

ОДЕСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЧНИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ФАРМАКОГНОЗІЇ

Тема

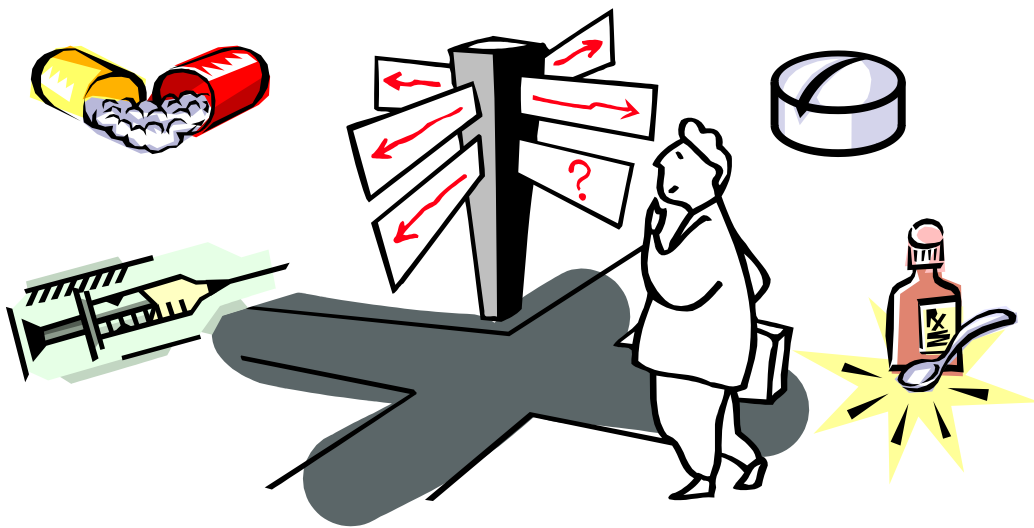
ЗАГАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

ЛІКОЗНАВСТВО

ЛІКИ (pharmakon)

Фармакологія –
медико-біологічна
наука про взаємодію
ліків з живими
організмами

Фармація –
наука про будову,
властивості,
ВИГОТОВЛЕННЯ та
доведення до
пацієнта ліків



ФАРМАКОЛОГІЯ

направлення:

- теоретична
- експериментальна
- клінічна
- **спеціальні:** педиатрична, гериатрична, радіаційна, імунофармакологія, психофармакологія, фармакогенетика, хронофармакологія та ін.



види фармакотерапії:

- ❖ етіотропна
- ❖ патогенетична
- ❖ симптоматична
- ❖ замісна
- ❖ профілактична

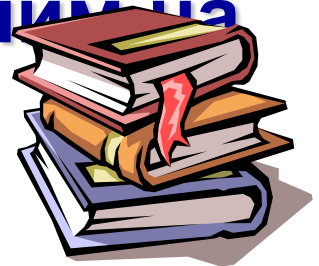


ФАРМАКОЛОГІЯ

- ⇒ **лікарська рецептура** – розділ, що вивчає порядок і правила прописування ліків
- ⇒ **фармакокінетика** – розділ, що вивчає долю ліків з моменту введення і до виведення з організму
- ⇒ **фармакодинаміка** – розділ, що вивчає усі ті зміни, котрі відбуваються в результаті взаємодії ліків з організмом
- ⇒ **фармакотоксикодинаміка** – розділ, що вивчає небажані проявлення ліків

ТЕРМИНОЛОГІЯ

- ⇒ **лікарська сировина** – це продукти рослинного, тваринного, мінерального, бактеріального, грибкового та синтетичного походження, з котрих отримують лікарську речовину
- ⇒ **лікарська речовина (ЛР)** – це індивідуальне хімічне з'єднання чи біологічна речовина, що використовується у якості лікарського засоба
- ⇒ **лікарський засіб (ліки, ЛЗ)** – це засіб, що включає в себе одне чи кілька ЛЗ та дозволене для клінічного використання уповноваженим на це органом країни (ГФЦ МЗ України)
- ⇒ **лікарські препарати (ЛП)** – це ЛЗ у вигляді певної лікарської форми
- ⇒ **лікарська форма (ЛФ)** – це стан ЛЗ, зручний для практичного використання з ціллю отримання лікарського чи профілактичного впливу



ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

за призначенням:

- дозовані
- недозовані

за консистенцією:

- тверді (порошки, капсули, таблетки, драже, присипки та ін.)
- рідкі (настої, відвари, настоянки, краплі, розчини, суспензії, емульсії та ін.)
- м'які (супозиторії, пластири, мазі, лініменти та ін.)

за виготовленням:

- магістральні
- офіційні





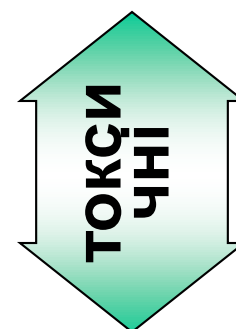
ДОЗА

(греч. *dosis* - прийом, порція) – це кількість лікарської речовини, що виражається в:

- вагових (... 0,001, 0,01, 0,1, 1,0, 10,0 ... г)
- об'ємних (... 0,1, 1, 10 ... мл)
- біологічних одиницях (УЕ, ЕД, МЕ)

види доз:

- **разова** (*dosis pro dosi*): мінімально діюча, среднетерапевтична, вища разова, ударна, підтримуюча
- **добова** (*dosis pro die*)
- **курсорова** (*dosis pro cursus*)
- **ефективна** (ED_{50})



➤ **Летальна (LD)**

➤ **вища терапевтична**

➤ **середнетерапевтична**

➤ **мінімальна терапевтична**

I. РЕЦЕПТ

**(лат. *resipere* - взяти) – це письмовий
пирпис лікаря фармацевту про
виготовлення, відпуск лікарського
препарату певній особі з вказанням
способу його застосування**



I. Iscriptio

Поліклініка № 1 м. Одеси

м. Одеса, вул. Мизикевича, 15, тел. 33-33-33

Дата - 10 вересня 2004 г.

хворий - Іванов І.І., 56 років

Лікар - Безімянний С.С.

II. Praepositio

**III. Designatio
matariarum**

IV. Subscriptio

V. Signatura

VI. Nomen medici

Rp.: { **Pyridoxini hydrochloridi 0,002**

Acidi nicotini 0,025

Sacchari 0,3

M.f. pulvis. D.t.d. N. 12

S. По 1 порошку 4 рази в день

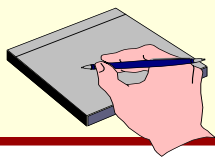
Підпис

Печатка

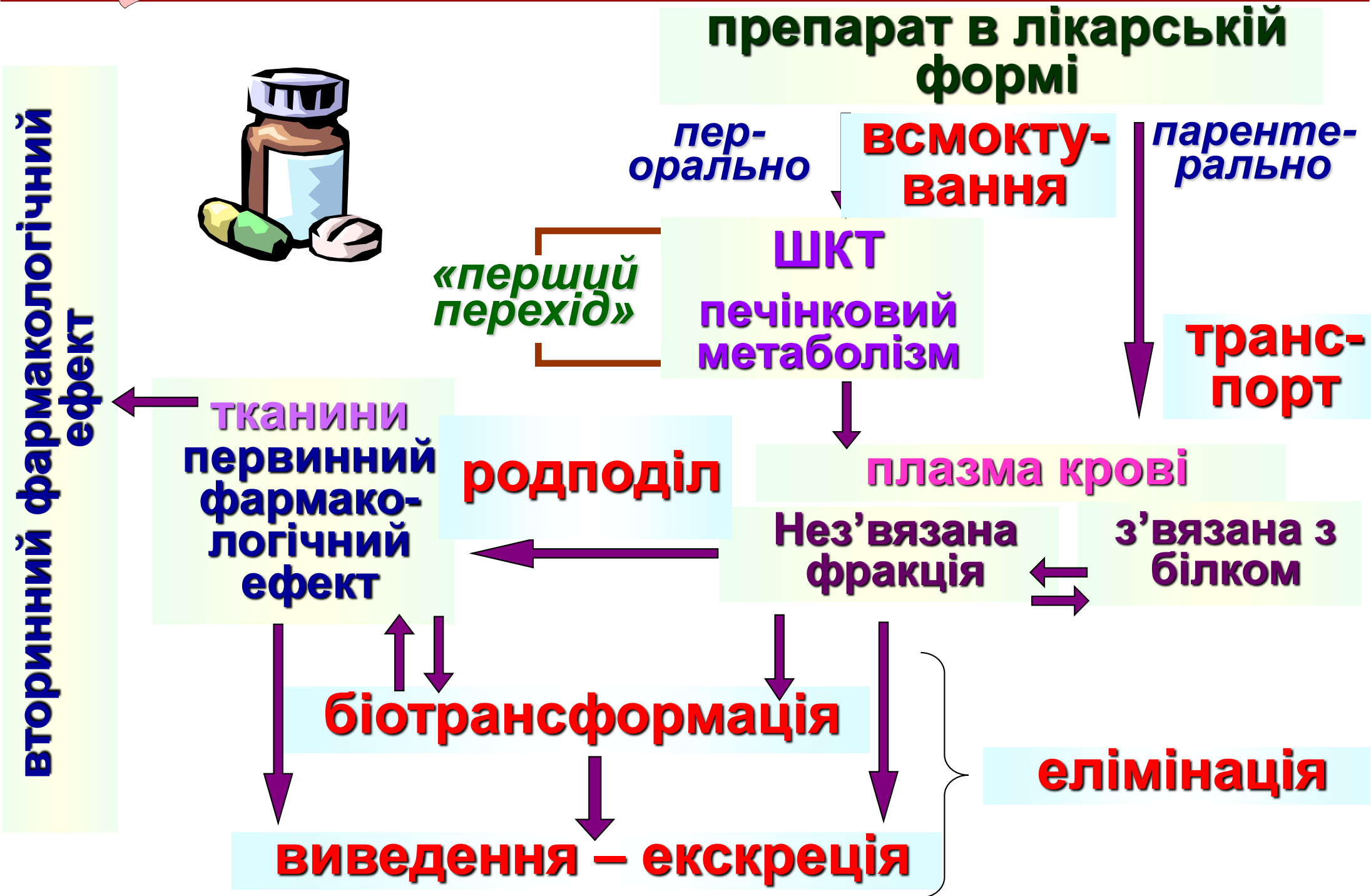
СУЧАСНІ СВІТОВІ СТАНДАРТИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКІВ

БІОЛОГІЧНО АКТИВНА РЕЧОВИНА





II. ФАРМАКОКІНЕТИКА



ШЛЯХИ ВВЕДЕННЯ ЛІКІВ



ентеральний

- пероральний (per os)
- сублінгвальний, буккальний
- ректальний (per rectum)
- через зонд



парентеральний

- ін'єкційний (підкожний, в/кожний, в/мишечний, в/венний, в/артеріальний, в/костний та ін.)
- апплікаційний (накожний)
- інгаляційний
- внутріполостний

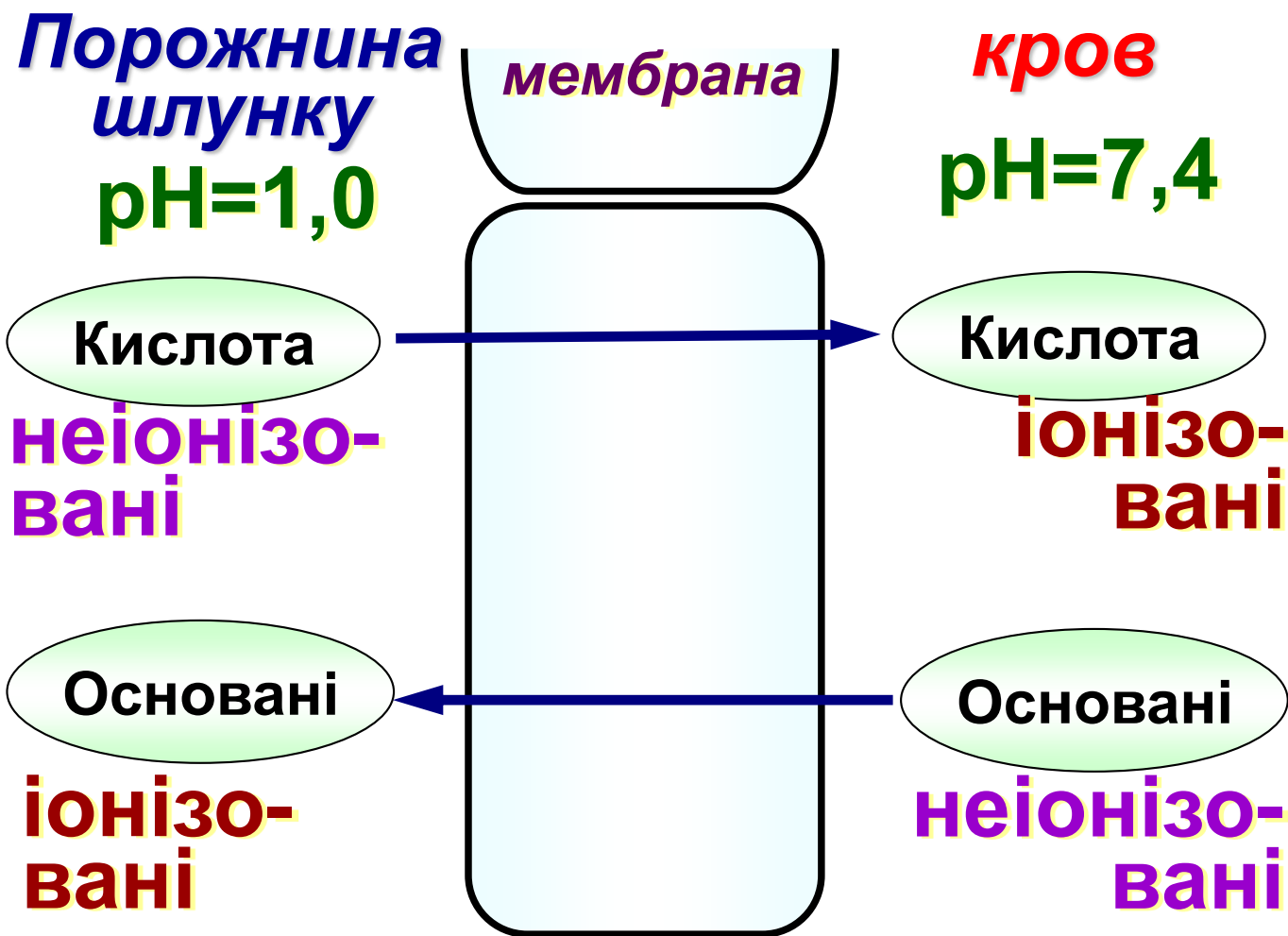
Біодоступність – кількість препарату, що досягає системного тока крові у відсотках від введеної дози (в/в – 100 %)

Біоеквівалентність – ступінь вираженості терапевтичного ефекту при досягненні еквівалентних концентрацій ЛЗ в крові

ВСМОКТУВАННЯ ЛІКІВ

бар'єри:

слизова шлунку, кишечника, шкіра, капілярна стінка, гематоенцефалічний, плацентарний та ін.



- фізико-хімічні властивості ЛЗ
 - ступінь іонізації
 - рН середовища
 - ліпідотропність та ін.
- площа всмоктуючої поверхні
- васкуляризація органів

ТРАНСПОРТ ЛІКІВ

зовнішній простір

мембрана

внутрішній простір

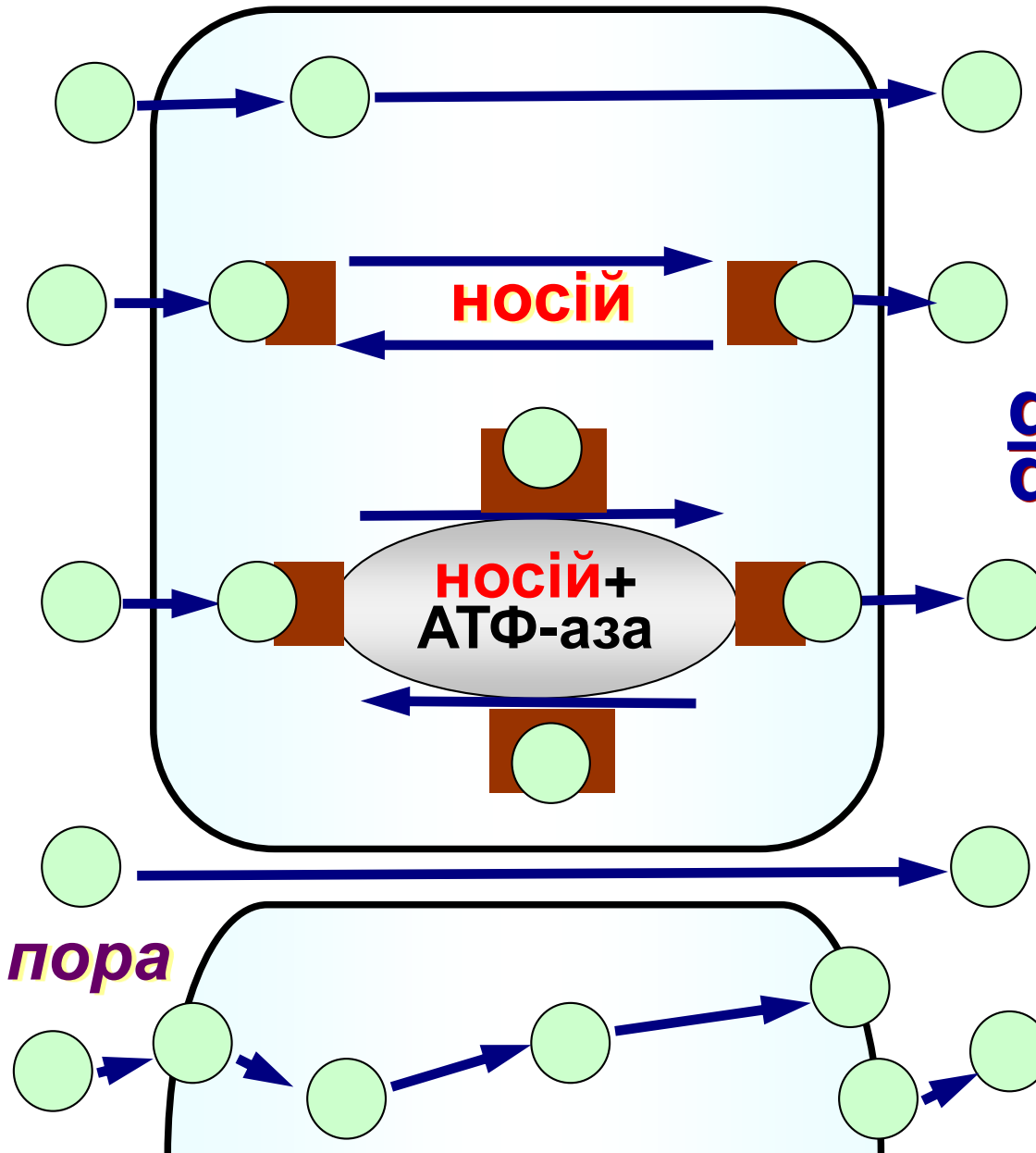
пасивна дифузія

полегшена дифузія

активний транспорт

фільтрація

піноцитоз



Закон дифузії Фіка:

$$\frac{dC}{dt} = -D \cdot A \cdot \Delta C$$

$\frac{dC}{dt}$ - швидкість дифузії,
D - коэфф. Фіка,
A - площа мембрани,
 ΔC - градиент концентрації

РОЗПОДІЛ ЛІКІВ

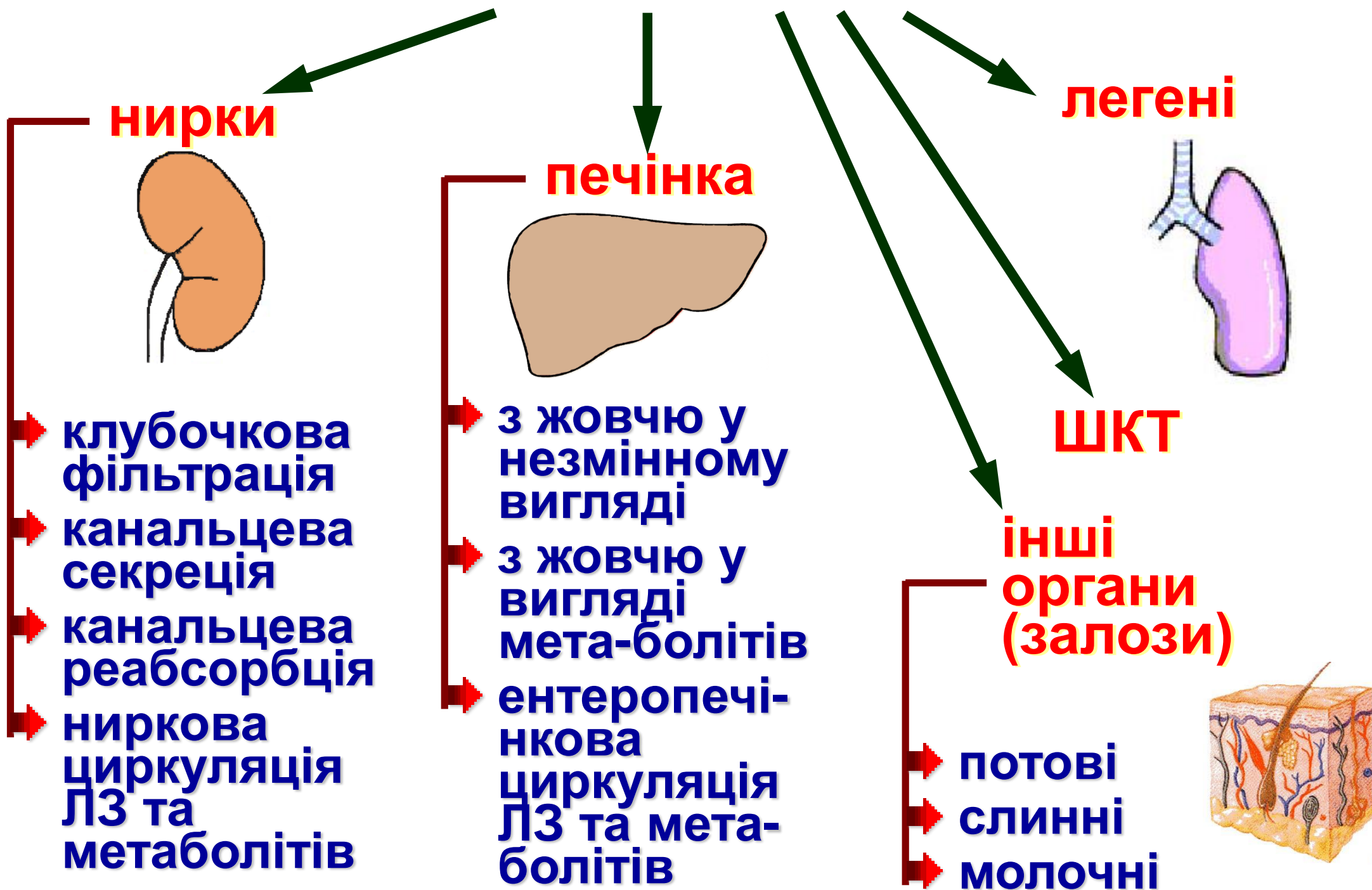
- **зв'язок з білками крові:**
 - **неспецифічними** (альбуміни, у меншій степені – α , β -глобуліни)
 - **специфічними** (цианокобаламін – транскобаламіном, іони заліза – трансферіном, міді – церулоплазміном та ін.)
- **регіонарний кровотік:** органи і тканини добре \longrightarrow погано васкуляризовані
- **фізико-хімічні властивості ліків** (полярність, коефіцієнт розподілу в системі ліпід/вода та ін.)
- **об'єм розподілу (V_d)** – гіпотетичний об'єм рідин організму, необхідний для рівномірного розподілу в концентрації, рівній концентрації в плазмі крові

$$V_d \text{ (в плазмі)} = 0,05 \text{ л/кг}$$

БІОТРАНСФОРМАЦІЯ



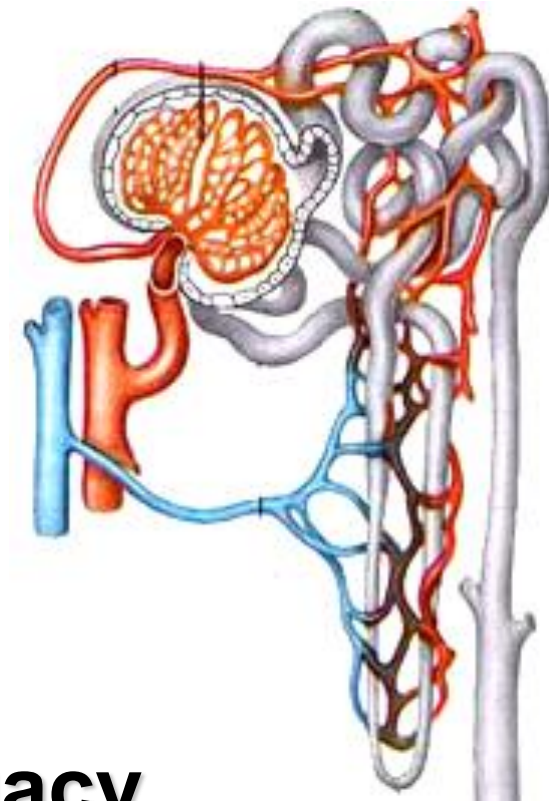
ХЛЯХИ ВВЕДЕННЯ ЛІКІВ



ВВЕДЕННЯ ЛІКІВ

ниркова екскреція залежить від:

- ступінь зв'язування ліків з білками плазми
- швидкість клубочкової фільтрації
- канальцевої секреції
- канальцевої реабсорбції
- рН сечі, іонізації та ін.



Загальний кліренс (Cl_t , мл/хв, л/год) – умовний об'єм плазми крові, що звільнюється від ЛЗ за одиницю часу

Нирковий кліренс (Cl_R) – умовний об'єм, що звільнюється від ЛЗ за одиницю часу за рахунок виділення его нирками

$$Cl_R = \frac{C_{\text{у сечі (мкг/мл)}} \cdot V_{\text{сечівиділення (мл/хв)}}}{C_{\text{у плазмі (мкг/мл)}}$$

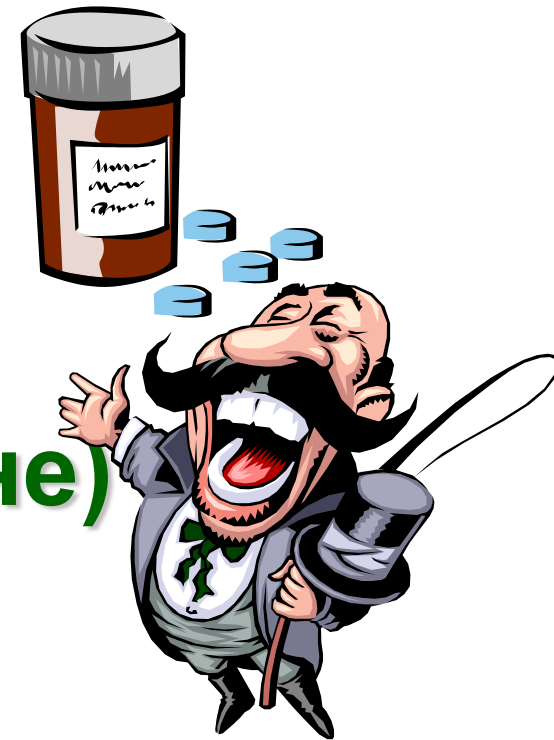
ОСНОВНІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ

- **Константа швидкості абсорбції** (K_{01} , год⁻¹, хв) - швидкість надходження препараті з місця введення у системний кровоток
- **Період полуабсорбції** ($T_{1/2a}$, год, хв) - час, необхідний для абсорбції з місця введення у системний кровоток 50 % введеної дози
- **Час досягнення максимальної концентрації** (T_{max} , год, хв) - час досягнення максимальної концентрації препарату в крові
- **Час напіввиведення** ($T_{1/2}$, год, хв) – період, за котрий виводиться 50 % введеної дози
- **Константа швидкості елімінації** (K_{el} чи $K_{эл}$, год⁻¹, хв⁻¹) – швидкість зникнення (**елімінації**) препарату з організму
- **Константа швидкості елімінації** (K_{ex} , год⁻¹, хв⁻¹) – швидкість виділення ЛЗ з екскретом (сечею, жовчю, слиною, потом, молоком та ін.)

III. ФАРМАКОДИНАМІКА

ВИДИ ДІЇ ЛІКІВ:

- ⇒ **місцеве і резорбтивне: пряме і непряме (рефлекторне)**
- ⇒ **специфічне і неспецифічне**
- ⇒ **вибіркове і не вибіркове**
- ⇒ **оборотне і необоротне**
- ⇒ **головне і побічне (супутне)**
- ⇒ **бажане і небажане (негативне)**



МЕХАНІЗМИ ДІЇ ЛІКІВ

взаємодія з біосубстратом:

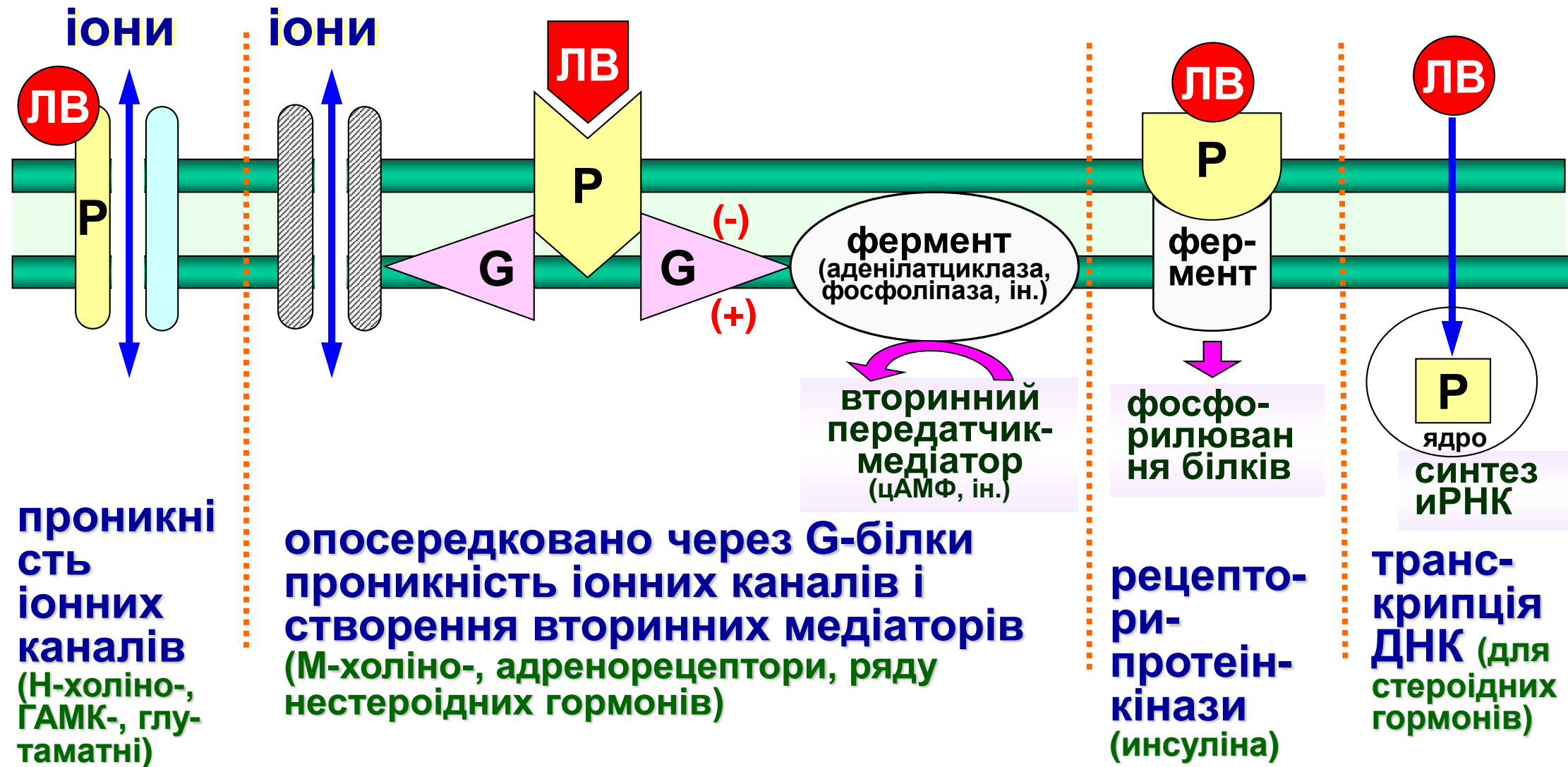
- **фізичне і фізико-хімічне** (рідко; лікі, що віділяються в незмінному виді)
- **хімічне** – строрення:
 - ✓ координаційних ковалентних зв'язків
 - ✓ стабільних комплексів (наприклад, хелатних, антидотів)
 - ✓ іонних (електростатичних) зв'язків
 - ✓ дипольна взаємодія
 - ✓ ван-дер-ваальсових
 - ✓ гідрофобні



МЕХАНІЗМИ ДІЇ ЛІКІВ

дія на:

⇒ рецептори (P), що регулюють:



МЕХАНІЗМИ ДІЇ ЛІКІВ

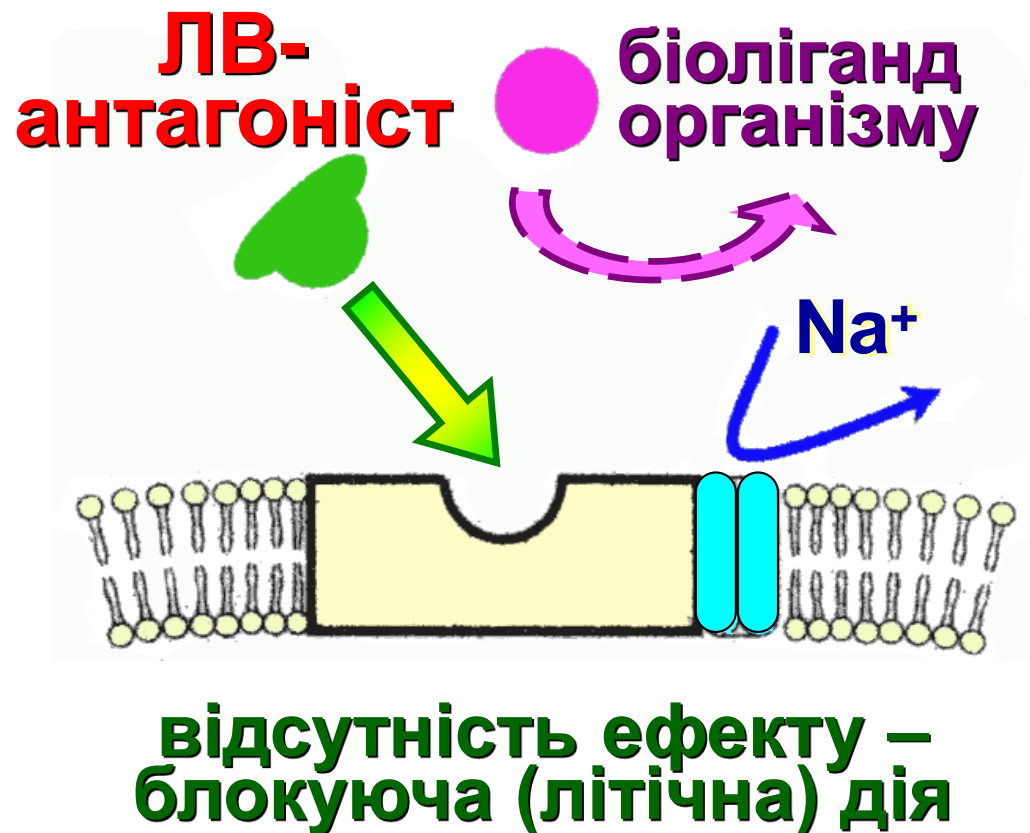
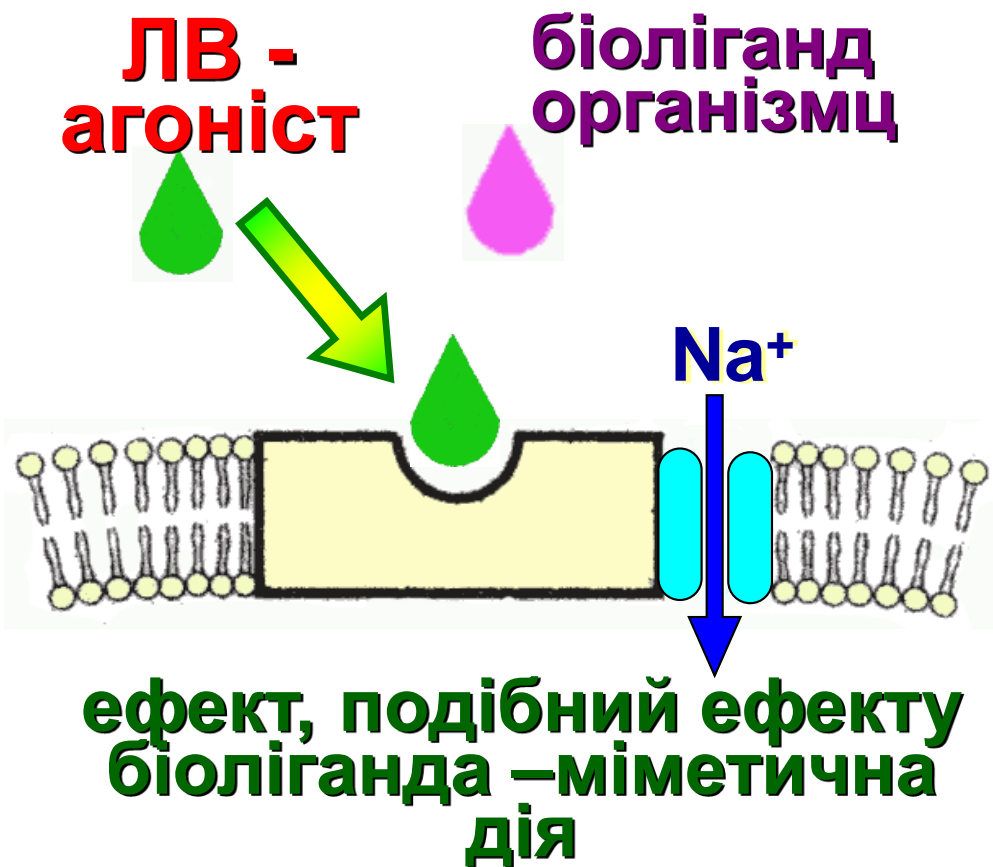
деякі типи і підтипи рецепторів:

- **холінорецептори:** мускаринові (M_1, M_2, M_3, M_4, M_5); нікотинові (N_M, N_N)
- **адренорецептори:** альфа- ($\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1C}, \alpha_{2A}, \alpha_{2B}, \alpha_{2C}$); бета- ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$)
- **дофамінові:** D_1, D_2, D_3, D_4, D_5
- **серотонінові:** 5-HT₁₋₇
- **ГАМК:** GABA_A, GABA_B, GABA_C
- **гістамінові:** H_1, H_2, H_3
- **брадикінінові:** B_1, B_2
- **ангіотензивні:** AT₁, AT₂
- **пурінергичні:** P₁ (аденозинові – A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3), P_{2X}, P_{2Y}, P_{2Z}, P_{2U}, P_{2T}
- **опіоїдні:** $\mu, \kappa, \delta, \epsilon, \sigma$
- **збуджуючі амінокислот (іонотропні):** NMDA, AMPA, кайнатні
- **лейкотрієнові:** LTB₄, LTD₄, LTC₄
- **простаноїдні:** DP, FP, IP, TP, EP₁, EP₂, EP₃
- **нейропептиду Y:** Y₁, Y₂
- **холецистокінінові:** CCK_A, CCK_B

МЕХАНІЗМИ ДІЇ ЛІКІВ

Володіючи аффінітетом (спорідненістю) до рецептору, ЛЗ проявляють:

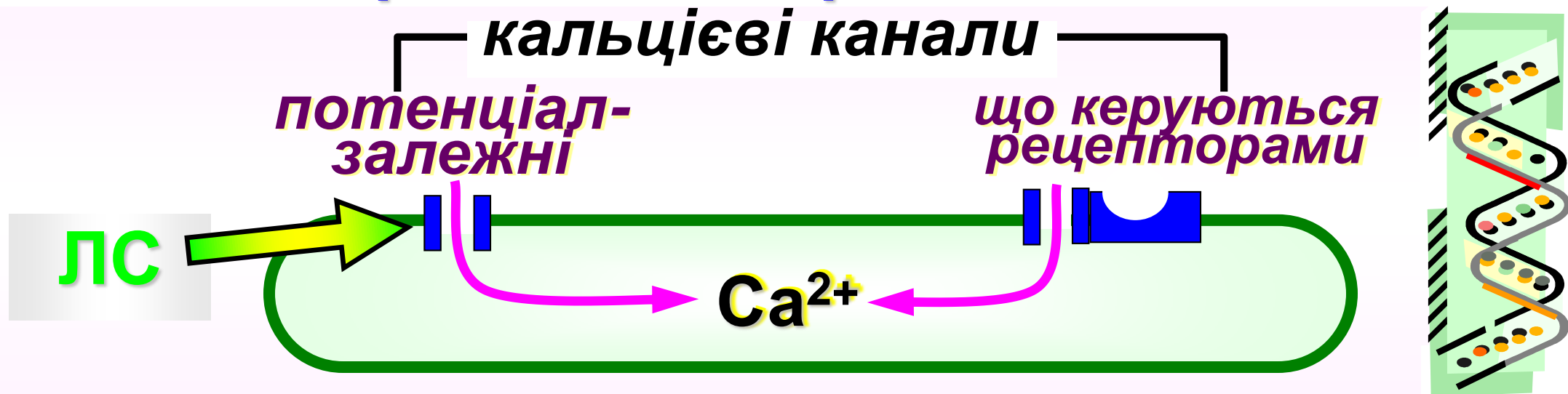
- ⇒ **агонізм** (повний, частковий)
- ⇒ **антагонізм** (конкурентний, неконкурентний)
- ⇒ **агонізм-антагонізм**



МЕХАНІЗМИ ДІЯ ЛІКІВ

дія на:

⇒ **іонні канали** (Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} и др.) – активатори и блокатори



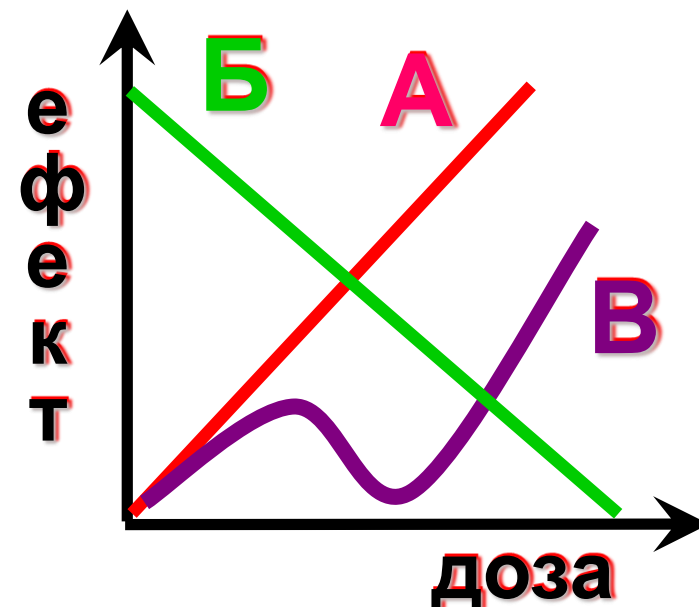
⇒ **ферменти** (МАО, АЦХ, цАМФ, ЦОГ та ін.) – інгібітори

⇒ **транспортні системи** (білки-переносники, що здійснюють, наприклад, нейрональний захват норадреналіну) – активатори та інгібітори

⇒ **гени**

ЗАЛЕЖНІСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЕФЕКТУ ВІД:

● **фізико-хімічних властивостей ліків, його якості (субстандартні та фальсифіцированні препарати), ДОЗИ (А – прямо пропорційно, Б – зворотно пропорційно, В – стохастично)**



● **стан хворого (вік, маса тіла, стать, вагатність, лактація, ступінь важкості основного чи супутнього захворювання, алергічний статус, етнічний і генетичний фактори)**

● **зовнішніх відносно хворого факторів (клімат, екологія, умови праці, добові і сезонні ритми, терапія, яку проводить лікар, поліпрагмазія та ін.)**

ПОВТОРНЕ ВВЕДЕННЯ ЛІКІВ

- ⇒ **кумуляція** (матеріальна і функціональна)
- ⇒ **сенсibiliзація** (ідіосінкразія)
- ⇒ **толерантність** (звикання, резистентність), **тахіфілаксія**
- ⇒ **ефект післядії**
- ⇒ **синдром «відміни»**
- ⇒ **синдром «віддачі»** (рикошета)
- ⇒ **лікарська залежність** (психічна, фізична), **синдром абстиненції** (позбавлення)



ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ

Поліпрагмазія – призначення великої кількості препаратів

■ **фармацевтичне** (при в/в введеннях чи використанні двох речовин в одному препараті)

■ **фармакологічне:**



фармакокінетичне:

- ✓ на етапі абсорбції
- ✓ за рахунок витиснення із зв'язку з білками
- ✓ на етапі розподілу у тканих
- ✓ під час метаболізму (індуктори, інгібітори мікросомального окислення)
- ✓ на етапі виведення



ВЗЄМОДІЯ ЛІКІВ

● **фармакодинамічне:**



+ **сінергізм:**

■ **сумація (аддиція):** $A_{1/2} + B_{1/2} = 1$

■ **потенцування (супрааддиція):** $A_{1/2} + B_{1/2} > 1$

+ **антагонізм (антидотизм):** $A_{1/2} + B_{1/2} < 1$

■ **фізичний**

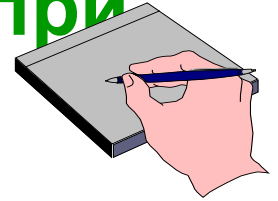
■ **хімічний**

■ **фізіологічний (функціональний):**
конкурентний, неконкурентний, незалежний

+ **сінерго-антагонізм**

IV. ФАРМАКОТОКСИКОДИНАМІКА

БЕЗПЕЧНІСТЬ ЛЗ – відсутність серйозних і непередбачених побічних реакцій/дії (ПР/ПД) при клінічних випробуваннях чи медичному застосуванні ЛЗ



ПОБІЧНА ДІЯ – будь-яка небажана реакція, обумовлена фармакологічними властивостями ЛЗ, що спостерігається виключно в терапевтичній дозах

ПОБІЧНА РЕАКЦІЯ – небажана для здоров'я, небезпечна реакція при умові, що не може бути виключений зв'язок між реакцією та застосуванням ЛЗ

ПОБІЧНЕ ЯВИЩЕ – будь-яке неблагоприятне клінічне проявлення при застосуванні ЛЗ, необов'язково зв'язане з його назначенням (симптом, захворювання, що співпадає за часом із застосуванням ЛЗ)

ВИДИ НЕБАЖАНОЇ ДІЇ

- **ТОКСИЧНЕ:** як правило, на клітинному, органному і системному рівні
- **алергічні реакції:** невідкладної та уповільненого типів
- **ідіосінкразія:** генетично обумовлена збочена реакція організму на ліки (наприклад, недостатність, відсутність ферментів, що беруть участь у метаболізмі ЛЗ)
- **мутагенне:** здатність впливати на генетичному рівні, викликати мутації у декількох поколіннях
- **бластомогенне:** здатність викликати новоутворення як доброякісні, так і злоякісні (канцерогенне)
- **тератогенне:** здатність викликати каліцтва у зародка (в 1 триместр вагітності)
- **ембріо- и фетотоксичне:** здатність токсично впливати на ембріон та плід відповідно, викликаючи порушення нормальної діяльності аж до смерті



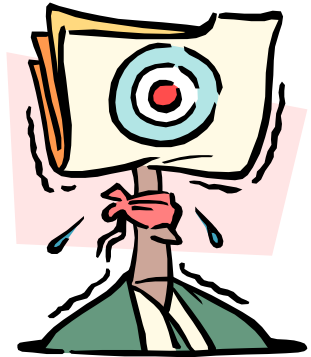
ПРЕПАРАТИ, ЩО ВІДОМІ СВОЇМИ НЕБАЖАНИМИ ДІЯМИ

Препарат	Дата	Побічна дія	Результат
Стрептоцид	1937	Ушкодження печінки	Змінено розчинник
Талідомід	1961	Фокомелії	Заборонено
Левоміцетин	1966	Дискразії крові	Обмеж.викор.
Кліохінол	1975	Міопатична невропатія	Заборонено
Беноксапрофен	1982	Ушкодження печінки	-»-
Зомепірак	1983	Анафікласія	-»-
Індопрофен	1984	Шлунково-кишкова кровотеча, перфорації	-»-
Осмозін	1984	-»-	-»-
Бутадіон	1984	Дискразії крові	Обмеж.викор.
Аспірин	1986	Синдром Рейно (діти)	-»-
Спіронолактон	1988	Карцинома у тварин	-»-
Метіпранолол	1990	Передній увеїт	Заборонено
Тероділін	1991	Серцеві аритмії	-»-

КЛАССИФІКАЦІЯ ПОБОЧНИХ РЕАКЦІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

1. ДОЗОЗАЛЕЖНІ (тип А) – органотоксичні

- зв'язані з фармакологічною активністю
- при передозуванні ЛЗ
- при взаємодії ЛЗ



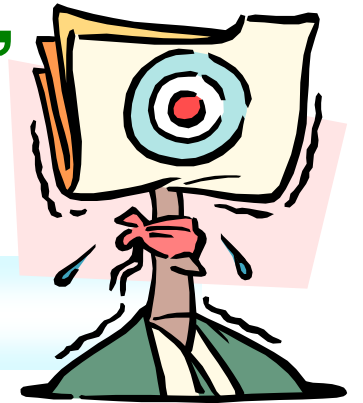
2. НЕСВ'ЯЗАННІ З ДОЗОЮ (тип В) – непередбачувані

- Імунологічні реакції (алергія, порушення Імунобіологіч. властивостей)
- псевдоалергічні реакції
- фармакогенетична мінливість (ідіосінкразія)

КЛАССИФІКАЦІЯ ПОБОЧНИХ РЕАКЦІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

3. ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ЗАСТОСУВАННІ

- адаптивні зміни
- при відміні ЛЗ (синдром «відміни», «віддачі», абстиненції)
- органотоксична дія



4. ВІДКЛАДЕНА ДІЯ

- бластомогенне (канцерогенне)
- зв'язані з репродуктивною функцією і плодом (зниження фертильності, мутагенність, тератогенність, ембріо- і фетотоксичність)
- препарати в грудному молоці

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ НАГЛЯД

– це державна система збору, наукової оцінки інформації про побочні реакції лікарських засобів при їх медичному застосуванні з ціллю прийняття відповідних регуляторних рішень

(відповідно частині 5А, статті 29а положенню Фармацевтичного Європейського законодавства ЕС)

