

#### **4. ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КЛІНІЧНУ ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКІВ.**

##### **ХРОНОФАРМАКОЛОГІЯ**

##### **I. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА.**

В результаті досліджень різних аспектів застосування ліків, проведених в останнє десятиліття в багатьох країнах, було встановлено, що терапевтичні дії лікарських речовин, а також характер і рівень ряду ускладнень залежить не тільки від

фармакологічної приналежності і хімічної структури препаратів, але і від, здавалося б, таких індивідуальних по відношенню до дії препаратів чинників як фізичний стан лікарської речовини, природи і якості допоміжних речовин, виду лікарської форми, технології її приготування, шляхів введення ліків в організм і так далі Крім того, клінічна ефективність препарату залежить від чинників, пов'язаних з біологічним об'єктом (індивідуальні особливості, вік, пів і ін.), патологічних станів (патологія печінки, нирок, метаболічні порушення і ін.), фізіологічних чинників (їжа, вагітність і пологи, фізичне навантаження і ін.), а також чинників, пов'язаних з навколишнім середовищем (сезон року, температура навколишнього середовища, тиск кисню).

Останніми роками з'явилися роботи, присвячені вивченню впливу тимчасового чинника на терапевтичний ефект ліків, які оформляються в молоду галузь фармакології, – хронофармакологію. Вивчення ритміки життєвих процесів займається порівняно молода галузь біології – хронобіологія. Цілком природно, що певній ритмічності піддаються і патологічні процеси (сезонність загострень виразкової хвороби, ревматизму; добових – бронхіальної астми і ін.), що складає предмет ще молодших галузей медицини – хронопатології і хронотерапії.

Дослідження чинників, що визначають терапевтичну нееквівалентність ліків, має величезне значення для розробки раціональних схем терапії захворювань. Кінцева мета цих досліджень – підвищення терапевтичної ефективності ліків і зниження до можливого мінімуму вірогідності їх побічної дії, іншими словами безпеці лікарської терапії.

Лікарська речовина взаємодіє із молекулами клітин у всіх людей за однако-вими біофізичними та хімічними закономірностями, але кінцевий фармакологічний ефект визначається біологічними властивостями клітини та тканини, які у різних людей різні.

### 1.1. Залежність дії лікарських речовин від стану організму

Індивідуальні властивості організму залежать від спадкових, генетичних особливостей і властивостей, надбаних у період внутрішньоутробного розвитку та індивідуального життя. Важливою обставиною, яка визначає фармакологічну реа-

кцію органа, функціональної системи цілого організму є зміна чутливості та реактивності їх до лікарських речовин. Чутливість живої системи визначається пороговою величиною концентрації або дози, яка починає викликати першочерговий мінімальний специфічний ефект. Реактивність визначається величиною реакції живої системи на порогову дозу і більш високі дози речовини впритул до доз, які викликають максимальний специфічний ефект. При дальшому збільшенні доз визначається виносливість організму до токсичної дії. Фармакологічний ефект залежить від функціонального стану організму. Наприклад, при пригніченні ЦНС, викликаній наркозними або снодійними засобами, чутливість організму до збуджуючих речовин значно зменшується, тому їх призначають в максимальних дозах.

У дії лікарських речовин мають значення вік і стать пацієнта. Так, для дітей характерна підвищена чутливість до блювотних і відхаркувальних засобів. Організм дитини менш стійкий до препаратів, які пригнічують або збуджують нервову систему. У похилому та старечому віці відбувається порушення обмінних процесів, послаблюються функції різних органів і систем, що призводить до зміни реакції на лікарську речовину. Як уже зазначалося важливу роль у дії ліків має стать. Так, жінки більш чутливі до стрихніну, нікотину, ніж чоловіки. Позначаються на дії ліків фізіологічний стан: вагітність, клімакс, менструація змінюють чутливість жіночого організму до лікарських речовин. При стані психомоторного збудження чутливість до засобів, які гальмують ЦНС (заспокійливі, наркозні, снодійні та ін.), знизена, тому ці засоби вводять хворим в максимальних або близьких до них дозах.

При патологічних станах змінюються чутливість і реактивність організму на лікарські речовини. Хворий організм інакше реагує на лікарські речовини, ніж здоровий. Для дії лікарських засобів має значення дієта. Наприклад, при лікуванні інсуліном та іншими препаратами, які знижують рівень цукру в крові, у їжі зменшують кількість вуглеводів. При застосуванні інгібіторів моноаміноксидази (ніаламід) споживати сир, банани, пиво, тобто продукти, які містять попередники біогенних амінів (тирозин, тирамін), не бажано - внаслідок порушення дезамінування останніх може настати гіпертонічний криз. Вплив лікарських речовин залежить від стану організму. Нервово-психічна активність послаблює ефект заспокійливих та снодійних засобів. Фізична активність зменшує ефект коронаророзширювальних засобів

при стенокардії. Застійні явища у печінці зменшують дію препаратів наперстянки введених через рот, бо сповільнюється їх всмоктування. Серцеві глікозиди ефективні при гіпертрофії міокарду. Жарознижувальні засоби більш ефективні при підвищеній температурі тіла.

### 1.2. Залежність дії лікарських речовин від зовнішніх умов.

На дію лікарських речовин впливають різні деталі зовнішнього оформлення (вид, колір, упаковка, анотація та ін.). Так, психологічний фактор позитивного відношення хворого до лікарської речовини відіграє відповідну лікувальну роль. Позитивний відгук провізора про препарат дає кращий лікувальний ефект. Дотримання правил медичної та фармацевтичної деонтології викликає у хворого віру в успіх лікування. На дію лікарських речовин впливає температура навколишнього середовища. Наприклад, ерготамін, серотонін викликають у білих щурів підвищення температури тіла лише при температурі вище 30°C, а при нижчих - гіпотермію. Впливає на дію лікарських речовин також променева енергія. На фоні променевої терапії коразол втрачає свої антидотні властивості, що до барбітуратів. На фармакологічну дію лікарських речовин впливають метеорологічні умови (барометричний тиск, вітер, вологість, температура повітря та ін.). Наприклад, ефективність дії тонізуючих та стимулюючих засобів резорбтивної дії посилюється в холодну тавітряну погоду, яка через подразнення шкіри рефлекторно стимулює ЦНС і навпаки при жаркій погоді настає більш сильна дія пригнічуючих засобів. Сезонні коливання впливають на дію лікарських речовин не тільки метеорологічними факторами, але і тим, що в організмі змінюється гормональна активність, насиченість його вітамінами, білками, солями та ін.

### 1.3. Хронофармакологія.

Останнім часом почали звертати увагу на роль біоритмів у фармакотерапії.

Це напрям у фармакології отримав назву хронофармакологія і хронотерапія.

Хронофармакологія вивчає фармакокінетичну і фармакодинамічну взаємодію ЛР з організмом залежно від біоритмів. Знання хронофармакології дозволяє встановити оптимальний режим лікування залежно від біоритмів (часу доби, сезону).

Згідно сучасної класифікації біоритмів розрізняють: ультрадіанний ритм з

періодом менше 20 год, циркадіанний (білядобовий, циркадний) – з періодом від 20 до 28 год і інфрадіанний – з періодом більше 24 год, але не більше 2,5 діб.

Нейрогуморальна регуляція добових ритмів здійснюється на рівні гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, лімбічних і стовбурових структур мозку. Провідна роль в цих процесах належить вегетативній нервовій системі, сітківці ока й гіпофізу (секреція та обмін мелатоніну).

У рамках хронофармакології вивчаються біоритмічні коливання фармакокі-нетичних і фармакодинамічних процесів в організмі. Будь-який біоритм характеризується періодом найбільшої активності (акрофаза) і періодом найменшої активності (мініфаза). У період акрофази відбувається підвищення чутливості організму до стимулюючих ЛЗ і зниження – до пригнічувальних; у мініфазу – навпаки.

Використання ЛЗ як замісної терапії раціональніше вводити в період фізіологічної акрофази. Наприклад, глюкокортикоїди при гіпокортицизмі доцільно вводити у ранкові години доби (акрофаза виділення глюкокортикоїдів). При алергічних захворюваннях (бронхіальна астма й ін.) глюкокортикоїди раціональніше вводити у вечірні години, щоб протистояти акрофазі алергічної патології.

Акрофаза патології може повторюватися кілька разів в добу, тому для раціональної фармакотерапії треба знати акрофази і мініфази фізіологічних і патологічних біоритмів. У період акрофази зростає чутливість (хроноестезія) і реактивність (хроноергія) системи до стимуляторів ЦНС, а в період мініфази – до депресантів.

Десинхронози (розлади біоритмів) настають при роботі в нічний час, переїзді з одного часового поясу в інший і при захворюваннях. Адаптогенні препарати (жень-шень, елеутерокок), засоби, що поліпшують метаболічні процеси (вітаміни, ферменти), стабілізатори клітинних мембран (антиоксиданти) можуть прискорити процес синхронізації (нормалізації) порушених біоритмів.

Хроноестезія - чутливість системи організму в залежності від часу доби, року та ін. Хроноергія - реактивність системи в залежності від часу доби, року і інше. Головним регуляторним механізмом хронофармакології є ЦНС, яка змінює функції ендокринної системи і разом з нею впливає на спадкові біоритми клітин татканин. В результаті цієї інтеграції сигнали ідуть на зміну "долі" лікарської речовини в організмі і зміну чутливості рецепторів і реактивності клітин і тканин.

Хронофармакодинаміка вивчає залежність фармакотерапевтичного ефекту лікарської речовини від добових та інших ритмів, а саме від чутливості до речовини в різний час доби.

Десинхронози - розлади біоритмів. Вони настають при роботі вночі, переїзді з одного часового поясу в інший і при захворюваннях.

#### 1.4. Повторне введення лікарських речовин

Ефекти більшості лікарських речовин, прийнятих через визначені проміжки часу, практично не змінюються. Дія деяких ліків при повторному введенні може зменшуватися або посилюватися.

У тих випадках коли при повторному введенні лікарських речовин настає зменшення їх специфічної дії говорять про звикання. Це явище властиве усім живим організмам, починаючи від мікроорганізмів, простіших та людини. Для позначення явища звикання застосовують ряд синонімів: стійкість, толерантність, резистентність, виносливість, адаптація.

1. Звикання - зниження активності лікарських речовин при їх повторному введенні (толерантність); спостерігається при використанні анальгетиків, гіпотензивних, послаблюючих та інших засобів, може бути пов'язане із зменшенням всмоктування лікарських речовин, збільшенням швидкості інактивації і підвищенням інтенсивності їх виведення із організму. При звиканні для отримання ефекту необхідно збільшити дозу речовини або замінити іншою. Але слід враховувати можливість перехресного звикання до речовин близьких за хімічною будовою. Розрізняють повільне і швидке звикання. Повільне звикання розвивається при тривалому повторному вживанню проносних засобів, алкоголю, барбітуратів. В основі механізму звикання лежить індукція цими речовинами ряду НАДФ-Н<sub>2</sub>-залежних ферментів ендоплазматичного ретикулуму печінки. Збільшення кількості цих ферментів супроводжується прискореним руйнуванням ліків при їх повторному введенні. Звикання, яке розвивається швидко - тахіфілаксія, швидке зменшення реакції лікарської речовини при повторному введенні через короткі інтервали (ефедрин при риніті).

2. Кумуляція - збільшення ефекту ряду речовин при повторному введенні

тої ж дози. Коли дія лікарської речовини підсилюється, це може спричинити побічні ефекти, або отруєння. Розрізняють матеріальну та функціональну кумуляцію. Матеріальна кумуляція виникає при частому введенні лікарських речовин, які міцно зв'язуються з білками крові і повільно виводяться з організму; тоді ця лікарська речовина накопичується (серцеві глікозиди, зокрема препаратів наперстянки; броміди, барбітурати та інші). При функціональній кумуляції в організмі нагромаджується не сам препарат, який зазнає перетворень, а його ефекти (приступи білої гарячки, що виникають в алкоголіків від повторного вживання алкоголю).

3. Сенсibiliзація - підвищена чутливість до лікарських речовин, або метаболіту, яка проявляється алергічними реакціями. Багато лікарських речовин взаємодіють з білками організму змінюють їх структуру. Наявність в організмі таких змінених білків супроводжується утворенням антитіл і розвитком сенсibiliзації (підвищена чутливість вагітної матки до окситоцину іншими гормонами яєчників (естрон, естрадіол). Частіше всього при повторному введенні лікарських речовин виявляється сенсibiliзація алергічної природи. Багато лікарських речовин, взаємодіючи з білками організму змінюють їх структуру. Наявність в організмі таких змінених, що стали чужими, білків супроводжується утворенням антитіл і розвитком сенсibiliзації. Повторне введення подібних препаратів у сенсibiliзований організм проявляється алергічними реакціями.

4. Лікарська залежність (пристрасть) - це стан, який розвивається при повторній взаємодії лікарських речовин з організмом при тривалому застосуванні (тижні, місяці) лікарських речовин, які впливають на психічну діяльність (окремі стимулюючі, знеболювальні, заспокійливі лікарські засоби) і викликають особливий стан полегшення - ейфорію, приводить до пристрасті, характеризується потребою у постійному або періодичному відновленню прийому відповідної лікарської речовини з метою відчутти її дію або, щоб уникнути неприємних симптомів, зумовлених припиненням впливу речовини. При цьому суттєво змінюється функція ЦНС і її обмін. За повторного введення таких речовин (наркотичні та прирівняні до них засоби) вони стають постійними учасниками обміну речовин в тканинах мозку. Перерва у прийомі подібного препарату викликає порушення постійного статусу обміну речовин, що у випадках, які зайшли далеко, призводить до розвитку не тільки важких

суб'єктивних симптомів утримання (абстиненції), але і значних функціональних розладів. Є психічна та фізична лікарська залежність.

**Психічна лікарська залежність** - це стан організму при якому лікарська речовина викликає задоволення, психічний підйом і потребує періодичного або постійного введення лікарської речовини для того, щоб знову відчувати задоволення або уникнути дискомфорту.

**Фізична лікарська залежність** - це такий стан організму, який проявляється інтенсивними фізичними розладами (зниження артеріального тиску, порушення дихання, болі та ін.), котрі припиняються з уведенням лікарської речовини.

Психотропні засоби викликають психічну залежність, яка може комбінуватися з фізичною (морфін і його аналоги, барбітурати, алкоголь).

Механізм виникнення лікарської залежності полягає в тому, що при повторному введенні лікарської речовини робить постійним її присутність у середовищах організму, в результаті змінюється метаболізм речовин, а значить, і функціонування тканин. Якщо речовина не надходить в організм, порушується встановленарівновага біохімічних процесів, розвивається болучий синдром відняття (абстиненція), який знімається тільки повторним введенням речовини в організм. Щоб запобігти розвитку наркоманії, необхідно проводити роз'яснювальну роботу; відпускатих препаратів із аптек здійснюється по бланках особливого обліку.

5. Фармакогенетика вивчає генетичну детермінованість реакції хворих людей на лікарські речовини. Основним завданням фармакогенетики є визначення ролі спадкових факторів у формуванні реакції організму на лікарські речовини. Встановлено, що головну роль у дії ліків відіграють генетичні фактори. Часто різниця в чутливості людей до лікарських речовин пов'язана з неоднаковою інтенсивністю їх метаболізму через генетично обумовлені різниці в активності ферментів, які забезпечують цей процес. При високій активності ферментів метаболізм відповідних лікарських речовин проходить швидко, і тому вміст їх у крові й тканинах не досягає терапевтичного рівня і навпаки.

Режим харчування і склад їжі також впливають на дію лікарських засобів. Зокрема, призначення протидіабетичних препаратів потребує обмеження надхо-



дження з їжею легкозасвоюваних вуглеводів. При застосуванні антидепресанту ніаламідум хворий не повинен вживати вершки, сир, каву, банани, пиво, вино - продукти, які містять моноаміни. Це робиться для попередження токсичних реакцій, пов'язаних з активацією адренергічних процесів. Якщо хворий на гіпертонічну хворобу надмірно солить їжу, це знижує ефективність лікування гіпотензивними засобами. При призначенні антибіотиків тетрациклінової групи необхідно уникати одночасного вживання харчових продуктів, що містять кальцій, наприклад, молока. Це пов'язано з тим, що кальцій може різко гальмувати всмоктування тетрациклінів. При білковому голодуванні зменшується активність ферментів мікросом, біотрансформація ліків, що може спричинити підсилення їхньої дії і навіть розвиток токсичних ефектів.

Метеорологічні фактори також впливають на дію ліків. Зокрема, призначення атропіну в жарку літню пору може призвести до перегрівання організму, оскільки препарат блокує потовиділення. В холодну вітряну погоду зменшується активність антиангінальних засобів, тому що такі метеороумови спричиняють виникнення нападі в стенокардії.

На фармакологічні ефекти ліків впливають біологічні ритми, властиві багатьом фізіологічним процесам. Зокрема, встановлені циркадні (добові) коливання активності метаболізуючих ферментів печінки, чутливості ЦНС до дії психотропних речовин, ниркової екскреції, функції надниркових залоз тощо. Розділ фармакології, який вивчає дію лікарських засобів, залежно від фактора часу, тобто від біологічних ритмів організму і біоритмів захворювання, називається хронофармакологією. Ще на початку XIX століття було відомо про більшу токсичність алкоголю, прийнятого зранку. Доведено, що біодоступність багатьох препаратів знижується на 20-30 %, якщо їх приймати ввечері. Пресистемна елімінація анаприліну є найвищою о 14 год, що пов'язано з високою метаболічною активністю печінки у цей час доби. Встановлено, що найсильніше анти-, тромботична дія гепарину проявляється о 4 год ранку, найменша вона - о 8 год ранку. Це робить доцільним зниження швидкості крапельної інфузії препарату вночі. При тривалій терапії глюкокортикоїдами розвивається таке ускладнення, як гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова не-

достатність. Для зниження швидкості її розвитку рекомендується призначати препарати згідно з циркад-ним ритмом цієї системи: 70-80 % добової дози - о 7-8 год ранку, решту - до 14 год. При бронхіальній астмі у 80 % хворих напади частішають вночі. Тому таким пацієнтам найкраще призначати бронхолітичні препарати (саль-бутамол, теофілін пролонгованої дії) у разовій дозі ввечері. Побічні ефекти при застосуванні нестероїд-них протизапальних засобів, зокрема індометацину, розвиваються значно рідше, якщо їх призначати у вечірні години.

Вік хворого також впливає на дію лікарських засобів. У дітей, особливо в немовлят, спостерігаються недостатність розвитку основних регуляторних систем, недосконалість захисних механізмів. У них низькі адаптаційні можливості, більша проникність клітинних і тканинних бар'єрів, зокрема гематоенцефалічного, низька функціональна активність печінки, нирок. З цим пов'язана більша чутливість дитячого організму до алкоголю, кофеїну, дикаїну, кодеїну, морфіну, блювотних і відхаркувальних засобів. З іншого боку, діти менш чутливі, ніж дорослі, до серцевих глікозидів, адреналіну, атропіну, стрихніну та деяких інших ліків. Якщо в дітей вищезгадані механізми ще недорозвинені, в людей похилого і старечого віку вони перестають нормально функціонувати. Це відбувається внаслідок вікових змін і також пов'язане з наявністю в цього контингенту пацієнтів великої кількості супровідних захворювань. Тому особам похилого (60-74 років), старечого (75-89 років) віку, тим більше довгожителю (більше 90 років), ліки звичайно призначають у дозі, яка становить  $2/3-1/2$  дози дорослого. У літніх людей ліки можуть спричинити прояв прихованих хвороб. Наприклад, атропін може викликати гострий напад глаукоми, яка до того мала латентний перебіг. У старих людей не рекомендують використовувати сильні відхаркувальні засоби, тому що вони можуть викликати блювоту, яка, в свою чергу, може завершитись інсультом.

Стать пацієнта також впливає на дію ліків. До деяких речовин, наприклад до морфіну, нікотину, стрихніну, жінки більш чутливі, ніж чоловіки. Частково це пов'язано з тим, що в чоловіків їх біотранс-формація проходить у 2-3 рази швидше, ніж у жінок. При призначенні ліків жінкам необхідно враховувати фізіологічний стан організму (менструація, вагітність, лактація). Наприклад, призначення антикоагулянтів під час менструації може викликати масивну маткову кровотечу, деякі

ліки у цей період провокують виникнення кро-пивниці. Під час вагітності погіршується всмоктування ліків із шлунково-кишкового тракту, зменшується їх концент-рація в сироватці крові, прискорюється виведення з сечею.

Різноманітні патологічні процеси можуть суттєво впливати на фармакологі-чні ефекти ліків. Зокрема, запальні процеси, атеросклероз, дистрофія, гіпоксія, іше-мія, гіповітамінози спотворюють фармакокінетику лікарських речовин, часто бува-ють причиною їх підвищеної токсичності. При патології печінки сповільнюється метаболізм ліків, що може спричинити розвиток токсичних явищ при застосуванні їх у терапевтичних дозах. Серцеві глікозиди в здорових людей на діяльність серця практично не впливають. їх кардіотонічна дія спостерігається при серцевій недо-статності. З іншого боку, при міокардитах кардіотонічна дія цих препаратів значно зменшується і різко зростає токсичність. Аспірин, парацетамол знижу-ють темпе-ратуру тіла лише за умови її підвищення. При нормальній температурі тіла цей ефект відсутній. В окремих випадках, при наявності патологічного процесу, орга-нізм стає більш стійким до лікарських препаратів. Наприклад, при рахіті діти легкопереносять дози вітаміну Д, які в здорових дітей викликають токсичні прояви. При морфінній наркоманії, внаслідок зростання толерантності до наркотику, морфініст може протягом доби вводити собі 2-4 і більше грамів препарату. Для здорової лю-дини доза 0,2 г є смертельною. При алкоголізмі може спотворюватись дія різнома-нітних ліків: снодійних, транквілізаторів, протигістамінних, деяких антибактеріа-льних, гіпотензивних, антикоагулянтів, протисудом-них. У жінок, які курять, у 10 разів збільшується ризик виникнення гіпертензивних криз, тромбозів і тромбоем-болій при застосуванні таблетованих протизаплідних засобів.

На ефективність ліків впливає психологічний стан людини. При призна-ченні "модного" препарату за рахунок ефекту навіювання може підвищуватись ефе-ктивність лікування. Досліджено, що капсули і таблетки яскравого кольору (черво-ного, оранжевого) мають більшу лікувальну дію, ніж аналогічні ліки, але сірого або зеленого кольору. Ефект навіювання відіграє роль і при призначенні плацебо.

Встановлено, що у 15-40% випадків воно спричинює лікувальну дію: зникає біль у ділянці серця, суглобах, головний біль, покращуються настрій, загальне са-мопочуття. Правда, цей ефект швидко зникає.

## II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Фармацевтичні чинник, такі, що визначають терапевтичну ефективність ліків:

- а) допоміжні речовини;
- б) лікарські форми;
- в) шлях введення ліків;
- г) хімічна природа лікарської речовини;
- д) фізичний стан лікарської речовини;
- е) фармацевтична технологія.

2. Залежність дії лікарської речовини від дози, фармакокінетичних процесів, повторного застосування і взаємодії препаратів.

3. Значення індивідуальних особливостей організму і його стану для прояву дії лікарських засобів:

- а) вік;
- б) стать;
- в) генетичні чинники;
- г) загальний стан організму;
- д) вагітність і лактація.

4. Вплив зовнішнього середовища на взаємодію організму і ліків. Алкоголь і куріння.

5. Взаємодія ліків і їжі. Зв'язок фармакокінетики з харчовим режимом. Залежність фармакодинаміки ліків від харчового режиму.

6. Вплив ліків на функціональний стан травного тракту.

7. Методологічні основи хронофармакології. Основні поняття хронобіології, хрономедицини, хронопатології і хронофармакології.

8. Теоретичні основи і методи хронотерапії. Вплив фізіологічних ритмів на фармакодинаміку і фармакокінетику ліків, їх токсичність. Вплив лікарських речовин на фізіологічні ритми.

### ІІІ. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Провести аналіз історії хвороби і листа призначень. Визначити правильність призначення лікарських препаратів конкретному хворому по відношенню до часу їди. Визначити необхідність в зміні дози або кратності прийому препаратів хворому із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, при гіпопротеїнемії. Проаналізувати доцільність тієї або іншої комбінації лікарських препаратів, призначених хворому. Визначити чинники, визначувані лікарською речовиною і організмом, які впливають на ефективність терапії.

2. Виконати наступні завдання:

Завдання №1. Які з нижче перерахованих чинників можуть вплинути на клінічну ефективність лікарських препаратів:

1. Вік.
2. Стать.
3. Хронестезія (ритмічні циклічні зміни біологічних систем організму).
4. Спадковість.
5. Комбінована терапія (прийом декількох ліків одночасно).
6. Час прийому ліків.
7. Характер їжі.
8. Супутні захворювання.
9. Дисциплінованість хворого.

Завдання №2. Проведіть порівняльну клініко-фармакологічну характеристику різних шляхів введення препаратів. Визначте переваги і недоліки кожного з них в конкретних клінічних ситуаціях.

Пероральний.

Сублінгвальний.

Парентеральний (внутрішньовенний).

Парентеральний (внутрішньом'язовий).

Ректальний.

Інгаляційний.

Буккальний.

Трансдермальний.

А. Нітрогліцерин при нападі стенокардії.

Б. Нітрогліцерин при гострому інфаркті міокарду.В.

Пеніцилін при ревматизмі.

Г. Трінітролонг при ІБС.

Д. Глюкокортикостероїди при загостренні бронхіальної астми.

Е. Глюкокортикостероїди при курсовому лікуванні бронхіальної астми.Ж.

Метіндол при ревматоїдному поліартриті.

З. Бромгексин при загостренні хронічного бронхітуІ. Оксолін

для профілактики грипу.

Завдання №3. Дайте визначення поняттю «біоеквівалентність». З якою метою проводиться вивчення біоеквівалентності лікарських препаратів?

1. Біоеквівалентні препарати – ті, які дають однакову концентрацію речовин, що діють, в крові і тканинах організму при введенні препаратів в рівній дозі.

2. Біоеквівалентні препарати – ті, які дають однаковий клінічний ефект при введенні препаратів в рівній дозі.

3. Біоеквівалентні препарати – ті, які містять однакову кількість речовин, що діють, в одній і тій же лікарській формі.

4. Біоеквівалентні препарати – ті, які дають однакову концентрацію речовин, що діють, в крові і тканинах при різних способах введення.

Завдання №4. При призначенні лікарських препаратів особам з патологією печінки слід враховувати наступні властивості ліків:

1. Ліпофільність.

2. Ступінь метаболізму в печінці.

3. Активні або неактивні метаболіти утворюються після біотрансформації в печінці.

4. Шлях введення.

5. Стійкість в кислому середовищі.

6. Гепатотоксичність.

Завдання №5. Двом хворим бронхіальною астмою призначили однакову дозу преднізолону для перорального застосування по наступних схемах: одному – всю дозу вранці; іншому – в три прийоми (вранці, в обід і увечері). Ваша думка з

погляду хронофармакології з приводу цих призначень. Відповідь обґрунтуйте.

Завдання №6. Які з нижче приведених препаратів знижують швидкість спо-роження шлунку?

1.Морфін. 2.Бикарбонат натрію. 3.Дигоксин. 4.Пропранолол. 5.Атропина сульфат.  
6.Трициклічні антидепресанти

Завдання №7. Хворий Н., 52 років звернулася до лікаря з скаргами на голо-вні болі, набряки стоп і гомілок, набряк тіла. Вважає себе хворим протягом останніх2 років, стан прогресивно погіршувався. Приймала сечогінні препарати без вира-женого ефекту. У анамнезі: хворіє на ревматоїдний артрит, з приводу якого тривалоприймала диклофенак.

Об'єктивно: патології з боку органів дихання і шлунково-кишкового тракту не виявлено; пульс 80 уд./хв, ритм правильний, АТ 170/120 мм рт.ст.; периферичні набряки стоп і гомілок; сечовипускання не порушене; кліренс креатиніну 75 мл/хв.

У чому причина даного стану хворого і неефективності гіпотензивної тера-пії:

а – недостатність кровообігу;

б – порушення функції виділення нирок;

в – підвищення об'єму позаклітинної рідини в результаті затримки натрію в організмі;

г – недостатні дози препаратів.

Завдання №8. Алкоголь приводить до:

- збільшенню абсорбції ліків;

-збільшенню об'єму розподілу ліків;

-уповільненню метаболізму в печінці;

-зниженню ниркової екскреції;

- збільшенню періоду напіввиведення ліків.

Завдання №9. Нікотин приводить до:

1. збільшенню абсорбції ліків;

2. збільшенню об'єму розподілу ліків;

3. прискоренню метаболізму в печінці;

4. посиленню ниркової екскреції ліків;

## 5. збільшенню зв'язку з білками плазми.

Завдання №10. Хворий А., 37 років звернулася до лікаря з скаргами на підвищену дратівливість, відчуття тривоги, емоційну напруженість, порушення сну. Хворий пов'язує свій стан з підвищеним нервовим і фізичним навантаженням останнім часом. З анамнезу: страждає хронічним гепатитом і хронічним холециститом. Об'єктивно: порушень з боку легенів і серцево-судинної системи не виявлено. Печінка виступає на 2 см з-під ребрової дуги. У аналізах: загальний білірубін – 36,0 ммоль/л, прямий – 9,2 ммоль/л, непрямий – 26,8 ммоль/л. Хворий призначений Діазепам в добовій дозі 10 міліграм. Через 2 тижні хворий знов звернувся до лікаря зі скаргами на галюцинації, яскраві сновидіння, млявість, тремтіння пальців рук.

### 1. Що привело до появи даної симптоматики:

- а – підвищене всмоктування препарату з шлунково-кишкового тракту;
- б – висока доза Діазепаму;
- в – уповільнення процесу біотрансформації в організмі;
- г – уповільнення виведення препарату?

### 2. Які з нижчеперелічених препаратів не рекомендовані до застосування уданого хворого? Чому?

А.Фенобарбітал. Б.Теофілін. В.Ріфампіцин. Г.Пропранолол. Д.Аміназін.