

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА
ФАКУЛЬТЕТ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКІВ (Частина 2)

ЕЛЕКТРОННІ МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
до лабораторних робіт студентам факультету хімії та фармації
другого (магістерського) рівня освіти,
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»
та 102 «Хімія. Фармацевтична хімія»

ОДЕСА
ОНУ
2023

УДК 57.61:615.2:615.3
П417

Укладачі:

Л. В. Еберле, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології та технології ліків;

А. О. Цісак, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології та технології ліків.

Рецензенти:

О. М. Гузенко, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії Одеського національного університету імені І. І. Мечникова;

О. І. Александрова, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології та технології ліків Одеського національного університету імені І. І. Мечникова.

*Рекомендовано вченою радою факультету
хімії та фармації ОНУ імені І. І. Мечникова.
Протокол № 8 від 12 травня 2023 р.*

П417 **Побічна дія ліків [Електронний ресурс]** : електрон. метод. вказівки до лаб. робіт для студ. факультету хімії та фармації другого (магістер.) рівня освіти, спец. 226 «Фармація, промислова фармація» та 102 «Хімія. Фармацевтична хімія» / уклад.: Л. В. Еберле, А. О. Цісак, – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. – 47 с. – 1 МБ.

Пропоновані методичні вказівки стануть у нагоді при виконанні лабораторних робіт з дисципліни вільного вибору «Побічна дія ліків», яка викладається студентам другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» та 102 «Хімія. Фармацевтична хімія» факультету хімії та фармації Одеського національного університету імені І. І. Мечникова.

УДК 57.61:615.2:615.3

ЗМІСТ

ВСТУП	4
ТЕМА 1. ПОБІЧНА ДІЯ СЕЧОГІННИХ ПРЕПАРАТІВ.	5
Лабораторна робота 1. Вплив тривалого застосування сечогінних препаратів на концентрацію натрію, калію та кальцію в сироватці крові дослідних тварин.	11
Лабораторна робота 2. Вплив тривалого застосування сечогінних препаратів на концентрацію магнію та сечовини в біологічних рідинах дослідних тварин.	21
ТЕМА 2. ПОБІЧНА ДІЯ АНТИБІОТИКІВ.	28
Лабораторна робота 3. Побічний вплив антибіотиків на активність печінкових ферментів та час згортання крові за умов тривалого застосування.	31
Тестові завдання до курсу «Побічна дія ліків»	38
Список використаної літератури	47

ВСТУП

Ускладнення, що виникають при застосуванні лікарських засобів, протягом історії розвитку медицини привертали увагу представників усіх поколінь лікарів.

У 1836 р. А. М. Філомафітський запропонував першу класифікацію, в якій виділив 3 види негативних наслідків медикаментозної терапії – ідіосинкразію, антипатію, що виникає внаслідок надзвичайно сильної дії лікарської речовини; гетеропатію, обумовлену неприродним ставленням зовнішніх явищ до загального закону збуджуваності; апатію, коли вплив лікарських засобів не призводить до виникнення збуджуваності. Однак подальший розвиток ці ідеї набули лише у другій половині XX століття. Поштовхом до впровадження в усьому світі системи контролю лікарських засобів послужила сумнозвісна «талідомідова трагедія» 60-х років. У зв'язку з нею та іншими фактами у 1967 р. під егідою ВООЗ було створено Міжнародний центр з моніторингу побічної дії (ПД) ЛЗ (м. Упсала, Швеція), який координує роботу подібних центрів при національних службах охорони здоров'я, а також розробляє глобальні програми та здійснює контроль за безпекою лікарських засобів.

З того часу побічна дія ліків, а також пов'язані з ними проблеми перебувають у центрі уваги громадськості, лікарів різного профілю та національних служб охорони здоров'я в усіх країнах світу. Проте низка принципово важливих питань теорії та практики, які стосуються безпосередньо побічної дії ліків (причин виникнення, механізмів розвитку, особливостей клінічного перебігу, профілактики та лікування, організаційних заходів), вимагають свого вирішення і сьогодні.

Вивчення побічної дії ліків – це спосіб навчитися розуміти різні механізми прояву токсичності та небажаних проявів побічних дій та оцінювати ризик для здоров'я при використанні ксенобіотиків у нашому повсякденному житті. Знання і професійна підготовка в даній галузі дасть можливість зробити внесок у майбутнє з безпечним і сталим використанням лікарських препаратів.

ТЕМА 1. ПОБІЧНА ДІЯ СЕЧОГІННИХ ПРЕПАРАТІВ

Актуальність: сечогінні препарати наряду з іншими лікарськими засобами при тривалому застосуванні та неправильному прийомі здатні призводити до проявів побічних дій, які можуть дестабілізувати стан хворого та гальмувати процес терапії. Тому вивчення побічних дій діуретичних засобів різних груп за умов тривалого застосування є актуальним завданням кожного фармацевта.

Мета роботи: дослідити порушення електролітичного балансу (концентрацію кальцію, калію та натрію) в сироватці крові та сечі піддослідних тварин за умов тривалого застосування діуретичних засобів.

Інформативний ресурс:

Усі групи сечогінних засобів поділяються на три основні групи:

1. *Речовини, що діють на рівні клітин ниркових каналців.* Речовини, які порушують транспорт іонів через апікальну мембрану. Спіронолактон (верошпірон, альдактон). Дія препарату обумовлена припиненням дії альдостерону на рівні хроматину клітин ниркових каналців, тобто порушенням синтезу білку, який переносить Na через апікальну мембрану всередину клітини.

2. *Речовини, які порушують транспорт іонів через базальну мембрану.* Діакарб (фонурит, діамокс). Є інгібітором карбоангідрази. В нормі у присутності цього ферменту з вуглекислого газу і води утворюється вугільна кислота, яка дисоціюється на іони водню і іони HCO_3 . Ця реакція, яка відбувається в клітинах ниркових каналців, направлена на виділення із організму іонів H і надходження в кров гідрокарбоната, необхідного для підтримки кислотно-основного лужного стану. Іони H переходять через апікальну мембрану в первинну сечу в обмін на іони Na, які надходять всередину клітини. При введенні в організм інгібіторів карбоангідрази ці процеси порушуються, менше утворюється іонів H. У результаті їх менше виділяється з клітин ниркових каналців в сечу через апікальну мембрану в обмін на Na. В результаті цього Na у великих кількостях виводиться з сечею, захоплюючи за собою воду.

Дихлотіазид (гіпотіазид, нефрикс, уродіазин). Є також блокатором карбоангідрази. Окрім впливу на фермент карбоангідразу може пригнічувати активність Na, K, АТФази. Фуросемід (лазикс, фурантал), етакринова кислота, урегіт, отакрил.

3. *Осмотичні діуретики*. Маніт (осмосал, манітол, осмітрол). На активний транспорт Na безпосереднього впливу не має. Механізм дії пов'язаний з високою осмотичною активністю. Профільтрувавшись в клубочках, маніт разом із безбілковим фільтратом поступає в проксимальні звивисті каналі, де реабсорбується більше 80 % рідкої частини фільтрату і велика кількість різних інгредієнтів. У зв'язку з наявністю у фільтраті осмотично-активних речовин реабсорбція води з Na порушується, оскільки вода у просвіті каналців утримується осмотично-активною речовиною.

Сечогінні засоби здатні призводити до порушення водного балансу, електролітичного балансу, порушувати обмін фосфатів, сечової кислоти, ліпідного та вуглеводного обміну, крім цього були зафіксовані порушення з боку ендокринної системи, видільної функції нирок, шлунково-кишкового тракту та ін.

Порушення електролітного балансу

Гіпокаліємія (зменшення рівня K в сироватці крові нижче 3,5 ммоль/л). Цей побічний ефект є найбільш типовим при використанні тіазидних і тіазид-подібних діуретиків (гідрохлортіазид, циклометіазид, хлорталідон, клопамід, меншою мірою – індапамід). Трохи рідше гіпокаліємія спостерігається у пацієнтів, які отримують інгібітори карбоангідрази (ацетазоламід) або препарати петльової дії. Частота її розвитку, за даними різних авторів, перебуває у межах 5–50 %, а при лікуванні гідрохлортіазидом – 50–100 %.

Найчастіше гіпокаліємія виникає у жінок і хворих похилого віку. Її розвиток полегшується при гіперальдостеронізмі (нефротичний синдром, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цироз печінки), при одночасному призначенні двох діуретиків, салуретиків із глюкокортикостероїдними препаратами, що сприяють втраті K, при малому вмісті K у харчовому раціоні.

Гіпокаліємія є небезпечною, перш за все, у зв'язку з серцевими аритміями (тахікардія, екстрасистолія), особливо при рівні К менше 3 ммоль/л. Вона підсилює токсичність серцевих глікозидів, що потребує ретельнішого контролю за вмістом К в крові. Крім того, гіпокаліємія сприяє порушенню білкового балансу організму.

Корекція гіпокаліємії полягає, перш за все, у призначенні препаратів калію (панангін, аспаркам), а також калій-утримуючих замінників кухонної солі, наприклад, саносола. Можливим є використання калій-зберігаючих діуретиків. Заслуговує на увагу призначення комбінованих препаратів (тріампур і тріамтерен), що знижують ризик розвитку гіпокаліємії. Гіперкаліємія (рівень К в сироватці крові перевищує 5,5 ммоль/л) може розвиватися при лікуванні калій-зберігаючими діуретиками (спіронолактоном, тріамтереном, амilorидом).

Гіперкаліємія реєструється у 9–10 % хворих, які вживають вказані препарати, особливо у пацієнтів похилого віку, які страждають на захворювання нирок із погіршенням їх видільної функції, а також на цукровий діабет. Полегшує розвиток гіперкаліємії одночасне вживання калій-зберігаючих діуретиків та солей К, в тому числі замінників кухонної солі саносолу та аналогічних препаратів, вживання великої кількості багатих на К фруктових соків. Калій-зберігаючі діуретики не можна застосовувати з інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту, блокаторами рецепторів до ангіотензину II, оскільки ці препарати самі здатні підвищувати рівень К в крові.

Засобами допомоги при гіперкаліємії є виключення харчових продуктів, які містять багато К, призначення петльових діуретиків, внутрішньовенне введення розчину глюконату кальцію. Для преміщення іонів К до внутрішньоклітинного простору показано використання концентрованих розчинів глюкози з інсуліном. У найбільш тяжких випадках використовують гемодіаліз.

Гіпомагніємія (концентрація Mg у сироватці крові нижче 0,7 ммоль/л). Може бути спричинена тими ж діуретичними препаратами, що і гіпокаліємія. Зниження рівня Mg у крові

спостерігається приблизно у половини хворих, котрі отримують діуретичну терапію, особливо часто у хворих похилого віку і у осіб, які зловживають алкоголем. Механізм розвитку гіпомагніємії зумовлений переважно непрямою дією препаратів (зменшення об'єму циркулюючої крові, альдостеронізмом).

Гіпомагніємія маніфестується переважно порушеннями серцевого ритму, підвищенням токсичності серцевих глікозидів. Корекція вимагає застосування солей Mg, що містяться у згаданих вище препаратах – панангіні, аспаркамі.

Гіпонатріємія (рівень Na у сироватці крові нижче за 135 ммоль/л) у 25–35 % випадків зумовлена вживанням діуретичних препаратів. Найчастіше вона спостерігається при вживанні тіазидових діуретиків, інколи – петльових і калійзберігаючих препаратів. В основі крові лежить, перш за все, підвищення ниркової екскреції Na, активації РААС, посилення спраги та підвищення вживання рідини, що сприяє гемодилуції. Гіпокаліємія, викликана діуретиками, також сприяє розвитку гіпонатріємії, оскільки призводить до переміщення Na із позаклітинного простору до клітин і викликає зміни реактивності осморецепторів, завдяки чому підвищується секреція антидіуретичного гормону і підвищується реабсорбція осмотично вільної води. Гіпонатріємія розвивається найбільш часто у хворих з недостатністю кровообігу, при швидкому усуненні масивних набряків, за умов малосольової дієти.

Клінічні прояви гіпонатріємії нечіткі. Може викликати увагу зменшення об'єму сечовиділення. Для корекції гіпонатріємії необхідно, перш за все, обмежити вживання води. Відміна діуретика і підвищення кількості кухонної солі в раціоні також дозволяють нормалізувати рівень Na, але ці заходи є небезпечними через ускладнення перебігу основного захворювання. Тому можна рекомендувати такий комплекс заходів: зменшити дозу сечогінного препарату, обмежити вживання води і призначити солі K. У випадках, коли гіпонатріємія сформувалася на тлі ниркової недостатності, слід додатково призначити препарати глюкокортикоїдів або мінералокортикоїдів.

Гіпернатріємія (рівень Na в сироватці крові перевищує 150 ммоль/л) може зрідка зустрічатися при тривалому лікуванні манітолом, коли виводиться велика кількість гіпоосмотичної сечі, переважно втрачається вода і меншою мірою – Na. Вона супроводжується позаклітинною гіпергідратацією і проявляється спрагою, тахікардією, підвищенням артеріального тиску. Крім того, можливе психомоторне збудження, судом, в найбільш тяжких випадках – коматозний стан.

Для корекції гіпернатріємії необхідно обмежити харчове вживання солей Na, застосовувати всередину або внутрішньовенно ізотонічний розчин глюкози (за відсутності олігурії).

Гіпокальціємія (зменшення концентрації Ca в сироватці крові нижче 2 ммоль/л) особливо типова для вживання петльових діуретиків і пов'язана як з підвищенням ниркової екскреції, так і з гіпомагніємією, оскільки при ній послаблюється вплив паратгормона на нирки і кістки.

Проявляється гіпокальціємія у вигляді парестезій, гіперрефлексії, судом м'язів рук і ніг, прогресуванням карієсу зубів і катаракти, а також поперечної посмугованості нігтів, сухості шкіри і ламкості волосся (трофічні порушення). Для лікування використовують дієту, яка містить велику кількість солей кальцію (капуста, салат, молочні продукти) вітамін Д, солі кальцію, паратиреоїдин.

Гіперкальціємія (рівень Ca в крові вище 3 ммоль/л) зустрічається нечасто. Її розвиток можуть викликати тіазидові діуретики, що знижують ниркову екскрецію Ca і посилюють вплив паратгормону на кістки. Клінічні прояви гіперкальціємії – нудота, спрага, біль у кістках, адинамія, запори, психічна загальмованість, виразки шлунка, кальцифікація м'язових тканин. Разом з цим є можливими ураження ниркових каналців із поліурією, дегідратація організму, відкладення фосфатних і оксалатних каменів, розвиток пієлонефриту. Для корекції гіперкальціємії з раціону виключають продукти, багаті на кальцій – сир, масло, молоко, яйця. Використовується введення ізотонічного розчину хлориду натрію,

оскільки натрій зменшує реабсорбцію Са в каналцях, вживаються петльові діуретики, що посилюють ниркову екскрецію Са.

Порушення обміну сечової кислоти

Гіперурикемію (рівень сечової кислоти у крові вище 0,42 ммоль/л у чоловіків та вище 0,36 ммоль/л у жінок) можуть викликати тіазидові діуретики, рідше – препарати петльової дії та інгібітори карбоангідрази. Групу ризику становлять пацієнти з артеріальною гіпертензією, у яких є порушення пов'язанні з пуриновим обміном. Первинну роль у механізмі гіперурикемії відіграє, можливо, зменшення об'єму внутрішньосудинної рідини, зниження швидкості клубочкової фільтрації; на цьому тлі діуретики сприяють підвищенню проксимальної реабсорбції уратів, що уповільнює їх екскрецію. У пацієнтів з гіперурикемією є можливим розвиток нападів подагри, але частіше біль у суглобах відсутній. Крім того, гіперурикемія є фактором ризику розвитку ІХС. Тому є необхідним контроль рівня уратів у крові, особливо під час тривалої діуретичної терапії. Для корекції порушення обміну сечової кислоти окрім дієти рекомендується застосування гіпоурекемічного засобу, наприклад, аллопуринолу.

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА 1

Вплив тривалого застосування сечогінних препаратів на концентрацію натрію, калію та кальцію в сироватці крові та сечі дослідних тварин

Схема лабораторної роботи

Дослідження впливу тривалого застосування сечогінних засобів мають бути проведені на статевозрілих щурах самцях масою 180–210 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію Одеського національного університету імені І. І. Мечникова з вільним доступом до води та їжі. Експерименти на тваринах проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших дослідних цілях» (Страсбург, Франція, 1986).

Для проведення експериментальної частини роботи тварин потрібно поділити на три групи по 3 щура в кожній:

1 група – контроль (не отримує жодного препарату);

2 група – має отримувати препарат Верошпірон 100 мг (БАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.);

3 група – отримуватиме Діамокс 250 мг (БАТ «TEOFARMA», Данія).

Усі дози препаратів (концентрації мг/кг маси тварин) були розраховані відповідно до інструкції лікарського засобу (середня терапевтична доза) та вводились тваринам перорально через зонд впродовж 5 днів. Дослідження електролітичного балансу в крові та сечі тварин проводитиметься до початку введення діуретичних засобів та через один тиждень їх застосування.

Електролітичний баланс в біологічних рідинах тварин досліджували з використанням набору реагентів фірми ТОВ «Лабораторія Гранум», та ТОВ НВП «Філісід-Діагностика» Україна.

1. Інструкція до набору реактивів для визначення концентрації натрію в сироватці крові колориметричним методом

Склад набору

1. Фосфоназний реагент:

- фосфоназо III ($0,20 \pm 0,01$) ммоль/л.
- 5 флаконів по (20 ± 1) мл.

2. Калібрувальний розчин натрію (відповідає пробі з концентрацією натрію А ммоль/л):

- 1 мікропробірка з ($1,0 \pm 0,1$) мл.

Обладнання.

1. Фотометричне обладнання, що забезпечує вимірювання оптичної щільності при 658 (640-660) нм у діапазоні (0-1,0) од. оптичної щільності та довжині оптичного шляху 10 мм.

2. Пробірки місткістю 10 мл (згідно з чинними нормативними документами).

3. Піпетки місткістю 0,05 та 2 мл (ДСТУ EN ISO 835:2018).

Проведення аналізу

Аналіз проводять у відповідності зі схемою, що представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Відміряти у пробірці, мл	Калібрувальна проба			Дослідна проба			Холоста проба		
	Макро	Напів-мікро	Мікро	Макро	Напів-мікро	Мікро	Макро	Напів-мікро	Мікро
Калібрувальний розчин	0,04	0,02	0,01	-	-	-	-	-	-
Аналізуємий матеріал	-	-	-	0,04	0,02	0,01	-	-	-
Фосфоназний реагент	4,00	2,00	1,00	4,00	2,00	1,00	4,00	2,00	1,00

Змішують в пробірці усі складові, згідно з таблицею 1 та витримують 4 хв при температурі плюс 25 °С в темряві.

Потім переносять вимірювальний розчин до кювети, витримують в кюветі рівно 2 хв (стосується калібрувальної, дослідної та холостої проб) і одразу вимірюють оптичну щільність дослідної ($E_{\text{досл}}$) і калібрувальної проб ($E_{\text{кал}}$) проти холостої проби.

Розрахунок результатів ведуть за формулою 1:

$$C = \frac{E_{\text{досл}}}{E_{\text{кал}}} \times A \quad (\text{формула 1})$$

де C – концентрація натрію в пробі, ммоль/л;

$E_{\text{досл}}$ – екстинція дослідної проби, од. оптичної щільності;

$E_{\text{кал}}$ – екстинція калібрувальної проби, од. оптичної щільності;

A – концентрація натрію в калібрувальному розчині, ммоль/л.

2. Інструкція до набору реактивів для визначення концентрації калію у сироватці крові турбідиметричним методом

Склад набору

1. Осаджуючий реагент:

- тетрафенілборат натрію – $(35,00 \pm 1,75)$ ммоль/л;
- натрій їдкий – (200 ± 10) ммоль/л.
- 1 флакон з (100 ± 2) мл або 2 флакони по (50 ± 2) мл.

2. Калібрувальний розчин калію з концентрацією $(5,00 \pm 0,25)$ ммоль/л:

- 1 флакон з $(1,0 \pm 0,1)$ мл.

Обладнання.

1. Фотометричне обладнання, що забезпечує вимірювання оптичної щільності при **578** нм у діапазоні $(0-1,0)$ од. оптичної щільності та довжині оптичного шляху 10 мм або 5 мм.
2. Пробірки місткістю 10 мл (згідно з чинними нормативними документами).
3. Піпетки місткістю 0,05 та 2 мл (ДСТУ EN ISO 835:2018).

Проведення аналізу

Аналіз проводять у відповідності зі схемою, наведеною у табл. 2.

Таблиця 2

Відміряти в пробірку, мл	Дослідна проба	Калібрувальна проба	Холоста проба
Осаджуючий реагент	1,000	1,000	1,000
Аналізуємий розчин	0,025	-	-
Калібрувальний розчин калію	-	0,025	-
Бідистильована або деіонізована вода	-	-	0,025

УВАГА! Аналізуємий розчин повільно ввести в Осаджуючий реагент **без перемішування**.

Час інкубації – 2 хв при температурі від плюс 18 °С до плюс 25 °С. Потім реакційну суміш інтенсивно перемішати. Подальша інкубація – 10 хв при температурі від плюс 18 °С до плюс 25 °С. Перед фотометруванням проби енергійно перемішати. Вимірюють оптичну щільність дослідної, калібрувальної проб проти холостої проби.

Розрахунок результатів ведуть за формулою 2:

$$C = \frac{E_{\text{досл}}}{E_{\text{кал}}} \times 5,0 \quad (\text{формула 2})$$

де C – концентрація калію в дослідній пробі, ммоль/л;

$E_{\text{досл}}$ – оптична щільність дослідної проби;

$E_{\text{кал}}$ – оптична щільність калібрувальної проби;

5,0 – концентрація калію в калібрувальному розчині, ммоль/л.

3. Інструкція з використання набору реагентів для визначення кількості кальцію в сироватці крові та сечі

Склад набору

1. Реагенти:

- Імідазольний буфер pH 6.5 – 100 ммоль/л,
- Arsenazo III – 120 ммоль/л.

2. Стандарт:

- Водний розчин кальцію – 2.5 ммоль/л.

Матеріал для дослідження

Сироватка або плазма крові. Досліджувані сироватки або плазма повинні бути ретельно відокремлені від формених елементів крові не пізніше, ніж через 1 год після взяття крові. В якості антикоагулянта слід використовувати тільки гепарин. Антикоагулянти крові з оксалатом або етилендіамінтетраоцтовою кислотою не є прийнятними, так як ці хімічні речовини будуть сильно зв'язувати кальцій. Уникайте використання мутних, ліпідних (з концентрацією тригліцеридів вище 1,25 г/л) та гемолітичних зразків.

Сеча. Зберіть протягом 24 год зразок сечі в контейнер з 10 мл 50 % азотної кислоти. Запишіть об'єм. Розвести зразок 1/2 дистильованою водою. Змішайте. Результат необхідно помножити на 2 (коефіцієнт розведення).

Перелік необхідного устаткування

1. Спектрофотометричне або колориметричне обладнання з довжиною хвилі 650 нм.
2. Відповідні кювети з товщиною оптичного шару 1 см.
3. Загальне лабораторне обладнання.

Проведення аналізу

1. Умови вимірювання:
 - довжина хвилі 650 нм
 - кювета з товщиною оптичного шару 1 см
 - температура 37 / 15-25 °C
2. Налаштувати прилад на нуль відносно дистильованої води.
3. Наповнення кювети: компоненти реакційної суміші відібрати та вносити в об'ємах, вказаних у таблиці 3.

Реактиви	Холостий зразок	Стандартний зразок	Дослідний зразок
Реагенти, мл	1,0	1,0	1,0
Стандарт, мкл	-	10	-
Зразок, мкл	-		10

Увага!!! Об'єми реагенту, стандарту та зразку можуть бути пропорційно змінені відповідно до робочого об'єму кювети.

4. Перемішати, інкубувати протягом 2 хв при температурі 37 / 15–25 °С.

5. Виміряти оптичну щільність (Е) дослідного зразка та стандарту проти холостого зразка. Забарвлення стабільне протягом 1 год при кімнатній температурі.

Розрахунок результатів:

в сироватці або плазмі крові проводять за формулою 3:

$$C_{\text{дос}} = \frac{E_{\text{дос}}}{E_{\text{см}}} \times C_{\text{см}} \text{ (формула 3)}$$

в сечі проводять за формулою 4:

$$C_{\text{дос}} = \frac{E_{\text{дос}}}{E_{\text{см}}} \times C_{\text{см}} \times V \text{ (формула 4)}$$

де: $C_{\text{дос}}$ – концентрація кальцію в дослідному зразку, (ммоль/л)

$E_{\text{дос}}$ – оптична щільність дослідного зразка;

$E_{\text{см}}$ – оптична щільність стандарту;

$C_{\text{см}}$ – вміст кальцію в стандарті, 2.5 (ммоль/л);

V – об'єм сечі за добу, л.

Таблиця 4

Нормативні показники елементного складу в сироватці крові щурів

<i>Елементний склад</i>	<i>Показники</i>
Калій	1,9±0,2 (ммоль/л)
Натрій	134±2 (ммоль/л)
Кальцій	2,6±0,1(ммоль/л)

Хід роботи

1 етап. Підготовка тварин до експерименту, формування груп.

Встановлення ваги тварин та розрахунок кількості препаратів (мг/кг маси тварин) для перорального ведення.

Параметри	Дослідні групи тварин								
	1			2			3		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Маса тіла тварин (г)									
Препарати дослідження				Верошпірон			Діамокс		
Необхідна кількість препарату для перорального введення	-	-	-						

2.1 Дослідження концентрації Са в сироватці крові щурів та сечі до прийому діуретичних засобів та через 5 діб після їх прийому. Результати дослідження внести до таблиці 6.

Таблица 6

[illegible]

В сироватці крові																		
Вміст кальцію в сечі																		

*ОЩ – оптична щільність

Завдання до роботи:

- ☐ 2.1.1 Проаналізуйте результати дослідження. В якій групі тварин відзначалось відхилення показників від меж норми.
- ☐ 2.1.2 Обґрунтуйте отримані результати дослідження.

2.2. Визначення концентрації калію у сироватці крові турбідиметричним методом. Результати дослідження внести до таблиці 7.

Таблиця 7

Концентрація калію в крові та сечі щурів

Групи	1 група						2 група						3 група					
	1		2		3		1		2		3		1		2		3	
Дослід. параметри	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л
Вихідні данні																		
Вміст калію в сироватці крові																		
Через 5 днів																		
Вміст калію в сироватці крові																		

Завдання до роботи:

- ☐ 2.2.1 Проаналізуйте результати дослідження. В якій групі тварин відзначалось відхилення показників від меж норми.
- ☐ 2.2.3 Обґрунтуйте отримані результати дослідження.

2.3. Визначення концентрації натрію в сироватці крові колориметричним методом. Результати дослідження внести до таблиці 8.

Таблиця 8

Концентрація натрію в сироватці крові щурів

Групи	1 група						2 група						3 група					
	1		2		3		1		2		3		1		2		3	
Дослід. параметри	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л
Вихідні данні																		
Вміст натрію в сироватці крові																		
Через 5 днів																		
Вміст натрію в сироватці крові																		

Завдання до роботи:

- ☐ 2.3.1 Проаналізуйте результати дослідження. В якій групі тварин відзначалось відхилення показників від меж норми.
- ☐ 2.3.3 Обґрунтуйте отримані результати дослідження.

3 етап. Опрацювання отриманих результатів та оформлення висновків.

3.1 Розрахувати середнє значення досліджуваних показників (натрію, кальцію та калію) для кожної дослідної групи та порівняти з показниками фізіологічної норми для щурів. Отримані результати внести до таблиці 9.

Таблиця 9

Середнє значення ($M \pm m$) елементного складу в крові та сечі щурів на фоні тривалого застосування сечогінних засобів

Вихідні значення			Через 5 днів		
1 гр	2 гр	3 гр	1 гр	2 гр	3 гр
<i>Концентрація калію в сироватці крові</i>					
<i>Концентрація натрію в сироватці крові</i>					
<i>Концентрація кальцію в сироватці крові</i>					
<i>Концентрація кальцію в сечі</i>					

3.2. Які побічні ефекти діуретичних засобів були зареєстровані і з чим вони пов'язані? Відповідь обґрунтуйте.

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА 2

Вплив тривалого застосування сечогінних препаратів на концентрацію магнію та сечовини в біологічних рідинах дослідних тварин

Актуальність: сечогінні препарати на ряду з іншими лікарськими засобами при тривалому застосуванні та неправильному прийомі здатні призводити до проявів побічних дій, які можуть дестабілізувати стан хворого та гальмувати процес терапії. Тому вивчення побічних дій діуретичних засобів різних груп за умов тривалого застосування є актуальним завданням кожного фармацевта.

Мета роботи: дослідити порушення концентрація сечовини та вмісту магнію в сироватці крові та сечі піддослідних тварин за умов тривалого застосування діуретичних засобів.

Схема лабораторної роботи

Дослідження впливу тривалого застосування сечогінних засобів мають бути проведеними на статевозрілих щурах самцях масою 180 – 210 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію Одеського національного університету імені І. І. Мечникова з вільним доступом до води та їжі. Експерименти на тваринах проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших дослідних цілях» (Страсбург, Франція, 1986).

Для проведення експериментальної частини роботи тварин потрібно поділити на три групи по 3 щура в кожні:

- 1 група – контроль (не отримує жодного препарату);
- 2 група – має отримувати препарат Верошпірон 100 мг (ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.);
- 3 група – отримуватиме Діамокс 250 мг (ВАТ «TEOFARMA», Данія).

Усі дози препаратів (концентрації мг/кг маси тварин) були розраховані відповідно до інструкції лікарського засобу (середня терапевтична доза) та вводились тваринам перорально через зонд впродовж 5 днів. Дослідження електролітичного балансу в крові та сечі тварин проводитимуть до початку введення діуретичних засобів та через один тиждень їх застосування.

Електролітичний баланс в біологічних рідинах тварин досліджували з використанням набору реагентів фірми ТОВ «Лабораторія Гранум», та ТОВ НВП «Філісід-Діагностика» Україна.

1. Інструкція для визначення концентрації сечовини в біологічних рідинах

Принцип методу. Сечовина з діацетилмонооксимом, в кислому середовищі в присутності тіосемикарбозиду та іонів трьох валентного заліза утворює забарвлений комплекс. Інтенсивність цього забарвлення пропорційна концентрації сечовини.

Обладнання та реагенти

- Фотометричне обладнання, що здатне вимірювати оптичну щільність розчинів на довжині хвилі (540–560) нм (зелений світлофільтр) з оптичним шляхом 5 мм або 10 мм.
- Колба мірна місткістю 50 мл, 100 мл, 200 мл (ГОСТ 1770-79).
- Піпетки 0,1 мл, 1 мл (ГОСТ 29227-91).
- Пробірки місткістю 5 - 10 мл.
- Фізіологічний розчин.
- Вода дистильована.

Проведення аналізу Внести в пробірки дослідні біологічні розчини і реагенти згідно з таблицею, не порушуючи послідовність.

Таблиця 10

Відміряти у пробірку, мл	Калібрувальна проба	Дослідна проба	Холоста проба
Робочий розчин	1	1	1
Розчин підкислювача	1	1	1
Біологічна рідина	0,01	-	-
Калібрувальний розчин сечовини	-	0,01	-
Фізіологічний розчин	-		0,01

Реакційні суміші ретельно перемішують, закривають ковпачками із алюмінієвої фольги та інкубують 10 хв на киплячій водяній бані. Після закінчення інкубації пробірки охолоджують у проточній холодній воді і вимірюють на фотометрі оптичну щільність дослідної і калібрувальної проби проти холостої. Забарвлення стабільне упродовж 15 хв після закінчення інкубації.

Розрахунок ведуть за формулою 5:

$$C = \frac{E_{\text{досл}}}{E_{\text{кал}}} \times 16,65 \text{ (формула 5)}$$

$E_{\text{досл}}$ і $E_{\text{каліб}}$ – оптична щільність дослідної і калібрувальної проби;

C – концентрація сечовини в біологічній рідині виражена в ммоль/л.

2. Інструкція з використання набору реагентів для визначення кількості магнію в сироватці, крові та сечі

Принцип методу

Магній утворює пурпурний забарвлений комплекс, коли вступає в реакцію з магонсульфонатом в лужному середовищі. Інтенсивність кольору пропорційна концентрації магнію в зразку.

Проведення аналізу

1. Умови вимірювання:

- довжина хвилі 546 нм
- кювета з товщиною оптичного шару 1 см
- температура 15–25 °C / 37 °C

2. Налаштування приладу на нуль відносно дистильованої води.

3. Наповнення кювети: компоненти реакційної суміші відібрати та вносити у кількостях, вказаних в таблиці 11.

Таблиця 11

	Холостий зразок	Стандарт	Дослідний зразок
Р, мл	1	1	1
Стандарт, мкл	–	10	–
Дослідний зразок, мкл	–	–	10

Увага!!! Об'єми реагенту, стандарту та зразку можуть бути пропорційно змінені відповідно до робочого об'єму кювети.

4. Перемішати та інкубувати протягом 5 хв при 15–25 °С або 3 хв при 37 °С.

5. Виміряти оптичну щільність (Е) зразка і стандарту проти холостого зразка.

Забарвлення стабільне протягом 15 хв при кімнатній температурі.

Розрахунок результатів проводять за формулою 6:

$$C_{\text{дос}} = \frac{E_{\text{дос}}}{E_{\text{см}}} \times C_{\text{см}} \text{ (формула 6)}$$

де: $C_{\text{дос}}$ – концентрація магнію в дослідному зразку, ммоль/л,

$E_{\text{дос}}$ – оптична щільність дослідного зразка, одиниць оптичної щільності,

$E_{\text{см}}$ – оптична щільність стандарту, одиниць оптичної щільності,

$C_{\text{см}}$ – вміст магнію в стандарті 0,824 ммоль/л.

При дослідженні сечі результат помножити на 10 (коефіцієнт розведення).

Таблиця 12

Нормативні показники елементного складу в сироватці крові та сечі щурів

Елементний склад		Показники
Магній	в крові	0,50–1,15 (ммоль/л)
	в сечі	20–185 (ммоль/л)
Сечовини	в крові	2–6 (ммоль/л)
	в сечі	280–430 (ммоль/л)

Хід роботи

1 етап. Підготовка тварин до експерименту, формування груп. Встановлення ваги тварин та розрахунок кількості препаратів (мг/кг маси тварин) для перорального ведення.

Параметри	Дослідні групи тварин								
	1			2			3		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Маса тіла тварин (г)									
Препарати дослідження									
Необхідна кількість препарату для перорального введення	-	-	-						

Таблиця 13

[illegible]

Вміст магнію в сечі																		
---------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

*ОЩ – оптична щільність

Завдання до роботи:

- ☐ 1.1 Проаналізуйте результати дослідження. В якій групі тварин відзначалось відхилення показників від меж норми.
- ☐ 1.2 Обґрунтуйте отримані результати дослідження.

3. етап. Дослідження концентрації сечовини в біологічних рідинах до прийому діуретичних засобів та через 5 днів після їх прийому.

Таблиця 14

Концентрація сечовини в крові та сечі щурів

Групи	1 група						2 група						3 група					
	1		2		3		1		2		3		1		2		3	
Дослід. парамет ри	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л
<i>Вихідні данні</i>																		
Вміст сечовин и в сироват ці крові																		
Вміст сечовин и в сечі																		
<i>Через 5 днів</i>																		
Вміст сечовин и в сироват ці крові																		
Вміст сечовин и в сечі																		

*ОЩ – оптична щільність

Завдання до роботи:

- 2.1 Проаналізуйте результати дослідження. В якій групі тварин відзначалось відхилення показників від меж норми.
- 2.2 Обґрунтуйте отримані результати дослідження.

4 етап. Опрацювання отриманих результатів та оформлення висновків.

- 4.1 Розрахувати середнє значення досліджуваних показників (натрію, кальцію та калію) для кожної дослідної групи та порівняти з показниками фізіологічної норми для щурів. Отримані результати внести до таблиці 15.

Таблиця 15

Середнє значення ($M \pm m$) елементного складу в крові та сечі щурів на фоні тривалого застосування сечогінних засобів

Вихідні значення			Через 5 днів		
1 гр	2 гр	3 гр	1 гр	2 гр	3 гр
<i>Концентрація калію в сироватці крові</i>					
<i>Концентрація натрію в сироватці крові</i>					
<i>Концентрація кальцію в сироватці крові</i>					
<i>Концентрація кальцію в сечі</i>					

- 4.2. Які побічні ефекти діуретичних засобів були зареєстровані і з чим вони пов'язані? Відповідь обґрунтуйте.

ТЕМА 2. ПОБІЧНА ДІЯ АНТИБІОТИКІВ

Актуальність: антибіотики є одними з найчастіше використаних лікарських засобів серед різних вікових категорій населення. Наряду з фармакологічними властивостями дані препарати чинять негативний вплив на живий організм, викликаючи ряд побічних ефектів.

Мета роботи: дослідити зміни з боку печінкових ферментів в сироватці крові та швидкість звернення крові у піддослідних тварин за умов тривалого застосування антибіотиків.

Інформативний ресурс:

Початок застосування в медичній практиці пеніцилінів (1940–1941 рр.) відкрило нову еру в лікуванні інфекційних хвороб. Стало можливим ефективно і відносно швидко лікувати пневмонію, емпієму плеври, абсцеси легенів, кишкові інфекції, пієлонефрит, перитоніт, раневі та інші бактеріальні інфекції. Відразу за пеніцилінами стали з'являтися інші антибіотики які користуються широким попитом на фармацевтичному ринку світу.

Сучасна класифікація передбачає їх поділ на наступні групи

- 1) β -лактами
- 2) аміноглікозиди
- 3) тетрацикліни
- 4) макроліди і азаліди
- 5) лінкоміцини
- 6) препарати групи левоміцетину
- 7) поліміксини
- 8) антибіотики різних груп

В окремі групи виділяють:

- 1) протитуберкульозні антибіотики
- 2) протигрибкові антибіотики
- 3) протипухлинні антибіотики

До β -лактамів відноситься велика група антибіотиків, молекули яких містять β -лактамне кільце (пеніциліни, цефалоспорини, цефаміцини, карбапенеми, монобактами). Пеніциліни: бензилпеніциліну натрієва сіль (-калієва сіль, -новокаїнова сіль), біцилін-5, феноксиметилпеніцилін, оксациліну натрієва сіль, ампіцилін, ампіокс, карбеніцилін, карфецилін, амоксицилін).

Більшість антибіотиків при застосуванні всередину можуть викликати подразнення шлунково-кишкового тракту з розвитком нудоти, рідко блювання, спотворення відчуття смаку, діарею. Діарея може зникати самостійно, навіть при продовженні прийому препарату.

При внутрішньом'язевому введенні деякі антибіотики (цефалоспорини) можуть викликати болючість і асептичне запалення в місці ін'єкції внаслідок подразнюючої дії, яку можна попередити за допомогою застосування розведення антибіотиків 0,25–0,5 % розчином новокаїну чи 2 % розчином лідокаїну. Проте така процедура застосовується рідко, виходячи з міркувань додаткового ризику сенсibilізації пацієнта.

При внутрішньовенному введенні антибіотиків можуть виникати флебіти та тромбофлебіти (найчастіше при застосуванні цефалотину, цефотаксиму, цефепіму).

Тривале застосування антибіотиків може впливати і на шлунково-кишковий тракт. Дисбактеріоз і суперінфекція, які вважають одним із найбільш небезпечних ускладнень при застосуванні антибіотиків, частіше розвиваються при використанні препаратів ентеральним шляхом (зокрема цефалексину, цефаклору, цефуроксиму), хоча не виключено їх виникнення й при парентеральному введенні. Суперінфекція зазвичай пов'язана з грибами родини *Candida*, ентерококами, синегнійною паличкою. Описано випадки коліту, який пов'язаний з інтенсивним розмноженням у просвіті кишківника ентеротоксигенних клостридій *Clostridia difficile* (серед цефалоспоринів найчастіше спостерігався при застосуванні цефотаксиму).

Деякі антибіотики мають гепатотоксичний вплив на організм. Ця побічна дія цефалоспоринів проявляється у вигляді підвищення активності печінкових ферментів (амінотрансфераз, лужної фосфатази, гамаглутамілтранспептидази, печінкової фракції лактатдегідрогенази) у сироватці крові. Зрідка спостерігається безжовтяничний гепатит і внутрішньопечінковий холестаз.

Крім вищезазначених побічних впливів антибіотики можуть викликати: алергії, нефротоксичність, гематологічні реакції, впливати на серцево-судинну, дихальну, нервову систему та ін.

Лабораторна робота 3. Побічний вплив антибіотиків на активність печінкових ферментів та час згортання крові за умов тривалого застосування

Схема лабораторної роботи

Дослідження впливу тривалого застосування антибіотиків мають бути проведеними на статевозрілих щурах самцях масою 180 – 210 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію Одеського національного університету імені І. І. Мечникова з вільним доступом до води та їжі. Експерименти на тваринах проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших дослідних цілях» (Страсбург, Франція, 1986).

Для проведення експериментальної частини роботи тварин потрібно поділити на три групи по 3 щура в кожній:

1 група – контроль (не отримує жодного препарату);

2 група – має отримувати препарат Цефтріаксон (ТОВ «Фармацевтична фірма «Дарниця»);

3 група – отримуватиме Лінкоміцин (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»).

Усі кількості препаратів (концентрації мг/кг маси тварин) мають бути розрахованими відповідно до інструкції лікарського засобу (середня терапевтична доза) та мають бути веденими тваринам ін'єкційно. Дослідження активності печінкових ферментів та час згортання крові тварин проводитиметься до початку введення антибіотиків та через 14 днів їх застосування.

Активність печінкових ферментів в сироватці крові тварин досліджували з використанням набору реагентів фірми ТОВ «Лабораторія Гранум», та ТОВ НВП «Філісід-Діагностика» Україна.

Таблиця 16

Нормативні показники для щурів

Дослідні зразки	Показники
АсАА	26–32 Од/л
Лужна фосфотаза	90–140 Од/л
Час згортання крові	4–5 хв

1. Інструкція з використання набору реагентів для визначення концентрації аспартатамінотрансферази в сироватці крові

Принцип методу. В основі визначення активності аспартатамінотрансферази (АСТ) з динітрофенілгідрозином лежить метод Райтмана-Френкеля. Аспартатамінотрансфераза у присутності α -кетоглутарата каталізує реакцію переамінування L -аспартата з утворенням пірувату.

Піруват з 2,4-динітрофенілгідрозином в лужному середовищі утворює динітрофенілгідрозон, інтенсивність забарвлення якого пропорційна активності АСТ і вимірюється на спектрофотометрі.

Склад набору

1. Реагенти 1.

- Субстрат: DL-Аспартат – 100 ммоль/л;
- α - кетоглутарат – 2 ммоль/л;

2. Реагент 2.

- Проявник: 2,4-динітрофенілгідразин (ДНФГ) – 1 ммоль/л;

3. Реагент 3.

- Натрію гідроксид 0.4 N;

4. Калібратор

- Розчин пірувату – 2.0 ммоль/л.

Перелік необхідного устаткування

Спектрофотометричне або колориметричне обладнання з довжиною хвилі 505 нм. Відповідні кювети з довжиною оптичного шару 1 см. Термостатична водяна баня з 37 °С.

Загальне лабораторне обладнання.

Витримати робочий розчин до вибраної температури проведення аналізу 3 хв у кюветі. Зчитуйте екстензію через 1 хвилину (E1) та три хвилини (E2).

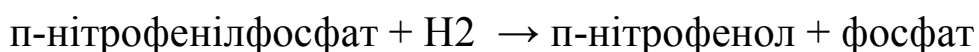
Розрахунки концентрації аспаратамінотрансферази в сироватці крові проводять за формулами 7 та 8:

$$\Delta E = (E1 - E2)/3 \quad (\text{формула 7})$$

$$\text{Од/л (340 нм/хв.)} = 1745 * \Delta E \quad (\text{формула 8})$$

2. Інструкція з використання набору реагентів для визначення активності лужної фосфатази в сироватці крові

Принцип методу. Лужна фосфатаза (ЛФ) каталізує гідроліз п-нітрофенілфосфату при рН 10.4, звільнення п-нітрофенола та фосфату, відповідно до наступної реакції:



Швидкість утворення п-нітрофенола, пропорційна каталітичній активності лужної фосфатази, що міститься у пробі і вимірюється на фотометрі.

Склад набору

Реагенти 1.

- діетаноламін рН 10.4 – 1 ммоль/л;
- магнію хлорид – 0.5 ммоль/л.

Реагент 2.

- п-нітрофенілфосфат – 10 ммоль/л.

Проведення аналізу

1. Умови вимірювання: довжина хвилі 405 нм, кювета з товщиною оптичного шару 1 см, температура 25°C / 30°C / 37°C.

2. Налаштувати прилад на нуль відносно дистильованої води.

3. Наповнення кювети та ввести до приладу.

Увага!!! Об'єми реагенту та зразку можуть бути пропорційно змінені відповідно до робочого об'єму кювети використовуваного аналізатора.

4. Перемішати, інкубувати протягом 1 хвилини.

5. Виміряти первинну оптичну щільність (Е) дослідного зразка. Включити секундомір і виміряти Е з інтервалом в 1 хвилину протягом 3-х хвилин.

6. Підрахуйте різницю між Е та середнє значення зміни Е за хвилину ($\Delta E/\text{хв}$).

Розрахунок результатів для визначення активності лужної фосфатази проводимо за формулами 9 та 10:

$$\text{Сироватка } A = \Delta E/\text{хв.} \times 3300 \quad (\text{формула 9})$$

$$\Delta E = (E1 + E2 + E3)/3 \quad (\text{формула 10})$$

де: А – активність ЛФ в дослідному зразку, од/л.

ΔE – зміна оптичної щільності дослідного зразка за хвилину, одиниць оптичної щільності.

3300 – теоретичний чинник перерахунку для вираження активності ЛФ в од/л.

3. Методика визначення часу згортання крові

За методом Бюркера (К. Burker, 1910) крапля крові, взята після проколу пальця без натиснення, змішується на годинному склі з краплею дистильованої води; скляною паличкою з відтягнутим кінцем помішують до появи перших ниток фібрину. У нормі згортання настає через 5–5,5 хв.

Хід роботи

1 етап. Підготовка тварин до експерименту, формування груп. Встановлення ваги тварин та розрахунок кількості препаратів (мг/кг маси тварин) для перорального ведення.

Таблиця 17

Схема введення лікарських засобів тваринам

Параметри	Дослідні групи тварин								
	1			2			3		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3

Маса тіла тварин (г)									
Препарати дослідження	Контроль			Цефтріаксон			Лінкоміцин		
Необхідна кількість препарату для перорального введення	-	-	-						

2 етап. Дослідження активності печінкових ферментів в сироватці крові та час згортання крові щурів до прийому антибіотиків та через 14 днів після їх прийому.

Таблиця 18

Активність печінкових ферментів

Групи	1 група						2 група						3 група					
	1		2		3		1		2		3		1		2		3	
Дослід. параме- три	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л	ОЩ	ммоль/л
Вихідні дані																		
АсАТ																		
Лужна фосфот- аза																		
Через 21 день																		
АсАТ																		
Лужна фосфо- таза																		

*ОЩ – оптична щільність

Таблиця 19

Час згортання крові у піддослідних тварин

Групи	1 група			2 група			3 група		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Параметри	Час (хв)	Час (хв)	Час (хв)	Час (хв)	Час (хв)	Час (хв)	Час (хв)	Час (хв)	Час (хв)
<i>Вихідні данні</i>									
Час згортання крові									
<i>Через 21 день</i>									
Час згортання крові									

3 етап. Опрацювання отриманих результатів та оформлення висновку.

- 3.1 Розрахувати середнє значення досліджуваних показників (концентрації АсАТ, лужної фосфатази та час згортання крові) для кожної дослідної групи та порівняти з показниками фізіологічної норми для щурів. Отримані результати внести до таблиці 15.

Таблиця 15

Середнє значення ($M \pm m$) досліджуваних показників крові щурів на фоні тривалого застосування антибіотиків

Вихідні значення			Через 5 днів		
1 гр	2 гр	3 гр	1 гр	2 гр	3 гр
<i>Концентрації АсАТ в сироватці крові (вихідні дані)</i>					
<i>Концентрації АсАТ в сироватці крові (через 21 день)</i>					
<i>Концентрація лужної фосфатази в сироватці крові (вихідні дані)</i>					

<i>Концентрація лужної фосфатази в сироватці крові (через 21 день)</i>					
<i>Час згортання крові (вихідні дані)</i>					
<i>Час згортання крові (через 21 день)</i>					

Завдання до роботи:

- ☐ 1.1. Проаналізуйте результати дослідження. В якій групі тварин відзначалось відхилення показників від меж норми.
- ☐ 1.2. Обґрунтуйте отримані результати дослідження.
- ☐ 3.2. Які побічні ефекти антибіотиків були зареєстровані і з чим вони пов'язані? Відповідь обґрунтуйте.

Тестові завдання до курсу «Побічна дія ліків»

1. Токсична дія опіатів проявляється у вигляді:
 - А. Психотропної дії;
 - Б. Нейротоксичної дії;
 - В. Зниження збудливості дихального центру;
 - Г. Усе вказане вірно.
2. Симптомами вживання токсичних доз опіатів є:
 - А. Значне звуження зіниць;
 - Б. Гіперемія шкіри;
 - В. Гіпертонус м'язів;
 - Г. Усе вказане вірно.
3. Специфічними антидотами при отруєнні опіатами є:
 - А. Налоксон та налтероксон;
 - Б. Унітіол та тіогліцерол;
 - В. Глюкозамін та тіосульфат натрію;
 - Г. Дипіроксим та ізонітрозин.
4. Для НПЗЗ характерними є такі види фармакологічної дії:
 - А. Анальгезуюча;
 - Б. Жарознижуюча;
 - В. Протизапальна;
 - Г. Усі види дії, що перелічені вище.
5. Токсична дія ацетилсаліцилової кислоти проявляється, насамперед, у вигляді:
 - А. Гематотоксичності;
 - Б. Нефротоксичності;
 - В. Ульцерогенної дії;
 - Г. Усе наведене вірно.
6. При тривалому застосуванні парацетамолу утворюються метаболіти, що мають:
 - А. Нейротоксичний ефект;
 - Б. Нефротоксичний ефект;
 - В. Офтальмотоксичний ефект;
 - Г. Гепатотоксичний ефект.

7. Один з продуктів окиснення парацетамолу в організмі викликає:
- А Набряк легенів;
 - Б. Ниркову недостатність;
 - В. Нейротоксичну дію;
 - Г. Викликає некроз гепатоцитів.
8. Метаболітом парацетамолу, що уражає печінку, є:
- А. п-Амінофенол;
 - Б. Кон'югат з глюкуроноювою кислотою;
 - В. Кон'югат з гліцином;
 - Г. Ацетилбензохінонімін.
9. До заходів невідкладної допомоги при отруєнні парацетамолом відносять:
- А. Промивання шлунку;
 - Б. Ентеросорбцію;
 - В. Форсований діурез;
 - Г. Усе наведене вірно.
10. Як специфічний антидот при отруєнні парацетамолом використовують:
- А. Глюкозу;
 - Б. Аскорбінову кислоту;
 - В. Натрій гідрокарбонат;
 - Г. Ацетилцистеїн.
11. При передозуванні анальгіну спостерігають:
- А. Диспептичні розлади;
 - Б. Оглушеність;
 - В. Втрата зору;
 - Г. Усе наведене вірно.
12. Основними видами фармакологічної дії кортикостероїдів є:
- А. Протизапальна;
 - Б. Антиалергічна;
 - В. Імунодепресивна та протишокова;
 - Г. Усе наведене вірно.

13. Механізм токсичної дії кортикостероїдів пов'язаний з:
- А. Затримкою в організмі натрію та води;
 - Б. Артеріальною гіпертензією;
 - В. Атрофією м'язів;
 - Г. Усе наведене вірно.
14. Поєднання фенотіазинів з трициклічними антидепресантами збільшує ризик розвитку:
- А. Аритмії;
 - Б. Ортостатичної гіпотензії;
 - В. Судомного синдрому;
 - Г. Усе наведене вірно.
15. Фенотіазини можуть ініціювати:
- А. Психомоторне збудження;
 - Б. Сплутаність свідомості;
 - В. Підвищення м'язового тону;
 - Г. Усе наведене вірно.
16. Фенотіазини на ЦНС людини чинять:
- А. Гальмівну дію;
 - Б. Збуджуючу дію;
 - В. Пригнічуючи, а потім збуджуючу дію;
 - Г. Не впливають на функції ЦНС.
17. У поєднанні з барбітуратами похідні фенотіазину переважно сприяють пригніченню:
- А. Серцевої системи;
 - Б. Функцій нирок;
 - В. Функцій печінки;
 - Г. Дихального центру.
18. При отруєнні похідними фенотіазину для прискорення біотрансформації призначають:
- А. Вітамінні препарати;
 - Б. Гіпертонічні препарати;
 - В. Промивання шлунку;
 - Г. Розчин гіпохлориту натрію.

19. Епілептичні напади при отруєннях похідними фенотіазину найчастіше купірують, призначаючи:

- А. Барбітал;
- Б. Дипразин;
- В. Амітриптилін;
- Г. Діазепам.

20. Побічна дія клозапіну на організм людини включає:

- А. Холіно- та адреноблокуючу дію;
- Б. Антигістамінну дію;
- В. Антисеротоніну дію;
- Г. Гепатотоксичну дію.

21. При сумісному прийомі клозапіну з карбамазепіном підвищується ризик виникнення наступних токсичних ефектів

- А. Порушення функцій ЦНС;
- Б. Порушення зовнішнього дихання;
- В. Порушення серцево-судинної системи;
- Г. Усе вказане вірно.

22. Надходження бензодіазепінів до організму у великих дозах провокує:

- А. Порушення орієнтації;
- Б. Судоми, кома;
- В. Пригнічення дихання;
- Г. Усе зазначене вірно.

23. До метаболітів похідних бензодіазепіну, що утворюються в процесі біотрансформації в організмі, належать:

- А. Сульфони;
- Б. Сульфоксиди;
- В. Хінони;
- Г. Бензофенони.

24. При отруєнні діазепамом спостерігають:

- А. Порушення координації;
- Б. Тонус кінцівок знижений;
- В. Сухість слизових оболонок;
- Г. Усе наведене вірно.

25. При передозуванні похідними бензодіазепіну спостерігається:
- А. Порушення зовнішнього дихання;
 - Б. Порушення функцій серцево-судинної системи;
 - В. Порушення функцій нирок;
 - Г. Усе наведене вірно.
26. Після відміни бензодіазепінів спостерігають:
- А. Дратівливість;
 - Б. Подавлений настрій, тривогу;
 - В. Занепокоєння;
 - Г. Усе наведене вірно.
27. При хронічних отруєннях барбітуратами спостерігають такі прояви як:
- А. Абстинентний синдром;
 - Б. Зниження інтелектуальних здібностей;
 - В. Підвищену дратівливість;
 - Г. Усе наведене вірно.
28. Побічна дія антидепресантів обумовлена:
- А. Психотропною дією;
 - Б. Нейротоксичною дією;
 - В. Кардіотоксичністю;
 - Г. Усе наведене вірно.
29. Антидепресанти здатні підсилювати дію:
- А. Опіатів;
 - Б. Антиаритмічних засобів;
 - В. Непрямих коагулянтів;
 - Г. Усе наведене вірно.
30. Фізіологічними симптомами у людини після вживання амфетамінів є:
- А. Звуження зіниць;
 - Б. Пригнічення дихання;
 - В. Стимулювання дихання;
 - Г. Розширення зіниць.

31. Побічні прояви після зловживання клофеліном:
- А. Запаморочення;
 - Б. Слабкість;
 - В. Зниження артеріального тиску;
 - Г. Усе вказане вірно.
32. При передозуванні серцевими глікозидами, вони чинять:
- А. Кардіотоксичну дію;
 - Б. Нейротоксичну дію;
 - В. Нефротоксичну дію;
 - Г. Усі види токсичної дії, що перелічені вище.
33. Першими ознаками легкого ступеню отруєння серцевими глікозидами є:
- А. Некардіальні симптоми;
 - Б. Гіпергідроз;
 - В. Звуження зіниць;
 - Г. Усі вказані вище симптоми.
34. Найбільш тяжкі гострі отруєння серцевими глікозидами завжди супроводжуються:
- А. Гіперкаліємією;
 - Б. Гіпокаліємією;
 - В. Гіпер- або гіпо- каліємією;
 - Г. Без змін калієвого балансу організму.
35. Найбільш ефективним антидотом для лікування передозувань серцевими глікозидами є:
- А. Хінідин;
 - Б. Аймалін;
 - В. Прокаїнамід;
 - Г. Дигібінд.
36. Гепатотоксичність макролідів пов'язана з:
- А. Пригнічуючою дією на систему мікосомальних ферментів;
 - Б. Механізм не з'ясований;
 - В. Утворення токсичних метаболітів;
 - Г. Усе зазначене вірно.

37. Аміноглікозиди – це антибіотики з вираженим ступенем ризику для:

- А. Плоду;
- Б. Гемодинаміки;
- В. Серцево-судинної системи;
- Г. ЦНС.

38. Реакція Яриша-Герксгеймера при вживанні хлорамфеніколу обумовлена:

- А. Порушенням ферментів дихання;
- Б. Порушенням клубочкового апарату нирок;
- В. Масованим бактеріолізом;
- Г. Вивільненням гістаміну.

39. До антибіотиків з групи фторхінолонів відносять:

- А. Цефазолін;
- Б. Еритроміцин;
- В. Неоміцин;
- Г. Норфлоксацин.

40. При надходженні до організму протитуберкульозних засобів можливі наступні прояви нейротоксичної дії, які пов'язані з:

- А. Блокадою піридоксальфосфату;
- Б. Пригніченням цитохрому;
- В. Ушкодженням нирок;
- Г. Метгемоглобінемією.

41. Ізоніазид може викликати судомний синдром, пов'язаний з:

- А. Зниженням АТ;
- Б. Пригніченням дихання;
- В. Зниженням синтезу ГАМК;
- Г. Підвищенням рівня білірубину.

42. Основним токсичним ефектом місцево-анестезуючих засобів при наявності гіперчутливості є:

- А. Гіпертензія;
- Б. Порушення серцевого ритму;
- В. Анафілактичний шок;
- Г. Токсична кома.

43. В клінічній картині побічної дії місцево-анестезуючих засобів переважають симптоми ураження:

- А. ЦНС;
- Б. Серцево-судинної системи;
- В. Системи кровотворення;
- Г. Ендокринної системи.

44. Побічна дія місцево-анестезуючих засобів підвищується при:

- А. Вагітності;
- Б. Ацидозі;
- В. порушенні функції печінки та нирок;
- Г. Усе наведене вірно.

45. Який побічний ефект спостерігається при вживанні аспірину?

- А. Судоми та кома;
- Б. Кардіотоксичність;
- В. Ерозія слизової оболонки шлунку;
- Г. Брадикардія.

Список використаної літератури

1. Побічні дії лікарських засобів. Підручник: національний медичний університет імені О. О. Богомольця / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, М. Л. Шараєва та ін. Київ. 2013. 137 с.
2. Дроговоз С. М. Фармакологія-Cito (Фармакологічна логіка) : підручник для студ. ВНЗ НФаУ; Харків: Титул, 2018. 232 с.
3. Фармакологія з основами патології: підручник. / Ю. М. Колесник та ін. Вінниця : Нова книга, 2021. 572 с.
4. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів медичної освіти. Запоріжський державний медичний Університет. / І. Ф. Беленічев, Н. О. Горчакова, Н. В. Бухтіярова та ін. Вінниця : Нова книга, 2021. 360 с.

Навчальне видання

ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКІВ (Частина 2)

ЕЛЕКТРОННІ МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
до лабораторних робіт студентам факультету хімії та фармації
другого (магістерського) рівня освіти,
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»
та 102 «Хімія. Фармацевтична хімія»

Електронне практичне видання

Укладачі:

Еберле Лідія Вікторівна
Цісак Альона Олександрівна

В авторській редакції

Затвердж. авт. 26.09.2023. Шрифт Times New Roman.
Системні вимоги: операційна система сумісна з програмним
забезпеченням для читання файлів формату PDF.
Обсяг 1 МБ. Зам. № 2658.

Видавець і виготовлювач
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.
65082, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12, Україна
Тел.: (048) 723 28 39, e-mail: druk@onu.edu.ua