи

За наявності таких тривожних станів лікар може призначити різноманітні медичні засоби, зважаючи на стан пацієнта. Найпопулярніші – [препарати для лікування невроту в капсулах](#) і таблетках, але є й інші форми ліків:

- краплі;
- сиропи;
- розчини для ін'єкцій;
- порошки;
- гранули;
- трав'яні збори;
- сиропи тощо.

Сучасні виробники випускають медичні засоби, які розраховані на різні стани пацієнтів. Наприклад, при незначній формі хвороби краще за все використовувати трав'яні збори. Вони випускаються у вигляді чаїв у пакетиках, тому їх дуже зручно вживати.

Серйозніші розлади потребують більш тривалого і дієвого лікування, тому для зручності використовують медикаменти в краплях чи гранулах. Розчини для ін'єкцій призначаються при найтяжчих формах.

Категорії ліків проти невроту

Ліки для лікування невроту поділяються на кілька різновидів. В сучасній медикаментозній терапії таких розладів використовуються наступні типи:

- антидепресанти – можуть бути активуючими чи заспокійливими (долають паніку, страх, депресію). Снодійні засоби призначають при виражених розладах сну. Таблетки приймають перед сном, курс – не більше одного місяця;
 - транквілізатори – забезпечують розслаблення м'язів, попереджують судом, мають снодійну дію;
 - нейролептики – мають антипсихотичну дію, позбавляють роздратованості, відчуття страху;
 - ноотропи – долають апатію, насичують мозок киснем, виводять токсини.
- Фітопрепарати (рослинні засоби). Препарати на основі лікарських рослин (валеріани, меліси, звіробою) можуть застосовуватися як допоміжні засоби.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Анатомо-фізіологічні аспекти нервової системи.
2. Функції ЦНС.
3. Функції периферичної нервової системи.
4. Загальні відомості про етіологію, патогенез судинних захворювань ЦНС.
5. Основні клініко-діагностичні характеристики захворювань ЦНС.
6. Основні клініко-діагностичні характеристики захворювань периферичної нервової системи.
7. Стрес: етіологія, патогенез, лікування.
8. Неврос: етіологія, патогенез, лікування.
9. Основні суб'єктивні ознаки захворювань нервової системи, при яких можливе симптоматичне лікування.
10. Обґрунтування призначення етіо-патогенетичної терапії захворювань нервової системи.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
5. Протоколи провізора (фармацевта) / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, О.М.Ліщишиної. – Харків: Золоті сторінки, 2013. – 192 с.
6. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 25-те вид., змін. та доповн. – Київ: Центр ДЗК, 2018. – 792 с.

ЛЕКЦІЯ 14. ТЕМА

«Фармацевтична опіка: визначення, принципи, роль фармацевта в здійсненні фармацевтичної опіки»

Актуальність теми: Фармацевтична опіка є надзвичайно актуальною в сучасних умовах, оскільки вона спрямована на забезпечення раціонального та безпечного використання лікарських засобів пацієнтами, що призводить до покращення результатів лікування та зменшення ризиків побічних ефектів.

Актуальність фармацевтичної опіки зумовлена кількома факторами:

- **Зростання самолікування:** Все більше людей займаються самолікуванням, і фармацевтична опіка допомагає їм правильно підібрати та застосовувати лікарські засоби, уникаючи помилок та ускладнень.
- **Необхідність індивідуального підходу:** Кожен пацієнт має унікальні потреби та особливості, і фармацевт може надати індивідуальні рекомендації щодо прийому ліків, враховуючи вік, супутні захворювання, інші лікарські засоби, що приймаються.
- **Зменшення кількості побічних ефектів:** Фармацевтична опіка допомагає виявити можливі негативні взаємодії між лікарськими засобами та попередити їх, що сприяє безпечнішому лікуванню.
- **Підвищення ефективності лікування:** Правильний прийом ліків, визначений фармацевтичною опікою, збільшує шанси на одужання та покращення стану здоров'я пацієнта.
- **Зниження витрат на лікування:** Уникнення побічних ефектів та ефективніше лікування призводять до менших витрат на медикаменти та додаткові обстеження.
- **Посилення ролі фармацевта:** Фармацевтична опіка сприяє підвищенню професійної ролі фармацевта як консультанта та помічника пацієнта у питаннях, пов'язаних з лікарськими засобами.
- **Покращення взаємодії між лікарем, фармацевтом та пацієнтом:** Фармацевтична опіка сприяє більш тісній взаємодії між цими трьома сторонами, що позитивно впливає на процес лікування.

Отже, фармацевтична опіка є важливою складовою сучасної системи охорони здоров'я, що забезпечує раціональне, безпечне та ефективне використання лікарських засобів для пацієнтів.

Мета: Ознайомити ЗВО з основними принципами та положеннями фармацевтичної опіки; сучасними вимогами практичної та теоретичної підготовки провізора згідно правил належної клінічної практики, ефективної та безпечної фармакотерапії; надати основні правила вибору та підбору відповідної дози, шляху введення, термінів застосування ЛЗ як при призначенні лікаря, так і при відповідальному

самолікуванні; пояснити значимість контролю ефективності та безпеки застосування ліків у даного конкретного хворого.

Основні поняття (перелік питань):

Лікарська речовина (діюча речовина, субстанція) – будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначена для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом.

Лікарський засіб — речовина або суміші речовин, що вживають для профілактики, діагностики, лікування захворювань, або зміни стану і функцій організму та дозволені відповідними органами для використання в межах країни та чинного законодавства.

Безрецептурні препарати - **препарати** безрецептурного відпуску або **ОТС-препарати** (англ. Over the Counter — без пропису) — велика група ліків, які пацієнт може купити для самолікування прямо в аптеці (а деякі ліки — і не лише в аптеці) без рецепта лікаря.

Фармакодинаміка — розділ фармакології, що вивчає біохімічні ефекти і фізіологічні дії ліків, вивчає механізми дії ліків, зв'язок між концентрацією лікарських речовин і досягнутою ними дією, вивчає можливі фармакологічні ефекти.

Фармакокінетика — розділ фармакології, який вивчає надходження (шляхи введення), всмоктування (абсорбцію), розподіл, перетворення (біотрансформацію) лікарських засобів в організмі, виведення (екскрецію, елімінацію) їх з організму, а також залежність ефективності та переносимості препаратів залежно від цих процесів.

Фармацевтична опіка — комплексна програма взаємодії провізора та пацієнта (провізора та лікаря) протягом усього періоду медикаментозної т Концепція **самолікування, відповідальне самолікування** — застосування споживачем ЛЗ, що знаходяться у вільному продажу, для профілактики і лікування у разі порушень самопочуття та для зменшення вираженості суб'єктивних симптомів, розпізнаних ним самим.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА — комплексна програма взаємодії фармацевта та пацієнта (фармацевта та лікаря) протягом усього періоду медикаментозної терапії, починаючи з моменту відпуску ліків до повного припинення їх дії.

Уперше термін «Ф.о.» був сформульований у Токійській декларації, яку прийняв Конгрес Міжнародної федерації фармацевтів у 1994 р. У тому ж році ВООЗ визначила концепцію GPP, елементом якої є Ф.о. У світлі вимог GPP термін «Ф.о.» закріпився як назва ідеології практики, що визначає хворого та суспільство як первинних користувачів діяльності фармацевта. Ф.о. припускає залучення провізора (фармацевта) до активної діяльності щодо забезпечення здоров'я та запобігання захворюванням серед населення, відповідальність провізора (фармацевта) перед конкретним пацієнтом за результат лікування фармакологічними препаратами, але повинна проводитися провізором у тісній співпраці з іншими професіоналами охорони здоров'я (лікарями та медичними сестрами). На фармацевта не тільки покладається обов'язок забезпечити хворого якісними ЛЗ та виробами медичного призначення — головним завданням його професійної діяльності стає підвищення ефективності й безпеки медикаментозної терапії конкретного хворого. В аптечній практиці часто виникає потреба у Ф.о. хворих з урахуванням відповідального самолікування, яке викликає необхідність контролю терапії амбулаторних хворих. Відповідальне самолікування можливе лише у разі розвитку безпечних для життя симптомів і синдромів, усунути які можна за допомогою безрецептурних (ОТС від англ. over the counter) препаратів різних груп (антацидні, проносні, анальгетики-антипіретики, спазмолітики та ін.). Протягом життя кожна людина застосовує відповідальне

самолікування, не звертаючись до лікаря при «несерйозних» симптомах — головному болю, печії після переїдання або вживання алкогольних напоїв, подряпинах, саднах, порізах, нежиттю, метеоризмі, запорі. В таких випадках роль провізора як консультанта з питань медикаментозної терапії є першочерговою. Провізор в аптеці в системі заходів, що визначають Ф.о., враховує фізіологічні, біофармацевтичні та фармакоекономічні чинники і дає рекомендації до застосування ЛЗ, їх генеричної заміни.

Основою Ф.о. є професійні знання й досвід провізора, норми професійної медичної та фармацевтичної етики і деонтології, доброзичливе ставлення провізора до хворого і відповідальне — до своїх обов'язків. Для здійснення Ф.о. при відпуску безрецептурних препаратів в аптеці провізор повинен: правильно оцінити проблему пацієнта (вік, стать та індивідуальні особливості особи, яка підлягає Ф.о.; симптоми, тривалість нездужання, лікарський анамнез; з'ясувати, чи не пов'язані симптоми з будь-яким серйозним розладом здоров'я і, якщо це так, направити хворого до лікаря; при менш серйозній проблемі дати пораду); забезпечити пацієнта безрецептурним ЛЗ та повною інформацією про дію препарату, спосіб його застосування, тривалість лікування, поєднання з іншими ліками та їжею, можливі побічні ефекти; порадити пацієнту подальший нагляд лікаря.

Фармацевтична опіка розв'язує основні проблеми пов'язані з відпуском лікарських засобів та являє собою тісну взаємодію фармацевта, лікаря та хворого впродовж всього періоду медикаментозної терапії.

Фармацевт є одним із найдоступніших фахівців охорони здоров'я, який безпосередньо надає споживачеві об'єктивну інформацію про застосування лікарських засобів для підвищення ефективності і безпеки терапії конкретного хворого. Зокрема, забезпечує вибір оптимальної лікарської форми та шляху введення лікарського препарату, консультує про правила використання різних лікарських форм, особливості дозування, взаємодії з іншими лікарськими засобами, з їжею, алкоголем та нікотинном, про час доби оптимальний для прийому даних ліків, можливий несприятливий вплив ліків на функції органів і систем людини, а також про умови зберігання даного препарату.

Нині роль фармацевта в наданні первинної медичної допомоги важко переоцінити, оскільки відбувається стрімкий розвиток концепції самолікування й постійне розширення показань до застосування безрецептурних лікарських засобів. При цьому, дії фармацевта мають бути відповідно до правил і рекомендацій належної аптечної практики, яка розроблена з метою забезпечення належної якості фармацевтичних послуг. Належна аптечна практика визначає роль фармацевта у системі охорони здоров'я, зокрема в зміцненні здоров'я населення і профілактиці захворювань, безпечності ефективного та раціонального лікування, виявленні і розв'язанні проблем при застосуванні лікарських препаратів. Правила належної аптечної практики мають на меті забезпечити населення якісними, безпечними лікарськими засобами та виробами медичного призначення, вчасно надати перевірену інформацію про лікарський засіб, пропагувати здоровий спосіб життя і профілактику захворювань, ознайомити з правилами раціонального застосування рецептурних лікарських препаратів, а також надавати інформацію про побічні дії лікарських препаратів і заходи з допомоги при самолікуванні.

Для здійснення належної фармацевтичної опіки пацієнтів в аптеці, фармацевт повинен володіти достатньою інформацією про схеми лікування найпоширеніших захворювань, та основами раціонального застосування ліків, консультувати хворого, володіти повною інформацією про ліки, лікарські форми й особливості їх застосування, вплив на фармакодинамічні ефекти препарату віку, статі, захворювань нирок, печінки тощо. Важливим є попередження хворого про можливий негативний вплив ліків на організм. Фармацевт встановлює максимально раціональний шлях та режим введення

ліків, запобігає призначенню несумісних лікарських препаратів та контролює поліпрагмацію в лікуванні.

Отже, для забезпечення належної фармацевтичної опіки фармацевт повинен дотримуватися наступного алгоритму дій:

- встановлення симптому, для лікування якого хворий вирішив придбати даний лікарський засіб;
- опитування пацієнта, чи не є даний симптом проявом захворювання, що потребує обов'язкового звернення до лікаря;
- визначення фармакотерапевтичної групи препаратів, які необхідно призначити даному хворому;
- вибір серед лікарських засобів даної групи оптимальний препарат для хворого у цьому конкретному випадку;
- надання хворому належної інформації про вибраний препарат в доступній для нього формі.

Таким чином, запорукою належної фармацевтичної опіки є професійні знання і досвід фармацевта, дотримання норм професійної фармацевтичної етики, ставлення до хворого та своїх обов'язків.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Визначення предмета - клінічна фармація, історія розвитку в світі в Україні.
2. Основні завдання клінічної фармації:
 - 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.
3. Основні поняття клінічної фармації:
 - 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;
4. Лікарський моніторинг: поняття, умови, які зумовлюють необхідність лікарського моніторингу.
5. Фармацевтична опіка – визначення терміна.
6. Роль фармацевтичної опіки в умовах розвитку системи самолікування.
7. Алгоритм дій провізора - основна мета такого алгоритму.
8. Самолікування - істотна частина сучасної системи охорони здоров'я.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.

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

4. Протоколи провізора (фармацевта) / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, О.М.Ліщишиної. – Харків: Золоті сторінки, 2013. – 192 с.

ЛЕКЦІЯ 15. ТЕМА

«Побічна дія ЛЗ: профілактика і лікування. Загальні принципи лікування гострих отруєнь лікарськими засобами»

Актуальність теми: За даними ВООЗ, побічна дія на ЛЗ виникає у 0,4%-10-20% госпіталізованих хворих і у 2,5%-28% амбулаторних хворих. Летальність від побічної дії ліків знаходиться на 5 місці в світі (після захворювань серцево-судинної системи, легень, онкологічної патології, травм). Таким чином, розгляд теми актуальний для вивчення курсу клінічної фармації та подальшої практичної діяльності фармацевта.

Мета: Ознайомити ЗВО з основними видами побічних ефектів, механізмами виникнення побічних явищ, гострої і хронічної токсичності лікарських засобів, принципами виявлення, моніторингу, профілактики та лікування негативних наслідків застосування ліків, пояснити значимість контролю ефективності та безпеки застосування ліків у даного конкретного хворого.

Основні поняття (перелік питань):

Побічна дія – характеризується здатністю ЛЗ одночасно з основним терапевтичним ефектом спричиняти небажаний або шкідливий вплив.

Побічний ефект непрогнозований - небажаний ефект, що розвивається рідко і не завжди зумовлений фармакологічною дією препарату, раніше не описаний у медичній літературі.

Побічний ефект прогнозований – ефект, який має певну клінічну картину й описаний раніше в медичній літературі.

Небажаний фармакологічний ефект – кожна речовина викликає низку характерних для неї фармакологічних ефектів. У кожному конкретному випадку використовують лише певні ефекти ЛЗ, що визначають як основні ефекти. Інші фармакологічні ефекти називають небажаними, або побічними, ефектами.

Антидоти – різноманітні ЛЗ, які, взаємодіючи з отрутою, знешкоджують її, зменшують токсичну дію або сприяють швидкому виведенню з організму.

Токсичність – властивість речовини при потраплянні у певних кількостях в організм викликати отруєння або загибель.

Токсикодинаміка – розділ токсикології, у рамках якого вивчається і розглядається механізм токсичної дії, закономірності розвитку і прояву різних форм токсичного процесу.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

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

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

Згідно з міжнародною класифікацією, побічна дія ліків підрозділяється на реакції типу А, В, С і D. За механізмом виникнення вона може бути *неалергічного* і *алергічного походження*. П.д.л. неалергічного походження переважно включена до групи А, зустрічається найчастіше (до 75% всіх випадків). Вона зумовлена фармакологічними властивостями ЛП, є передбачуваною, залежить від дози препарату (прямо пропорційно), може вивчатися експериментальним шляхом. Подібні види побічних ефектів найбільш типові для ЛП невибіркової дії, а підвищення селективності сприяє зменшенню П.д.л. Напр., блокатори $\beta_{1,2}$ -адренорецепторів — пропранолол, окспренолол, піндолол та ін. при використанні з гіпотензивною, антиангіальною, протиаритмічною метою (для цих ефектів необхідна блокада β_1 -адренорецепторів у міокарді) нерідко викликають підвищення тонуусу та секреції бронхів, що зумовлено блокадою β_2 -адренорецепторів. Кардіоселективні препарати: ацебутолол, небіволол, бісопролол та ін. — зазвичай позбавлені цієї П.д.л. Індометацин, ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗП — невибіркові ЦОГ 1-го і 2-го типів пригнічують синтез цитопротекторних простагландинів у шлунку, тому часто викликають гастропатію (підразнення слизової оболонки). На відміну від них, селективні та специфічні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід, мелоксикам, целекоксиб та ін.) спричиняють гастропатію значно рідше. Діазепам — транквілізатор, що стимулює ГАМК-ергічні процеси завдяки активації бензодіазепінових рецепторів, може стати причиною небажаної сонливості та міорелаксації при лікуванні тривожних розладів, але анкіоселективний препарат афобазол позбавлений цього виду П.д.л. Лікарську залежність здатні викликати ЛП, що спричиняють ейфорію або галюцинації — кетамін та ін. До нечастих виявів П.д.л. неалергічної природи належить *ідіосинкразія*, тобто природжена підвищена чутливість до ліків. Напр., у осіб з генетичним дефектом (низькою активністю) ферменту холінестерази в крові деполяризуючий міорелаксант дитилін може викликати дуже тривале — до декількох годин — розслаблення скелетних м'язів з порушенням дихання. Причини та механізми ідіосинкразії вивчає *фармакогенетика*.

До П.д.л. належать небезпечні ефекти, що виникають при застосуванні ЛЗ у вагітних у зв'язку з проникненням лікарських речовин та/або їхніх метаболітів із судинного русла матері в зародок або внутрішньоутробний плід. Це ембріотоксична, тератогенна та фетотоксична дія. *Ембріотоксична дія* є ушкодженням зиготи чи зародка, що знаходиться в просвіті маткової труби або порожнини матки, тобто до імплантації — в перші 3 тиж після запліднення. Ушкодження і навіть загибель зародка можуть викликати, зокрема, естрогенні, гестагенні гормональні препарати, дезоксикортикостерону ацетат, соматотропний гормон, саліцилати, барбітурати, сульфаніламід, цитостатики і ряд інших ксенобіотиків, напр. нікотин. *Тератогенна дія* (від лат. *teras* — виродок) — виникнення вад розвитку внутрішніх органів, ЦНС, кінцівок у зародка, тобто потворності. Небезпека

тератогенної дії ліків стала очевидною в кінці 50-х рр. 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. За ступенем небезпеки тератогенної дії ліки поділяють на 3 групи (табл. 2). Важливо, що тератогенна дія може виникати не тільки внаслідок трансплацентарного надходження ліків (ксенобіотиків) в організм плоду, але й внаслідок їх дії на організм батька напередодні зачаття, що може викликати генетичні аномалії сперматозоїдів, порушення їхньої життєздатності, рухливості. Потрапляючи з сім'яною рідиною в статеві шляхи жінки, лікарська речовина може діяти локально, порушуючи ранні етапи вагітності.

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

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

Одним з видів побічної дії ліків є *мутагенна дія*, тобто здатність викликати зміни спадкової інформації — мутації — в статевих і соматичних клітинах. Дослідження мутагенності нових АФІ і допоміжних речовин проводиться на етапі доклінічного вивчення безпеки їх застосування з використанням комплексу методів на різних тест-об'єктах. Зокрема, здійснюється облік хромосомних аберацій або мікроядер у клітинах кісткового мозку ссавців і облік генних мутацій у мікроорганізмів або дрозофіл, а перед другою фазою клінічних випробувань — вивчення здатності ЛП індукувати мутації в

зародкових клітинах мишей (домінантний летальний тест). У разі отримання неоднозначних результатів в окремих тестах досліджується рівень хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові хворих, що одержували препарат. Тестуванню на мутагенну активність піддаються оригінальні ЛЗ, створені хімічними, біотехнологічними, генно-інженерними та іншими способами, зокрема з сировини природного походження. Нові фіксовані комбінації лікарських речовин при структурній схожості компонентів з відомими мутагенами, канцерогенами або їх метаболітами також потребують випробування на мутагенність. Висновок про наявність мутагенних властивостей у досліджуваного ЛЗ роблять у разі, якщо мутагенний ефект зареєстровано хоча б в одному тесті.

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

Побічна дія ліків може бути *первинною* і *вторинною*. Первинна є прямим наслідком впливу препарату на певну мішень (нудота, біль в епігастрії та інші прояви диспепсії при подразненні слизової оболонки шлунка). Вторинна П.д.л. виникає непрямым шляхом (напр. гіповітаміноз при антибіотикотерапії внаслідок пригнічення кишкової мікрофлори, що синтезує вітаміни). П.д.л. алергічної природи виявляється у вигляді сенсibilізації організму завдяки антигенним властивостям ЛЗ та/або їх метаболітів, комплексів лікарських речовин з білками крові, компонентами клітинних мембран та ін. з подальшим розвитком алергічних реакцій. До числа найбільш алергонебезпечних ліків належать, зокрема, антибіотики, кровозамінні препарати, вітаміни. Алергічні прояви П.д.л. є дозозалежними: їх тяжкість не завжди корелює з дозою препарату, і навіть невисока доза може стати такою, що викликає дуже тяжку реакцію аж до анафілактичного шоку. Алергічні реакції I типу (кропив'янка, судинний набряк, риніт, бронхоспазм, анафілактичний шок) досить часто викликають пеніциліни, сульфаніламід; II типу — метамізол, або анальгін (агранулоцитоз), метилдопа (гемоліз), хінідин (тромбоцитопенія); III типу (так звана сироваткова хвороба — кропив'янка, біль у суглобах, лімфаденопатія, лихоманка) — пеніциліни, сульфаніламід, йодиди; IV типу (контактний дерматит) — різні ліки при місцевому застосуванні. Можлива перехресна алергія, коли в сенсibilізований організм вводиться речовина, хімічно близька до тієї, що викликала сенсibilізацію, і тому здатна взаємодіяти з імуноглобулінами, індукуючи алергічну реакцію. Перехресні алергічні реакції викликають, зокрема, β -лактамі антибіотики (різні представники пеніцилінів, пеніциліни з цефалоспоридами), сульфаніламід, похідні сульфонілсечовини. Для профілактики алергічних виявів П.д.л. необхідний ретельний збір алергологічного анамнезу, проведення спеціальних проб. За клінічними проявами до алергічних реакцій близькі псевдоалергічні, які реалізуються у вигляді шкірного свербіння, кропив'янки і виникають при прийомі ліків, що володіють властивостями лібераторів гістаміну або активаторів системи комплементу. Прикладами є морфін, тубокурарин, йодовмістні рентгеноконтрастні препарати, ампіцилін, ванкоміцин. Особливість механізму псевдоалергічних реакцій полягає в тому, що вивільнення

гістаміну з тучних клітин зумовлене не сенсibiliзацією та участю імуноглобулінів, як при алергії, а активацією системи комплементу або безпосереднім вивільненням медіаторів гіперчутливості негайного типу за рахунок біохімічних реакцій. Не потребуючи сенсibiliзації, псевдоалергічні реакції виникають вже при першому введенні ЛЗ, що володіє відповідними властивостями. Псевдоалергічні реакції на ампіцилін особливо вірогідні у дітей, хворих на інфекційний моноклеоз або цитомегаловірусну інфекцію, проявляються плямистим (рідше папульозним) висипом на внутрішній поверхні кінцівок, який зазвичай зникає самостійно протягом декількох днів, незважаючи на подальше застосування препарату. Клінічно відрізнити псевдоалергічні реакції від алергічних дуже важко. При їх появі доцільно припинити застосування ліків та використати антигістамінні препарати. Головну та П.д.л. необхідно розглядати в контексті тієї патології, для лікування якої призначені ЛП. Напр., головна дія атропіну, що застосовується при синусовій брадикардії, полягає в прискоренні серцевого ритму, а П.д.л. може виявлятися у вигляді непотрібного в даному випадку пригнічення шлункової секреції. Але у хворого на гастрит з підвищеною секреторною функцією головним стає антисекреторний ефект, а тахікардія — побічним. Причини та чинники виникнення П.д.л. можуть бути пов'язані з віком (у дітей до 1 року і в похилому віці ризик зазвичай підвищується), статтю (у жінок відмічають частіше), генетичними особливостями пацієнта. Серед чинників, що сприяють проявам П.д.л., необхідно відзначити стан здоров'я. Зокрема, у хворих на бронхіальну астму висока реактивність бронхів провокує легке виявлення відомого побічного ефекту блокаторів β -адренорецепторів — бронхоспазму. При подагрі гідрохлоротіазид і фуросемід значно частіше викликають підвищення рівня сечової кислоти в крові, ніж за відсутності цієї фонові патології. Дуже велике значення має стан органів елімінації ксенобіотиків, насамперед, печінки та нирок. При недостатності їх функції значна кількість ліків протипоказана або потребує особливого режиму дозування. П.д.л. може посилюватися при їх використанні на тлі шкідливих звичок — куріння або вживання алкоголю. Зокрема, пероральні контрацептиви несумісні з курінням унаслідок підвищеного ризику тромбозу судин головного мозку і серця. Алкоголь різко підсилює пригнічення ЦНС клофеліном, нейролептиками, бензодіазепіновими транквілізаторами, барбітуратами та іншими депримируючими препаратами, збільшує гепатотоксичність парацетамолу.

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

рифампіцин); при розвитку гепатиту прийом протитуберкульозних ЛЗ треба припинити, що інколи загрожує смертю тяжкохворого і потребує призначення найменш гепатотоксичних стрептоміцину та етамбутолу.

Чинником розвитку П.д.л. може бути *шлях і швидкість введення ЛЗ*, зокрема, у випадках швидкого створення високої концентрації ЛЗ в крові — при в/в введенні, коли біодоступність становить 100%. Завдяки здатності вивільняти гістамін при швидкому в/в введенні глікопептидний антибіотик ванкоміцин викликає небезпечний синдром «червоної людини» — почервоніння обличчя та верхньої половини тіла зі зниженням АТ, тахікардією, болем за грудниною, тому його інфузію треба робити повільно крапельно — протягом щонайменше 60 хв. Побічні ефекти можуть виникати і посилюватися при невдалому поєднанні ліків у разі їх несумісності. В організмі вона реалізується завдяки фармакокінетичній або фармакодинамічній взаємодії. Напр. надмірна брадикардія, порушення провідності серця, зниження його скоротливості можливі при одночасному застосуванні блокатора кальцієвих каналів верапамілу та блокаторів β-адренорецепторів (усі вони пригнічують роботу серця та його провідну систему), особливо при парентеральному введенні. В цьому разі побічні ефекти взаємно посилюються, потенціюються. У разі поєднання блокаторів β-адренорецепторів і дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів, таких як ніфедипін, амлодипін, лацидипін та ін., що більше впливають на судини й менше — на серце, ризик цих проявів П.д.л. практично відсутній. Силденафіл (віагра) особливо легко викликає серцево-судинні ускладнення (колапс, серцева недостатність) при поєднанні з нітратами, оскільки обидва препарати підвищують рівень NO в організмі, тому їх сумісне застосування загрожує потенціюванням нітросидергічних ефектів. Комбінація протигрибкових препаратів з групи азолів (кетоконазол, ітраконазол та ін.) і протиалергічних препаратів з групи блокаторів H₁-гістамінорецепторів II покоління (астемізол, кларитин та ін.) надзвичайно небезпечна у зв'язку з підвищеним ризиком порушень серцевого ритму. НПЗП сприяють зменшенню вираженості сечогінної дії та підвищенню нефротоксичності діуретиків. Левоміцетин вкрай небезпечно використовувати на фоні або після прийому цитостатиків чи променевої терапії через збільшення ризику пригнічення кісткового мозку і функціонального стану печінки. У будь-якому випадку доцільно утримуватися від поліпрагмазії, яка значно збільшує вірогідність П.д.л. Варто уваги, що ще в 1853 р. професор Горянінов писав про «те правило фармакології, що слід знати багато, вживати якомога менше». Для зниження ризику П.д.л. використовують комбіновані препарати, що містять коригуючий компонент (петльові або тіазидні діуретики з калійзберігаючими — фурезис, триампур, модуретик; тетрациклін у поєднанні з ністатином), що особливо зручно з точки зору комплаєнсу, або призначають коректори окремо (мізопростол для зменшення подразнення шлунка НПЗП, циклодол для зниження ризику паркінсонізму при лікуванні типовими нейролептиками — аміназином, галоперидолом та ін.; піридоксин разом з ізоніазидом для зменшення нейротоксичності). ДД та фітопрепарати, про вживання яких пацієнт часто не повідомляє лікаря, також можуть викликати побічні ефекти, до того ж вони здатні вступати у взаємодію з ліками та сприяти розвитку П.д.л. Напр., добавки, що містять гінґо або часник, збільшують ризик кровотечі під час використання ацетилсаліцилової кислоти та інших препаратів, що зменшують здатність до тромбоеутворення. П.д.л. є одним з чинників, що впливає на комплаєнс: якщо ЛП викликає побічні ефекти, пацієнт може відмовитись від його вживання. П.д.л. необхідно відрізняти від ефектів, що спостерігаються при передозуванні. У дозах, що перевищують терапевтичні, ліки викликають *токсичні ефекти*, прояви яких з урахуванням спільності механізмів розвитку нерідко нагадують П.д.л., але виражені більше, тобто відмінності мають кількісний характер. Напр., передозування блокаторів β-адренорецепторів у зв'язку з різким ослабленням симпатoadреналових і переважанням парасимпатичних впливів на провідну систему супроводжується значними порушеннями провідності серця аж до повної атріовентрикулярної блокади, тоді як в діапазоні терапевтичних доз ці препарати лише

трохи уповільнюють передсердно-шлуночкову провідність. Інсулін у високих дозах викликає значно глибшу, ніж в терапевтичних, гіпоглікемію й нейроглікопенію з розвитком коматозного стану. Цей вияв токсичної дії використовується для лікування шизофренії у разі стійкості до дії нейролептиків. Іноді токсичні ефекти якісно відрізняються від П.д.л. У терапевтичних дозах саліцилати можуть викликати компенсований респіраторний алкалоз у зв'язку з прямим збудженням дихального центру і підвищеним утворенням CO₂ у тканинах. Але при передозуванні саліцилатів можливий розвиток метаболічного ацидозу, а також нетипове для терапевтичних доз підвищення температури тіла.

Деякі держави відносять питання безпеки ліків і ДД, які тісно пов'язані з П.д.л., до проблем національної безпеки. В Україні з 1995 р. вивченням П.д.л. займається Фармакологічний комітет (з 1999 р. — відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру, нині — Державний експертний центр (див. *Фармаконагляд*) МОЗ). Діє наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898, що затверджує порядок здійснення нагляду за побічними реакціями на ЛП. Для виявлення побічних ефектів у всіх країнах світу, зокрема, в Україні, основне значення має метод спонтанних повідомлень, що відповідає вимогам закону України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР «Про лікарські засоби». Медичні працівники всіх спеціальностей добровільно інформують відповідні контролюючі органи — регіональні та національний центри служби контролю безпеки ліків (фармакологічного нагляду). Фармакологічний нагляд — це державна система збирання, наукової оцінки та контролю інформації про П.д.л. в умовах їх звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень щодо зареєстрованих у державі ЛЗ. Подібні рішення можуть бути прийнятими на етапі клінічних випробувань ЛЗ. Метод спонтанних повідомлень особливо ефективний у виявленні П.д.л., зумовленої фармакологічними властивостями (механізмом дії) препаратів і імунноалергічними механізмами. Існує спеціальна форма карти-повідомлення, що містить інформацію про пацієнта, опис П.д.л. (час настання, ЛЗ, які застосовували, результати обстеження, заходи корекції, наслідки). Лікувальні заклади щорічно подають загальний звіт про П.д.л. Такі відстрочені вияви побічної дії, як гепатит, ретиніт та ін., репродуктивні дефекти, мутагенні, тератогенні, канцерогенні ефекти, що виникають іноді через місяці або роки після лікування, особливо складні для виявлення та вивчення. Проблема П.д.л. є надзвичайно непростю. Через множинність механізмів і виявів П.д.л. існують певні труднощі її класифікації, виявлення, попередження. Неоднозначними є навіть питання термінології. Напр., у науковій і довідковій літературі, нормативних документах нерідко пропонується розрізняти П.д.л. та побічні реакції, хоча критерії кожного з цих явищ не є чіткими, а клінічні прояви та заходи корекції фактично збігаються. Інколи побічні ефекти є незвичайними та несподіваними, тому важко підозрювати їх зв'язок із застосуванням ЛП. П.д.л. може нагадувати спонтанне захворювання або виникати через тривалий час після застосування ліків, а клінічна картина хвороби може бути дуже складною та маскувати П.д.л. Подальший розвиток медицини і фармації, безумовно, сприятиме вдосконаленню знань про П.д.л.

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

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 / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.

ЛЕКЦІЯ 16. ТЕМА

«Вплив ЛЗ на зміну клініко-лабораторних і функціональних показників»

Актуальність теми: За даними ВООЗ, побічна дія на ЛЗ виникає у 0,4%-10-20% госпіталізованих хворих і у 2,5%-28% амбулаторних хворих. Летальність від побічної дії ліків знаходиться на 5 місці в світі (після захворювань серцево-судинної системи, легень, онкологічної патології, травм). Таким чином, розгляд теми актуальний для вивчення курсу клінічної фармації та подальшої практичної діяльності фармацевта. Це стосується негативного впливу ЛЗ. Проте, в будь-якому випадку, здійснюючи фармакотерапію, необхідно контролювати її ефективність і знову таки за допомогою вивчення впливу ЛЗ на зміну клініко-лабораторних показників.

Мета: Ознайомити ЗВО з основними видами побічних ефектів, механізмами виникнення побічних явищ, гострої і хронічної токсичності лікарських засобів, принципами виявлення, моніторингу, профілактики та лікування негативних наслідків застосування ліків, пояснити значимість контролю ефективності та безпеки застосування ліків у даного конкретного хворого; механізмами і видами негативного і позитивного впливу ліків на клініко-лабораторні показники.

Основні поняття (перелік питань):

Побічна дія – характеризується здатністю ЛЗ одночасно з основним терапевтичним ефектом спричиняти небажаний або шкідливий вплив.

Побічний ефект непрогнозований - небажаний ефект, що розвивається рідко і не завжди зумовлений фармакологічною дією препарату, раніше не описаний у медичній літературі.

Побічний ефект прогнозований – ефект, який має певну клінічну картину й описаний раніше в медичній літературі.

Небажаний фармакологічний ефект – кожна речовина викликає низку характерних для неї фармакологічних ефектів. У кожному конкретному випадку використовують лише

певні ефекти ЛЗ, що визначають як основні ефекти. Інші фармакологічні ефекти називають небажаними, або побічними, ефектами.

Токсичність – властивість речовини при потраплянні у певних кількостях в організм викликати отруєння або загибель.

Безпека ЛЗ – комплексне поняття, що містить забезпечення якості ліків на всіх етапах їх обігу, в т.ч. виробництво, транспортування, зберігання та раціональне застосування в медичній практиці з метою вилучення або мінімізації виникнення токсичних та побічних ефектів при роздільному та одночасному застосуванні з іншими ліками чи компонентами їжі. За визначенням МОЗ України (Наказ від 25.09.2009 р. № 543), — це характеристика препарату, заснована на порівняльній оцінці користі й потенційної шкоди, що може бути завдана пацієнтові при застосуванні цього ЛЗ. Безпека формується на стадії фармацевтичного розроблення, забезпечується в процесі промислового виробництва, вивчається на стадії доклінічних і клінічних досліджень, оцінюється на етапі реєстрації, а моніторинг безпеки проводиться протягом усього їх життєвого циклу.

Ефективність ЛЗ - це здатність препарату досягати бажаного терапевтичного ефекту, тобто впливати на фізіологічні процеси в організмі так, як це передбачено його фармакологічною дією, і, в результаті, покращувати стан пацієнта або лікувати захворювання.

Вона включає в себе:

- **Терапевтична ефективність:** досягнення бажаного клінічного ефекту (наприклад, зниження температури, зменшення болю, покращення функції органів).
- **Фармакокінетична ефективність:** здатність препарату досягати місця дії в організмі в необхідній концентрації та в потрібний час (залежить від всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення препарату).
- **Фармакодинамічна ефективність:** здатність препарату взаємодіяти з мішенями в організмі (рецепторами, ферментами, іонними каналами) та викликати бажані біологічні відповіді.

Крім того, ефективність лікарського засобу також може залежати від:

- **Якості лікарського засобу:** відповідність встановленим стандартам якості, відсутність небажаних домішок, стабільність при зберіганні.
- **Фармацевтичних факторів:** вплив допоміжних речовин, лікарської форми та шляху введення на ефективність препарату.
- **Індивідуальних особливостей пацієнта:** вік, стать, генетичні особливості, супутні захворювання, прийом інших лікарських засобів.

Таким чином, ефективність лікарського засобу - це комплексна характеристика, що відображає його здатність досягати бажаного терапевтичного ефекту з урахуванням різних факторів, що впливають на його дію.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Особливо чутливі до такого впливу:

кровотворні органи, v

ендокринна система, v

ферменти. v

Вплив ліків на лабораторні показники відбувається двома можливими шляхами.

Перший шлях — хімічний, або фізико-хімічний («аналітична інтерференція»). В цьому разі ліки або їх метаболіти втручаються у специфічну реакцію визначення тієї чи іншої речовини.

Прикладом хімічної інтерференції є перекручення результатів спектрофотометричного аналізу 5-оксиіндолоцтової кислоти в сечі, що здійснюється в кислому середовищі, внаслідок вживання хворими фенотіазинових препаратів.

Хінідин, тетрациклін мають властивості флуоресценції й заважають флуорометрії катехоламінів у сечі.

Рибофлавін і каротин підвищують показники оптичної щільності розчинів при визначенні білірубину.

Другий шлях — фармакологічний («фармакологічна інтерференція»).

Механізм фармакологічної інтерференції включає в себе зміни патологічного процесу під впливом ліків, побічну дію лікарських речовин на різноманітні функції органів і систем, токсичні ефекти препаратів при їх передозуванні.

Така дія ліків може обумовити зрушення лабораторних показників, побічно пов'язаних з основним, очікуваним впливом.

Аскорбінова й налідиксова кислоти здатні спричиняти підвищення рівня загального білірубину в сироватці крові.

Щоб максимально уникнути небажаних наслідків впливу лікарських препаратів на результати діагностичних клініко-лабораторних аналізів, слід дотримуватися таких Правил:

1. Для проведення вдалого діагностичного обстеження за тиждень до взяття біологічних проб на аналізи слід скасувати призначення будь-яких лікарських засобів.
2. При проведенні діагностичного клініко-лабораторного обстеження необхідно ретельно збирати лікарський анамнез.
3. Якщо під час виконання аналізів хворий вживає якісь препарати, слід обов'язково вказати це у направленні.
4. При виявленні відхилень від нормальних показників перед інтерпретацією отриманих результатів на підставі лікарського анамнезу треба виключити можливість виникнення цих відхилень під впливом ліків.
5. Якщо виключити вплив лікарського препарату на результати аналізу неможливо, слід відмінити даний препарат і повторити дослідження й лише після цього трактувати отримані результати.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Класифікація побічних ефектів ЛЗ.
2. Токсичні побічні ефекти.

2. Алергічні реакції, класифікація, профілактика, лікування.
3. Синдром відміни: механізм розвитку, профілактика.
4. Ембріотоксичність, тератогенність, фетотоксичність ліків: приклади, способи попередження.
5. Канцерогенність, мутагенність ліків: приклади, попередження.
6. Клінічні ознаки гострої та хронічної інтоксикації ЛЗ.
7. Принципи лікування отруєнь ЛЗ.
8. Механізми впливу ЛЗ на клініко-лабораторні показники.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.

ЛЕКЦІЯ 17. ТЕМА

«Туберкульоз легеневої і позалегеневої локалізації: етіологія, патогенез, клінічна фармакологія ЛЗ з протитуберкульозною активністю»

Актуальність теми: Туберкульоз в Україні залишається серйозною проблемою громадського здоров'я. Захворюваність на туберкульоз, включаючи рецидиви, у 2023 році склала 19 851 випадок, що на 7,3% більше, ніж у 2022 році. Це становить 48,4 випадки на 100 000 населення. Зростання захворюваності вказує на необхідність посилення заходів з профілактики, раннього виявлення та лікування туберкульозу.

Основні моменти щодо туберкульозу в Україні:

- **Загальна ситуація:** Україна має один з найвищих рівнів захворюваності на туберкульоз у Європейському регіоні.
- **Фактори ризику:** Захворювання частіше зустрічається серед безробітних, безпритульних, людей за межею бідності, ув'язнених, а також серед мігрантів, військових, медиків та працівників певних галузей промисловості.
- **Ко-інфекція з ВІЛ:** Значна частина пацієнтів з туберкульозом також інфіковані ВІЛ, що ускладнює лікування та підвищує ризик смертності.
- **Лекарсько-стійкий туберкульоз:** В Україні є випадки лікарсько-стійкого туберкульозу, коли звичайні протитуберкульозні препарати не діють.

- **Проблеми лікування:**

Ефективність лікування туберкульозу в Україні, особливо серед пацієнтів з бактеріовиділенням, залишається нижчою за рекомендовані ВООЗ показники.

- **Проблеми виявлення:** Раннє виявлення туберкульозу залишається слабким місцем, що призводить до пізньої діагностики та виявлення деструктивних форм захворювання.

- **Соціальні аспекти:** Стигматизація хворих на туберкульоз та відсутність достатньої обізнаності серед населення про хворобу є суттєвими перешкодами у боротьбі з туберкульозом.
- **Важливість профілактики:** Збільшення обізнаності населення про туберкульоз, його симптоми, методи профілактики та лікування, а також профілактичні щеплення, є важливим для боротьби з поширенням захворювання.

Мета: Ознайомити ЗВО з основними принципами протитуберкульозної терапії, сучасним алгоритмом вибору і підбору конкретному хворому сучасних груп протитуберкульозних препаратів, вибору режиму дозування, шляху введення, кратності призначення, тривалості терапії; пояснити значимість контролю ефективності та безпеки застосування специфічної фармакотерапії у даного конкретного хворого.

Основні поняття (перелік питань):

Легеневий туберкульоз – це форма туберкульозу, яка вражає легені. Це інфекційне захворювання, спричинене бактерією *Mycobacterium tuberculosis* (паличка Коха), і найчастіше починається саме з легень, роблячи хворого заразним для оточуючих.

Основні моменти:

- **Збудник:** Туберкульоз легень викликається мікобактерією туберкульозу (паличкою Коха).
- **Шлях передачі:** Зазвичай передається повітряно-крапельним шляхом від людини до людини, особливо при кашлі, чханні або розмові.
- **Симптоми:** Основні симптоми включають кашель (тривалість більше 3 тижнів), кровохаркання, біль у грудях, задишку, слабкість, втрату ваги, підвищену температуру тіла, нічну пітливість.

Форми туберкульозу легень:

- **Інфільтративний туберкульоз легень:** Характеризується запальним процесом у легенях з утворенням інфільтратів (вогнищ ущільнення).
- **Міліарний туберкульоз легень:** Це генералізована форма, при якій інфекція поширюється по всьому організму через кровотік, вражаючи різні органи.

Позалегеновий туберкульоз – це форма туберкульозу, яка вражає органи та системи організму, крім легень. Вона може розвиватися внаслідок поширення мікобактерій туберкульозу через кров або лімфу з первинного вогнища в легенях, або ж ураження може відбуватися безпосередньо від сусіднього органу.

Особливості позалегенового туберкульозу:

- **Локалізація:** Може вражати лімфатичні вузли, плевру, кістки та суглоби, сечостатеву систему, травну систему, центральну нервову систему, шкіру, перикард та інші органи.
- **Симптоми:** Симптоми залежать від місця локалізації та можуть бути неспецифічними, що ускладнює діагностику.
- **Діагностика:** Включає клінічне обстеження, рентгенографію, комп'ютерну томографію, бронхоскопію, а також мікроскопічне та бактеріологічне дослідження діагностичного матеріалу (мокротиння, біоптату, ексудату).
- **Лікування:** Проводиться протитуберкульозними препаратами та триває, як правило, щонайменше 6 місяців.

Поширені форми позалегенового туберкульозу:

- **Туберкульоз лімфатичних вузлів:** Збільшені, ущільнені лімфовузли, які з часом можуть розм'якшуватися і утворювати нориці.

- **Туберкульоз плеври:** Гарячка, сухий кашель, інколи задишка та біль у грудях.
- **Туберкульоз кісток та суглобів:** Біль, набряк та обмеження рухів у суглобі.
- **Туберкульоз сечостатевої системи:** Часто приховані симптоми, такі як часте сечовипускання або біль при сечовипусканні, а у жінок - біль у тазовій ділянці та порушення менструального циклу.
- **Туберкульоз центральної нервової системи:** Туберкульозний менінгіт з головним болем, світлобоязню та порушенням свідомості.
- **Міліарний туберкульоз:** Ураження декількох органів, гостра інтоксикація та тяжкий стан пацієнта.

Мікобактерія туберкульозу – *Mycobacterium tuberculosis* (застаріле — «паличка Коха») — бактерія, що спричинює значну кількість випадків туберкульозу в людей. Цю бактерію вперше описав 24 березня 1882 року німецький мікробіолог Роберт Кох, який згодом отримав за це відкриття Нобелівську премію з фізіології і медицині 1905 року. Морфологія:

- Гр⁺ тонкі, злегка зігнуті поліморфні палички, тоді як *M. bovis* — короткі, товсті палички.
- довжина до 8 мкм, тоді як у *M. bovis* — до 2-3 мкм
- кислотно-, луго-, спиртостійкі
- в клітинній стінці є високий вміст ненасичених жирних кислот (міколова кислота), ліпідів, восків (до 40 %)
- нерухомі
- спор та капсул не утворюють
- в організмі хворого під дією ХТЗ можуть утворювати фільтрівні та L-форми
- в мазках-препаратах виявляють при мікроскопічному дослідженні після фарбування за методом Ціль-Нільсена
- в клітині при фарбуванні спостерігають тигроїдність — чергування кислотостійких (зерна Шпленгера) і некислотостійких ділянок (метафосфатні зерна Муха)

Фізіологія: *M. tuberculosis* є облігатним аеробом, це слабо грампозитивна кислостійка мікобактерія, що фарбується за Ціль-Нільсеном (кислостійке фарбування). Хоча більшість мікобактерій не відповідають критерію грампозитивності (тобто вони не зберігають барвник кристал-фіолет), вони також як і грампозитивні бактерії не мають другої клітинної мембрани і класифікуються до типу Actinobacteria або «грам-позитивні бактерії з високим GC-вмістом». За сприятливими умовами *M. tuberculosis* ділиться кожні 15 — 20 годин, тобто надзвичайно повільно в порівнянні з іншими бактеріями, які зазвичай діляться кілька разів на годину (наприклад, *E. coli* може ділитися приблизно кожні 20 хвилин). Ця бактерія, що може витримати слабкі дезінфікуючі засоби і виживає в сухих умовах протягом тижнів.

Протитуберкульозні ЛЗ 1 ряду – За клінічною активністю ПТЗ поділяють на засоби 1-го ряду — препарати групи стрептоміцину (аміноглікозиди), ізонікотинової (ізоніазид, фтивазид, салюзид, ларусан та ін.) та ацетилсаліцилової (ПАСК, бепаск) кислот.

Протитуберкульозні ЛЗ 2 ряду - засоби 2-го ряду — антибіотики (канаміцин, амікацин, рифампіцин, капреоміцин), а також піразинамід, етіонамід, етамбутол, етоксид та інші синтетичні препарати. Лікування починають препаратами 1-го ряду, а потім для запобігання стійкості мікобактерій туберкульозу до медикаментів призначають препарати 2-го ряду.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Протитуберкульозні препарати — хіміотерапевтичні антибактеріальні препарати, які пригнічують розмноження й розвиток мікобактерій туберкульозу (туберкулостатична дія) або спричиняють їх загибель (туберкулоцидна дія). До них належать деякі синтетичні препарати (ізоніазид, етамбутол, етіонамід, протіонамід, піразинамід, натрію парааміносаліцилат, ПАСК та ін.) і антибіотики (стрептоміцину сульфат, рифампіцин, циклосерин, канаміцину сульфат тощо). Комітет з лікування Міжнародної протитуберкульозної спілки в 1975 р. запропонував таку класифікацію протитуберкульозних препаратів: група А (найбільш ефективні) — ізоніазид, рифампіцин; група В (ефективні) — стрептоміцин, піразинамід, етамбутол, канаміцин, етіонамід, циклосерин, віоміцин; група С (найменш ефективні) — ПАСК, тіоацетазон. Усі протитуберкульозні препарати поділяють на препарати першого ряду (основні препарати) — похідні гідразиду ізонікотинової кислоти (ізоніазид, фтивазид, опініазид, салюзид розчинний); похідні ПАСК (кальцію бензамідосаліцилат); антибіотики (стрептоміцину сульфат, стрептосалюзид, пасоміцин, рифампіцин); препарати другого ряду (резервні препарати) — похідні тіоаміду ізонікотинової кислоти (етіонамід, протіонамід); антибіотики (циклосерин, віоміцин, капреоміцину сульфат) та фторхінолони (ломефлоксацин); препарати різних хімічних груп (етамбутол, піразинамід, тіоацетазон).

Механізм дії протитуберкульозних препаратів відрізняється залежно від їх хімічної структури. Похідні гідразиду ізонікотинової кислоти утворюють хелатні комплекси з іонами важких металів, які входять до складу дихальних ферментів і таким чином пригнічують дихання мікобактерій; порушують будову фосфоліпідів та синтез міколієвої кислоти у клітинній мембрані мікробактерій. Туберкулоцидний ефект похідних гідразиду ізонікотинової кислоти можливий за наявності в молекулі гідразидної групи (ізоніазид, фтивазид, опініазид, салюзид розчинний). Похідні ПАСК вибірково конкурують з ПАБК, необхідною для росту та розмноження мікобактерій (ПАСК, кальцію бензамідосаліцилат). Антибіотики I ряду пригнічують синтез білка на рівні рибосом або інгібують синтез РНК мікобактерій (стрептоміцину сульфат, стрептосалюзид, пасоміцин, рифампіцин). Похідні тіоаміду ізонікотинової кислоти зв'язують іони двовалентних металів, які являють собою коферменти, що приводить до пригнічення росту та розвитку туберкульозної палички (етіонамід, протіонамід). Антибіотики II ряду гальмують синтез компонентів клітинної стінки мікобактерій (циклосерин), білка (віоміцин, капреоміцину сульфат), пригнічують фермент ДНК-гідразу (фторхінолони); препарати різних хімічних груп пригнічують синтез РНК збудників туберкульозу (етамбутол, піразинамід, тіоацетазон). За антимікробним спектром ці групи препаратів суттєво відрізняються. туберкулостатичну дію проявляють похідні гідразиду ізонікотинової кислоти, похідні ПАСК, похідні тіоаміду ізонікотинової кислоти, препарати різних хімічних груп; туберкулоцидну дію — стрептоміцину сульфат, рифампіцин (рифадин), фторхінолони (ломефлоксацин). Препарати I ряду активні, малотоксичні. Препарати II ряду менш активні, більш токсичні й частіше викликають побічні ефекти. Розподіл *протитуберкульозних препаратів* на перший і другий ряди досить умовний, але дозволяє більш зважено підходити до вибору комбінацій препаратів.

Захворюваність на туберкульоз – серйозна медико-біологічна та соціальна проблема, яка останнім часом викликає велике занепокоєння в Україні. Наприкінці 2019 р. кількість хворих, які перебувають під наглядом у протитуберкульозних закладах, становила 515 тис. осіб, у тому числі хворих на активні форми туберкульозу – 99 тис. Станом на 2020 р. смертність від туберкульозу в Україні сягала 22,1 випадку на 100 тис. населення.

У зв'язку із вищезазначеним лікувально-профілактичні заходи, що використовуються у боротьбі зі згаданою хворобою, вимагають своєчасного й активного

застосування найбільш ефективних та безпечних лікарських засобів (ЛЗ). Згідно з рекомендаціями міжнародних медичних організацій та світовим досвідом, найбільш прийнятними серед ЛЗ із погляду ефективності та відносної безпечності є похідні гідразиду ізонікотинової кислоти (ізоніазид, протіонамід, етіонамід), рифаміцини (рифабутин, рифампіцин), хінолони та фторхінолони (ломефлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин), ЛЗ різних груп (аміносаліцилова кислота (АСК), капреоміцин, піразинамід, тіоацетазон, етамбутол, циклосерин) та комбіновані ЛЗ. Слід підкреслити, що найвищу активність щодо мікобактерій туберкульозу мають ізоніазид та рифампіцин. Для комплексного впливу на збудника туберкульозу сьогодні активно використовують комбіновану терапію, яка дозволяє досягати швидкого бактерицидного ефекту за рахунок дії на різні ланцюжки життєвого циклу мікобактерій, а також уповільнює розвиток медикаментозної резистентності збудника.

Рациональна фармакотерапія туберкульозу – це складний і не завжди оптимістичний за своїми наслідками процес. Окрім того, майже всім зазначеним вище ЛЗ притаманні побічні реакції (ПР), розвиток яких прискорюється та посилюється з різних причин і може призводити, за браком пильності, до тяжких наслідків. При медичному застосуванні протитуберкульозних ЛЗ ПР розвиваються у 10% хворих. До найбільш типових ПР належать:

- для аміноглікозидів – нефротоксичність, ототоксичність;
- для фторхінолонів – ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), нейротоксичність;
- для рифампіцину – гепатотоксичність;
- для ізоніазиду – нейротоксичність, гепатотоксичність;
- для АСК – ураження ШКТ;
- для піразинаміду – підвищення рівня трансаміназ, гіперурикемія;
- для етамбутолу – ураження органа зору;
- для етіонаміду, протіонаміду – нейротоксичність, ураження ШКТ;
- для циклосерину – нейротоксичність.

Відповідно до даних Центру моніторингу ПР ЛЗ Всесвітньої організації охорони здоров'я, серед монопрепаратів протитуберкульозних ЛЗ за частотою ПР у світі домінують препарати ізоніазиду (29,2%), рифампіцину (26,7%), капреоміцину (17,1%), етамбутолу (10,2%). Менш ніж 10% ПР зареєстровано при призначенні піразинаміду (9,8%), АСК (2,2%), рифабутину (2,1%) та комбінованих ЛЗ. Ізоніазид призводив до порушень функцій ШКТ і печінки, різних за характером висипів, зміни клітинного складу крові. Зафіксовано понад 100 випадків смерті внаслідок його застосування.

Серед системних порушень, які викликав рифампіцин, переважали патологічні прояви з боку печінки, висипи на шкірі, зміни клітинного складу крові, порушення з боку ШКТ. Етамбутол викликав зміни з боку шкіри та її похідних, суттєве порушення функції зору. Крім того, зареєстровано близько 90 випадків смерті пацієнтів при медичному застосуванні цього ЛЗ.

Однією з умов раціонального використання протитуберкульозних ЛЗ є врахування факторів ризику.

Ситуації ризику та особливості застосування ЛЗ:

1. *Вагітність.* Етіонамід і протіонамід протипоказані вагітним жінкам. Призначення аміноглікозидів можливе тільки за життєвими показаннями у зв'язку з нефротоксичним та ототоксичним впливом на плід. Не рекомендується також використання фторхінолонів (відповідно до експериментальних даних щодо їх хондротоксичності). При призначенні ізоніазиду необхідно дотримуватись обережності (існує загроза затримки психомоторного розвитку, виникнення мієломенінгоцеле і гіпоспадії, геморагій [унаслідок гіповітамінозу К]). Рифампіцин не рекомендовано призначати через його тератогенний ефект, виявлений в експериментальних тварин. Безпечність застосування під час вагітності рифабутину, циклосерину, АСК, тіоацетазону, капреоміцину не доведено.

2. *Годування грудьми.* Рифампіцин, який проникає у грудне молоко, протипоказаний немовлятам. Застосування фторхінолонів варто суттєво обмежити у зв'язку з експериментальними даними про розвиток артропатій у статевонезрілих тварин. Не слід призначати циклосерин, АСК, тіоацетазон, капреоміцин, рифабутин через відсутність адекватних даних щодо їх безпечності. Ізоніазид потрібно застосовувати з обережністю (концентрації цього ЛЗ у молоці матері-годувальниці аналогічні таким у плазмі крові). Існують також відомості про розвиток унаслідок його прийому гепатиту та периферичних невритів у дітей. Дані щодо проникнення в грудне молоко етіонаміду, протіонаміду та етамбутолу відсутні. Піразинамід проникає у грудне молоко в невеликих кількостях (відносно безпечний).

3. *Дитячий вік.* На підставі експериментальних даних дітям протипоказані фторхінолони. У новонароджених можливе збільшення періоду напіввиведення ізоніазиду у зв'язку з незрілістю ферментів печінки. Рифампіцин призначають новонародженим і недоношеним тільки за життєвими показаннями. Через відсутність адекватних даних про безпечність капреоміцину його призначення дітям не рекомендується. Етамбутол не рекомендовано дітям до 2-3 років унаслідок неможливості адекватного контролю функції зору. Даних про небезпечність застосування рифабутину, етіонаміду, протіонаміду в дітей віком до 14 років не виявлено. Слід дотримуватись обережності при призначенні аміноглікозидів недоношеним і новонародженим, оскільки при їх використанні у високих дозах описані ступор, млявість, кома, виражене пригнічення дихання. Необхідно виявляти особливу пильність при застосуванні циклосерину через його високу токсичність для дитячого організму.

4. *Літній вік.* Рифаміцини слід призначати з обережністю у зв'язку з можливими віковими змінами функції печінки. Людям літнього віку потрібно знижувати дози етамбутолу, капреоміцину, циклосерину і фторхінолонів. При застосуванні фторхінолонів у цієї вікової категорії хворих зростає ризик розривів зв'язок і сухожилків. У разі використання аміноглікозидів необхідно контролювати функцію органа слуху (його порушення в осіб літнього віку можливе навіть при вихідній нормальній функції), а також нирок.

5. *Порушення функції нирок.* При нирковій недостатності слід уникати застосування ЛЗ, для яких характерна нефротоксична дія (стрептоміцин, канаміцин, амікацин, реоміцин та інші ЛЗ групи аміноглікозидів). У пацієнтів із нирковою недостатністю значно збільшується період напіввиведення антибіотиків цієї групи, тому їхні дози необхідно розраховувати на основі визначення кліренсу креатиніну. При нирковій недостатності може знадобитися також корекція доз фторхінолонів, етамбутолу, капреоміцину. Ризик токсичності ізоніазиду підвищується при кліренсі креатиніну менше 10 мл/хв. При тяжких захворюваннях нирок протипоказані піразинамід, АСК.

6. *Порушення функції печінки.* При тяжких порушеннях функції печінки збільшується ризик гепатотоксичності ізоніазиду, також протипоказано використання піразинаміду, похідних гідразиду ізонікотинової кислоти, рифаміцинів, тіоацетазону, АСК.

На українському фармацевтичному ринку протитуберкульозні ЛЗ представляють 20 компаній – 12 закордонних (60%) та 8 вітчизняних. За багато років медичного застосування ці ЛЗ зарекомендували себе як високоефективні та достатньо безпечні, але притаманні їм очікувані ПР потребують постійного контролю з боку лікарів. Станом на 24.01.2008 р. в Україні зареєстровано 533 випадки ПР при медичному застосуванні протитуберкульозних ЛЗ, інформація про які надходила з усіх регіонів. Серед отриманих повідомлень домінують дані про ПР, які виникали при призначенні піразинаміду (монопрепарат – 33,1% та комбінована форма – 0,18%), рифампіцину (монопрепарат – 24,9% та комбінована форма – 0,75%). Також ПР спостерігалися при призначенні ізоніазиду (монопрепарат – 13,5% та комбінована форма – 0,75%), протіонаміду (6,5%), етамбутолу (5,8%), етіонаміду (2,6%). У 73,5% випадків це були ЛЗ вітчизняного виробництва. Серед хворих, у яких було зареєстровано ПР, переважали

чоловіки (60,3%; у віці від 31 до 60 років – 71,3%). Кількість жінок становила 39,7% (за частотою ПР домінували особи віком від 19 до 45 років [59,3%]), дітей – 5,1%. За типом зареєстровані ПР належали до несерйозних, передбачених в інструкції про медичне застосування (90,2%), серйозних передбачених (9,3%), серйозних непередбачених (не зазначених в інструкції про медичне застосування) (0,37%). За системними ураженнями превалювали алергічні реакції (46,7%), зокрема зміни шкіри та її похідних (70,6%), загальна алергічна реакція (24,4%), лихоманка і гіпертермічний синдром (5,6%), набряк Квінке (0,2%), анафілактичний шок (0,12%), анафілактична реакція (0,04%) та ін. Також спостерігалися порушення функції ШКТ (30,39%), центральної та периферичної нервової системи (8,8%), печінки й жовчовивідних шляхів (5,06%), загальні серцево-судинні розлади (2,4%). Слід підкреслити, що алергологічний анамнез був обтяжений лише у 5,8% хворих. У 98,68% пацієнтів ПР минули без наслідків, у 0,11% – з наслідками, в 1 випадку (0,02%) зафіксовано смерть хворого. Як свідчить проведений нами аналіз, відміна вказаних ЛЗ була необхідною у 192 випадках (35,3%), відміна і застосування додаткової фармакотерапії – у 196 (37,1%), відміна основного та супутніх ЛЗ – у 4 (0,7%), відміна основного, супутніх ЛЗ та додаткова фармакотерапія – у 13 (2,4%), зниження дози та додаткова фармакотерапія – у 64 (11,7%), зниження дози – у 66 (12,1%); без корекції залишалися 8 хворих (1,5%). Слід звернути увагу, що в результаті наведених вище заходів відміна препарату у 35,3% пацієнтів позбавляла хворого на деякий час специфічного лікування основної недуги. Додаткова терапія у 48,8% пацієнтів вимагала збільшення витрат. Зниження дози та відсутність корекції дозового режиму у 13,6% хворих не впливали на перебіг ПР. Таким чином, наведені дані свідчать про значний відсоток медико-біологічних наслідків ПР при застосуванні протитуберкульозних ЛЗ, що призводить до збільшення витрат на лікування або заходи щодо усунення ПР. Останнє потрібно враховувати (фармакоекономічний підхід) при створенні стандартів лікування, впровадженні заходів щодо регулювання фармацевтичного ринку.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Туберкульоз: визначення, класифікація.
2. Етіологія туберкульозу, морфо-фізіологічні особливості збудника туберкульозу.
3. Клінічна картина легеневого туберкульозу.
4. Особливості клінічного перебігу поза легеневого туберкульозу.
5. Сучасні методи лабораторної та інструментальної діагностики туберкульозу.
6. Клінічна фармакологія протитуберкульозних препаратів 1-го ряду.
7. Клінічна фармакологія протитуберкульозних препаратів 2-го ряду.
8. Питання безпеки застосування протитуберкульозних препаратів.
9. Методи контролю ефективності протитуберкульозної терапії.
10. Методи контролю безпеки протитуберкульозної терапії.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.

3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.

ЛЕКЦІЯ 18. ТЕМА

«Роль фармацевта в проведенні доклінічних та клінічних випробувань нових ЛЗ»

Актуальність теми: Фармацевт відіграє важливу роль у проведенні випробувань лікарських засобів (ЛЗ), зокрема, у забезпеченні якості, безпеки та ефективності препаратів. Він контролює виробництво та обіг ліків, бере участь у клінічних випробуваннях, надає консультації щодо застосування препаратів та фармацевтичну опіку пацієнтам.

Основні ролі фармацевта у випробуваннях ЛЗ:

- **Контроль якості:** Фармацевт забезпечує відповідність лікарських засобів встановленим стандартам якості на всіх етапах: від виробництва до зберігання та реалізації.
- **Участь у клінічних випробуваннях:** Фармацевт може брати участь у плануванні, проведенні та аналізі результатів клінічних випробувань лікарських засобів, зокрема, у забезпеченні належного застосування препаратів та моніторингу побічних ефектів.
- **Фармацевтична опіка:** Фармацевт надає пацієнтам консультації щодо правильного застосування ліків, їх взаємодії з іншими препаратами та харчовими продуктами, а також щодо можливих побічних ефектів.
- **Фармаконагляд:** Фармацевт бере участь у системі фармаконагляду, що включає збір, аналіз та оцінку інформації про побічні реакції лікарських засобів, з метою забезпечення безпеки їх застосування.

- **Контроль обігу ЛЗ:** Фармацевт контролює обіг лікарських засобів, забезпечуючи їх зберігання у відповідних умовах, правильне відпуск та облік.
- **Консультації лікарів та пацієнтів:** Фармацевт надає консультації лікарям щодо раціонального застосування лікарських засобів, а також пацієнтам щодо правильного застосування, дозування та можливих побічних ефектів.
- **Навчання та підвищення кваліфікації:** Фармацевт бере участь у навчанні та підвищенні кваліфікації фармацевтичних працівників, зокрема, у сфері клінічної фармації та фармаконагляду.

Важливо зазначити, що фармацевт має глибокі знання у галузі фармацевтики, хімії, фармакології та клінічної фармації, що дозволяє йому ефективно виконувати свої обов'язки у сфері випробувань лікарських засобів.

Мета: Ознайомити ЗВО з основними принципами проведення до клінічних і клінічних випробувань лікарських засобів пояснити значимість фармацевта, клінічного фармацевта в проведенні випробувань нових ліків, в здійсненні контролю ефективності та безпеки застосування ліків у даного конкретного хворого.

Основні поняття (перелік питань):

Доклінічні випробування ліків — етап створення ліків, який включає комплекс дослідницьких процедур та операцій з визначення нешкідливості та специфічної активності з метою одержання дозволу на їх клінічні випробування з подальшим упровадженням препарату в промислове виробництво та медичну практику.

Клінічні випробування ЛЗ – науково-дослідницька робота, метою якої є будь-яке дослідження за участю людини як суб'єкта дослідження, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакологічних та/або інших фармакодинамічних ефектів одного або декількох досліджуваних лікарських засобів.

I фаза клінічних випробувань – Включає перші випробування нового препарату на людях, зазвичай за участю 20–80 здорових добровольців, у ході яких дослідники встановлюють діапазон доз, у межах яких препарат досить добре переноситься при одноразовому або повторному введенні.

II фаза клінічних випробувань – Передбачає отримання першого досвіду застосування досліджуваного препарату у пацієнтів із захворюванням, для лікування якого він буде призначатися. Ранні дослідження на цій фазі часто називають пілотними, оскільки отримані результати забезпечують оптимальне планування більш дорогих і широких досліджень.

III фаза клінічних випробувань – випробування лікарського засобу з метою підтвердження терапевтичної ефективності, безпечності та встановлення віддалених ефектів, включаючи побічні реакції.

IV фаза клінічних випробувань – випробування лікарського засобу, яке здійснюється після реєстрації лікарського засобу та надходження його на ринок, з метою визначення терапевтичної значимості лікарського засобу, стратегії його подальшого використання, а також для отримання додаткової інформації про спектр та частоту можливих побічних ефектів.

Клінічний фармацевт - це фармацевтичний фахівець, який працює в медичному закладі, тісно співпрацюючи з лікарями та іншими членами медичної команди, з метою оптимізації фармакотерапії та покращення результатів лікування пацієнтів.

Основні завдання клінічного фармацевта:

- **Участь у розробці та впровадженні локального формуляра лікарських засобів:** Це включає відбір препаратів, розгляд пропозицій щодо їх включення/виключення, а також оновлення та розповсюдження формуляра серед лікарів.

- **Оптимізація призначення лікарських засобів:** Клінічний фармацевт оцінює ефективність та безпеку застосування ліків, що призначаються, і надає рекомендації щодо їх раціонального використання.
- **Проведення моніторингу фармакотерапії:** Він аналізує ускладнення та помилки, пов'язані з використанням ліків, та розробляє заходи щодо їх уникнення.
- **Забезпечення лікарів інформацією з питань раціональної фармакотерапії:** Клінічний фармацевт виступає в ролі експерта з питань використання лікарських засобів, надаючи актуальну та достовірну інформацію лікарям.
- **Взаємодія з пацієнтами:** Надання інформації про ліки, їх застосування, побічні ефекти та взаємодію з іншими препаратами.
- **Участь у клінічних дослідженнях:** Клінічний фармацевт може брати участь у розробці та проведенні клінічних випробувань нових лікарських засобів.
- **Оцінка обсягів потреби закладів охорони здоров'я у лікарських засобах:** Це допомагає уникнути дефіциту або надлишку препаратів та забезпечити ефективне використання ресурсів.

Відмінність клінічного фармацевта від провізора:

Клінічний фармацевт - це спеціалізація в рамках професії провізора. Провізор - це загальна назва фахівця з фармацевтичною освітою, який може працювати в аптеці, на виробництві, в науково-дослідних установах або займатися клінічною фармацією. Клінічний фармацевт має більш глибокі знання в області фармакотерапії та клінічної медицини, що дозволяє йому більш ефективно працювати в медичному закладі та брати активну участь у лікувальному процесі.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ДОКЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКІВ — етап створення ліків, який включає комплекс дослідницьких процедур та операцій з визначення нешкідливості та специфічної активності з метою одержання дозволу на їх клінічні випробування з подальшим упровадженням препарату в промислове виробництво та медичну практику.

Одним з найважливіших завдань на шляху розробки ефективних, безпечних конкурентоспроможних ліків в Україні є створення ефективної системи доклінічних випробувань, які відповідають міжнародним стандартам. Система правил Належної лабораторної практики (GLP) спрямована на забезпечення якості та достовірності результатів, отриманих при проведенні досліджень. Принципи GLP є адміністративною концепцією, яка охоплює організаційний процес та умови, за яких лабораторні випробування планують, виконують, забезпечують їх моніторинг, здійснюють реєстрацію та зберігання даних, надають звіт про результати випробувань. З метою уніфікації у різних країнах схем випробувань нових ЛЗ, що є необхідною умовою міжнародної торгівлі, країни — учасники Організації з економічного співробітництва та розвитку проголосили необхідність міжнародної уніфікації методів випробувань та введення принципів системи GLP. Використання принципів GLP є надзвичайно важливим для національних органів та відомств, які відповідають за оцінку результатів випробувань та за визначення рівня токсичності хімічних сполук. Принципи GLP передбачають застосування рекомендованих стандартів з проведення широкого кола випробувань і мають на меті їх регламентування на високому рівні. Принципи GLP поширюються на великий діапазон комерційних хімічних препаратів, у тому числі й на фармацевтичні, косметичні, промислові хімічні продукти, пестициди. На сьогодні найбільший досвід у дотриманні вимог GLP накопичено у сферах, що належать до доклінічних випробувань, які вважаються надзвичайно важливими з огляду на охорону здоров'я. Додержання правил GLP у процесі доклінічних досліджень сприяє одержанню високоякісних, обґрунтованих, гарантованих

даних, які визнаються іншими країнами, що допомагає уникати дублювання доклінічних випробувань, забезпечуючи таким чином економію часу та витрат на їх проведення. Застосування принципів GLP сприяє просуванню на міжнародні ринки тестованих продуктів, захисту здоров'я людини та охороні навколишнього середовища. Правила GLP потребують упровадження в повсякденну практику низки стандартних умов, які охоплюють усі етапи доклінічних досліджень токсичності та нешкідливості лікарських речовин. Кожна країна ЄС має лабораторію, яка атестована згідно з вимогами GLP. Допускається як внутрішня (національна), так і зовнішня (уповноваженими органами міжнародних організацій) атестація за вимогами GLP. При цьому держава повинна забезпечити наявність Національного органу контролю GLP, Національної програми GLP, Національного регламентного органу GLP. Контроль за додержанням правил GLP в Україні здійснює група атестації та інспекції баз доклінічного вивчення ЛЗ при ДФЦ та Комітеті з питань гігієнічного регламентування МОЗ України.

Метою Д.д.л. є одержання науковими методами оцінок та доказів їх ефективності та безпеки. Доклінічні дослідження проводяться організаціями-розробниками за правилами лабораторної практики, що затверджені національним органом контролю якості ЛП, затвердженим планом з веденням протоколу та складанням звіту за результатами досліджень. Після закінчення досліджень організація — розробник ЛЗ дає висновки про можливість подальших клінічних досліджень препарату з метою впровадження у виробництво та медичну практику. Д.д.л. передусє етап пошуку нових ліків за допомогою фармакологічного скринінгу деяких БАР синтетичного або природного походження, який включає вивчення специфічної активності та гострої токсичності. Потенційна діюча речовина визначається внаслідок фармакологічного та фармакоеконічного аналізу результатів фармакологічного скринінгу та хімічного синтезу. Розподіл комплексу Д.д.л., який включає фармакологічні та токсикологічні дослідження, є умовним, оскільки вказані дослідження взаємопов'язані. Так, результати вивчення гострої токсичності ЛЗ дають інформацію для подальших фармакологічних досліджень, які визначають ступінь і тривалість вивчення його хронічної токсичності.

Метою Д.д.л. є визначення їх терапевтичної ефективності, а також впливу на основні анатомічні та фізіологічні системи організму. У процесі вивчення фармакодинаміки нового ЛЗ визначають не тільки його специфічну фармакологічну дію, але й можливі побічні ефекти, які пов'язані з механізмом його дії. Вплив ЛЗ на здоровий та хворий організм може бути різним, тому фармакологічні дослідження проводяться на здорових тваринах і тваринах з модельованою патологією. У токсикологічних дослідженнях визначають характер та вираженість можливої шкідливої дії ЛЗ на організм експериментальних тварин шляхом вивчення гострої токсичності при одноразовому введенні, токсичності при повторних введеннях (підгострої, субхронічної та хронічної) та специфічних видів токсичності: ембріотоксичності, тератогенності, гонадотоксичності, імунотоксичності, алергогенності, мутагенності, ульцерогенності, місцевоподразливої дії, пірогенності. Таким чином, за результатами етапу Д.д.л. можна значною мірою гарантувати безпеку їх клінічних випробувань та подальшого медичного застосування.

КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ — обов'язковий етап дослідження нового або вже відомого ЛЗ, який реєструється для застосування. Цей етап проводиться в клінічних умовах, тобто під спостереженням лікарів в обладнаних стаціонарах. Для проведення К.в. необхідне отримання офіційного дозволу компетентних органів на його медичне застосування (реєстраційного свідоцтва чи торгової ліцензії), яке в свою чергу базується на ретельно вивірених позитивних даних доклінічних випробувань (див. Доклінічне дослідження ліків). К.в., при яких вивчають нові умови застосування зареєстрованих засобів (нові показання, новий спосіб введення або нові лікарські форми), розглядаються як випробування нового препарату. К.в. проводиться у чотири фази:

I фаза. Включає перші випробування нового препарату на людях, зазвичай за участю 20–80 здорових добровольців, у ході яких дослідники встановлюють діапазон доз, у межах яких препарат досить добре переноситься при одноразовому або повторному введенні. Для розрахунку стартової дози використовують дані, отримані у випробуваннях на тваринах під час доклінічних випробувань. Важливість проведення досліджень I фази полягає в отриманні даних про переносимість і безпеку препарату для ухвалення рішення про його подальшу розробку. Дослідження цієї фази часто називають клініко-фармакологічними або біомедичними випробуваннями, оскільки їх мета полягає в складанні первинної характеристики фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей препарату в людини, а іноді й у визначенні первинних показників ефективності при випробуваннях на людях. На цьому етапі досліджується дозозалежний ефект та вибір діапазону доз, який згодом вивчатиметься. Інформацію про фармакокінетику та фармакодинаміку слід отримати відносно кожної дози, кожної лікарської форми досліджуваного препарату та способу його введення. Тривалість К.в. на цій фазі в середньому становить від 6 міс до 1 року.

II фаза. Передбачає отримання першого досвіду застосування досліджуваного препарату у пацієнтів із захворюванням, для лікування якого він буде призначатися. Ранні дослідження на цій фазі часто називають пілотними, оскільки отримані результати забезпечують оптимальне планування більш дорогих і широких досліджень. Основна мета — доведення клінічної ефективності ЛЗ при випробуванні на певній групі пацієнтів. Додатково у завдання цієї фази може входити визначення рівня терапевтичної дози препарату, схеми його дозування тощо. У дослідженнях II фази К.в., як правило, беруть участь від 200 до 600 осіб. Іноді вона розділяється на фази IIa і IIb. Фаза IIa — пробні клінічні дослідження (pilot trials), що плануються головним чином з метою визначення рівня безпеки ЛП. У ході цієї фази К.в. необхідно переконатися в активності досліджуваної речовини, оцінити короткострокову безпеку, встановити контингент пацієнтів, режим дозування, з'ясувати залежність ефекту від дози, визначити критерії оцінки ефективності тощо. Фаза IIb — більш широкі клінічні випробування (pivotal trials), які плануються для визначення як ефективності, так і безпеки впливу ЛЗ. Основне завдання — визначення оптимального рівня доз препарату для того, щоб продовжити дослідження III фази К.в. Багато хто вважає дослідження II фази найважливішим етапом К.в., необхідним для прийняття рішення про продовження розробки препарату, що значною мірою впливає на ухвалення рішення про його реєстрацію. Як правило, випробування II фази — це ретельно контрольовані дослідження, в яких ефекти досліджуваного препарату порівнюють з ефектами плацебо або стандартного лікування, де контролем служить група пацієнтів, які не одержували лікування взагалі. Під час випробувань здійснюють моніторування позитивних ефектів і побічних проявів застосування досліджуваного препарату. Уточнюють мінімальну концентрацію препарату в системній циркуляції, при якій він виявляє терапевтичний ефект (мінімальна ефективна концентрація — *minimum effective concentration*), і мінімальну концентрацію, при якій він може спричинити токсичний ефект (мінімальна токсична концентрація — *minimum toxic concentration*).

III фаза. Планується для визначення безпеки та ефективності ЛЗ в умовах, наближених до тих, в яких він буде застосовуватись у разі його дозволу до медичного застосування. У випробуваннях зазвичай беруть участь тисячі пацієнтів (понад 2000). Дослідження проводять, використовуючи великі та різні за характеристиками групи пацієнтів. Останнім часом у III фазі К.в. іноді проводять так звані мегавипробування (mega-trials), в які залучають понад 10 000 пацієнтів. Новий ЛЗ призначають пацієнтам з супутніми захворюваннями, які одночасно одержують інші ЛЗ. Це допомагає виявити суттєві взаємодії ЛЗ. У цій фазі в дослідження можна включати пацієнтів різного віку, хворих з порушенням кровообігу, функції печінки та нирок тощо. При К.в. III фази

можуть виявляти побічні реакції, що зустрічаються відносно рідко. Для препаратів, призначених для лікування при хронічних захворюваннях, вивчають безпеку при їх тривалому застосуванні. Іноді виділяють фази IIIa і IIIb. Фаза IIIa — випробування проводять після того, як була доведена ефективність ЛЗ, але до подачі заявки на реєстрацію до регуляторних органів. Фаза IIIb — К.в. проводять після подачі заявки на реєстрацію, але перед отриманням схвалення ЛЗ та рішення про його впровадження у виробництво.

IV фаза. К.в. цієї фази часто називають постмаркетинговими дослідженнями (post-marketing trials), тим самим підкреслюючи, що вони проводяться після ліцензування (реєстрації) ЛЗ. Ця фаза випробувань включає дослідження, що проводяться з метою отримання більш докладної інформації про безпеку та ефективність препарату. Вона може бути використана для оцінки даних щодо вдосконалення схем дозування ЛЗ, різних термінів лікування, взаємодії з їжею та/чи іншими ЛЗ, порівняльного аналізу з іншими стандартними курсами лікування, застосування препарату в інших вікових групах або у пацієнтів інших категорій, впливів віддалених ефектів препарату, результатів тривалого застосування у пацієнтів різних груп. На практиці нерідко плутають IV фазу К.в. з фармакологічним наглядом, функції якого суттєво інші.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Доклінічні дослідження ЛЗ: суть, завдання.
2. I фаза клінічних досліджень ЛЗ: суть, значення, завдання.
3. II фаза клінічних досліджень ЛЗ: суть, значення, завдання.
4. III фаза клінічних досліджень ЛЗ: суть, значення, завдання.
5. IV фаза клінічних досліджень ЛЗ: суть, значення, завдання.
6. Клінічний фармацевт, роль в проведенні досліджень ЛЗ.
7. Методи і способи контролю ефективності нових ЛЗ.
8. Методи і способи контролю безпеки нових ЛЗ.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.

ЛЕКЦІЯ 19. ТЕМА

«Взаємодія ЛЗ. Взаємодія ЛЗ та їжі»

Актуальність теми: Взаємодія лікарських засобів (ЛЗ) є актуальною проблемою в медицині, оскільки може значно впливати на ефективність лікування та безпеку пацієнтів. Розуміння цих взаємодій допомагає лікарям оптимізувати призначення ліків, зменшувати ризики побічних ефектів та досягати кращих результатів терапії.

Актуальність взаємодії ЛЗ:

- **Зміна ефективності:** При одночасному прийомі декількох ЛЗ їхня дія може посилюватися або послаблюватися, що впливає на досягнення бажаного терапевтичного ефекту.
- **Виникнення побічних реакцій:** Взаємодія ЛЗ може призводити до небажаних побічних ефектів, які можуть бути небезпечними для здоров'я пацієнта.

- **Зменшення ефективності лікування:** Взаємодія може знижувати концентрацію діючої речовини в крові, що робить лікування менш ефективним.
- **Підвищення токсичності:** Деякі взаємодії можуть збільшувати токсичність одного або обох препаратів, що може призвести до серйозних ускладнень.
- **Необхідність моніторингу:** Через можливість взаємодії ЛЗ, важливо проводити моніторинг стану пацієнта, особливо при тривалому прийомі декількох препаратів.
- **Важливість інформування:** Пацієнтів необхідно інформувати про можливі взаємодії ЛЗ та наслідки їхнього недотримання.
- **Вплив їжі:** Продукти харчування також можуть впливати на дію лікарських засобів, тому важливо враховувати цей фактор при призначенні лікування.

Приклади взаємодії ЛЗ:

- Змішування алкоголю з деякими ліками може посилити їхню седативну дію та призвести до небезпечних наслідків.
- Прийом деяких антибіотиків з молочними продуктами може знижувати їхню ефективність.
- Деякі препарати, що використовуються для лікування серцево-судинних захворювань, можуть взаємодіяти з певними знеболюючими.

Отже, розуміння та врахування можливих взаємодій ЛЗ є критично важливим для забезпечення безпеки та ефективності лікування.

Мета: Ознайомити ЗВО з основними принципами комбінації лікарських засобів, взаємодії ЛЗ між собою та з їжею, пояснити значимість контролю ефективності та безпеки комбінованого застосування ліків у даного конкретного хворого.

Основні поняття (перелік питань):

Взаємодія ЛЗ – одночасне застосування у медичній практиці кількох ЛЗ. При цьому вони, взаємодіючи, змінюють прояви і характер основного ефекту, його тривалість, посилюють або знижують побічну й токсичну дію

Види взаємодії ЛЗ – виділяють такі види лікарських взаємодій: фармацевтичну, фармакокінетичну, фармакодинамічну.

Фармацевтична взаємодія ЛЗ – тип взаємодії, що відбувається поза організмом. На етапах приготування і зберігання комбінованих ЛЗ, а також при змішуванні ЛЗ в одному шприці можуть виникнути зміни, які роблять препарат неприродним для використання. При цьому активність компонентів суміші знижується або зникає або з'являються нові властивості, іноді токсичні.

Фармакокінетична взаємодія ЛЗ – пов'язана із зміною фармакокінетичних характеристик.

Фармакодинамічна взаємодія ЛЗ – пов'язана із зміною ефектів ЛЗ.

Синергізм – комбінація ЛЗ, які взаємно посилюють ефект дії кожного з них.

Синергоантагонізм – взаємодія двох ЛЗ, яка характеризується тим, що при одних дозах вона має форму синергізму, а при інших – антагонізму.

Антагонізм – вид взаємодії речовин в організмі, який характеризується тим, що одна з них послаблює або повністю запобігає дії іншого.

Потенціювання – посилення біологічної або фармакологічної дії одного чинника (речовини) іншими, яке в результаті більш значне, ніж сума поодинокого впливу цих чинників.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ як термін застосовують у ситуаціях, коли при одночасному прийомі двох або більше ЛП специфічна дія на організм мінімум одного з них істотно змінюється. Пізніше це поняття було значно розширене і відтепер використовується у разі, коли ЛП виявляють неадекватну дію при взаємодії з їжею, змінюють результати клінічно-лабораторних досліджень або за наявності у пацієнтів супутніх захворювань. Одним із можливих наслідків В.л. 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 класи В.л. *Клас А* — коли взаємодія ЛП не є клінічно значущою, напр. ранітидин з фенобарбіталом; *клас Б* — коли В.л. не описана; *клас С* — коли внаслідок В.л. змінюється терапевтичний ефект і необхідне коригування режимів дозування ЛЗ, напр. циметидин з теофіліном; *клас Д* — коли одночасний прийом ЛЗ неможливий через розвиток небезпечних реакцій або терапевтичної неефективності, напр. індометацин з тріамтереном. Непередбачуваність В.л. зумовлює проблему необхідності ретельного контролю й нагляду за комбінованою фармакотерапією з метою профілактики небезпечних випадків В.л., які все частіше виявляються в медичній практиці. Незважаючи на складність проблеми В.л. в цілому, комбінована фармакотерапія є загальноновизнаною, коли разом з основним ЛЗ призначається інший з метою модифікації ефектів попереднього (підсилення ефективності або послаблення побічної дії). Відомі численні випадки, коли В.л. використовується у клінічній практиці з певним призначенням, напр. при антидотній терапії. До *чинників, які викликають В.л.*, 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 ЛЗ); 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. В.л. може бути зумовлена також некомпетентністю пацієнтів або порушенням ними рекомендацій спеціалістів (лікаря, фармацевта), або неухважністю до рекомендації (інструкції) щодо способу застосування ЛЗ, особливо декількох одночасно. Виявлення та усунення багатьох зазначених випадків В.л. стає можливим, якщо пацієнт отримує ліки в одній аптеці, в якій добре організовані інформування та облік обслуговування пацієнтів з використанням комп'ютерних програм. У площині профілактики численних небажаних, а інколи й надзвичайно небезпечних випадків В.л. фармацевт може суттєво впливати на якість лікарської терапії.

Численні випадки В.л. зумовлюють необхідність їх класифікації. Враховуючи практичну значущість, випадки В.л. зручно поділяти на фармацевтичні та фармакологічні. Під **фармацевтичними взаємодіями** слід розуміти процеси, що відбуваються між компонентами лікарської системи, базуються на їх фізико-хімічних закономірностях і визначають властивості ЛП під час розробки, виробництва, зберігання, транспортування та використання. Більшість фармацевтичних взаємодій є прогнозованими і їх можна уникнути, знаючи властивості складових компонентів ЛЗ або дотримуючись режиму роздільного дозування.

Хімічна В.л. є різновидом фармацевтичної взаємодії і може спостерігатися при утворенні нерозчинних комплексів тетрациклінів із низкою іонів Ca^{++} , Al^{+++} , Fe^{++} , Mg^{++} та ін., напр. при взаємодії з компонентами їжі. 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.

Фармакологічні В.л., які реалізуються за участю різних функціональних систем організму, підрозділяють на *фармакокінетичні* та *фармакодинамічні*. Фармакокінетичні В.л. можуть відмічати, перш за все, на етапі *всмоктування* в ШКТ. Так, сорбенти при одночасному прийомі з іншими ЛЗ зменшують їх абсорбцію та біодоступність. Іонообмінні смоли, напр. колестирамін, віддають свої іони дигоксину, бутадіону, антикоагулянтам непрямої дії, які стають нерозчинними і виводяться через кишечник. Під впливом колестираміну може помітно пригнічуватися всмоктування гормонів щитоподібної залози, що призводить до розвитку гіпотиреозу у хворих, які отримують замісну гормональну терапію. На повноту всмоктування ліків та їх біодоступність може суттєво впливати рН шлункового соку. Так, при взаємодії зі слабкими кислотами знижується всмоктування антацидів, інгібіторів протонного процесу, блокаторів H₂-гістамінорецепторів, а при взаємодії зі слабкими лугами підвищується їх всмоктування. В.л. може змінювати моторику кишечника, впливати на його біоциноз. Якщо лікарські речовини мають великий ступінь зв'язування з білками крові, то вірогідна їх взаємодія й на етапі *розподілу*. Приклади В.л., пов'язаної з конкуренцією за місце зв'язування з транспортними системами крові, спостерігаються при одночасному застосуванні білірубину з сульфаніламидами або вітаміном К (жовтяниця), толбутаміду із саліцилатами або фенілбутазоном (гіпоглікемія), метотрексату із саліцилатами або сульфаніламидами (агранулоцитоз) та в інших випадках. В.л. на етапі *метаболізму* можлива у разі, коли лікарські речовини виступають як індуктори або інгібітори ферментів метаболізму, що призводить до зміни їх T_{1/2} і вимагає проведення певного моніторингу при фармакотерапії (регулювання концентрації речовини в плазмі крові). В.л. 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). В.л. на етапі елімінації може зумовити побічні ефекти. Так, фенілбутазон, пригнічуючи виведення оксїацетогексамедину, призводить до розвитку гіпоглікемії; хлорид амонію — до утворення похідного сульфадимезину, який пошкоджує епітелій нирок.

На відміну від фармакокінетичних В.л., що спостерігаються на етапах всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації, фармакодинамічні взаємодії пов'язані з такими механізмами, як конкуренція лікарських речовин за рецептори, зміна кінетики на ділянці їх дії, вплив на синаптичну передачу, взаємодія ефектів тощо. Існує велика кількість найрізноманітніших механізмів В.л., у т.ч. небезпечних для життя пацієнта. Не всі В.л. вивчені і можуть бути пояснені; крім того, вони можуть розвиватися не лише при одномоментному прийомі ліків, але й протягом певного часу знаходження в організмі. Тому для запобігання В.л. у деяких випадках слід віддавати перевагу монотерапії.

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 (поліпрагмація) 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 / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
5. Протоколи провізора (фармацевта) / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, О.М.Ліщишиної. – Харків: Золоті сторінки, 2013. – 192 с.

ЛЕКЦІЯ 20. ТЕМА

«Фармакоєкономіка: визначення, основні принципи та поняття. Доказова медицина і фармакологія. Формулярна система»

Актуальність теми: Фармакоєкономіка є актуальною наукою, яка займається оцінкою вартості та ефективності лікарських засобів (ЛЗ) та медичних технологій. Її актуальність зумовлена необхідністю раціонального використання ресурсів в охороні здоров'я та забезпечення максимального клінічного ефекту при мінімальних витратах.

Актуальність фармакоєкономіки:

- **Оптимізація витрат:** Фармакоекономіка допомагає порівнювати різні ЛЗ та медичні технології, виявляючи найбільш ефективні та економічно вигідні варіанти.
- **Рациональне використання ресурсів:** В умовах обмежених фінансових можливостей фармакоекономіка дозволяє приймати обґрунтовані рішення щодо розподілу коштів на ліки, забезпечуючи максимальну користь для пацієнтів.
- **Підвищення якості медичної допомоги:** Аналізуючи витрати та результати, фармакоекономіка сприяє вибору оптимальних методів лікування, що покращує якість життя пацієнтів та загальний стан здоров'я.
- **Доказова медицина:** Фармакоекономіка є невід'ємною частиною доказової медицини, оскільки вона забезпечує наукове обґрунтування вибору ЛЗ та методів лікування.
- **Фармакоепідеміологічні дослідження:** Фармакоекономіка тісно пов'язана з фармакоепідеміологією, яка вивчає використання ЛЗ у великих групах населення. Фармакоекономічний аналіз допомагає оцінити вплив ЛЗ на здоров'я населення та ефективність їх застосування.
- **Розвиток фармації:** Фармакоекономіка сприяє розвитку фармацевтичної галузі, стимулюючи створення нових, більш ефективних та економічно вигідних ЛЗ.

Методи фармакоекономіки:

- **Аналіз витрат:** Оцінка вартості ЛЗ, медичних процедур та інших витрат, пов'язаних з лікуванням.
- **Аналіз ефективності:** Вивчення впливу ЛЗ на здоров'я пацієнтів та оцінка клінічних результатів.
- **Методи фармакоекономічного аналізу:**
- **АВС-аналіз:** Класифікація ЛЗ за вартістю, що дозволяє визначити найдорожчі та найпоширеніші препарати.
- **VEN-аналіз:** Класифікація ЛЗ за життєво важливими, важливими та неважливими, що дозволяє оптимізувати їх закупівлю.
- **Частотний аналіз:** Визначення частоти використання певних ЛЗ та методів лікування.

Фармакоекономіка є важливою наукою, яка допомагає раціонально використовувати ресурси в охороні здоров'я, покращувати якість медичної допомоги та забезпечувати максимальну користь для пацієнтів. Її актуальність зростає у зв'язку з необхідністю ефективного та економічного використання лікарських засобів та медичних технологій.

Мета: Ознайомити ЗВО з основними принципами та положеннями доказової медицини, доказової фармакології, формулярної системи, принципами та положеннями фармакоекономіки, методами фармакоекономічного аналізу.

Основні поняття (перелік питань):

Доказова медицина – підхід до медичної практики, за яким рішення щодо застосування профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів приймають виходячи з наявних доказів їх ефективності та безпеки, а такі докази піддаються пошуку, порівнянню, узагальненню і широкому розповсюдженню для використання в інтересах хворого.

Фармакоекономіка – сучасна прикладна наука, яка пропонує методологію порівняльної оцінки якості двох і більше методів профілактики, діагностики, медикаментозного і немедикаментозного лікування на основі одночасного комплексного взаємопов'язаного аналізу клінічних результатів застосування медичного втручання і витрат на його виконання.

Фармакоекономічний аналіз — дозволяє виявити методи лікування та лікарські засоби, які дають максимальну сукупну користь на одиницю витрат.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ФАРМАКОЕКОНОМІКА — прикладна наука, яка є методологією порівняльної оцінки медичних технологій (методів профілактики, діагностики та лікування, в т.ч. з використанням ЛЗ), на основі всебічного комплексного аналізу результатів їх застосування та економічних витрат. За своєю суттю Ф. є еклектичною інтегральною наукою, що використовує терміни та поняття, які належать до трьох наукових категорій: медичних (характеризують клінічні результати медичних технологій (*дієвість, ефективність, безпека*)), гуманістичних (відбивають клінічні результати медичних технологій через сприйняття їх пацієнтом і суспільством (*поліпшення якості життя пацієнта, комплаєнс*)), та економічних (описують фінансову складову медичних технологій (*витрати, економічна ефективність*)). Вищенаведені категорії — це узагальнені поняття, що відбивають явища та процеси притаманні Ф. як окремому науковому напрямку в галузі медико-біологічних наук і використовуються в фармакоекономічних дослідженнях.

Дієвість (efficacy) — це доведена дія ЛЗ, встановлена в контрольованих умовах (клінічних дослідженнях I і II фази) до його реєстрації. Зазвичай дієвість — це прямі клінічні ефекти ЛП: зміни фізіологічних, біохімічних та фізичних показників організму хворого (зниження АТ при артеріальній гіпертензії, підвищення рівня гемоглобіну при анемії); усунення симптомів захворювання (зниження інтенсивності болю в суглобах та ін.); зниження частоти ускладнень або кількості повторних госпіталізацій.

Терапевтична ефективність (effectiveness) — це ефективність ЛЗ після його реєстрації та виведення на фармацевтичний ринок, що встановлена на великій (понад 10 000 осіб) кількості хворих в умовах реальної клінічної практики при проведенні фармакоепідеміологічних досліджень (див. *Фармакоепідеміологія*). Найчастіше показниками терапевтичної ефективності є ті, визначення яких є вірогідним та значущим на великій кількості хворих в умовах тривалого терміну, а саме: зниження смертності (напр. загальної або серцево-судинної при гіпертонічній хворобі), підвищення виживаності, збільшення тривалості життя (напр. після хіміотерапії), тобто опосередковані клінічні ефекти.

Безпека (safety) — це частота, кількість і тяжкість побічних ефектів при застосуванні ЛЗ (напр. при застосуванні натрію диклофенаку виникають порушення з боку ШКТ у близько 30% хворих). Безпеку ЛП необхідно враховувати, оскільки частота, кількість і тяжкість побічних ефектів впливає на вартість фармакотерапії.

Корисність (utility) — показник ефективності медичних технологій, встановлений за поліпшенням якості життя пацієнтів після проведеного лікування.

Комплаєнс (compliance) — готовність пацієнта дотримуватися режиму лікування й умов раціонального застосування призначених ЛЗ.

Економічна ефективність (benefit) — показник ефективності витрат фінансових ресурсів (прибуток на одну вкладену грошову одиницю, — «*витрати–вигода (користь)*») при застосуванні ЛЗ або медичних технологій.

Витрати (cost) у Ф. — матеріальні та нематеріальні витрати, пов'язані із застосуванням медичних технологій.

Заснування Ф. як окремої науки в межах охорони здоров'я зумовлене: по-перше, загальною світовою диспропорцією між обмеженими фінансовими ресурсами держав та постійно зростаючими обсягами фінансування галузі охорони здоров'я; по-друге, значним збільшенням кількості ЛЗ на світовому фармацевтичному ринку та пошуками підходів, які б сприяли їх раціональному використанню та дозволили знизити і оптимізувати, перш за все, бюджетні витрати на охорону здоров'я, а також витрати страхових компаній та пацієнтів на основі аргументованого вибору. *Об'єктом* Ф. як самостійної прикладної

науки є оцінка показника ефективності витрат (співвідношення витрат і ефективності медичних технологій) або вартості одиниці ефективності. *Предметом* Ф. є результати (наслідки) медичних технологій та фінансові витрати на їх використання.

При проведенні фармакоекономічної оцінки для аналізу клінічних результатів (ефективності медичних технологій) використовують різні джерела інформації: звіти про клінічні дослідження ЛЗ, звіти лікувально-профілактичних закладів, наукові публікації: статті та огляди, які висвітлюють результати клінічних та фармакоепідеміологічних досліджень ЛЗ, метааналізи, систематичні огляди, статистичні дані про споживання ЛЗ. Для аналізу фінансових витрат використовують чинні на момент дослідження галузеві тарифи та прейскуранти цін на медичні послуги, прайс-листи на ЛЗ аптечних закладів та фармацевтичних фірм, базуючись при цьому на загальних економічних підходах.

Основними методичними підходами Ф. є методи фармакоекономічного аналізу, а також інших фармацевтичних наук, серед яких ABC-, VEN- та частотний аналізи. Мета фармакоекономічного аналізу — обґрунтування вибору оптимальної медичної технології на основі показника ефективності витрат. Фармакоекономічні розрахунки дозволяють прогнозувати необхідний обсяг фінансування на різних рівнях, починаючи з конкретних лікувально-профілактичних закладів і закінчуючи загальнодержавним. Провідною ознакою методичного підходу Ф. є комплексність, що полягає у виборі ЛЗ на основі аналізу безпеки, якості, терапевтичної та економічної ефективності, рівня їх споживання та структури захворюваності населення.

Основним завданням Ф. як складового компонента, що забезпечує функціонування доказової медицини, є сприяння раціональному використанню ЛЗ, тобто досягнення максимального клінічного ефекту шляхом застосування дешевших і більш ефективних ЛЗ.

В умовах упровадження формулярної системи та стандартів медичної допомоги в охорону здоров'я всіх розвинених країн результати фармакоекономічного аналізу є підставою вибору до стандартів та формулярів тільки тих ЛЗ, використання яких економічно виправдане. Це ЛЗ, терапевтична ефективність та безпека яких, з одного боку, доведена у фармакоепідеміологічних дослідженнях, з іншого — вони характеризуються оптимальними витратами на одиницю ефективності, що відповідає можливостям Державного бюджету стосовно охорони здоров'я.

Актуальність Ф. підтверджується можливістю використання результатів фармакоекономічного аналізу різними учасниками фармацевтичного ринку. Керівники системи охорони здоров'я та члени формулярного комітету використовують результати фармакоекономічного аналізу для формування оптимального списку ЛЗ, що дозволяє оптимізувати та знижувати витрати держави на їх використання. Виробники ЛП використовують результати фармакоекономічного аналізу для обґрунтування цінової політики, відбору ЛЗ у державні переліки ліків і формуляри, витрати на які відшкодовуються державою або закладами соціальної допомоги; керівники аптечних закладів, фармацевтичних фірм — для формування оптимального асортименту та просування ЛЗ на фармацевтичному ринку; провізори, лікарі — для більш повного використання асортименту зареєстрованих ЛЗ і призначення їх з урахуванням прогнозованого результату та економічного статусу пацієнта; співробітники науково-дослідних лабораторій — для обґрунтування перспективності та економічної доцільності розроблення і впровадження нових ЛЗ.

Ф. є механізмом фармацевтичного менеджменту та маркетингу для забезпечення ефективного функціонування охорони здоров'я, а саме медикаментозного забезпечення на засадах сучасної доказової медицини.

ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА (англ. *evidence-based medicine*; син.: науково обґрунтована медична практика) — використання в щоденній медичній практиці (у діагностиці, лікуванні й профілактиці) медичних технологій і ЛП, ефективність яких

доведена у фармакоепідеміологічних дослідженнях із застосуванням математичних оцінок імовірності успіху й ризику.

Д.м. поширилася наприкінці 80-х років ХХ ст. як концепція нового клінічного мислення в процесі формування нової галузі медичних знань — клінічної епідеміології, що використовує методи епідеміології стосовно результатів застосування різних медичних технологій. Д.м. можна визначити як новітню технологію збирання, аналізу, синтезу та застосування наукової медичної інформації, яка дозволяє приймати оптимальні клінічні рішення як з погляду допомоги хворому, так і економічної ефективності. У процесі становлення Д.м. сформувалися такі напрямки медичної науки: *фармакоепідеміологія, нові напрямки фармакоінформатики, фармакоекономіка, формулярна система.*

Становлення Д.м. на сучасному етапі розвитку суспільства пов'язано з розвитком системи охорони здоров'я внаслідок стрімкого НТП, підвищення витрат на охорону здоров'я через здорожчання ЛЗ, високу вартість нових медичних технологій діагностики й лікування різних захворювань, розширення спектра медичних послуг та з інших причин. Фінансові ресурси, які виділяє суспільство на охорону здоров'я, обмежені навіть у найбільш високорозвинених країнах, а потреба в державних витратах на медичну допомогу постійно зростає. Тому проблема вибору медичної технології з доведеною ефективністю з великої кількості альтернативних варіантів у наш час набуває особливої актуальності, бо підвищує ефективність лікування.

Головний принцип Д.м. — кожне клінічне рішення повинно ґрунтуватися на наукових фактах, що доведені статистично на великій репрезентативній групі пацієнтів; жодна нова медична технологія (новий метод лікування, діагностики, профілактики) не може бути визнана без обов'язкової перевірки в умовах проведення рандомізованих контрольованих досліджень. Механізмом упровадження принципів Д.м. в широку клінічну практику є проведення стандартизації медичної допомоги та впровадження формулярної системи.

Основним методом Д.м. (золотим стандартом) є рандомізовані контрольовані дослідження, коли пацієнти розподіляються на групи випадковим шляхом із використанням засобів рандомізації. У практичному плані Д.м. ставить перед собою такі завдання: 1) підвищити якість надання медичної допомоги з огляду на ефективність, безпеку та вартість; 2) оптимізувати діяльність національної системи охорони здоров'я.

Для отримання доказів ефективності медичних технологій Д.м. оперує такими основними фармакоепідеміологічними поняттями: дійсний (кінцевий) клінічний результат (clinical outcome) — явище, що має важливе значення для зміни показників здоров'я (одужання, інвалідизація, смертність, тривалість життя) та/або якості життя; опосередкований (непрямий) критерій ефективності — лабораторний показник чи симптом, динаміка якого безпосередньо характеризує стан хворого та відображається на кінцевому клінічному результаті; абсолютний ризик (absolute risk) — абсолютна різниця між частотою розвитку небажаного ефекту при застосуванні ЛЗ і частотою розвитку цього ж ефекту без застосування ЛЗ; відносний ризик (relative risk) — відношення частоти розвитку небажаного ефекту серед осіб, що піддавалися впливу фактора, який досліджується (застосовували ЛЗ), до частоти розвитку аналогічного ефекту в групі осіб, що не піддавалися впливу цього фактора (не застосовували ЛЗ).

У більшості економічно розвинених країн світу Д.м. на сьогодні отримала широке розповсюдження. Постійно проводяться симпозиуми з проблем клінічної епідеміології та Д.м., видаються монографії, довідники й міжнародні журнали, зокрема «Clinical Evidence», «Evidence Based Medicine», «ACP Journal Club» та ін., які інформують медичну громадськість світу із зазначених проблем. Відповідно до принципів Д.м. створений міжнародний Регламент наукових досліджень у медицині — GCP (GCP — GCP). Він

гарантує достовірність результатів різних методів фармакотерапії і захист прав суб'єктів клінічних випробувань — пацієнтів. В Україні останнім часом Д.м. стрімко розвивається: сучасні принципи організації системи охорони здоров'я ґрунтуються на найбільш важливих положеннях Д.м., значно збільшилася кількість публікацій за цією тематикою, створено громадську організацію «Центр доказової медицини», викладання основ Д.м. розпочато в НФаУ, медичних університетах Києва, Тернополя, Дніпропетровська та ін.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Доказова медицина: поняття, методологія, фундаментальні принципи.
2. Основні терміни доказової медицини.
3. Міжнародний досвід застосування доказової медицини.
4. Формулярна система: поняття, методологія, принципи.
5. Принципи формування лікарських формулярів та формулярів для провізорів.
6. Алгоритм впровадження формулярів: розробка формулярних списків ЛЗ, видання формулярних довідників, впровадження стандартів лікування, впровадження програми та методів оцінки ефективності та безпеки ліків.
7. Фармакоекономіка: терміни, поняття, основні принципи.
8. Методи фармакоекономічного аналізу: види, визначення, приклади.
9. Аналіз вартість-користь: визначення, приклади.
10. Аналіз вартість-перевага: визначення, приклади.
11. Аналіз мінімізації вартості: визначення, приклади.
12. Аналіз вартість-ефективність: визначення, приклади.

Список джерел до теми:

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
5. Фармакоекономіка: Навчальний посібник для студентів вузів / За ред. Л.В.Яковлевої. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 208 с.