

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ПРИВАТНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“МЕДИКО-ПРИРОДНИЧИЙ УНІВЕРСИТЕТ”**

**ВВЕДЕННЯ В ФАРМАКОЛОГІЮ.
РОЗВИТОК ЛІКОЗНАВСТВА ТА ІСТОРІЇ ФАРМАКОЛОГІЇ.
ЗАГАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ**

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДЛЯ САМОСТІНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ 229 «ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я»,
«МЕДСЕСТРИНСТВО»
ГАЛУЗЬ ЗНАНЬ 022 «ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я»
ОСВІТНЬОГО РІВНЯ «БАКАЛАВР»**

з дисципліни «Фармакологія»

«СХВАЛЕНО»

Рішенням Вченої ради університету
«26» квітня 2024 р.
Протокол № 10

Миколаїв 2024

Введення в фармакологію. Розвиток лікознавства та історії фармакології. Загальна фармакологія. Фармакодинаміка та фармакокінетика. Явища при сполученому та повторювальному застосуванні лікарських засобів: метод. вказ. для самост. роботи студентів спеціальностей 229 «Громадське здоров'я» та 223 «Медсестринство» дисципліни «Фармакологія» / уклад.: Б.П. Зоря – Миколаїв: Приватний вищий навчальний заклад “Медико-природничий університет”, 2024. Електронний ресурс - 27 с. 291 КБ

Укладачі: Зоря Борис Петрович – д.фарм.наук, доцент кафедри медсестринства і громадського здоров'я
Мельник Галина Миколаївна - д.фарм.наук, доцент кафедри медсестринства і громадського здоров'я

Затверджено на засіданні кафедри медсестринства і громадського здоров'я

Протокол № 10 від 20.05.2024 року

_____ Роман ГАБРЕЛЬ

Тема практичного заняття
ВВЕДЕННЯ В ФАРМАКОЛОГІЮ. РОЗВИТОК ЛІКОЗНАВСТВА ТА ІСТОРІЇ
ФАРМАКОЛОГІЇ. ЗАГАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ. ФАРМАКОДИНАМІКА ТА
ФАРМАКОКІНЕТИКА. ЯВИЩА ПРИ СПОЛУЧЕНОМУ ТА
ПОВТОРЮВАЛЬНОМУ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.

1. Кількість годин - 2

2. Обґрунтування теми.

Призначення лікарських засобів потребує знання загальних закономірностей їх дії, залежності від властивостей ліків, їх фармакокінетичних особливостей, від стану організму хворого, його чутливості до ліків та факторів зовнішнього середовища. За перелічених умов сила дії ліків набуває особливостей, які відбиваються на результаті лікування та можуть викликати небажані наслідки. Щоб уникнути їх, треба бути обізнаним в питаннях загальної фармакології та вміло користуватися ними для оптимізації фармакотерапії. Взаємозв'язок загальної та спеціальної фармакології надає майбутнім лікарям знання та вміння до раціональної лікарської діяльності.

Призначення препаратів потребує знання загальних закономірностей їх дії, особливо їх взаємодії та зміни ефектів при тривалому застосуванні. В умовах дії ліків набуває особливості, які відбиваються на результатах лікування і можуть викликати небажані наслідки. Уникаючи їх, лікарі досягають оптимізації комплексної фармакотерапії засобами, які при комбінуванні покращують свої ефекти. Особливе значення мають знання лікарського антагонізму для швидкої допомоги при гострих отруєннях. Соціальні проблеми вирішуються знанням лікарської залежності та контролю за препаратами, здатними її викликати. Засвоєння матеріалу теми практичного заняття складає підставу до раціональної лікарської діяльності.

3. Мета заняття:

– загальна:

1. Проаналізувати поняття «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика» за змістом та категоріями, які відносяться до цих розділів.
2. Характеризувати основні поняття загальної фармакології та приклади із спеціальної фармакології, які підтверджують їх важливість і дійсність.
3. Вивчити можливі закономірності, при спільному застосуванні ЛЗ та з'ясувати їх користь та небезпеку в умовах проведення комбінованої терапії.
4. Визначити явища при повторювальному призначенні окремих ЛЗ, проаналізувати їх механізми та оцінити можливості попередження їх несприятливих наслідків.

– конкретна:

1. Класифікувати та визначити фактори, що впливають на силу, швидкість та тривалість дії ліків, виявити характер такої залежності.

2. Розуміти значення фармакокінетичних чинників щодо особливостей фармакодинаміки і основних видів фармакологічної дії ліків.
3. Вивчити можливі закономірності при спільному застосуванні лікарських засобів та розуміти їх користь і можливу небезпеку в умовах проведення комбінованої терапії.
4. Визначити явища при повторювальному призначенні окремих лікарських засобів, проаналізувати їх механізми та оцінити можливості попередження їх несприятливих наслідків.

а) знати:

1. Залежність дії ліків від дози, чутливості організму хворого до лікарських засобів та від умов виникнення лікарської залежності.
2. Знати характер реакцій при сумісному та повторювальному застосуванню лікарських засобів (ЛЗ).
3. Вміти керуватися знанням цих реакцій при вирішенні ситуаційних задач клінічного характеру.

б) вміти:

1. Керуватися вивченими закономірностями загальної фармакології при вирішенні ситуаційних задач клінічного характеру.

4. Графологічна структура теми. Термінологія (і в латинській транскрипції):

Фармакон - (*Pharmakon*) - лікарська речовина, отрута.

Динаміка – (*Dinamis*) - дія. *Кінетика* - (*Kinesis*) – рух.

Доза (*Dosum*) - кількість лікарської речовини.

Концентрація (*Concentrata*) – кількість ЛЗ, щодо визначеного об'єму рідини або загальної маси (на 100,0; %).

ЕД50 – середня ефективна доза.

ЛД 50- середня смертельна доза, визначається в експерименті.

Всмоктування – (*Resorbatio*) - надходження ЛЗ в кров.

Ефект – (*Efectum*) – дія ЛЗ, що виявляється характером фізіологічних і біохімічних показників стану окремих органів, їх регуляцією та відновленням.

Механізм – (*Mechanismus*) - дії – фізико-хімічні, молекулярні та рефлекторні процеси на клітинному і міжклітинному рівні, які забезпечують фармакологічний ефект і складають первинну фармакологічну реакцію.

Біодоступність – частина введеної дози ЛЗ, яка в незмінному вигляді досягає системного кровотоку.

Біотрансформація – перетворення ЛЗ в печінці для знешкодження.

Елімінація – виведення ЛЗ із організму.

Кліренс – показник швидкості виведення ЛЗ із організму.

Лікувальна дія (основна) – фарм. ефект від терапевтичної дози ЛЗ.

Побічна дія – небажана дія ЛЗ, яка виникає поряд із лікувальною на тлі терапевтичної дози.

Токсична дія – отруєння ЛЗ при передозуванні.

Ширина терапевтичної дії – діапазон між оптимальною терапевтичною і мінімальною токсичною дозами ЛЗ.

Широта токсичної дії – діапазон між мінімальною токсичною і мінімальною смертельною дозами ЛЗ.

Етіотропна дія – фарм.ефект ЛЗ, спрямований на причину захворювання (протимікробні, протівірусні, антибіотики та ін.)

Патогенетична дія – фарм.ефект ЛЗ, що відновлює одну з ланок патогенезу захворювання (антианемічні, гіпотензивні, протиішемічні та ін.)

Симптоматична дія - фармакологічний ефект, що полегшує окремі прояви (симптоми) хвороби (анальгетики, спазмолітики, протикашльові та ін.)

Фармакологічний ефект виникає на зразу. Йому передують, в залежності від шляху введення, проникнення ЛЗ через декілька клітинних мембран і надходження у кров – всмоктування.

Багаточисельні шляхи введення ЛЗ підрозділяють на ентеральні і парентеральні в залежності від їх відношення до ШКТ. Ентеральні шляхи характеризуються повним (через рот, у шлунок зондом, у 12-палу кишку через зонд) або частковим (під язик, в пряму кишку) проходженням ліків через ШКТ, завдяки чому фармакологічна дія виникає після досягнення ліками тонкого кишечника, де відбувається всмоктування, має меншу силу, тому що підлягає впливу ферментів та рН у шлунку й кишечника, частково втрачає свою активність і в кров надходить у декілька меншій кількості. Винятком слугують сублінгвальний (під язик) та ректальний (у пряму кишку) шляхи введення, де виключається вплив дезактивуючих чинників, в тому числі й печінковий метаболізм, завдяки чому серед ентеральних шляхів вони вважаються більш швидкими та ефективнішими. В цілому ентеральні шляхи використовуються при хронічних захворюваннях, які не потребують швидкої допомоги. Всі інші шляхи, при яких ліки проходять поза ШКТ, називаються парентеральними і характеризуються більшою швидкістю і силою лікувальної дії, яка досягається за умов прямого надходження ЛЗ у кров (ін'єкції, інгаляції, аплікації) в терапевтичній дозі. Враховуючи особливості кожного з парентеральних шляхів введення ЛЗ, вони в цілому частіше використовуються в гострих випадках для надання швидкої допомоги.

Подальше проникнення ЛЗ через клітинні мембрани залежить від хімічних та фізико-хімічних властивостей діючої речовини і досягаються за допомогою процесів дифузії, фільтрації, активного транспорту та піноцитозу.

Дифузія - пасивний процес, відбувається за градієнтом концентрації неполярних сполук з ліпофільними властивостями. На підставі знання ступеня жиро розчинності речовини можна передбачити швидкість її всмоктування, а на підставі вмісту ліпідів у різних органах - її проникність та тип розподілення. Ці процеси залежать від рН, зниження якого збільшує кількість неіонізованих молекул органічних кислот і збільшує їх дифузію через мембрану.

Фільтрація - це пасивний рух через пори в клітинній мембрані водорозчинних і полярних низькомолекулярних ЛЗ. Це сама вода, сечовина, гліцерин та небагато лікарських речовин із діаметром молекули 1 нм.

Фармакодинаміка	Фармакокінетика	Фактори, що впливають на силу, швидкість, тривалість
-----------------	-----------------	--

<p>1. Характер дії</p> <p><i>Пригнічуючий</i> <i>Збуджуючий</i></p> <p>Снодійні Антидепресанти Протису омні Ноотропи Протибольові Стимулятори ЦНС Жарознижув. Адаптогени Психоседативні Аналептики</p>	<p>Проникнення через клітинні мембрани: дифузія, фільтрація, активний транспорт, піноцитоз.</p> <p>↓</p> <p>Всмоктування Шляхи введення</p> <p>ентеральні парентеральні</p> <p>↓</p> <p>Транспортування плазма білки еритроцити</p> <p>↓</p> <p>Розподілення Рівномірне Нерівномірне (вибіркове)</p> <p>↓</p> <p>Біотрансформація Мікросомальна Немікросомальна</p> <p>↓</p> <p>Виведення Легені-нирки-ЖКТ</p>	<p>1. Властивості ліків Хімічна будова Фіз.-хім. властивості Доза, концентрація Лікарська форма Шляхи введення Тривалість введення Комбіноване застосування.</p>
<p>2. Види дії</p> <p><i>Місцева</i> <i>Рефлекторна</i> <i>Резорбтивна</i></p> <p>Основна Побічна Токсична</p> <p>Пряма (вибіркова) Лікарська залежність Передозування: гостре, підгостре, хронічне Непряма (невибірк.) Одноразова -ідеосинкразія Зворотна Багаторазова-алергія Незворотна Віддалена ембріотоксична а</p> <p> Тератогенна Фетотоксична Мутагенна Канцерогенна</p>	<p>2. Особливості організму хворого Вік, індивідуальна чутливість, стать, функціональний стан, вага, наявність патології, характер харчування (дієта).</p>	<p>3. Фармакокінетичні реакції Швидкість всмоктування Зв'язок із білками крові і тканин Біотрансформація Швидкість виведення</p>
<p>3. Механізм дії</p> <ul style="list-style-type: none"> - Рецепторний із різних видів рецепторів - Ферментний замісний антиферментний - Фізико-хімічний іонно-молекулярний внутрішньоклітинний позаклітинний - Хімічний прямий, оборотній, необоротній, одно-, двобічний. 	<p>4. Зовнішні чинники Температура середовища, рН Вологість Атмосферний тиск Електромагнітне поле Фотосенсибілізація Добовий ритм Невагомість Прискорення</p>	<p>5. Властивості мікробів</p> <p>генетичний (чутливість) <i>спектр</i> надбаний (резистентність)</p> <p>Стадія розвитку полова безпола Форма існування вегетативна спорова, цистна позаорганна Кількість Ступінь локалізованості Місце локалізації Наявність переносників та природних осередків.</p>
<p>4. Види фармакотерапії</p> <p>Етіотропна Патогенетична Функціональна Симптоматична Інша мета застосування лікарських засобів: Фармакопрофілактика Фармакодіагностика</p>		

Активний транспорт лікарських речовин відбувається проти градієнта концентрації за участю спеціальних ферментно-транспортних систем клітинних мембран і супроводжується витратою енергії. Цей механізм стосується фізіологічно важливих метаболітів (цукор, амінокислоти, іони металів) та їх структурних аналогів, які конкурентно пов'язуються з білками-переносниками і таким чином транспортуються через мембрани. Особливістю цього механізму проникнення молекул ліків через клітинну мембрану є його обмеженість кількістю молекул речовинами-переносника, насиченість якої завершує подальше збільшення кількості речовини, що транспортується.

Піноцитоз - стосується крупномолекулярних речовин поліпептидної природи і проявляється інвагінацією клітинної мембрани в місці контакту з ними, утворенням вакуолі із поза- або внутрішньоклітинною рідиною та її переміщенням в середину клітини. Її вміст може випорожнитися в клітині, а може транспортуватися до протилежного боку і виводитися із неї.

Перелічені механізми руху лікарських речовин через мембрану носять універсальний характер і мають значення для їх всмоктування, розподілення в організмі, знешкодження й виведення на всіх етапах фармакокінетики.

ЛЗ, потрапляючи в системний кровотік, надходять у різні органи й тканини, де характер їх розподілення залежить від багатьох чинників: величини молекул, розчинності в липідах, інтенсивності регіонарного кровопостачання, ступеню зв'язування з білками і т.і. Крупномолекулярні речовини (гепарин, поліглюкин, желатин) залишаються в судинному руслі; низькомолекулярні виходять з нього: гідрофільні – через пори в стінці капілярів у інтерстиціальний простір, а ліпофільні – через ендотелій капілярів, клітинні мембрани і бар'єри (гематоенцефальний, плацентарний) в тканини відповідно їх жировому складу, кровопостачанню та функціональній вибірності (хлориди – в підшкірну клітковину, фториди, кальцій – у кістки, грізеофульвін – в епідерміс шкіри та слизових), в тому числі й на шлях виведення (пеніцилін, уросульфін – в нирки, ріфампіцин, еритроміцин – в печінку та нирки).

Фармакологічний ефект викликають лікарські речовини у вільному стані, зв'язок з білками (в першу чергу крові - альбуміни, β -глобуліни) знижує їх специфічну активність і подовжує тривалість їх дії за рахунок динамічної рівноваги між пов'язаною та вільною фракціями ЛЗ. Тому вказівка на ступінь зв'язку препарату з білками в організмі орієнтує на можливість тривалої дії, а в окремих випадках – і на кумуляцію. У похилому віці зв'язок ліків з білками плазми зменшується.

Біотрансформація. В організмі ЛЗ перетворюється шляхом метаболізму головним чином в печінці у напрямку знешкодження, паралельно з чим, як правило, зменшується й їх фармакологічна дія. Цей процес називається **біотрансформацією**, відбувається стадійно у вигляді послідовних фаз (підготовча та кінцева), які спочатку активують вихідну речовину (I стадія), а потім її знешкоджують (II стадія). До реакцій I стадії відносяться окиснення, відновлення, гідроліз, які досягаються за участю мікросомальних

(ендоплазматичних) ферментів у гепатоцитах і стосуються всіх ЛЗ, які проходять через їх мембрану.

Реакції окиснення спрямовані на більшу частину ЛЗ, що вміщують атоми азоту або вуглецю, всі починаються з їх гідроксилування, мають різний хімічний результат, який забезпечує введення в молекулу речовини однієї з відносно реактивних груп, необхідних для утворення на II стадії нешкідливих кон'югатів. Окиснення може відбуватися і без участі окислювальної системи печінки, під впливом ферментів із інших тканин (алкогольдегідрогенази, моноамінооксидази, ксантинооксидази).

Реакції відновлювання менш розповсюджені, вони відбуваються також за участю мітосомальних ферментів печінки і приймають участь в метаболізмі кетонів, а саме гормонів стероїдної групи.

Гідролітичні реакції відбуваються у багатьох тканинах і здійснюються немітосомальними ферментами. Це основний шлях інактивації складних ефірів (новокаїн, дитилін), а також сполук із амідною групою (новокаїнамід).

Реакції II стадії – це реакції кон'югації, в результаті яких утворюються фармакологічно неактивні сполуки, що легко виводяться із організму. В утворення кон'югатів найчастіше залучаються глюкуронілова, сульфатна, метильна, ацетильна і гліцинова групи. Більшість із цих реакцій активується мітосомальними ферментами. Найбільш широко здійснюється реакція глюкуронізації, яку каталізує фермент із широкою субстратною специфічністю (уридиндифосфат-глюкуроніл-трансфераза), що охоплює велику кількість лікарських засобів та інших чужорідних сполук (карбонові кислоти, спирти, феноли). Реакція ацетилювання відіграє суттєву роль у біотрансформації ароматичних аміносполук (сульфаніламід, ізоніазид, ПАСК). Кон'югації з глютатіоном підлягає етакринова кислота, з гліцерином – саліцилова, бензойна, нікотинава, холева і дезоксихолева кислоти, з сульфатами – естрон, метилдофа, парацетамол, фенол та ін. Метилюванням метаболізується допамін, піридин, гістамін, тіоурацил. Тобто знешкодження ЛЗ відповідає їх хімічній будові і ніяких спеціальних шляхів для цього не існує.

Серед ЛЗ є такі, що стимулюють активність мітосомальних ферментів печінки (**індуктори**) і тим зменшують тривалість свого ефекту та дії інших препаратів. До них відносяться барбітурати, кодеїн, етанол, бутадіон, нейролептики, димедрол, хінідин та ін. До індукторів відносяться також канцерогени, пестициди, ПАВи, пластифікатори, що підвищує їх токсичність. Є також серед лікувальних речовин, що пригнічують активність мітосомальних ферментів печінки і пролонгують фармакологічний ефект (циметидин, гормони-стероїди, анаприлін, ксикаїн, спіронолактон). Окрім цих варіантів треба враховувати, що біотрансформація залежить від віку, статі, біологічних ритмів, генетичних чинників і фізичного стану організму. Її закономірності носять не абсолютний, а відносний характер, так що деякі ЛЗ проходять тільки одну стадію перетворення, а деякі виділяються з організму в незмінному вигляді.

Шляхи виведення ліків із організму теж залежать від їх фізико-хімічних властивостей: розчинні речовини виводяться через нирки, нерозчинні – через

ШКТ, жиророзчинні – із жовчю, леткі та газоподібні – через легені. ЛЗ можуть виділятися також із молоком, потом, слиною та сльозною рідиною. Основний шлях виведення ЛЗ із організму – нирковий, за участю всіх процесів сечоутворення: 20% - фільтрацією, 75% - канальцевою реабсорбцією, 5% - канальцевою секрецією. Для кількісної оцінки виведення ЛЗ користуються рядом показників, серед яких найчастіше – нирковим кліренсом:

де C_u – концентрація речовини в сечі, мкг/мл;

C_p – концентрація речовини в плазмі, мкг/мл;

V – швидкість сечовиділення, мл/хв.

Екскреція ЛЗ залежить від рН сечі, віку та наявності патологічних змін. Ці чинники обов'язково враховуються при проведенні фармакотерапії та при наданні швидкої допомоги при медикаментозних отруєннях.

Фармакологічний ефект ЛЗ (фармакодинаміка) характеризується специфічністю проявів, їх локалізацією, механізмом дії та практичним використанням з лікувальною метою. Всі ці категорії представлено в графологічній структурі теми і описано в основних джерелах, тому методичні вказівки обмежено окремими питаннями.

Характер фармакологічного ефекту обґрунтовано шляхом фармакологічної дії (пригнічення або стимуляція функції) і відповідає сучасній класифікації ЛЗ, структура якої багатопланова (фізіологічний, фармакодинамічний і хімічний рівні) та охоплює 4 великі розділи: нейротропні (I), впливаючі на виконавчі органи (II), на обмін речовин (III) та спеціального призначення (IV), до яких відносяться протимікробні, протипухлинні та засоби допомоги при отруєннях. Назва кожної фармакологічної групи відбиває характер її фармакологічної дії.

Види дії ЛЗ пов'язані з їх фізико-хімічними властивостями (розчинність) шляхом введення та механізмом дії.

Місцева дія виникає на місці введення ЛЗ, її називають пререзорбтивною і використовують в таких препаратах, як місцево-анестезуючі, пов'язувальні протизапальні, адсорбуючі, оболік альні, тобто не допускаючи їх всмоктування, що в даному випадку може призвести до небажаних наслідків.

Загальна дія (резорбтивна) виникає після всмоктування ЛЗ, стосується всіх органів і функцій (снодійні, протисудомні, протибольові та багато ін.), досягається призначенням більшості ЛЗ в різних лікарських формах (ентерально, парентерально) і проявляється прямим (вибірковим), непрямим (невибірковим), зворотнім і незворотнім ефектами, якими забезпечується лікувальна (основна) дія ЛЗ. Поряд з нею, при застосуванні ліків в терапевтичних дозах, може виникнути на підставі тих же процесів і побічна дія, тобто несприятливі ефекти, які вже відносяться до категорії ускладнень, але відрізняються від токсичної дії тим, що вона виникає при передозуванні і відноситься до іншої якісної категорії – отруєння. Загальність механізмів виникнення основних і побічних ефектів зумовлює їх взаємозв'язок і можливість в залежності від клінічних обставин змінювати своє значення (тахікардія від ізадрину при бронхіальній астмі – ускладнення, а при брадиаритмії – основна дія). Такі ускладнення, як ідіосинкразія, алергія та

небажаний вплив на розвиток плоду мають інші механізми за умов різного стану організму і теж відносяться до побічної дії.

Рефлекторна дія – варіант непрямой дії, пов'язаної з подразненням нервових закінчень (екстеро- або інтерорецепторів), виникненням рефлексів, еферентною відповіддю яких є найчастіше стимуляція кровопостачання життєво важливих органів (нашатирий спирт при непритомності, гірчичник при бронхопневмонії, валідол при нападі стенокардії). В фармакотерапевтичній практиці нерідко використовуються ефекти, пов'язані з вісцero-вісцeralьними рефlekсами (відхаркувальний, жовчогінний, послаблювальна та ін.), тобто – з ітерорецепторів.

Механізм дії ЛЗ, що входить до розділу фармакодинаміки, вивчається в експерименті на тваринах, є спільним для препаратів із загальною хімічною структурою однієї фармакологічної групи і складає **первинну фармакологічну реакцію**, яка відбувається в організмі на молекулярному, клітинному, органному й системному рівнях і яка забезпечує об'єктивність **первинної фармакологічної дії**. Вона відбувається на підставі електронно-молекулярних зв'язків між ЛЗ й активними структурами тканин, до яких відносять різні види рецепторів, специфічні ферменти, іонно-молекулярні біоелектричні процеси в клітинних мембранах, та хімічні реакції між метаболітами.

Рецепторний, ферментний, фізико-хімічний та прямий хімічний механізми дії ЛЗ демонструють наведені приклади:

через специфічні рецептори діють холіноміметики, холіноблокатори, адреноміметики, адреноблокатори, нейролептики, транквілізатори, антидепресанти, антиепілептичні та антипаркінсонічні засоби, антигістамінні, інгібітори ренін-ангіотензинової системи та багато ін. препаратів.

Ферментний і антиферментний механізм дії властиві каналцевим салуретикам (діакарб, тіазиди), антихолінергичним холіноміметикам (галантамін, прозерин), антиалкогольним засобам (тетурам), антидепресантам (інгібітори MAO), протизапальним нестероїдним (інгібіторам ЦОГ) і стероїдним (інгібіторам фосфоліпази А) препаратам.

Через іонні канали в клітинних мембранах діють протиаритмічні, місцевоанестезуючі, міотропні антигіпертензивні, блокатори Ca^{2+} каналів, антагоністи K^{+} .

За рахунок прямої хімічної взаємодії, проявляють свій ефект антациди (гідрокарбонат Na, оксид Mg), деякі антикоагулянти (цитрат Na) та антидоти (комплексони).

Механізми, які приведено, не вичерпують всіх можливостей первинних фармакологічних реакцій ЛЗ, тому їх дослідження складає одну із важливих задач сучасної фармакології.

Практичне застосування ЛЗ широко використовується з метою фармакодіагностики (M-холіноблокатори в офтальмології, α -адреноблокатори в терапії гіпертензій, кофеїн – в гастроентерології), фармакопрофілактики (проти рецидивна терапія виразкової хвороби, сифіліса) і фармакотерапії. З лікувальною метою препарати можуть впливати на різні чинники захворювання: етіотропні – на причину, патогенетичні – на механізм розвитку,

симптоматичні - на зовнішні ознаки захворювання (див. термінологію). Використовуються всі можливі види фармакотерапії, серед яких етіотропна – найбільш радикальна, патогенетична – паліативна, а симптоматична полегшує стан хворого.

Фармакокінетичні процеси опосередковують взаємодію між лікарською речовиною та організмом хворого і відносяться до чинників, що сприяють силі, швидкості та тривалості лікувального ефекту. Їх класифікація (див. графологічну структуру) допомагає оцінити роль кожного з них в досягненні фармакодинамічного ефекту. Особливу увагу серед багатьох чинників потребує доза ЛЗ, що являється діалектичною основою практичного застосування ліків.

Доза – кількість ЛЗ, яка впливає на силу його фармакологічної дії. В залежності від її ступеня дози бувають недіючими, пороговими, мінімально діючими, мінімально, середньо і максимально терапевтичними, мінімально токсичними і мінімально смертельними. Це відбиває пряму залежність дії фармакологічної речовини від дози. однак, враховуючи вплив багатьох факторів на дію препарату на кожному етапі його перебування в організмі, графічно ця залежність набуває непрямий вигляд, так що аналіз кривої «доза-ефект» може свідчити не тільки про біодоступність, але і про інші властивості препарату (всмоктування, метаболізм, розподілення, внутрішня рецепторна активність). В експерименті на великій популяції одержують середню ефективну дозу (ED_{50}): середню смертельну дозу (LD_{50}), відношення яких (LD_{50}/ED_{50}) складає терапевтичний індекс (Т), або широту терапевтичної дії (ШТД), яка прямо свідчить про активність і небезпечність препарату. Т можна визначити і за клінічними даними як діапазон між оптимально терапевтичною і мінімально токсичною дозами (концентраціями).

- Індеферентизм* - відсутність змін дії при застосуванні двох або кількох препаратів.
- Синергізм* - односпрямована дія двох лікарських засобів.
- Антагонізм* - різноспрямована дія двох лікарських засобів.
- Сумація* - ефект від двох препаратів дорівнює сумі кожного з них.
- Потенціювання* - ефект від двох препаратів перебільшує їх суму.
- Сенсибілізація* - підвищення чутливості організму до ліків при їх відносно нетривалому застосуванні на підставі імунобіологічних процесів.
- Кумуляція* - накопичення лікарської речовини або її ефекту при тривалому застосуванні.
- Резистентність* - стійкість до дії ЛЗ.
- Тахіфілаксія* - швидкий захист у вигляді послаблення ефекту при частому повторювальному застосуванні препарату.
- Толерантність* - звикання до дії ЛЗ, яка послаблюється від систематичного

тривалого введення препарату.

Ейфорія

- гарне почуття та легке вирішення життєвих питань.

Пристрастя

- паталогічно непереборувальне бажання ще раз відчути стан ейфорії.

Абстиненція

- психічні або фізичні порушення у зв'язку з відсутністю наркотика.

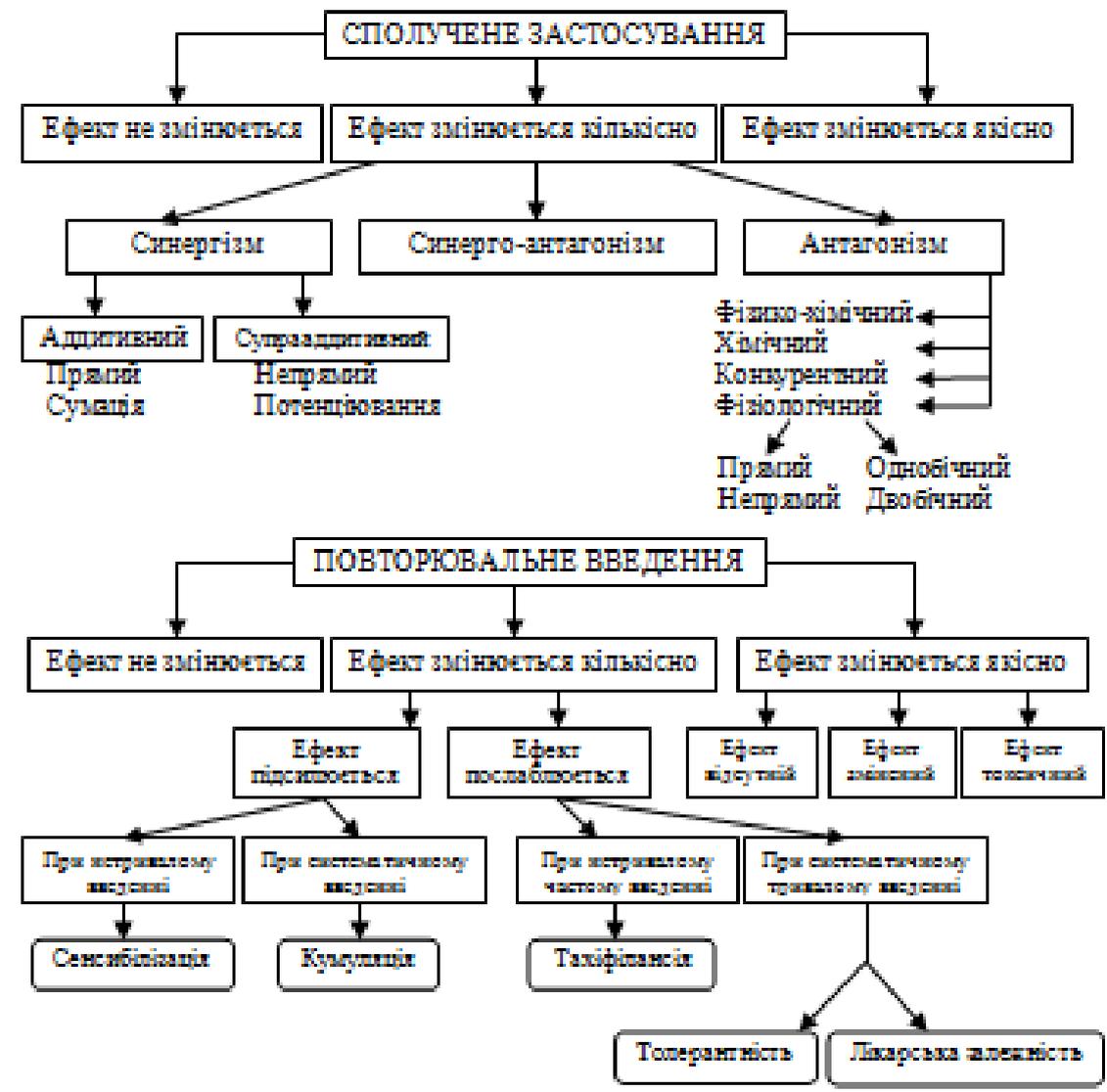
Лікарська

залежність

- індивідуальна реакція на ліки, спроможні викликати ейфорію і при повторювальному введенні ставати обов'язковими компонентами метаболізму, особливо ЦНС.

Несумісність

- кількісні та якісні зміни комбінованого застосування ЛЗ, які не відповідають терапевтичній меті, виявляються небажаними результатами і навіть посиленням токсичності препаратів.



В практичній медицині ЛЗ часто використовують у вигляді змішаної, комбінованої або комплексної терапії, коли одночасно або послідовно використовують декілька препаратів. При змішаному сумісництві сполучаються препарати із однієї фармакологічної групи (ненаркотичні анальгетики), при комбінованому – із різних фармакологічних груп із однонаправленим ефектом (гіпотензивні із різними механізмами дії), при комплексному – із різних фармакологічних груп із різними ефектами, спрямованими на попередження ускладнень тощо (антибіотики і протиалергічні засоби). При цьому їх ефекти можуть не змінюватися (індеферентизм), можуть змінюватися кількісно (синергізм, антагонізм), а можуть змінюватися якісно в наслідок кількісних змін. Найчастіше в клінічній фармакотерапії використовується синергізм для підсилення лікувального ефекту і антагонізм – для послаблення дії у випадках передозування або медикаментозного отруєння.

Прямий лікарський синергізм, або сумація (аддиція), спостерігається при сумісному призначення двох препаратів із однієї фармакологічної групи, що мають загальний механізм дії і впливають на одну і ту ж функцію чи структуру в організмі. Їх ефекти сумуються, тому призначати їх можна у зменшених дозах, що запобігає прояву ускладнень на тлі достатньої основної дії. Сумація часто використовується серед ненаркотичних анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів.

Потенціювання (супераддиція) є непрямим лікарським синергізмом, тому що препарати, які його відтворюють, відносяться до різних фармакологічних груп і мають специфічні ефекти завдяки різному механізму дії, впливають на різні структури, функції і навіть органи і підсилюють дію одне одного на підставі вісцero-вісцeralьних зв'язків, непрямого виду резорбтивної дії та взаємодії ефектів. Враховуючи відмічені розбіжності при потенціюванні дози сполучаємих препаратів неможна зменшувати, тому що кожна з них самостійно відповідає за результат потенціювання.

Лікарський антагонізм, при якому дія одного препарату зменшується другим, досягається за рахунок різноманітних механізмів: хімічного (нейтралізація кислот лугами), фізико-хімічного (адсорбція активованим вуглем отруйних речовин у шлунку), фізіологічного (протилежний вплив речовин на рецептори). Вони і складають різні види лікарського антагонізму, який широко використовується при медикаментозних отруєннях. Речовини, які послаблюють ефект передозованих препаратів, називаються **антидотами**. Антидоти мають різні механізми дії на невсмоктану (адсорбція, хімічна взаємодія, утворення нерозчинних сполук) і всмоктану отруту (рецепція, іонні ефекти, SH-ферменти, осмотичні реакції) та при їх одночасному застосуванні забезпечують результативну допомогу при отруєннях.

Види **фармакологічного антагонізму** доповнюються **фармакокінетичними**, пов'язаним із впливом на всмоктування, швидкість транспортування ліків через кішечник або їх виведення нирками. Ці варіанти часто не враховуються при проведенні комплексної терапії, в той час як за їх рахунок ефекти застосованих ліків можуть значно змінюватися.

Фармацевтична несумісність можлива при виготовленні та зберіганні комбінованих препаратів.

Синерго-антагонізм – такий варіант сполученої дії ЛЗ, коли одні ефекти їх дії підсилюються, а інші – послаблюються. Наприклад, налорфін або пентазоцин і морфін – антагоністи за впливом на дихання та синергісти – за рештою його ефектів, що використовується в діагностичній практиці наркологів.

Що стосується якісних змін, то вони при сполучному введення кількох препаратів можуть бути слідством кількісних порушень. Відповідно до діалектичного закону переходу кількісних змін в якісні, попереднє збудження будь-якої функції ЛЗ в малій дозі змінюється її підсиленням від середньої, пригніченням – від великої і паралічем – від надмірної. Тобто підсилення ефекту від кожного препарату при їх сумісному застосуванні не виключає виникнення її позаграничного гальмування, що може привести до пригнічення.

Тривале застосування деяких ЛЗ (див. графологічну структуру) теж може супроводжуватися кількісними змінами.

У випадках, коли в організм надходить більше лікарської речовини, ніж виводиться, виникає **кумуляція**, при якій сила їх дії поступово збільшується, а стан відповідає хронічному отруєнню. Така кумуляція називається **матеріальною**, бо пов'язана з накопиченням речовини, характеризується специфічністю проявів і потребує антидотного лікування. Прикладом лікарських препаратів, що здатні кумулювати, являються серцеві глікозиди тривалої дії (дигітоксин, адонізид), броміди (натрієва та калієва сіль бромистоводневої кислоти), аміодарон, стрихнін, препарати миш'яку. Ця особливість дозволяє призначати їх в менших дозах або в іншому режимі, здержуючи загальний ефект на рівні терапевтичної кумуляції і запобігаючи виникненню токсичної кумуляції, яка вже потребує спеціального лікування.

Існує й **функціональна кумуляція**, коли речовина, що її викликає, повністю перетворюється й виводиться у вигляді кінцевих метаболітів із організму, а порушення функції зберігається і за умов надходження нової дози змінений фон підвищує силу дії. Таку властивість має етиловий спирт, тому алкоголізм вважається хронічним отруєнням алкоголем: чергова його доза нашаровується на невідновлену функцію ЦНС, серцево-судинну систему, процеси знешкодування в печінці, підсилює дію, внаслідок чого виникає хронічне отруєння.

Збільшена реакція на повторне нетривале введення деяких ліків виникає також при **сенсibilізації організму**, тоді як вони відіграють роль антигенів або утворюють з транспортними білками крові антигенні комплекси (гаптени), що підвищує до них чутливість організму на підставі активації імунобіологічних процесів із утворенням антитіл. Це супроводжується виділенням тучними клітинами гістаміну та інших біологічно активних речовин і розвитком алергічної реакції, яка за ступенем може бути легкою, середньою тяжкості і важкою. Реакція такого типу характеризується неспецифічністю, дозо-незалежністю й непередбачуваністю. Найчастіше вона виникає на антибіотики,

сульфаніламіді, вітаміни групи В, фенотіазінові нейролептики, цитостатики. Можливість виникнення алергійних реакцій на ЛЗ збільшується при проведенні повторювальних курсів лікування.

До деяких речовин в організмі може виникнути **псевдоалергійна реакція**, яка сходна з алергією ознаками і проявом, але має інший механізм. Вона виникає без попередньої сенсibiliзації на підставі імунобіологічних процесів утворення антитіл, а пов'язана тільки з прямим впливом речовин на виділення гістаміну. Так діє бджолина отрута, деякі ПАРи, Ro-контрасні препарати.

При тривалому повторювальному застосуванні ліків, коли препарат стає постійним учасником обміну речовин, до нього виникає **звикання**, або **толерантність**. При цьому прояв фармакологічного ефекту зменшується, для його відновлення дозу ЛЗ треба збільшувати, а іноді – замінити його іншим. Толерантність властива нейролептикам, протикашльовим засобам центральної ненаркотичної дії (глауцин, окселадин, атусин), органічним нітратам (нітрогліцерин) та ін. Це своєрідний захист організму від дії чужерідної речовини. Іноколи цей захист виникає дуже швидко, особливо при частому повторювальному застосуванні деяких ліків. Це – **тахіфіліксія**. Вона властива нафтизину, галазаліну, ефедрину і спостерігається при частому закапуванні їх різнинів у ніс при риніті, а також при частому повторювальному прийомі ефедрину для запобігання бронхоспазму або гіпотензії. Тахіфілаксія – явище зворотнє, ефект можна відновити, якщо через деякий час збільшити термін між застосуванням таких ліків.

Звикання в окремих випадках може супроводжуватись **лікарською медикаментозною залежністю**. Це пов'язано із властивостями ліків, особливостями організму та вищої нервової діяльності людини. Перш за все – це ліки, які відтворюють ейфоричний стан, що слугує причиною пристрасті, сильного, під час непереборного прагнення ще раз відчутти ейфорію.

Повторювальне введення такої речовини призводить до наркоманії, у механізмі якої залучення її до біохімічних процесів, зміна метаболізму й функціонування тканин, поступова адаптація організму до цих умов і порушення встановленої рівноваги, якщо надходження речовини припиняється. Виникає тяжкий стан (**абстиненція**) із серйозними соматичними порушеннями, іноді із смертельним наслідком. Лікарська залежність, таким чином, характеризується ейфорією, пристрастю, звиканням, що вимагає підвищення дози, і абстиненцією, якщо речовина не надходить до організму, що в цілому призводить до наркоманії, одного із таких медико-соціальних ускладнень, яке стосується не тільки стану фізичного здоров'я хворого, але й викликає глибокі зміни особистості у вигляді інтелектуальної деградації, втрати почуття обов'язку і громадської відповідальності. Наркоманія можлива при повторювальному безконтрольному вживанні алкалоїдів опію та їх аналогів, етилового спирта, кокаїна, фенаміна, кофеїна, нікотина, бензодіазентових транквілізаторів, барбітуратів, ефірних розчинників, галюциногенів (ЛСД, мескалін), а також декількох речовин одночасно. Медичне застосування таких лікарських препаратів повинно строго відповідати медико-фармацевтичним вимогам для запобігання виникнення та поширення наркоманій.

5. Орієнтовна карта роботи студентів при підготовці до практичних занять

<p>Підготовчий етап:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Знати міждисциплінарну інтеграцію з попередніх дисциплін (латинська мова, анатомія людини, нормальна фізіологія, біологічна, біоорганічна хімії, патологічна фізіологія, патологічна анатомія, філософія та ін.) з теми практичного заняття. Знати термінологію (і в латинській транскрипції). 2. Мотиваційна характеристика та обґрунтування теми практичного заняття. 3. Використання відповідної основної і додаткової навчально-методичної літератури, лекції та кафедральної бази комп'ютерних тестів за темою практичного заняття.
<p>Основний етап:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Для досягнення учбової мети заняття ВИВЧИТИ та ЗНАТИ відповіді на основні теоретичні питання з теми практичного заняття (див. Перелік основних теоретичних питань), які будуть перевірятися викладачем шляхом усного та/або письмового опитування (корекція, уточнення, доповнення відповідей) на основному етапі проведення практичного заняття. 2. ВМІТИ вирішувати з поясненнями теоретичні, тестові, рецептурні завдання та ситуаційні задачі, які запропоновані. 3. ОВОЛОДІТИ ПРАКТИЧНИМИ НАВИЧКАМИ з теми заняття - виписувати та аналізувати рецепти на фармакопрепарати із зазначенням фармакологічної групи, механізму дії, форм випуску, основних та побічних ефектів, показань та протипоказань відповідно до конкретної клінічної ситуації
<p>Заключний етап:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. ВИКОНАТИ обов'язкові завдання для самостійної роботи студентів - ЗАПОВНИТИ всі розділи з методичних вказівок для самостійної роботи студентів (робочого зошиту) з дисципліни «Фармакологія» за відповідної теми практичного заняття (таблиці, рецепти, задачі, схеми, тести та інші види контролю знань). Наявність цього заповненого зошиту під час проведення практичного заняття та його підписання викладачем - обов'язкова! 2. ВИВЧИТИ комп'ютерні типові ліцензійні тестові завдання КРОК-1 з кафедральної бази комп'ютерних тестів за темою практичного заняття для подальшого успішного проходження комп'ютерного тестування під час проведення практичного заняття (комп'ютерний клас)

6. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ

Перелік питань, що підлягають вивченню (основні теоретичні питання та питання для самоконтролю)

1. Фармакодинаміка й фармакокінетика як розділи фармакології. Їх зміст і взаємозв'язок
2. Значення процесів фармакокінетики щодо швидкості та тривалості лікарського ефекту. Механізми проникнення лікарських засобів (ЛЗ) через клітинні мембрани: дифузія, фільтрація, активний транспорт, піноцитоз. Шляхи введення, біотрансформації та виведення ЛЗ.
3. Види дії ЛЗ. Місцева (локальна, пререзорбтивна), загальна (резорбтивна), рефлекторна.
4. Прояви резорбтивної дії ЛЗ: основна (лікувальна), вибіркова (пряма), невибіркова (непряма, вторинна), переважна, оборотна, необоротна, побічна, токсична.
5. Несприятлива дія ЛЗ на плід: ембріотоксична, тератогенна, фетотоксична.
6. Механізми дії ЛЗ. Первинна фармакологічна реакція й первинна фармакологічна дія.
7. Фактори, що впливають на силу, швидкість та тривалість фармакологічної дії ЛЗ.
8. Мета практичного застосування ЛЗ.
9. Види фармакотерапії. Приклади.
10. Лікарський синергізм та його види. Сумація і потенціювання: механізми, практичне використання, приклади.
11. Лікарський антагонізм та його види: хімічний, фізико-хімічний, фізіологічний. Механізми, практичне використання, приклади.
12. Синерго-антагонізм, практична оцінка.
13. Змішана, комбінована й комплексна дія ЛЗ.
14. Фармакокінетична та фармакодинамічна взаємодія ЛЗ, їх суміщення
15. Повторювальне введення ЛЗ і можливість виникнення кумуляції, сенсibiliзації, толерантності, тахіфілаксії, їх характеристика, механізми та практичне значення.
16. Лікарська залежність. Типічні прояви: ейфорія, пристрасть, звикання, абстиненція. ЛЗ, небезпечні із-за лікарської залежності. Обмеження та контроль за їх медичним використанням.

6.1. Набір тестових завдань для контролю вихідного рівня знань

<p>1. Що включає поняття «Фармакокінетика»?</p> <p>A*. Всмоктування B*. Знешкодження C. Фармакологічні ефекти D*. Розподілення у тканинах E*. Виведення з організму F. Механізм дії</p>
<p>2. Які шляхи введення ЛЗ відносяться до ентеральних?</p> <p>A.*Пероральний B. Внутрішньовенний C*. Сублінгвальний D. Підшкірний E*. Ректальний F*. Внутрішньошлунковий G*. Трансбуккальний</p>
<p>3. Які хімічні реакції біотрансформації ЛЗ в печінці складають I фазу їх знешкодження?</p> <p>A*. Окиснення B*. Відновлення C*. Гідроліз D. Кон'югація E*. Метилування</p>
<p>4. Що включає поняття «Фармакодинаміка»?</p> <p>A*. Механізми дії B*. Види дії C. Біотрансформація D*. Локалізація дії E. Виведення F*. Характер дії</p>
<p>5. Яка дія ЛЗ відноситься до патогенетичної</p> <p>A. Протимікробна B*. Замісна C. Знеболювальна D*. Протиалергічна E*. Протизапальна F. Гіпотензивна</p>
<p>6. Назвати види лікарського синергізму:</p> <p>A*. Сумація B*. Потенціювання C*. Аддиція D*. Супрааддиція E*. Фармакодинамічний</p>

F*. Фармакокінетичний
7. Назвати види лікарського антагонізму: A*. Хімічний B*. Фізико-хімічний C*. Фізіологічний D*. Конкурентний E*. Фармакокінетичний F*. Фармакодинамічний G. Потенціювання H. Аддиція
8. Назвати види кумуляції A*. Матеріальна B*. Функціональна C. Фізико-хімічна D. Пряма E. Непряма F. Двустороння
9. Відмітити типові прояви лікарської залежності A*. Погіршення самопочуття B*. Ейфорія C. Зменшення дози D*. Толерантність E*. Пристрасть F. Абстиненція

6.2. Набір типових ситуаційних задач для поточного контролю рівня підготовки студентів на основному етапі проведення практичного заняття:

1. В річному звіті акушерського відділення ЦРБ зареєстровано 6 спонтанних абортів, 2 випадки мертвонародження, 2 недоношені вагітності і 3 – народження немовлят з вадами розвитку. Вказані ісходи вагітностей спостерігалися у жінок, які зловживали кавою і міцним чаєм. Що слугує причиною описаних ісходів вагітностей при зловживанні міцним чаєм і кавою? Як називається цей вид дії лікарських речовин?

Вірна відповідь: При зловживанні міцним чаєм або кавою в організм потрапляє багато кофеїну, який має відношення до пуринового обміну, порушення якого може відобразитися на стані та розвитку плоду у вагітних жінок. Така дія називається тератогенною.

2. Хворому на виразкову хворобу шлунка весною проводять курс протирецидивної терапії. Який вид фармакологічної дії ЛЗ при цьому слід застосовувати?

Вірна відповідь: Для протирецидивного лікування доцільно використовувати ЛЗ патогенетичної дії, тому що відновлення головних ланок патогенезу найбільше запобігає загостренню хвороби:

протизапальні, десенсибілізуювальні, імуностимулювальні, полівітамінні та нейрометаболічні засоби.

3. Антимікробні засоби із групи сульфаніламідів призначають в першу чергу при інфекційних захворюваннях легень, печінки та нирок, тому що вони найбільше концентруються в цих органах. Як називається такий тип розподілення ЛЗ?

Вірна відповідь: При переважній концентрації ЛЗ в окремих органах або тканинах виникає нерівномірне розподілення, що визначає ефективність практичного призначення таких ліків.

4. Хворому із гострим зубним болем призначили ін'єкцію анальгіну та порекомендували звернутися до стоматолога для лікування зуба. Який вид фармакологічної дії проявився у аналгіна? Чому його застосування не достатньо для лікування хворого?

Вірна відповідь: Протибольова дія аналгіна вважається симптоматичною, за рахунок якої стан хворого тільки полегшується, а радикальне лікування не забезпечується. Для цього треба винайти причину болю та застосовувати етіотропні та патогенетичні ЛЗ разом із спеціальними заходами допомоги.

5. Для подовження дії місцевого анестетика до його розчину додають розчин адреналіну. Яку загальну фармакологічну закономірність використовують при цьому? На чому вона основана?

Вірна відповідь: Адреналін подовжує дію місцевого анестетика на основі фармакокінетичного антагонізму.

6. Хворому з гострим ринітом призначили препарат у вигляді крапель в ніс, які він використовував кожні 20-30 хвилин. Після перших 5-6 закапувань був відмічений стійкий ефект, а починаючи з 7-8 закапування ефект значно зменшився і в подальшому зник. Як називається зазначене явище і як його попередити?

Вірна відповідь: Явище, яке спостерігається при частому закапуванні в ніс засобу допомоги при риніті, називається тахіфілаксією. Її профілактика складає у більш рідкому застосуванні лікарської речовини.

7. В практиці хірурга часто використовується нейролептанальгезія. Що служить підставою такого виду знеболення?

Вірна відповідь: Нейролептанальгезія основана на потенціюванні, що є різновидом непрямого лікарського синергізму.

8. В процесі тривалого використання бромідів може виникнути бромізм, який вважаються підгострим отруєнням бромідами. З яким явищем у фармакології це пов'язано?

Вірна відповідь: В основі бромізму лежить матеріальна кумуляція, що виникає в результаті накопичення речовини, яка повільно вивільняється. Такою речовиною є натрію бромід.

6.3. Ситуаційні задачі для визначення кінцевого рівня знань:

1. Для усунення больового шоку лікар вибрав морфін із ШТД 1:15 замість анальгін (ШТД 1:30). Поясніть цей вибір.

Вірна відповідь: ШТД свідчить не тільки про безпечність препарату, але й про його активність. Для усунення больового шоку застосовується більш сильніший за ефектом наркотичний анальгетик, незалежно від його вузької ШТД.

2. Серцеві глікозиди призначаються при серцевій недостатності, тому що їх кардіотонічна дія сполучається із накопиченням у серці. Як називається такий тип розподілення ЛЗ в організмі?

Вірна відповідь: Такий тип розподілення ЛЗ в організмі називається вибірковим. При серцевій недостатності він обумовлений гіпертрофією серця.

3. При наданні швидкої допомоги застосовується парентеральний шлях введення ліків. Які переваги в дії ЛЗ виникають при цьому?

Вірна відповідь: Парентеральні шляхи, особливо ін'єкційні, в протилежність ентеральним характеризуються більшою швидкістю й силою фармакологічного ефекта, що пов'язано із прямим находженням ліків у системний кровотік.

4. Мегалобластична гіперхромна анемія лікується вітаміном B_{12} , який призначається парентерально у зв'язку з відсутністю у шлунку внутрішнього фактору Касла. До якого виду фармакотерапії відноситься цей метод лікування?

Вірна відповідь: Застосування вітаміна B_{12} при мегалобластичній анемії являє приклад патогенетичної фармакотерапії, тому що спрямована на заміщення відсутнього ланцюгу кровотворення – вітаміна B_{12} – із-за порушення його всмоктування при відсутності внутрішнього фактора Касла. Ця причина мегалобластичної анемії залищається і тому вітамін B_{12} треба вводити поза шлунком, впливаючи не на причину, а на патогенез розвитку захворювання.

5. При застосуванні антибіотиків часто виникає алергійна реакція. До якого виду дії ЛЗ вона відноситься і з чим вона пов'язана?

Вірна відповідь: Алергійна реакція на антибіотики відноситься до побічної резорбтивної дії (ускладнення) і пов'язана із впливом антибіотиків – антигенів на стан імуно-біологічної системи, при якому утворюються антитіла, взаємодія яких з антигенами супроводжується виділенням гістаміну, що обумовлює прояви алергії.

6. Пенталгін – комбінований протибольовий препарат, до складу якого входять анальгетики (анальгін, кодеїн), аналептик кофеїн, заспокійливий фенobarбітал (0,03) та нестероїдний протизапальний засіб (напроксен). Який вид лікарського синергізму забезпечує фармакологічний ефект пенталгіну?

Вірна відповідь: Фармакологічний ефект пенталгіну забезпечує непрямий лікарський синергізм – потенціювання, тому що до його складу надходять препарати із різних фармакологічних груп (супераддиція).

7. При гострому отруєнні грибами-мухоморами, які вміщують стимулятор М-холінорецепторів мускарин, застосовують М-холіноблокатор – атропін. Який вид лікарського антагонізму при цьому відбувається ?

Вірна відповідь: При лікуванні атропіном отруєння мускарином виникає прямий функціональний антагонізм, оскільки обидві речовини протилежно впливають на одні і ті ж М-холінорецептори.

8. Часте вживання теофедрину, у складі якого міститься ефедрин , не забезпечує запобігання бронхоспазму. В чому причина відсутності профілактичного ефекту теофедрину ?

Вірна відповідь: Ефедрину, який входить у склад теофедрину, властива тахіфілаксія. Тому часте застосування препарату не підсилює, а, навпаки, послаблює його фармакологічну дію.

9. Дигітоксин, серцевий глікозид тривалої дії, при лікуванні хронічної серцевої недостатності може призвести до передозування. Що являється підставою до цього ускладнення?

Вірна відповідь: Тривала дія дигітоксину супроводжується накопиченням препарату із-зі повільного виведення з організму. Ця особливість фармакокінетики дигітоксину і може викликати передозування як наслідок матеріальної кумуляції.

10. При укусі бджоли виникає псевдоалергічна реакція. Чим відрізняється її механізм дії алергії?

Вірна відповідь: Механізм псевдоалергічної реакції на бджолину отруту відрізняється відсутністю імунологічного етапу сенсibiliзації і прямим впливом на виділення гістаміну, який обумовлює східну з алергією реакцію.

11. На прийомі у нарколога пацієнт заперечує зловживання наркотику. Чи є можливість виявити його присутність в організмі хворого ?

Вірна відповідь: Для цього можна застосувати препарат із групи часткових агоністів (агоністів-антагоністів), який підсилить невиражені психотропні ефекти речовин, що застосовувались, на підставі синергізму з опіатними рецепторами. До них відносяться налорфін, пентазоцин, бупренорфін, буторфанол, трамадол. Це виявить присутність наркотику ,якщо він відноситься до групи наркотичних анальгетиків.

7. Практичні навички з теми:

1. Знати основні загальні закономірності в дії ліків, зокрема при сполученому та повторювальному застосуванні.
2. Розрахунок широти терапевтичної дії препаратів за даними середньої ефективної (ЕД₅₀) і середньої токсичної (ЛД₅₀) дози та визначення її значення щодо безпечності їх застосування.
3. Ознайомлення із можливою при проведенні комплексної терапії несумісністю ліків та її причинами.
4. Значення найбільш відомих лікарських препаратів та речовин, спроможних викликати лікарську залежність.
5. Засвоєння різниці між ідіосинкразією і алергією та обґрунтування тактики лікувальної допомоги в цих випадках.
6. Засвоєння алгоритму надання швидкої допомоги при гострому медикаментозному отруєнні.
7. Вміти керуватися загальними закономірностями дії ліків для раціонального застосування їх в лікувальній роботі на прикладі ситуаційних задач.
8. Вміти вирішувати завдання з обґрунтуванням відповідей:
- 8.1. Розрахувати широту терапевтичної дії (ШТД) і терапевтичний індекс (Т) для перелічених препаратів та визначити ступінь їх безпечності:

№ з/п	Фармакологічна група	Препарати	ЕД ₅₀	ЛД ₅₀	ШТД	Т	Порівняльна токсичність А>Б/А<Б
1	Засоби для наркозу	А Діетиловий ефір	1,2 г/л	3,0 г/л	1:2,5	2,5	
		Б Фторотан	0,5 г/л	0,75 г/л	1:1,5	1,5	
2	Анальгетики	А Морфіну гідрохлорид	10 мг	150 мг	1:15	15	
		Б Анальгін	500 мг	15,0	1:30	30	
3	Аналептики	А Кофеїну бензоат Na	0,1	10,0	1:100	100	
		Б Бемегрид	0,05	1,0	1:20	20	
4	Кардіотоніки	А Корглікон	0,6 мг	1,8 мг	1:3	3	
		Б Дигоксин	0,25 мг	2 мг	1:8	8	
5	Протиалергійні	А Димедрол	0,05	2,0	1:40	40	
		Б	0,1	3,5	1:35	35	

		Супрастин					
--	--	-----------	--	--	--	--	--

8.2. Ознайомитися з можливою при проведенні комплексної терапії несумісністю ліків та їх причинами:

№ з/п	Назва несумісних препаратів	Характер впливу	Причина несумісності	Вид взаємодії

8.3. Знати найбільш відомі лікарські препарати та речовини, спроможні викликати лікарську залежність:

№ з/п	Препарат	Фармакологічна група	Терапевтична (вища) разова доза	Вимоги до застосування
1.	Морфін	Наркотичні анальгетики	0,01 (0,02)	Призначати строго за показаннями, в умовах стаціонару, під контролем лікаря, відпуск за рецептом (список А).
2.	Фентаніл	-//-	0,00005-0,0001(0,0002)	
3.	Промедол	-//-	0,02 (0,04)	
4.	Оmnopон	-//-	0,01-0,02 (0,03)	
5.	Трамадол	Анальгетик змішаної дії	0,05 (0,2)	-//-
6.	Кодеїн	Центральні наркотичні протикашлеві	0,015 (0,05)	-//-
7.	Кокаїн	Місцевий анестетик	0,0025 (0,005)	Для місцевого застосування (сп. А)
8.	Фенобарбітал	Снодійні, протисудомні	0,1 (0,2)	Не більше 10 днів перед сном (сп. В)
9.	Діазепам	Транквілізатори	0,005 (0,01)	За показаннями, під контролем лікаря, в стаціонарі (сп. В)
10.	Феназепам	-//-	0,0005 (0,001)	-//-
11.	Фенамін	Стимулятори ЦНС	0,005-0,01 (0,02)	(сп. А)
12.	Кофеїн	Стимулятор ЦНС, аналептик	0,1-0,2 (0,5)	(сп. В)
13.	Спирт етиловий	Антисептик	95-70-40-20%	Внутрішньо не застосовується. Відпуск строго за рецептом (сп.В)
14.	Нікотин	Н-холінотропні	-	Паління заборонено
15.	Лізергодіетиламін	Галюциноген	-	З лікувальною метою

(ЛСД)			не застосовується
-------	--	--	-------------------

8.4. Засвоїти різницю між ідіосинкразією і алергією та обґрунтувати тактику лікувальної допомоги в цих випадках:

Ідеосинкразія	Алергія
- Реакція вроджена	- Реакція набута
- Пов'язана із ферментною недостатністю глюкоза-6-фосат-дегідрогенази, бутирилхолінестерази, каталази та ін..	- Пов'язана із активацією імунобіологічної системи, утворенням антитіл, імуноглобулінів (Igl) пов'язування із транспортними білками крові та білками тканин.
- Прояв специфічний	- Прояв неспецифічний
- Виникає тільки на одну речовину	- Виникає на декілька речовин
- Має гостру й підгостру течію без попередньої сенсibilізації	- За швидкістю бувають негайні та сповільненого типу обов'язково на фоні сенсibilізації
- Передбачена до конкретних препаратів	- Непередбачені
- Профілактичне визначення активності відповідного ферменту	- Збір алергійного анамнезу
- Застосування специфічного антагоністу	- Застосування протиалергійних і симптоматичних засобів

8.5. Засвоїти алгоритм надання швидкої допомоги при гострому медикаментозному отруєнні:

№ з/п	Послідовність допомоги	Засоби допомоги
1.	Промивання шлунку	Вода або розчин перманганату калію
2.	Викликання блювоти	1% розчин апоморфіну гідрохлориду 1мл п/шк
3.	Адсорбція залишків отрути у шлунку	Активоване вугілля (15-30,0) у вигляді завису або інші сорбенти
4.	Осадження залишків отрути у шлунку	Харчові білки (молоко, яйця), сірковмісні сполуки (сульфати)
5.	Введення фізіологічних (ізотонічних) розчинів	Розчин натрію хлориду 0,9%, глюкози 5% крапельно у великих об'ємах (до 1л)
6.	Введення антидотів резорбтивної дії	Універсальний (Unithiolum) та специфічні по відношенню до отрути
7.	Стимуляція життєво важливих органів	Дихання: Кофеїн 10% 1-2мл в/в Етимізол 1,5% 3мл в/в Зниження АТ: Норадреналін 0,2% 1мл в/в Сульфокамфокаїн 10% 2мл в/в Підвищений АТ: Дибизол 1% 1мл в/в Папаверин 0,2% 1мл в/в Дрогтаверин 4% 1мл в/в Кофеїн 0,01% 1мл в/в Серце: Адреналін 0,1% 1мл в/в

		Корглікон 0,06% 1мл в/в Добутамін 5% 5мл в/в
--	--	---

9. Література

Основна:

1. Фармакологія: Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін./ Видання 3-є – Вінниця: Нова Книга, 2016. – С. 33 – 42; 44-65.
2. Ф.Г. Філак, В.І.Грига, Фармакологія: навчальний посібник. ФОП Сабов А.М., 2022 – 107 с.
<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/51202/1/%D0%A4%D1%96%D0%BB%D0%B0%D0%BA%20%D0%A4.%D0%93.%2C%20%D0%93%D1%80%D0%B8%D0%B3%D0%B0%20%D0%92.%D0%86.%20%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F.pdf>
3. Казанюк Т.В., Нековаль І.В. Основи фармакології та загальної рецептури. — К.: Здоров'я, 2007.— 270 с.
4. Нековаль І.В., Казанюк Т.В. Фармакологія. — К.: Медицина, 2011. — 520 с.
5. Казанюк Т.В. Практикум з фармакології. — К.: Здоров'я, 2003. —260 с.
6. Педченко Є.П., Журавльова С.В. Практикум з фармакології з медичною рецептурою в модулях. — К.: Медицина, 2007. — 180 с.
7. Скакун М.П., Посохова К.А. Основи фармакології з рецептурою. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.

Додаткова література

1. Дроговоз С.М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: Підручникдовідник. — Харків, 2006. — 120 с.
2. Чекман І.С. Фармакологія. — К.: Вища шк., 2003. — 832 с.
5. Борисова Е.О. Снодійні засоби: проблеми та досягнення. - Якісна клінічна практика. – N 1., 2001. - с.76-82.

