

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

***Кафедра фармакології та фармакогнозії***

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедри  (проф. Я. В. Рожковський)

« 27 » 08 2021р.

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ**

Навчальна дисципліна: "Фармакологія"

Лекція № 1. "Загальна фармакологія"

Курс:

3	Фармацевтичний факультет - "фармація"
3	Медичний факультет - "медицина"
2	Стоматологічний - "стоматологія"

Лекцію розробив:

к.мед.н., ст.викладач Тимчишин О.Л.

Лекцію обговорено на методичній

наradі кафедри «27» 08 2021р.

Протокол № 1.

Одеса – 2021 р.

# Лекція № 1: "Загальна фармакологія"

- 1 рік

## 1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

Фармакологія в дослівному перекладі означає вчення про ліки. Pharmakon (грецьке слово) – ліки, яд; logos (лат. слово) – вчення. У минулому фармакологія охоплювала всі відомості про ліки і яди: про знаходження, одержання, склад, спосіб приготування і дію їх на організм. В теперішній час фармакологія є комплексною наукою, яка вивчає дію ліків на здорові і хворі організми, наукою про цілеспрямований пошук нових лікарських засобів та їх раціональне використання. Вона з'ясовує вплив лікарських препаратів на різноманітні організації біологічних систем: молекули, клітини, тканини, органи, функціональні системи і органом в цілому.

Фармакологія, вивчаючи дію лікарських речовин, створює для хіміків і провізорів гіпотези і теорії цілеспрямованого пошуку нових лікарських засобів, лікарям дає міцний теоретичний фундамент раціонального застосування ліків, а біологам допомагає з'ясувати хімічну і біофізичну сутність життєвих явищ. Вона знаходиться на межі багатьох наук: хімії, біології, фармації, медицини, біофізики і є їх складовою частиною.

Фармакологія в практичному і організаційному відношеннях ділиться на декілька напрямків.

## 2. Цілі лекції (мета):

- *навчальні*

- *Знати:* загальні принципи фармакокінетики, фармакодинаміки та фармакотоксикодинаміки лікарських засобів.

*Уміти:*

- визначати залежність дії лікарських речовин від хімічної структури, фізико-хімічних властивостей лікарської форми, стану організму, індивідуальних, вроджених і набутих особливостей, статі, віку;
  - оцінювати безпеку застосування лікарських засобів і попереджати негативне їх вплив;
  - визначати оптимальний режим дозування, адекватний лікувальним завданням;
  - пояснювати дію лікарських препаратів, що призначаються фахівцями;
  - порівнювати основні види фармакотерапії;
  - визначати переваги і недоліки різних шляхів введення лікарських препаратів;
  - оцінювати фізіологічні та біофармацевтичні фактори, що впливають на швидкість і ступінь всмоктування лікарських речовин з шлунку і кишечника в кров;
  - характеризувати види транспорту лікарських речовин;
  - обґрунтовувати залежність фармакологічного ефекту від фармакокінетики

лікарських речовин;

- **виховні**

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення знань загальних принципів фармакології у практичній діяльності фармацевта.

### 3. План та організаційна структура лекції.

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання	Розподіл часу
<b>I.</b>	Підготовчий етап			
1.	Визначення навчальної мети			
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			5%
<b>II.</b>	<b>Основний етап</b>			
3.	Викладення лекційного матеріалу за планом:		Комбінована, методичні розробки, презентація, мультимедійний проектор	90%
	1. Фармакокінетика			
	2. Фармакодинаміка			
	3. Фармакотоксикодинаміка			
<b>III.</b>	<b>Заключний етап.</b>			
	Резюме. Висновки.			5%
	Відповідь на запитання.			
	Завдання для самопідготовки.			

### 4. Зміст лекційного матеріалу:

#### "Загальна фармакологія"

Фармакокінетика вивчає процеси всмоктування, розподілу в організмі, перетворення і виведення ліків. Фармакодинаміка вивчає локалізацію, дію, механізм, а також види дій лікарських речовин. Експериментальна фармакологія вивчає вплив біологічно активних і лікарських речовин на організм тварин в умовах експерименту. Її складовими є фізико-хімічна, біохімічна і фізіологічна фармакологія. Фізико-хімічна фармакологія вивчає фізико-хімічні

процеси (комплексоутворення, абсорбцію, каталіз), що лежать в основі взаємодії лікарських речовин і біомембран. Біохімічна фармакологія виявляє взаємодію лікарських речовин і рецепторів (молекулярні структури на клітинній оболонці). Фізіологічна фармакологія аналізує функціональні зміни з боку органів і систем, що виникають під впливом лікарських засобів.

## Фармакологія

**Фармакологія** - наука про взаємодію лікарських засобів з організмом людини. Фармакологія вивчає лікарські засоби, які застосовуються для лікування і профілактики різних захворювань. За висловленням І.П. Павлова, фармакологія "знайомить лікаря з його головою зброєю", тобто з препаратами, які будуть введені в організм хворого. Це одна з найбільш складних дисциплін, яку вивчають студенти в медичних вузах. Фармакологія поділяється на загальну та спеціальну. Загальна фармакологія - це загальні закономірності взаємодії ліків з організмом людини (хворого). Спеціальна фармакологія вивчає фармакологічні групи препаратів та конкретні препарати. Знання загальної фармакології дозволяють зрозуміти і полегшують засвоєння спеціальної фармакології. Як загальна, так і спеціальна фармакологія поділяються на дві частини: фармакокінетику та фармакодинаміку.

**Фармакокінетика** - це розділ фармакології, який вивчає, що відбувається з лікарськими засобами в організмі (всмоктування, розподілення, депонування, метаболізм і виведення з організму).

**Фармакодинаміка** - це розділ фармакології, який вивчає дію лікарських засобів на організм людини (біологічні ефекти, локалізацію та механізм дії засобів).

## Шляхи проникнення лікарських засобів через біологічні мембрани

Перш ніж досягти місця своєї дії, ліки проходять в організмі ряд тканинних бар'єрів. Існує 5 основних механізмів транспорту речовин через біологічні мембрани (бар'єри).

1. **Пасивна дифузія** через мембрани клітин. Це найбільш важливий механізм проникнення ліків, який визначається градієнтом концентрації речовин. Цим шляхом проникають ліпофільні речовини. Ліпофільність препарату залежить від величини заряду його молекул. Чим більший заряд, тим гірше речовина розчиняється в жирах, і навпаки. Ступінь іонізації препарату залежить від рН оточуючого середовища. Якщо препарат є слабкою кислотою, то в кислому середовищі він буде погано іонізований і його молекули будуть краще проникати через біологічні мембрани шляхом дифузії. Таким препарат призначають відразу після їжі, коли вміст шлунка має максимально низьку величину рН. Навпаки, препарат, який є слабкою основою, краще призначати всередину до їжі або через 1,5-2 години після їжі, коли кислотність мінімальна. Крім того, ліки, які є слабкими кислотами, краще запивати кислими розчинами, а ліки -

слабкі основи - лужними розчинами (наприклад, мінеральними водами, молоком).

Рівень рН плазми крові дорівнює 7,4, а от в різних середовищах організму він може мати інші величини. Так, рН сечі дорослих вранці дорівнює 4,8, а ввечері - 7,4. Через це слабкі кислоти (наприклад, аспірин, потрапивши в ранкову сечу, буде краще реабсорбуватися, що сприяє його затримці в організмі).

**2. Фільтрація** через пори мембрани є другорядним шляхом проникнення засобів через біологічні бар'єри. Діаметр пор невеликий (близько 4 Е), що унеможлиблює проникнення молекул більшого розміру. Шляхом фільтрації через мембрани проникають вода та невеликі за розміром незаряджені водорозчинні молекули (сечовина, цукри). Напрямок руху залежить від різниці концентрацій речовин з обох боків мембрани, а також від швидкості току рідини через мембрани.

Лікарські засоби з вираженою полярністю, які є досить сильними кислотами або основами, легко іонізуються і мають великий заряд, не проникають ні через пори, ні через ліпопротеїдний шар мембран (наприклад, гепарин, міорелаксанти). Такі препарати не всмоктуються у шлунково-кишковому тракті і не проникають через гематоенцефалічний бар'єр та плаценту. Через це такі препарати вводять за допомогою ін'єкцій.

**3. Полегшений транспорт** через мембрану можливий для деяких речовин (глюкоза, амінокислоти та ін.). Даний вид транспорту здійснюється за допомогою каналів зі спеціальними білками-переносниками (пермеазами). Пермеази строго вибірково з'єднуються з певними сполуками і транспортують їх всередину клітини. Даний процес може відбуватися проти концентраційного градієнта.

**4. Активний транспорт** характеризується вибірковістю до певних сполук. Від полегшеного транспорту він відрізняється тим, що в даному випадку білки-переносники використовують для своєї роботи енергію, яка утворюється при гідролізі АТФ. Активний транспорт може відбуватися проти концентраційного та електрохімічного градієнтів. Шляхом активного транспорту через мембрани проникають деякі амінокислоти, азотисті сполуки та їх похідні.

**5. Піноцитоз** - це поглинання позаклітинних речовин з утворенням везикул. При цьому речовина контактує з ділянкою мембрани, яка прогинається всередину. Прогнуті краї мембрани змикаються і утворюється везикула, в середині якої перебуває речовина. Дана везикула відокремлюється від зовнішньої поверхні мембрани і переноситься всередину клітини. За допомогою піноцитозу всередину клітини проникають білки, пептидні гормони.

## Шляхи введення лікарських засобів

Існують ентеральні та парентеральні шляхи введення лікарських засобів у організм. До **ентеральних** належать шляхи введення через шлунково-кишковий тракт: пероральний, сублінгвальний, ректальний, введення за допомогою зонда у

дванадцятипалу

кишку.

Пероральний шлях найбільш природний, простий і зручний. Але даний шлях введення ліків зовсім не кращий у випадках, коли необхідно надати невідкладну допомогу хворому. У шлунково-кишковому тракті засіб може змінюватися під впливом кислого середовища шлунка, пепсину та кишкових ферментів. При цьому активність препарату може зменшуватися або втрачатися зовсім. На величину та швидкість всмоктування ліків із шлунково-кишкового тракту впливають наявність і характер їжі, оскільки її компоненти можуть уповільнювати всмоктування шляхом утворення з препаратом неактивних комплексів. Щоправда, іноді можливе посилення швидкості та повноти всмоктування лікарського засобу під впливом компонентів їжі.

Частіше за все, препарати доцільно приймати за 30-40 хвилин до їди або через 1-2 години після неї. При пероральному прийманні дія препарату починає розвиватися, як правило, через 15-40 хвилин. Лікарські засоби, які покриті оболонкою або знаходяться у капсулах, всмоктуються у тонкому кишечнику. Жиророзчинні сполуки всмоктуються у кишечнику після емульгування жовчними кислотами. Після всмоктування засіб потрапляє через систему ворітної вени у печінку, де частково зазнає біотрансформації. Лише після цього препарат надходить у загальний кровотік і починає діяти. Саме біотрансформація під час першого пасажу через печінку в основному зумовлює те, що при прийманні всередину дози препаратів, як правило, в 2-3 рази вище, ніж при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні. У зв'язку з тим, що дія препарату розвивається лише після його надходження у загальний кровотік, був запропонований термін "біодоступність". Біодоступність відображає виражене у відсотках відношення кількості незміненої речовини, яка перебуває у крові, до введеної в організм дози препарату.

В наслідок високого кровопостачання слизової оболонки ротової порожнини всмоктування препаратів при сублінгвальному (під язик) прийманні відбувається швидко. Препарати, прийняті сублінгвально, не зазнають руйнівного впливу соляної кислоти і ферментів шлунково-кишкового тракту. Їх всмоктування здійснюється через систему верхньої порожнистої вени, що забезпечує надходження препарату в загальний кровотік, минаючи печінку. Все це зумовлює більш швидкий і виражений ефект препарату, ніж при прийманні всередину.

Ректальний (через пряму кишку) шлях використовується у випадках, коли пероральне приймання засобу неможливе або коли потрібний вплив на слизову оболонку прямої кишки. Даний шлях введення забезпечує досить швидкий розвиток ефекту препарату. Приблизно 50% дози, введеної ректальним шляхом, надходить у нижню порожнисту вену, а потім у печінку. Інша половина дози надходить у загальний кровотік, минаючи печінку. Це причина того, що при ректальному введенні ефект препарату, як правило, на 25-33% вище, ніж при прийманні всередину. Об'єм лікувальної клізми складає приблизно 25-100 мл. У випадках, коли вводять препарат, що подразнює слизову оболонку прямої кишки, до розчину препарату додають слиз крохмалю (30-

50% загального об'єму). Для впливу на слизову оболонку прямої кишки (при геморої, тріщинах прямої кишки та ін) препарати вводять у вигляді ректальних супозиторіїв, що забезпечує більш тривалий місцевий ефект. **Парентеральні** шляхи введення препаратів використовуються як для досягнення резорбтивних ефектів (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно та ін.), так і для місцевої дії (введення всередину порожнин). Парентеральне введення препаратів має ряд переваг, серед яких точність дозування, швидкий розвиток ефекту, менша доза препарату порівняно з ентеральним введенням. Але поряд з цим введення ін'єкційних форм препаратів може супроводжуватися інфікуванням (необхідно дотримання стерильності), можливістю передозування, розвитком ускладнень на місці введення (тромбози, пошкодження ендотелію судин та ін.).

Внутрішньовенний шлях забезпечує швидкий ефект та швидко появу високих концентрацій препарату в серці та центральній нервовій системі (хоча в подальшому відбувається перерозподіл препарату в організмі). Як правило, внутрішньовенно засоби вводять повільно. Можливі однократне, крапельне введення та інфузія. Не можна вводити внутрішньовенно нерозчинні сполуки, олійні розчини (через можливість емболій), засоби з вираженою подразливою дією, препарати, які спричиняють зсідання крові або гемоліз. Внутрішньоартеріальний шлях введення забезпечує високу концентрацію препарату в ділянці, кровопостачання якої відбувається за допомогою даної артерії. Даний шлях використовують при лікуванні обморожень, ендартеріїтів, при рентгенологічному дослідженні та ін.

Внутрішньокістковий шлях введення за швидкістю розвитку ефекту наближається до внутрішньовенного. Даний шлях введення ліків застосовують у травматології для регіонарного знеболювання кінцівок, при введенні плазмозамінників (і навіть крові) при масивних опіках, в тому числі у дітей (введення в п'яткову кістку).

Внутрішньосерцевий шлях використовується практично лише в одному випадку - при зупиненні серця. Мета при цьому - відновити роботу синоатріального вузла. Ін'єкцію поєднують з масажем серця.

Субарахноїдальний шлях використовують для введення у спинномозковий канал (з проколюванням оболонок мозку) місцевих анестетиків, морфіну, деяких антибіотиків (при менінгітах). Ін'єкцію робить досвідчений анестезіолог або хірург.

Епідуральний шлях забезпечує введення препаратів у спинномозковий канал (але тверда оболонка мозку не проколюється). Даний шлях як різновид місцевої анестезії часто використовується для знеболювання органів і ділянок тіла, які розміщені нижче рівня ін'єкції. Внутрішньоочеревинний шлях застосовують рідко. Таким шляхом можуть вводити антибіотики під час операцій на органах черевної порожнини.

При внутрішньом'язовому введенні найчастіше роблять ін'єкцію в зовнішній верхній квадрант сідничного м'яза. При введенні олійних розчинів або

суспензій необхідно попередньо переконатися, що голка не потрапила в судину. Всмоктування ліків можна прискорити, використовуючи зігрівання, або уповільнити, використовуючи міхур з льодом. Підшкірний шлях широко застосовується для введення багатьох лікарських засобів, вакцин, інсуліну. Підшкірні ін'єкції болючі. Ліки, введені під шкіру, всмоктуються повільніше, ніж введені у м'яз. Найшвидше всмоктуються ліки, введені під шкіру живота, плеча або шиї. Якщо неможливо ввести лікарські засоби внутрішньовенно (при обширних опіках та ін.), підшкірне введення використовують для боротьби із зневодненням, порушеннями електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги, для парентерального харчування хворого. За добу цим шляхом можна ввести близько 1,5-2 л рідини. Розчини обов'язково повинні бути ізотонічними.

Ендолимфатичний шлях передбачає введення ліків в лімфатичну систему. Як правило, препарати вводять у лімфатичні судини тильної сторони стопи, катетеризація яких проводиться за допомогою мікрохірургічної техніки. Препарат вводять спеціальним дозатором зі швидкістю 0,3 мл/хв. Всі розчини повинні бути теплими. Даний спосіб введення застосовують при захворюваннях, які характеризуються активною участю в патологічному процесі лімфатичної системи (бактеріальні інфекції, перед операціями з метою профілактики гнійних ускладнень).

Інгаляційний шлях використовують для впливу на мускулатуру бронхів при астмі, для лікування гнійних інфекцій бронхів і легенів, при запаленні трахеї, глотки, для проведення кисневої терапії та інгаляційного наркозу. З потоком повітря за допомогою спеціальної апаратури (інгалятори, спреї-балончики та ін.) лікарські засоби надходять у дихальні шляхи у вигляді газів, парів або аерозолів. Тісний контакт повітря, що вдихається, з кров'ю забезпечує швидко абсорбцію ліків. Сила ефекту змінюється при зміні концентрації речовини у повітрі, яке вдихає пацієнт.

Нашкірний спосіб введення, як правило, використовують для забезпечення резорбтивної дії речовин з вираженими ліпофільними властивостями. Швидкість всмоктування препаратів пропорційна їх розчинності у жирах. Пошкодження шкіри (мацерація, тріщини та ін.) збільшують швидкість всмоктування. Проникаюча здатність значно залежить від характеру мацевої основи, на якій виготовлений препарат. Препарати добре всмоктуються, якщо виготовлені на ланоліні, свинячому жирі, спермацеті, диметилсульфоксиді. Останній одночасно проявляє протизапальну, протиалергічну і антимікробну дію. Активне втирання препаратів сприяє проникненню їх в глибокі шари шкіри і всмоктуванню. Трансдермальні форми препаратів набувають все більшого поширення, оскільки дають змогу тривалий час підтримувати постійну концентрацію засобів у плазмі крові.

Інтраназальний і кон'юнктивальний шляхи введення. Слизова оболонка носа має значне кровопостачання і забезпечує високий ступінь всмоктування ліків. Інтраназально ліки вводять у вигляді крапель, мазей, емульсій. Як пра-



вило, інтраназальний спосіб введення використовується при лікуванні нежитю. Введення ліків у кон'юнктивальний мішок у вигляді розчинів, мазей, очних плівок використовують лише для місцевої терапії при глаукомі, початковій стадії катаракти, кон'юнктивітах, трахомі та ін.

## **Розподілення ліків у організмі**

Після всмоктування у кров лікарські засоби нерівномірно розподіляються в органах та тканинах організму. Суттєво впливають на розподіл речовин біологічні бар'єри. До них відносяться стінка капілярів, цитоплазматичний, гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри.

Більшість препаратів легко долає стінку капілярів. Одні засоби проникають через пори шляхом фільтрації, інші проникають через капілярну стінку шляхом дифузії. Деякі гідрофільні сполуки долають капілярну стінку за допомогою транспортних систем.

Гематоенцефалічний бар'єр є суттєвою перешкодою на шляху проникнення ліків у центральну нервову систему. Капіляри мозку не мають пор, в них відсутній піноцитоз. Крім того, зовнішня поверхня ендотелію судин вислана астроглією, що створює додатковий бар'єр на шляху препаратів до центральної нервової системи. Загалом гідрофільні сполуки погано проникають до мозку, а ліпофільні - добре. Під час запальних процесів мозкових оболонок проникність гематоенцефалічного бар'єра збільшується.

Плацента є суттєвим бар'єром для проникнення ліків з організму матері в організм плода. Через плаценту проходять ліпофільні і деякі гідрофільні (іонізовані) речовини.

Після всмоктування значна кількість лікарських засобів зв'язується з білками плазми, в основному - з альбумінами. Високий ступінь зв'язування характерний для сульфаніламідів тривалої дії, напівсинтетичних пеніцилінів і деяких інших антибіотиків та протизапальних засобів і т.д. Зв'язані з білками препарати не проникають у тканини, погано фільтруються у нирках, довше затримуються в організмі і фактично позбавлені фармакологічної дії. Між вільною фракцією препарату і фракцією, яка зв'язана з білками, підтримується динамічна рівновага: у міру проникнення вільного засобу у тканини його кількість у плазмі підтримується за рахунок вивільнення зі зв'язаної фракції.

При внутрішньовенному введенні розподілення ліків відбувається у два етапи: вміст препарату у крові швидко досягає пікових концентрацій, і він в першу чергу надходить у тканини, які мають інтенсивне кровопостачання (серце, мозок, легені, нирки). Ці органи, образно кажучи, "приймають на себе перший фармакологічний удар" препарату. Протягом наступних 10 хвилин після ін'єкції відбувається перерозподіл препарату по всій водній фазі організму, включаючи органи, які мають уповільнений кровотік (м'язи, підшкірна клітковина та ін.). При підшкірному і внутрішньом'язовому введенні перша фаза виражена слабо, тому що резорбція препарату з місця ін'єкції і розподіл його по організму відбуваються паралельно.

Подальший розподіл ліків залежить від їх ліпофільних чи гідрофільних властивостей і спорідненості до певних тканин. Ліпофільні препарати інтенсивно поглинаються жировою тканиною, створюючи в ній депо. Препарати вивільняються із депо у міру виведення із організму і зниження їх концентрації у крові. Деякі препарати проявляють вибірккову спорідненість до певних органів і тканин. Депонована частина препарату вивільняється із депо і виявляє свою дію в той час, коли концентрація препарату крові стала достатньо низькою.

## **Перетворення (біотрансформація) ліків у організмі**

Більшість лікарських засобів зазнає в організмі метаболічних змін. Даний процес має назву біотрансформації. Суть метаболічних перетворень полягає в тому, щоб чужорідний, небезпечний для організму засіб перетворився у висоководорозчинну сполуку, яка може бути легко виведена із сечею, жовчю або потом. Такі полярні метаболіти погано розчиняються у ліпідах і мають низьку здатність взаємодіяти з білками плазми крові і тканин. Метаболіти, як правило, погано проникають через біологічні мембрани і не зазнають реабсорбції у нирках і кишечнику.

Біотрансформація лікарських засобів відбувається переважно у мікросомальному апараті печінки. Деякі метаболічні перетворення певних ліків можуть відбуватися у кишечнику, легенях, шкірі та плазмі крові. Лише деякі препарати виводяться із організму в незміненому вигляді.

Розрізняють два основних види метаболізму лікарських засобів: метаболічна трансформація; кон`югація.

**Метаболічна трансформація** - це хімічне перетворення речовини шляхом окиснення, відновлення або гідролізу.

Окиснення є одним із найпоширеніших шляхів інактивації препаратів. Окиснення препаратів відбувається у печінці з участю мікросомальних ферментів оксидаз (основний представник цитохром Р-450). Суть окиснення полягає у відщепленні іонів водню від бокових ланцюгів молекул препаратів. В реакції беруть участь НАДФ та кисень. Відновлення є більш рідкісним шляхом метаболізму ліків. Реакції відновлення каталізують такі ферментні системи, як нітро - та азоредуктази і ін. Метаболізм шляхом відновлення характерний для стероїдних гормонів та їх аналогів.

Гідроліз - це шлях інактивації складних ефірів та амідів. У процесі гідролізу руйнується ефірний або амідний зв`язок. Реакція відбувається за участю води. Ферменти, які каталізують гідроліз (естерази), проявляють субстратну специфічність.

**Кон`югація** - це реакція приєднання до молекули лікарського засобу певного гідрофільного ендogenous метаболіту. Ці метаболіти попередньо активуються, утворюючи макроергічний зв`язок за рахунок АТФ. Типовими реакціями кон`югації є приєднання до молекул препаратів залишків оцтової або

глюкуронової кислот, глутатіону, сульфатів, гліцину, метильного залишку та ін. Кон'югація може бути єдиним шляхом перетворення лікарських речовин у організмі, або ж вона відбувається після попередньої метаболічної трансформації. У процесі метаболічної трансформації і кон'югації препарати, як правило, втрачають біологічну активність. Процеси знешкодження ліків суттєво уповільнюються у хворих з патологією печінки (цироз, гострі та хронічні гепатити та ін.). Це призводить до зростання тривалості дії препаратів, розвитку явищ передозування.

Деякі препарати можуть пригнічувати мікросомальні ферменти печінки (левоміцетин, бутадіон та ін.) або немікросомальні ферменти (антихолінестеразні засоби, інгібітори MAO та ін.). У таких випадках дія ліків, метаболізм яких відбувається за участю відповідних ферментів, подовжується. В той самий час існують сполуки (фенобарбітал та ін.), які підвищують (індукують) швидкість синтезу мікросомальних ферментів.

### **Шляхи виведення (екскреції) ліків із організму**

Лікарські засоби і їх метаболіти виводяться із організму різними шляхами: із сечею, калом, жовчю, секретом потових, сальних і бронхіальних залоз, молоком матері, повітрям, яке видихається.

Вирішальну роль у екскреції ліків відіграють нирки. На екскрецію ліків впливають фільтрація, канальцева реабсорбція та секреція. Фільтрації у клубочках нефрону зазнають вода, глюкоза, амінокислоти, білки з молекулярною масою до 60000 та деякі інші сполуки. Не фільтруються фракції препаратів, які зв'язані з білками плазми. Швидкість фільтрації залежить від інтенсивності кровообігу в нирках. У випадках, коли нирковий кровотік порушений (шок, гломерулонефрит та ін.), фільтрація суттєво зменшується.

Активна секреція лікарських засобів відбувається у проксимальних відділах нефрону. Секреція із крові через канальцевий епітелій у первинну сечу відбувається із затратою енергії за участю спеціальних транспортних систем. Секретуватися можуть як вільні, так і зв'язані з білками лікарські засоби. Реабсорбція ліків відбувається у дистальних відділах канальців. Оскільки пасивна реабсорбція відбувається через ліпідні мембрани канальцевого епітелію, то стає очевидним, що краще реабсорбуються недисоційовані ліпофільні молекули слабких кислот і лугів, а також нейтральні сполуки. Ступінь реабсорбції залежить від рН сечі. Так, при кислих рН сечі слабкі кислоти (барбітурати, бензодіазепіни, сульфаніламідні) мало дисоційовані і легко реабсорбуються у кров. Навпаки, у кислому середовищі молекули слабких основ (морфін, атропін, хінін та ін.) перебувають у високодисоційованому стані і погано реабсорбуються у кров, що сприяє їх виведенню із організму. Регуляція рН сечі може бути використана при передозуваннях і отруєннях. Так, штучно олузнюючи сечу за допомогою гідрокарбонату натрію, можна підвищити швидкість виведення ліків - слабких кислот. При отруєннях алкалоїдами, які за природою слабкі основи, сечу необхідно підкислити. Виведення ліків і різних метаболітів значно уповільнюється у пацієнтів з нирковою недостатністю. Таким

пацієнтам бажано призначати препарати, які максимально метаболізуються у печінці без утворення активних метаболітів.

З калом виводяться із організму препарати, які погано всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Такі препарати використовують переважно для впливу на мікрофлору кишечника або як проносні засоби.

Деякі препарати (тетрацикліни, пеніциліни та ін.) виділяються з жовчю у тонкий кишечник, звідки вони можуть виводитися з калом або повторно всмоктуватися, а потім знову виділятися у кишечник (так звана циркуляція по enteroпечінковому колу). Через легені виводяться із організму леткі сполуки. Даний процес відбувається за рахунок пасивної дифузії і залежить від частоти та глибини дихання. Деякі препарати виводяться із секретом залоз (потових, слинних, шлункових та ін.).

Деякі алкалоїди та основи можуть виділятися у порожнину шлунка, звідки потім всмоктуються повторно. При отруєнні такими засобами проводять багаторазове промивання шлунка, що дозволяє видалити із організму певну кількість препарату. Виведення із секретом молочних залоз (антикоагулянтів, транквілізаторів, цитостатиків та ін.) створює небезпеку несприятливого впливу лікарських засобів на організм дитини. Процес очищення організму від лікарської речовини шляхом її інактивації називається "елімінацією". Для оцінки елімінації використовують величину, яка має назву "період напівелімінації" ( $T_{1/2}$ ). Період елімінації - це час, за який концентрація препарату у крові зменшується вдвічі порівняно із фазою рівноважного розподілення. Необхідно пам'ятати, що зі збільшенням дози препарату виведення його із організму знижується і відповідно зростає період напівелімінації.

Крім того, для кількісної характеристики швидкості виведення речовини із організму використовують термін "кліренс" (очищення). Він відображає швидкість очищення плазми крові від речовини (наприклад, 10 мл/хв). Розрізняють загальний, нирковий і печінковий кліренси.

## **Фармакодинаміка лікарських препаратів**

### **Види дії лікарських засобів**

Ліки можуть діяти безпосередньо на місці їх застосування. Такий вид дії називають **місцевим**. Місцево діють мазі, примочки та ін. Однак слід мати на увазі, що виключно місцева дія трапляється рідко, оскільки певна кількість речовини завжди всмоктується через шкіру і слизові оболонки у кров.

Дія речовини, яка розвивається після її надходження у кров, називається **резорбтивною**.

У випадках як місцевої, так і резорбтивної дії препарат може впливати безпосередньо на субстрат (**пряма дія**) або опосередковано через інший орган або систему (**опосередкована або непряма дія**).

Одним із видів опосередкованої дії є **рефлекторна**. При рефлекторній дії препарату на рецептори відбувається зміна активності нервових центрів або різних органів. Так, при застосуванні гірчичників, які подразнюють рецептори нервових закінчень шкіри, відбувається розширення судин і покращується трофіка певних тканин.

**Рецепторами** називають ліпопротеїдні комплекси, які специфічно взаємодіють з хімічними посередниками передавання імпульсів. Існує велика кількість різних рецепторів: холінергічні, адренергічні, дофамінергічні, серотонінергічні рецептори та ін. Спорідненість засобу до рецептора, яка і зумовлює утворення комплексу "речовина-рецептор", називається **афінітетом**.

Засоби, взаємодія яких з рецепторами супроводжується розвитком змін, які відповідають певному біологічному ефекту, називають **агоністами**. Найчастіше це стимулювальні ефекти. Якщо при взаємодії агоніста з рецептором розвивається максимальний ефект, такий агоніст називають "повним". У випадку, коли розвивається лише частковий ефект, агоніст називають "частковим".

Засоби, взаємодія яких із рецепторами не супроводжується змінами, типовими для їх стимуляції, називають **антагоністами**.

У випадку, коли речовина діє на один підтип рецептора як агоніст, а на інший підтип цього самого рецептора як антагоніст, речовину називають **агоніст-антагоніст**. Як приклад можна згадати препарат налорфін, який є агоністом d - і k-опіоїдних рецепторів, але антагоністом m-опіоїдних рецепторів.

Дія лікарських препаратів може бути неспецифічною (загальною) і специфічною (вибірковою). У випадку загальної дії препарат впливає на функції багатьох органів і тканин. Так діють загальнозмцнюючі засоби. Препарати з вибірковою дією впливають на функціонування певного органа або тканини. Як приклад вибіркової дії можна згадати застосування аерозолу салбутамолу для лікування бронхіальної астми. Оскільки абсолютної вибіркості практично не існує, термін "вибіркова" дія часто замінюють терміном "переважна" дія.

Виділяють головну (основну) і другорядну дії препаратів. Основна дія препарату - це дія, яка забезпечує лікувальний ефект. Наприклад, кардіотонічна дія серцевих глікозидів на серце при хронічній та гострій серцевій недостатності. Одночасно при застосуванні препаратів цієї групи зростає кровотік у нирках. Це приклад другорядної дії препаратів. Залежно від міцності зв'язку між препаратом і рецептором розрізняють **зворотну** і **незворотну** дії. У випадку зворотної дії функція органа (тканини, ферменту та ін) відновлюється через певний проміжок часу. Так діють антихолінергічні засоби зворотної дії (прозерин та ін). Препарати незворотної дії виявляють стійкий ефект, і у випадку їх застосування функція субстрату не відновлюється протягом тривалого часу, а іноді - ніколи. Незворотну дію виявляють фосфорорганічні сполуки, які блокують ацетилхолінергічний синапс.

## Принципи дозування лікарських препаратів

Дія препаратів залежить від дози. **Доза** - це кількість препарату, яку приймає пацієнт. Кількість препарату на одне приймання називають **разовою дозою**. Кількість препарату, яку пацієнт приймає протягом доби, називають **добовою дозою**.

**Курсовою дозою** називають кількість препарату, яка необхідна на весь курс лікування.

Найменша кількість препарату, яка спричиняє розвиток мінімального терапевтичного ефекту у пацієнта, називається **мінімальною терапевтичною дозою**. Однак у медичній практиці рідко використовують мінімальні терапевтичні дози. Як правило, лікарі орієнтуються на середні терапевтичні дози. **Середня терапевтична доза** - це кількість препарату, яка спричиняє розвиток оптимального за силою лікувального ефекту у більшості хворих. У деяких випадках призначають вищу терапевтичну дозу. **Вища терапевтична доза** - це найбільша кількість препарату, після приймання якої у пацієнта ще не розвиваються токсичні ефекти. Після діапазону терапевтичних доз знаходиться діапазон токсичних доз, а потім - діапазон смертельних доз. У кожному з діапазонів виділяють відповідно мінімальні, середні та вищі дози.

Вищі терапевтичні дози (добові та разові) отруйних і сильнодіючих препаратів наведені у Державній фармакопеї України. Рекомендовані середні терапевтичні дози для дорослих і дітей - це орієнтир у роботі лікаря. Залежно від тяжкості стану, динаміки зміни симптомів і чутливості хворих до препаратів лікар коригує дози у процесі лікування. У випадках, коли необхідно створити високу концентрацію лікарської речовини в організмі, призначають першу дозу в кількості, яка перевищує наступні. Ця кількість має назву **ударної дози**. Наступні дози препарату, якими продовжують лікування, називають **підтримуючими**.

Крім лікувальних, у медичній практиці широко користуються **профілактичними дозами**, які використовують у випадках призначення ліків для попередження певних захворювань.

З поняттям дози пов'язано поняття "**широта терапевтичної дії**" препарату. Це діапазон між мінімальною терапевтичною і максимальною терапевтичною дозами включно. Чим більша широта терапевтичної дії препарату, тим він безпечніший у використанні, що забезпечує лікарю більшу можливість для підбору оптимальної дози певному пацієнту. Лікар завжди повинен пам'ятати чудове правило, що було сформульоване ще в 1997 році Арндтом і Шульцем: "Малі дози збуджують функції живих елементів, середні - посилюють їх, великі - пригнічують, а надмірні - паралізують".

## Повторне застосування лікарських засобів

При повторному застосуванні ліків їх дія може як посилюватися, так і послаблюватися. Зростання ефекту зумовлене здатністю препаратів кумулювати (накопичуватися) в організмі. Розрізняють матеріальну та функціональну

кумуляцію. **Матеріальна кумуляція** - це накопичення в організмі лікарського препарату. Це може бути зумовлено затримкою інактивації і повільним виведенням препарату. Ймовірність кумуляції зростає, коли препарат повільно інактивується, міцно з'єднується із субстратами. Кумуляція може бути причиною інтоксикації організму. Висока здатність до кумуляції характерна для серцевих глікозидів, антикоагулянтів непрямой дії, снодійних засобів.

При **функціональній кумуляції** відбувається накопичення ефекту препарату, а не самого препарату. Класичним прикладом функціональної кумуляції є явище алкоголізму, коли психічні зміни, які супроводжують регулярне вживання етилового алкоголю, зростають аж до розвитку гострого алкогольного психозу ("біла гарячка"). Сам спирт етиловий не накопичується в організмі у результаті повторних вживань, оскільки швидко окиснюється і виводиться із організму. Для попередження будь-якого виду кумуляції необхідно ретельно контролювати динаміку функціональних змін в організмі і коригувати дози та режим приймання препарату

При повторних прийманнях ліків також може розвинутися феномен звикання. **Звикання (толерантність)** - це поступове зменшення ефективності препарату при повторних прийманнях. Причинами звикання можуть бути зниження всмоктування препарату, зниження реактивності клітинних рецепторів, активація додаткових шляхів обміну замість блокованих препаратом, прискорення інактивації препарату (у випадках індукції мікросомальних ферментів печінки), зростання швидкості виведення препарату із організму, посилення гомеостатичних механізмів регуляції та ін. У випадку звикання необхідно підвищувати дозу препарату для досягнення початкового ефекту або замінити один препарат на інший. Але при цьому можливе перехресне звикання, при якому толерантність розвивається не до одного препарату, а до ряду препаратів з подібними хімічною будовою та механізмом дії.

Існує особливий вид звикання - **тахіфілаксія**. Це дуже швидке звикання (іноді після першого введення), яке розвивається через 20-30 хвилин після введення препарату.

У разі раптової відміни препарату після тривалого його вживання може розвинутися **феномен відміни**. Відомі два різновиди феномену відміни. Перший різновид характерний для тривалого вживання гормональних засобів. Суть його полягає у пригніченні функцій відповідних ендокринних залоз організму. Особливо часто цей різновид спостерігається при вживанні глюкокортикоїдів (преднізолону, дексаметазону та ін.). При терапії цими препаратами відбувається (за принципом негативного зворотного зв'язку) зниження продукції власних глюкокортикоїдів і атрофія надниркових залоз. Після припинення вживання гормональних препаратів відновлення функції надниркових залоз відбувається дуже повільно - протягом декількох місяців, року і більше. Тому раптова відміна глюкокортикоїдних засобів супроводжується розвитком гострої надниркової недостатності з шокоподібними симптомами. Усунення цих проявів вимагає введення гормональних препаратів. Для попередження розвитку

феномену відміни глюкокортикоїди треба відмінити, поступово знижуючи їх дозу і частоту приймань.

У другому варіанті феномену відміни раптове припинення приймання препарату супроводжується розвитком **синдрому "віддачі"** (синдром "рикошету"). Суть цього явища полягає у тому, що при відміні препарату відбувається "розгальмовування" регуляторного процесу, який був пригнічений препаратом. Відбувається гіперкомпенсація процесу з різким загостренням основного захворювання. Попередити це явище можна, поступово зменшуючи дозу препарату і частоту його вживання.

До деяких лікарських засобів при повторних вживаннях розвивається **лікарська залежність**. Розрізняють психічну і фізичну лікарську залежність. Психічну залежність спричиняють засоби із психоседативними властивостями, які створюють у людини відчуття психічного комфорту, заспокоєння, розслаблення, вдаване усунення життєвих конфліктів, швидке і легке засинання. Відмова від таких препаратів супроводжується дискомфортом, невпевненістю, психічною напругою, відчуттям страху та іншими симптомами. Бажання позбавитися цих почуттів змушує людину знову приймати цей препарат або шукати його замітник, причому з часом дозу доводиться збільшувати, оскільки розвивається толерантність.

Психічна залежність також розвивається до психотропних засобів збуджувальної дії (фенамін, сиднокарб, кофеїн та ін.). При прийманні цих засобів виникає відчуття припливу сил, активності, приємне збудження (ейфорія), завищена оцінка своїх можливостей, власної особистості. Бажання зберегти цей стан змушує людину приймати психостимулятори. Відміна цих засобів супроводжується пригніченням, зниженням настою і працездатності, депресією. Подібну залежність називають токсикоманією.

Фізична залежність є більш тяжким ступенем залежності. Вона розвивається при прийманні наркотичних анагетиків (морфіну, промедолу, героїну), снодійних та деяких інших засобів. Відміна препарату у таких випадках спричиняє тяжкий стан з психічними і фізичними порушеннями функціонування багатьох органів і систем (судоми, втрата свідомості, пригнічення дихання та ін) аж до загибелі пацієнта. Комплекс цих симптомів називають **абстиненцією** (синдром "позбавлення"). Всім добре відомі соціальні наслідки наркоманії: розвиток наркобізнесу, руйнування особистості, зростання злочинності, поширення СНІДу, гепатитів В, С, Д та ін.

### **Комбіноване застосування лікарських засобів**

У медичній практиці для лікування того чи іншого захворювання часто призначають одночасно кілька препаратів з метою вплинути на різні ланки патологічного процесу, що дозволяє досягти кращих результатів. Але часто така комбінована терапія може призвести до розвитку у хворого ускладнень. Згідно із статистикою, кількість ускладнень фармакотерапії зростає пропорційно до кількості одночасно застосованих препаратів. При взаємодії один з одним препарати можуть змінювати як фармакокінетику,



так і фармакодинаміку один одного. Взаємодію лікарських засобів класифікують так.

I Фармакологічна взаємодія:

- 1) фармакокінетична взаємодія;
- 2) фармакодинамічна взаємодія;
- 3) фізико-хімічна взаємодія в середовищах організму.

II Фармацевтична взаємодія.

**Фармакокінетична взаємодія** розвивається при застосуванні двох і більше препаратів. Препарати можуть впливати один на одного на етапах всмоктування, біотрансформації, транспорту, депонування і виведення із організму. Так, приймання адсорбуючих (активоване вугілля) або обволікаючих (алмагель) засобів погіршує всмоктування інших препаратів. Якщо приймаються 2 препарати, кожний із яких взаємодіє з білками плазми, то один із них буде витіснити зі зв'язку інший, вільна фракція якого при цьому буде збільшуватися.

Це може призвести до розвитку токсичних ефектів.

Лікарські засоби можуть взаємодіяти на етапі біотрансформації. Так, вживання препаратів, які підвищують активність мікосомальних ферментів печінки (фенобарбітал), може стати причиною зниження ефектів інших лікарських засобів у результаті посиленої їх біотрансформації.

При **фармакодинамічному типі** препарати взаємодіють на рівні рецепторів. Можлива односпрямована дія двох або більшої кількості препаратів - так званий **синергізм**. При цьому кінцевий ефект препаратів може дорівнювати сумі їх односпрямованих ефектів. Такий вид синергізму має назву "**сумація**" (адитивна дія, проводячи аналогію з арифметикою, -  $2+4=6$ ). Більш вигідним є інший варіант, коли кінцевий ефект кількох препаратів перевищує суму ефектів кожного з них. Такий вид синергізму називають "**потенціювання**" (супраадитивна дія:  $2+4 \rightarrow 10$ ). Можливо також, що кінцевий варіант буде меншим, ніж сума ефектів окремих препаратів, але більший, ніж ефект кожного окремо взятого. Це так звана **інфраадитивна дія** ( $2+4 \rightarrow 5$ ).

Синергізм у дії препаратів широко використовується в медицині для досягнення необхідного ефекту завдяки можливості знизити дозу кожного із компонентів. На жаль, синергізм виявляється не лише відносно лікувальних ефектів, але і відносно токсичних. Взаємодія препаратів може також супроводжуватися зменшенням їх ефективності. Таке явище називають **антагонізмом**. Антагонізм, як і синергізм, може бути прямим і непрямим. Якщо один препарат зменшує дію іншого і обидва вони діють на один і той самий субстрат, такий антагонізм називають прямим (наприклад, адреноміметики і адреноблокатори). Якщо ж один препарат пригнічує ефект іншого, але препарати діють на різний субстрат, то це непрямий антагонізм (наприклад, вплив адреноміметиків і холіноміметиків на серце). Крім того, трапляється явище **синергоантагонізму**, коли одні ефекти одночасно застосованих препаратів посилюються, а інші послаблюються.

Можливі хімічна і фізико-хімічна взаємодії препаратів у організмі людини. Так, гепарин, молекули якого мають негативний заряд, взаємодіє з протаміну сульфатом, молекули якого заряджені позитивно.

Явище антагонізму широко застосовується в медицині для зменшення побічних явищ, лікування отруєнь лікарськими препаратами та отрутами. У таких випадках говорять про **антидотну дію** препаратів.

Комбіноване застосування препаратів дуже поширене в сучасній медицині. Але по можливості слід надавати перевагу монотерапії (лікування одним препаратом), при якій ефекти препарату легше прогнозувати і контролювати.

**Фармацевтична взаємодія** можлива в процесі виготовлення і зберігання препаратів або при змішуванні їх в одному шприці. Так, при змішуванні в одному шприці папаверину і дібазолу препарати послаблюють активність один одного. Фармацевтична несумісність ліків зумовлена їх хімічними та фізичними властивостями.

## Основні види лікарської терапії

**Етіотропна терапія** є ідеальним видом фармакотерапії, оскільки передбачає вплив на причину хвороби. Прикладом може бути застосування антибактеріальних засобів для знищення збудників інфекційних захворювань. Однак препаратів, які впливають на причину захворювання, не так багато.

Основним напрямком сучасної фармакотерапії є використання засобів, які впливають на основні, по можливості початкові, механізми патогенезу захворювань. Така терапія називається **патогенетичною**. Як різновид патогенетичної терапії виділяють замісну терапію, при якій призначають препарати для компенсації дефіциту відповідних метаболітів, ферментів, гормонів, вітамінів у хворому організмі.

Застосування препаратів, які усувають певні окремі симптоми хвороби (наприклад, біль), називається **симптоматичною терапією**. Застосування таких препаратів не приводить до одужання, але часто корисне і важливе. Наприклад, застосування знеболювальних засобів при травмах.

Без сумніву, важливе значення відіграє **профілактична терапія**, яка має на меті попередження тих чи інших захворювань. Для цього застосовують антисептики, дезінфікуючі та інші засоби. Профілактичній медицині належить майбутнє.

## Умови, які впливають на дію лікарських засобів

**Значення віку.** Середні та вищі терапевтичні дози для дорослих призначаються для пацієнтів віком від 18 до 60 років. Розміри людини, її вага та інші особливості при цьому не враховуються. Для людей низького зросту, виснажених хворих і т.п. дози, як правило, зменшують. Дозування ліків іноді проводять на 1 кг маси тіла хворого або на одиницю поверхні тіла.

Вивченням особливостей дії лікарських засобів на організм дитини займається педіатрична фармакологія. Загальним правилом вважається, що чим

менша дитина, тим менш досконалі у нього механізми нервової і гуморальної регуляції, системи знешкодження ліків, імунітет і тим вище вразливість психіки і ендокринної системи. Це не може не відобразитися на стані здоров'я, на рості і розвиткові дитини. Із педіатричної фармакології виділили як самостійний напрям перинатальну фармакологію, яка вивчає дію ліків на плід від 24 тижнів до пологів і на новонародженого до 4 тижнів. Плід і новонароджені особливо чутливі до дії ліків. У них або відсутні, або недостатньо розвинуті ферментні системи, знижена екскретуюча функція нирок, підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру, недорозвинена центральна нервова система. Система мікосомальних ферментів печінки та інші ферментні системи формуються у новонароджених до кінця другого тижня, але повного розвитку досягають лише до закінчення статевого дозрівання. Наприклад, антибіотик левоміцетин дуже токсичний для новонароджених і може стати причиною смерті дитини. У печінці новонароджених відсутні необхідні для його інактивації ферменти.

У державній фармакопеї містяться вищі разові і добові дози отруйних і сильнотоксичних препаратів для дітей різного віку. Розрахунок доз препаратів, які відсутні у фармакопеї, проводять за правилом, згідно з яким на кожен рік віку дитини призначають  $1/20$  частину дози дорослого. Слід зауважити, що такі розрахунки дуже приблизні, оскільки за вагою, зростом і розвитком деякі діти можуть перебувати на 1-2 вікові сходинки нижче їхнього віку. Вивченням особливостей реагування хворих похилого та літнього віку займається **геріатрична фармакологія**. У таких хворих наявні не лише вікові зміни, але, як правило, кілька хронічних захворювань. У результаті погіршеного кровопостачання шлунково-кишкового тракту і нирок уповільнене всмоктування і виведення ліків. Значно знижені у таких пацієнтів також процеси біотрансформації препаратів у печінці, а в крові знижений вміст білків. З віком зменшується кількість води в організмі, часто підвищується об'єм жирової тканини. В похилому віці різко знижені адаптаційні резерви організму, порушується засвоєння вуглеводів, збільшується схильність до тромбоутворення, гіпоксії, ацидозу. Вікові зміни судинної стінки є причиною погіршення кровотоку в організмі, особливо зниження мозкового і коронарного кровопостачання. Через все це людям після 60 років дози більшості препаратів зменшують на  $1/3$ - $1/2$  від середньої терапевтичної дози для дорослого. Навіть з урахуванням цих поправок кількість поправок у людей похилого віку значно вища, ніж у пацієнтів середнього віку. Через це пацієнтам похилого віку по можливості краще призначати фітопрепарати і т.п.

**Стан хворого.** Різні захворювання суттєво впливають на чутливість до препаратів та їх ефективність. Так, при захворюваннях нирок і печінки лікарські засоби можуть затримуватися в активній формі в організмі людини і підвищується ризик побічних ефектів. Щоб їм запобігти, необхідно знати основні шляхи знешкодження і виведення препаратів, які призначаються. Так, при недостатності нирок перевагу надають препаратам, які знешкоджуються у печінці, а при захворюваннях печінки - препаратам, які виводяться через нирки

переважно в незміненому стані. Частота небажаних реакцій і інтоксикацій вища у ослаблених, виснажених і дегідратованих хворих. У деяких випадках чутливість до препаратів змінюється у результаті патології. Так, при надлишковій продукції гормонів щитовидної залози (гіпертиреоз) підвищується чутливість міокарда до катехоламінів і т.д. Змінюється чутливість організму до препаратів під час вагітності, в період менопаузи і т.п.

**Значення статі.** Залежність фармакологічних ефектів від статі досліджена недостатньо. В експериментах доведено, що жіночий організм більш чутливий, ніж чоловічий, до ряду препаратів (нікотин, алкоголь, стрихнін та ін.). Жінки сильніше реагують на психотропні і гормональні препарати, але слабше - на серцево-судинні засоби. Для усунення післяопераційного болю чоловікам необхідні вищі дози, ніж жінкам. Часто у жінок фармакотерапія переривається в період менструацій і кількох наступних днів.

**Значення генетичних факторів.** Вивченням впливу спадковості на реактивність організму до лікарських засобів і інших ксенобіотиків займається фармакогенетика. Відомо, що деякі токсичні ефекти препаратів зумовлені блокуванням або відсутністю певних генів, які відповідають за синтез тих чи інших ферментів, що біотрансформують ксенобіотики. Так, у результаті генетичного дефекту несправжньої холінестерази плазми тривалість міорелаксуючого ефекту дитиліну різко зростає (до 6-8 годин замість звичних 5-7 хвилин). У регіонах світу, де жителі протягом багатьох століть хворіли на малярію, досить поширений дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах, що є причиною гемолізу еритроцитів після приймання деяких препаратів (ацетилсаліцилової кислоти, амідопіріну, парацетамолу, сульфаніламідів, нітрофуранів, левоміцетину та ін.). Відомі приклади атипових генетично зумовлених реакцій на препарати, які мають назву ідіосинкразія. Такі атипові реакції розвиваються при першому прийманні навіть невеликих доз препаратів. Як правило, ідіосинкразія розвивається гостро і бурхливо. Виявити ферментопатії можна шляхом збирання сімейного анамнезу та опитування хворого про те, як він переносив ліки в минулому. При призначенні нових препаратів необхідно (особливо в дитячому віці) контролювати реакцію на перше приймання.

**Значення добових ритмів** для фізіологічного стану організму безсумнівне. У стані бадьорості активність нервової і ендокринної систем значно вище, ніж під час сну. Це відображається на чутливості організму до різних препаратів. Дослідженням залежності фармакологічних ефектів від добового ритму займається хронофармакологія, яка поділяється на хронофармакокінетику і хронофармакодинаміку.

Доведено, що в основному найбільш виражений ефект препаратів спостерігається в період максимальної активності людей, тобто вдень. Так, знеболювальний ефект морфіну максимально виражений на початку другої половини дня, а вранці і вночі активність препарату значно нижча. Ефективність нітрогліцерину при нападах стенокардії вища вранці, ніж у другій половині дня. Токсичність препаратів також змінюється залежно від часу доби. Всмоктування, біотрансформація та інші фармакокінетичні особливості препаратів

можуть змінюватися протягом дня. Встановлено, що протигрибковий препарат гризеофульвін краще всього всмоктується десь опівдні. А всмоктування літію карбонату, який застосовується при маніакальних станах, набагато вище вдень, ніж вночі. Слід пам'ятати, що в нічний час фармакодинамічні ефекти препаратів в різний час доби можуть змінюватися при різних патологічних станах. Крім добових, відомі також сезонні зміни фізіологічних функцій органів, що також впливає на дію препаратів.

### **Основна та побічна дія препаратів**

Дія лікарського препарату, що забезпечує розвиток необхідного фармакологічного ефекту (зниження артеріального тиску, усунення болю, зниження високої температури), називається **основною**. Однак, крім основних ефектів, всі препарати проявляють побічні дії, які можуть бути несприятливими для організму.

**Побічні ефекти** розвиваються в діапазоні терапевтичних доз препаратів. Так, снодійний препарат хлоралгідрат в терапевтичних дозах проявляє виражену подразнювальну дію на слизові оболонки. Побічна дія може бути первинною і вторинною. Первинна дія виникає як прямий наслідок впливу даного препарату на певний субстрат (наприклад, нудота і блювання при інгаляції ефіру в результаті подразнювальної дії останнього на слизову оболонку шлунка). Вторинна дія виникає опосередковано (наприклад, в результаті аспірації блювотних мас в органи дихання при ефірному наркозі можлива тяжка деструктивна пневмонія). Побічні ефекти можуть бути різного ступеня тяжкості і несприятливо впливати на функціонування органів і систем.

Одними із несприятливих побічних ефектів є **алергічні реакції**. Лікарські засоби можуть виступати в ролі алергенів (антигенів). За клінічними ознаками виділяють алергічні реакції негайного та уповільненого типів. Обидва типи пов'язані із сенсibiliзацією організму і змінами клітинного і гуморального імунітетів.

**Ідіосинкразія** також є одним із проявів побічних ефектів препаратів. Несприятливі ефекти, які проявляються в діапазоні токсичних доз, називаються **токсичними ефектами**. Основною причиною токсичних ефектів є передозування препаратів. Лікарські препарати можуть виявляти несприятливу дію на плід.

**Ембріотоксичний ефект** виникає в перші 12 тижнів після запліднення і, як правило, призводить до загибелі плода. Такий ефект характерний для нікотину, фторовмісних препаратів, гормональних засобів (естрогени, гестогени, дезоксикортикостерону ацетат, соматотропний гормон та ін), барбітурати, антиметаболіти та ін.

**Тератогенна дія** - це дія препарату на плід від кінця 4-го і до кінця 10-го тижня. Проявляється вона порушеннями диференціювання тканин, що супроводжується розвитком аномалій (каліцтв) у новонародженого. Наприклад,

приймання талідоміду (снодійний засіб) вагітними жінками призвело до народження десятків дітей у Європі із вродженими аномаліями (відсутність кінцівок, аномалії шлунково-кишкового тракту та ін.).

**Фетотоксичний ефект** - це результат небажаного впливу ліків у більш пізні терміни вагітності. При цьому якість реакції плода практично не відрізняється від реакції дорослої людини і може бути причиною тяжкої патології або загибелі плода чи новонародженого. Необхідно пам'ятати, що ліки можуть згубно впливати на плід ще на етапі прогенезу, діючи на розмноження і трофіку чоловічих і жіночих статевих клітин, викликаючи хромосомні аберації або мутації генів. Така здатність препаратів спричиняти стійкі пошкодження клітини і її генетичного апарату, що супроводжується змінами генотипу дитини, називається мутагенною. Через це при плануванні вагітності необхідно не менше ніж за півроку припинити приймання всіх лікарських засобів.

**Канцерогенність** - це здатність будь-якої речовини спричиняти розвиток злоякісних пухлин. Канцерогенність препаратів може спостерігатися у людей будь-якого віку. Крім зазначених ускладнень, можливі також так звані **нефізіологічні відхилення від норми** під дією препаратів (наприклад, підвищення рівня білірубіну, сечової кислоти, метаболічний ацидоз і т.д.). Цей фон створює умови для розвитку певних захворювань.

**Завдання для самоконтролю.** Виберіть правильні відповіді.

1. Частина дози, яка досягає системного кровотоку в незміненому вигляді, називається :

- A. Терапевтична доза
- B. Максимальна концентрація
- C. Оптимальна доза
- D. Біодоступність
- E. Кліренс

2. Які з перерахованих шляхів введення ліків не відносять до ентеральних?

- A. Вагінальний
- B. Ректальний
- C. Сублінгвальний
- D. Трансбукальний
- E. Трансдермальний

3. Який з вказаних параметрів є обов'язковою умовою швидкого проникнення лікарської речовини через гематоенцефалічний бар'єр?

- A. Тривалий період напіввиведення
- B. Висока гідрофільність
- C. Стійкий зв'язок з білками
- D. Іонізований стан
- E. Висока ліпофільність

4. Що відображує такий фармакокінетичний параметр, як загальний кліренс лікарського засобу (Cl)?

- A. Умовний об'єм плазми крові, який звільняється від препарату за одиницю часу
  - B. Проміжок часу, за який концентрація препарату в плазмі крові зменшується на 50 %
  - C. Час повного виведення препарату з організму
  - D. Швидкість зникнення препарату з організму шляхом біотрансформації і виведення
  - E. Час надходження препарату з місця введення в системний кровотік при позасудинному введенні
5. *Що відображує період напіввиведення ліків ( $T_{1/2}$ )?*
- A. Час, необхідний для всмоктування 1/2 дози препарату з місця введення в кров
  - B. Час, за який концентрація препарату в плазмі крові зменшується на 50 %
  - C. Час повного виведення препарату з організму
  - D. Співвідношення між швидкістю виведення препарату і його концентрацією в плазмі крові
  - E. Швидкість виведення препарату через нирки.
6. *Лікарські засоби при взаємодії з рецепторами утворюють зворотні міжмолекулярні зв'язки, до яких відносять:*
- A. Вандерваальсові
  - B. Ковалентні
  - C. Іонні
  - D. Водневі
  - E. Дипольні
7. *Десенситизація рецепторів призводить до розвитку:*
- A. Толерантності
  - B. Залежності
  - C. Синергізму
  - D. Синдрому відміни
  - E. Несумісності
8. *Для оперативного втручання використана комбінація засобів для наркозу. При цьому остаточний ефект був арифметичною сумою ефектів цих препаратів. Який це тип взаємодії лікарських засобів?*
- A. Потенціювання
  - B. Кумуляція
  - C. Антагонізм
  - D. Аддиція
  - E. Сенсibiliзація
9. *Як називається швидкий розвиток послаблення фармакологічного ефекту лікарського засобу при повторному введенні?*
- A. Кумуляція
  - B. Сенсibiliзація
  - C. Толерантність

Д. Ідіосинкразія

Е. Тахіфілаксія

10. Жінка перед пологами протягом місяця приймала транквілізатор, що проявилось надалі послабленням смоктального рефлексу в новонародженого. Яка дія реалізувалася при цьому?

А. Тератогенна

В. Алергічна

С. Канцерогенна

Д. Ембріотоксична

Е. Фетотоксична

### Список літератури:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

### Додаткова література

1. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
2. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.
5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1)



- / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
6. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.]; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
7. **Фармакологія** : посібник-довідник для підготовки до ЛПІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
8. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
9. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
10. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
11. **Фармакологія**= Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

## 15. Електронні інформаційні ресурси

1. <http://moz.gov.ua>
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini>
3. АТС-класифікація – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
4. Онлайн-платформа з протоколами на засадах доказової медицини – Режим доступу: <http://guidelines.moz.gov.ua/>
5. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: [https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn\\_20190605\\_1269\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf)
6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>
7. Державний Експертний Центр МОЗ України <http://https://www.dec.gov.ua/>
8. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" <http://sphu.org/>
9. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського <http://www.nbuv.gov.ua/>
11. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснован на інструкціях FDA, на англ.) URL: <http://www.drugs.com>

12. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: <http://www.medscape.org>