

ОДЕСКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ І КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ
ТА ФАРМАКОГНОЗІЇ**

ЗАГАЛЬНА

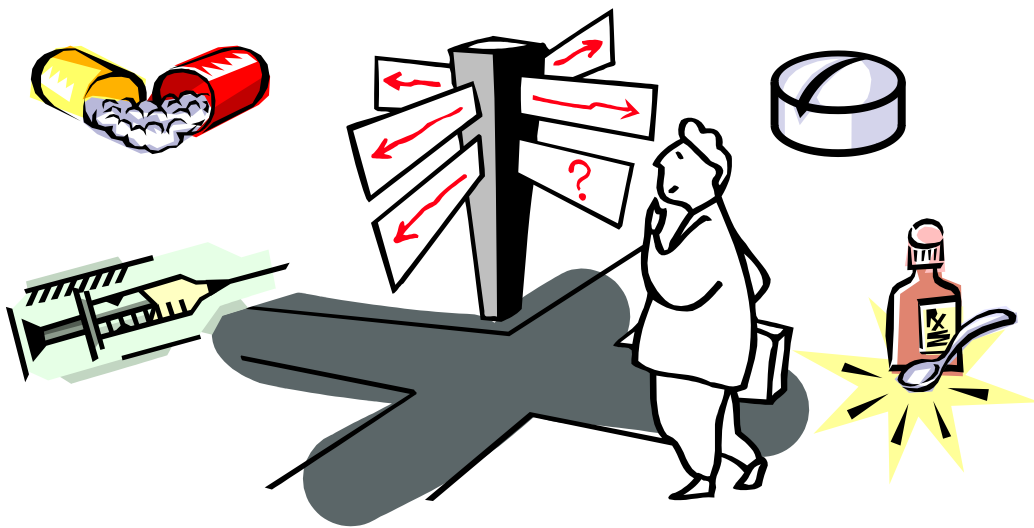
ФАРМАКОЛОГІЯ

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

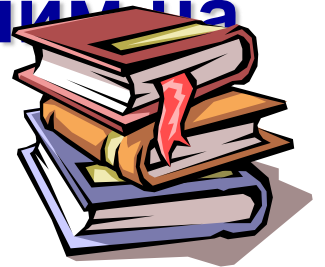


ФАРМАКОЛОГІЯ

- ⇒ **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
- офіційнальні





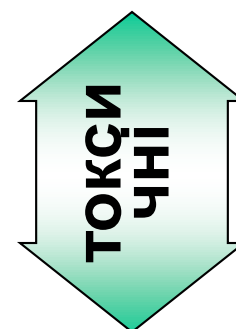
ДОЗА

(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. Inscriptio

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

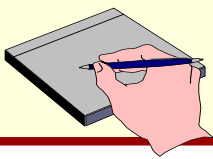
Підпис

Печатка

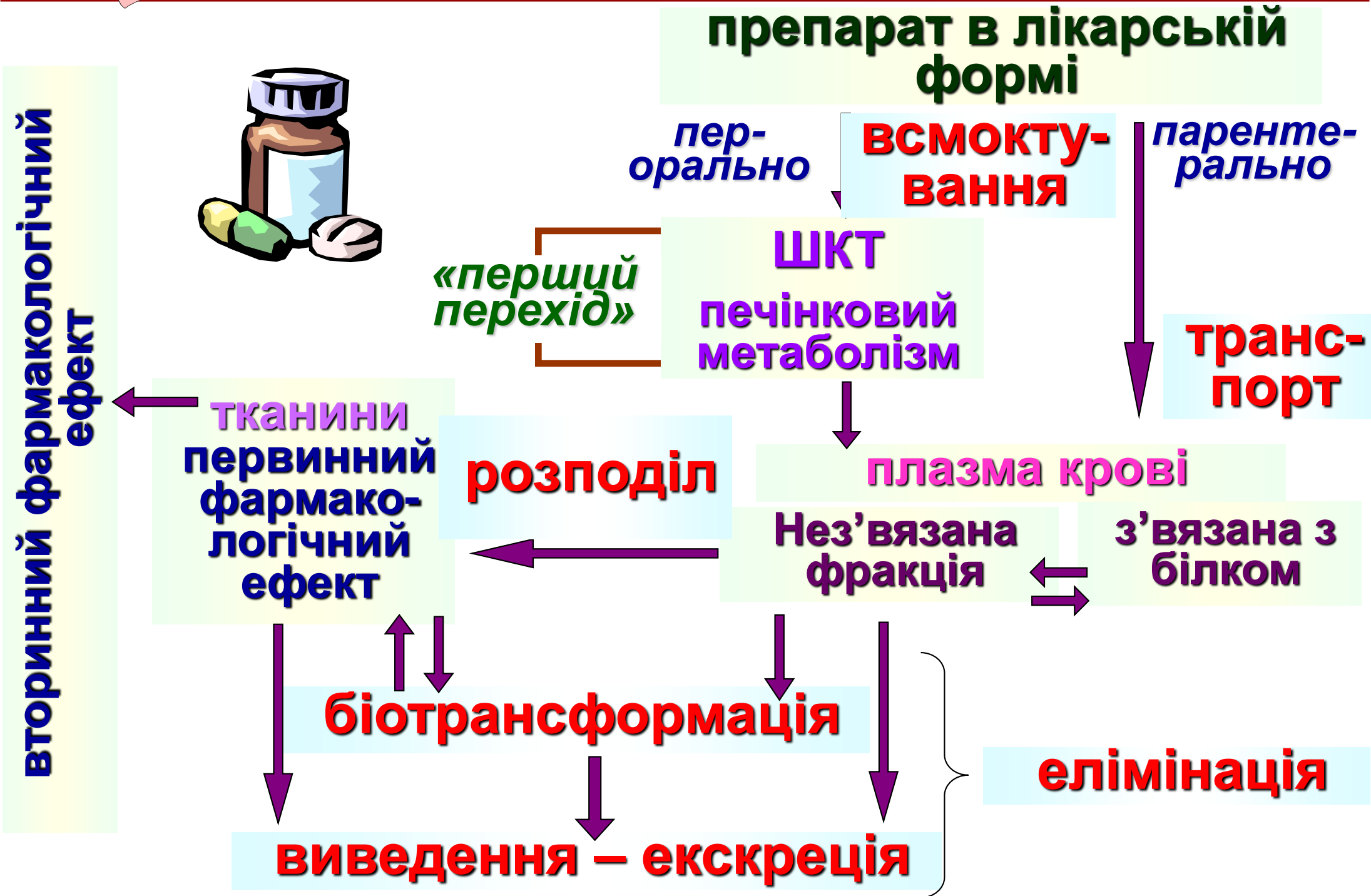
СУЧАСНІ СВІТОВІ СТАНДАРТИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКІВ

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

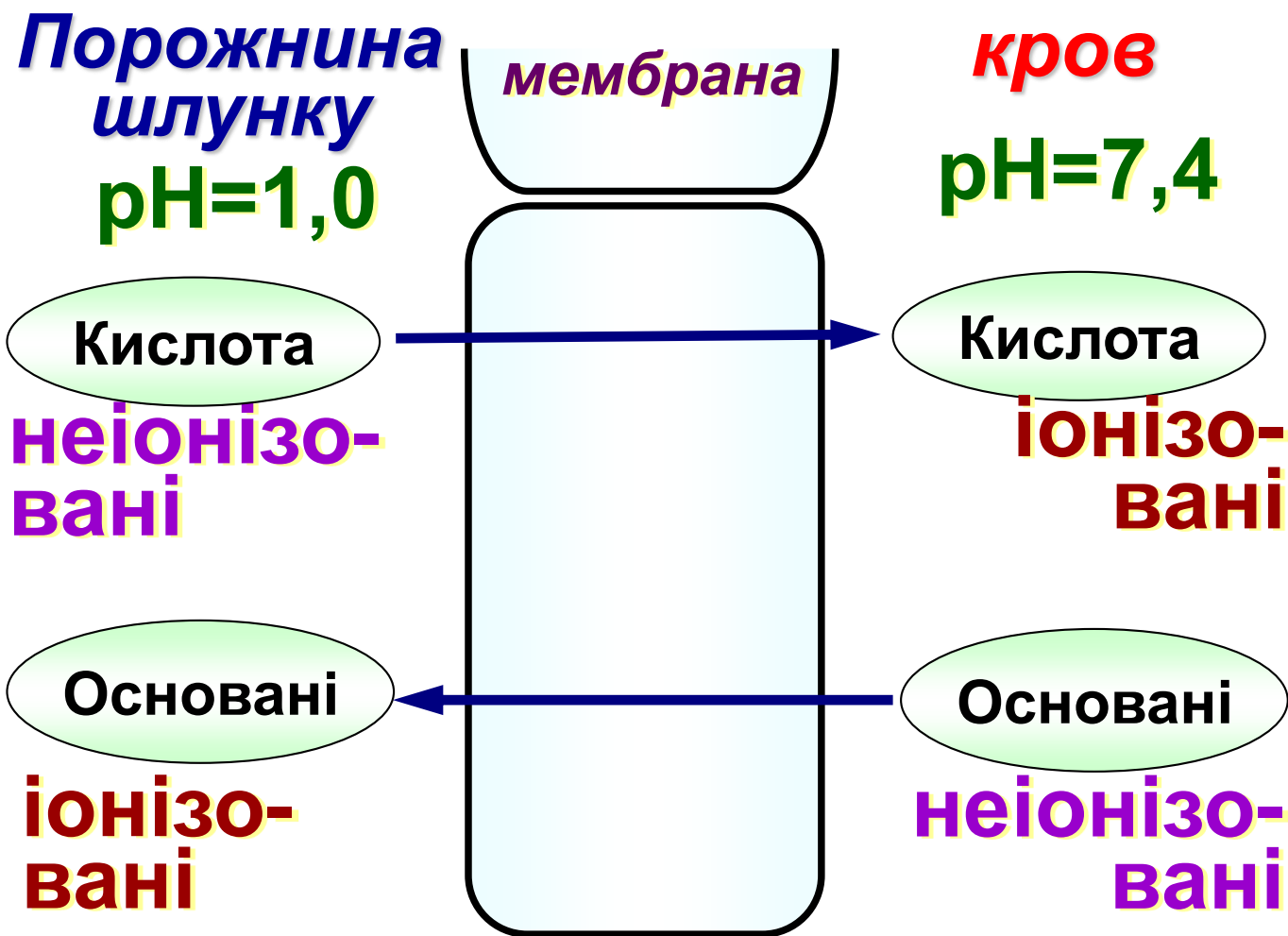
Біодоступність – кількість препарату, що досягає системного тока крові у відсотках від введеної дози (в/в – 100 %)

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**
 - **pH середовища**
 - **ліпідотропність та ін.**
- **площа всмоктуючої поверхні**
- **васкуляризація органів**

ТРАНСПОРТ ЛІКІВ

зовнішній простір

мембрана

внутрішній простір

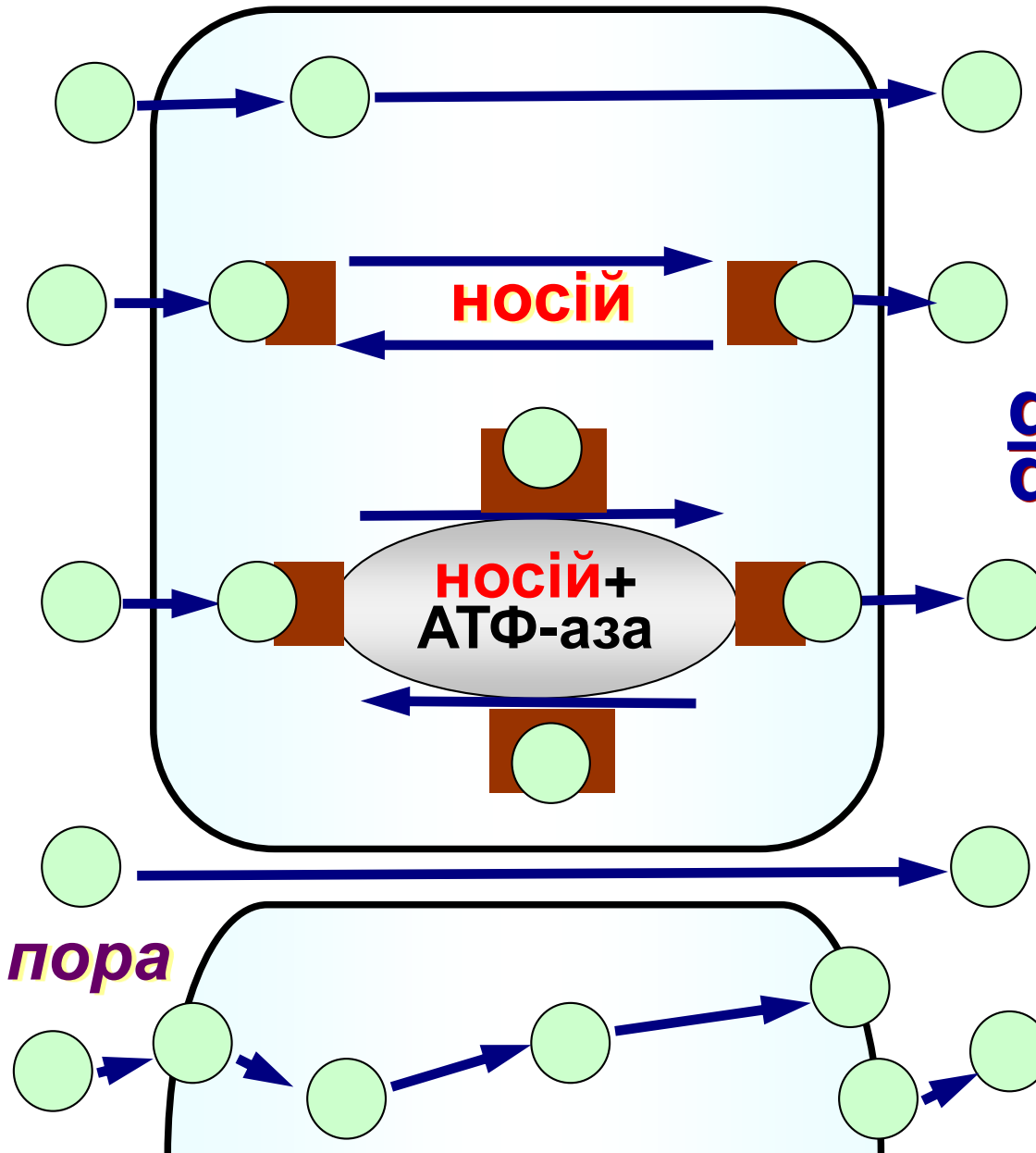
пасивна дифузія

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

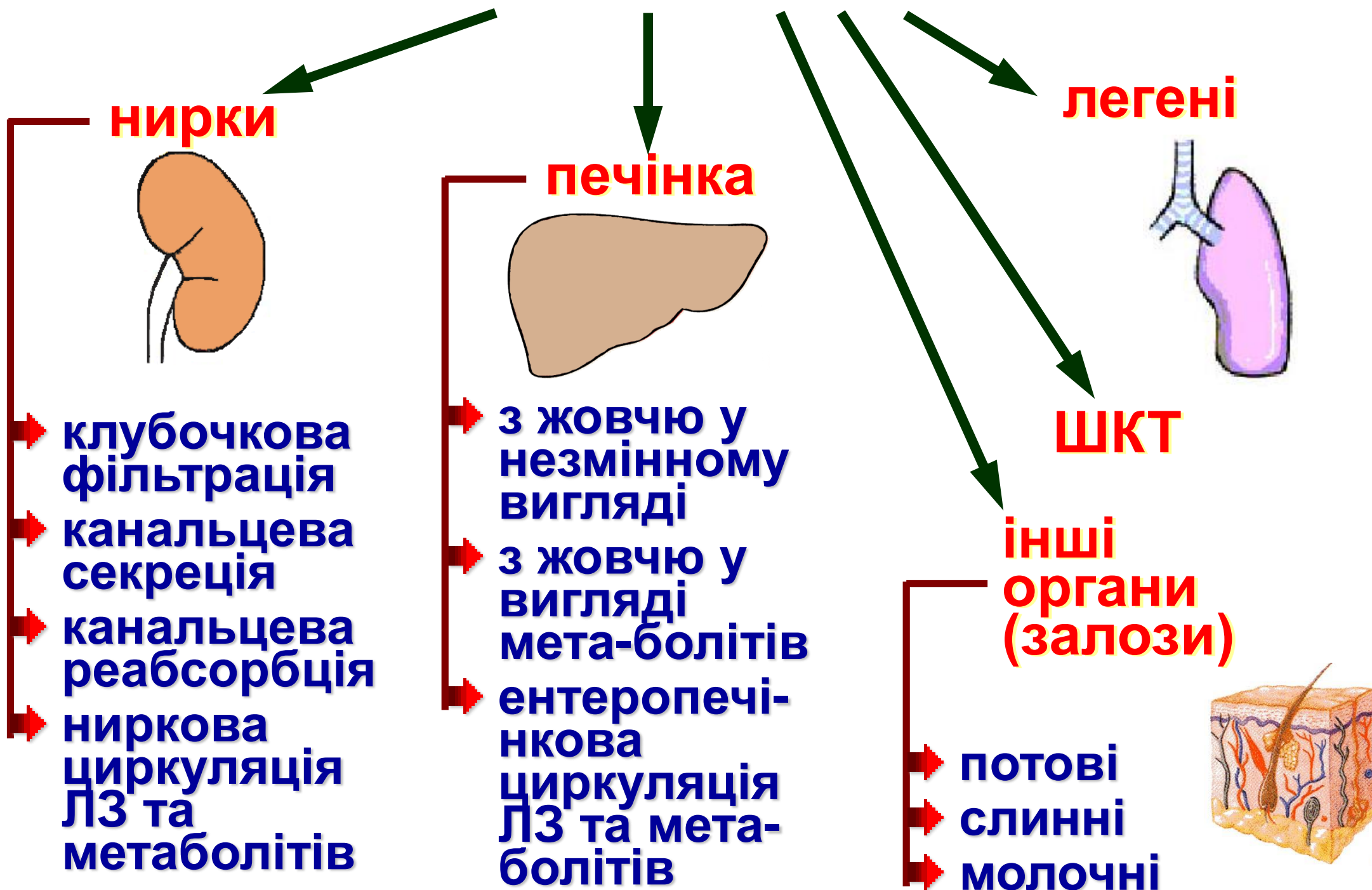
- **зв'язок з білками крові:**
 - **неспецифічними** (альбуміни, у меншій степені – α , β -глобуліни)
 - **специфічними** (цианокобаламін – транскобаламіном, іони заліза – трансферіном, міді – церулоплазміном та ін.)
- **регіонарний кровотік:** органи і тканини добре \longrightarrow погано васкуляризовані
- **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



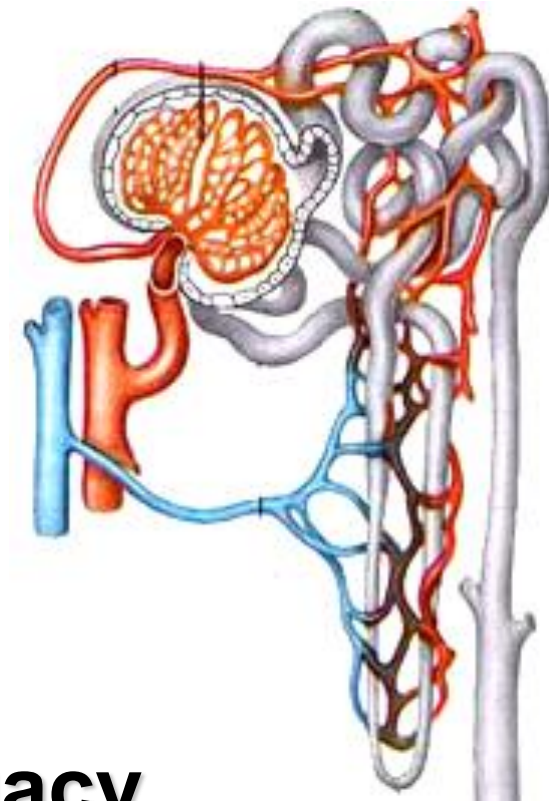
ШЛЯХИ ВИВЕДЕННЯ ЛІКІВ



ВИВЕДЕННЯ 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

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

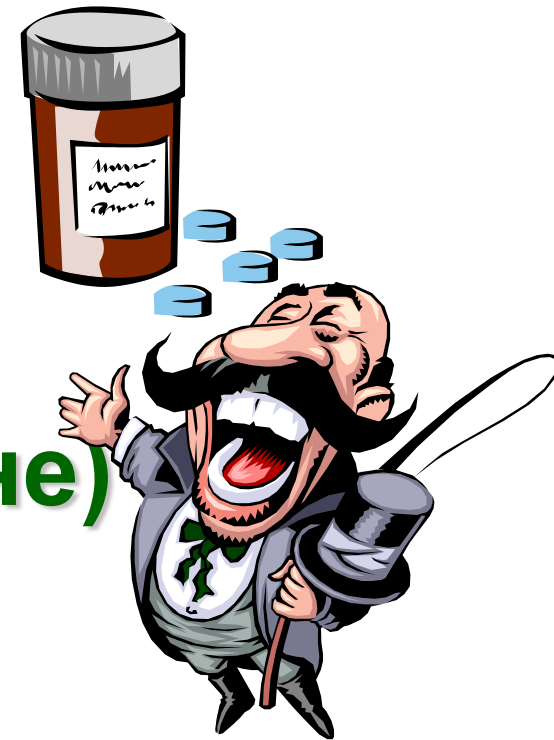
ОСНОВНІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ

- **Константа швидкості абсорбції** (K_{01} , год⁻¹, хв) - швидкість надходження препарату 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:

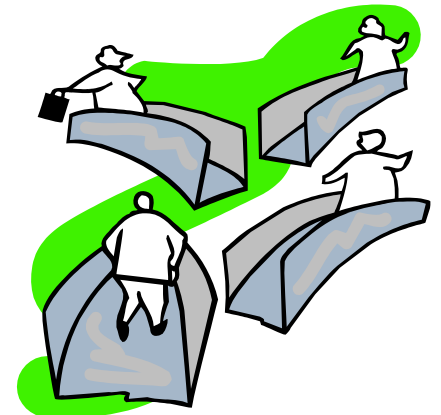
- ⇒ **місцеве і резорбтивне: пряме і непряме (рефлекторне)**
- ⇒ **специфічне і неспецифічне**
- ⇒ **вибіркове і не вибіркове**
- ⇒ **оборотне і необоротне**
- ⇒ **головне і побічне (супутне)**
- ⇒ **бажане і небажане (негативне)**



МЕХАНІЗМИ ДІЇ ЛІКІВ

взаємодія з біосубстратом:

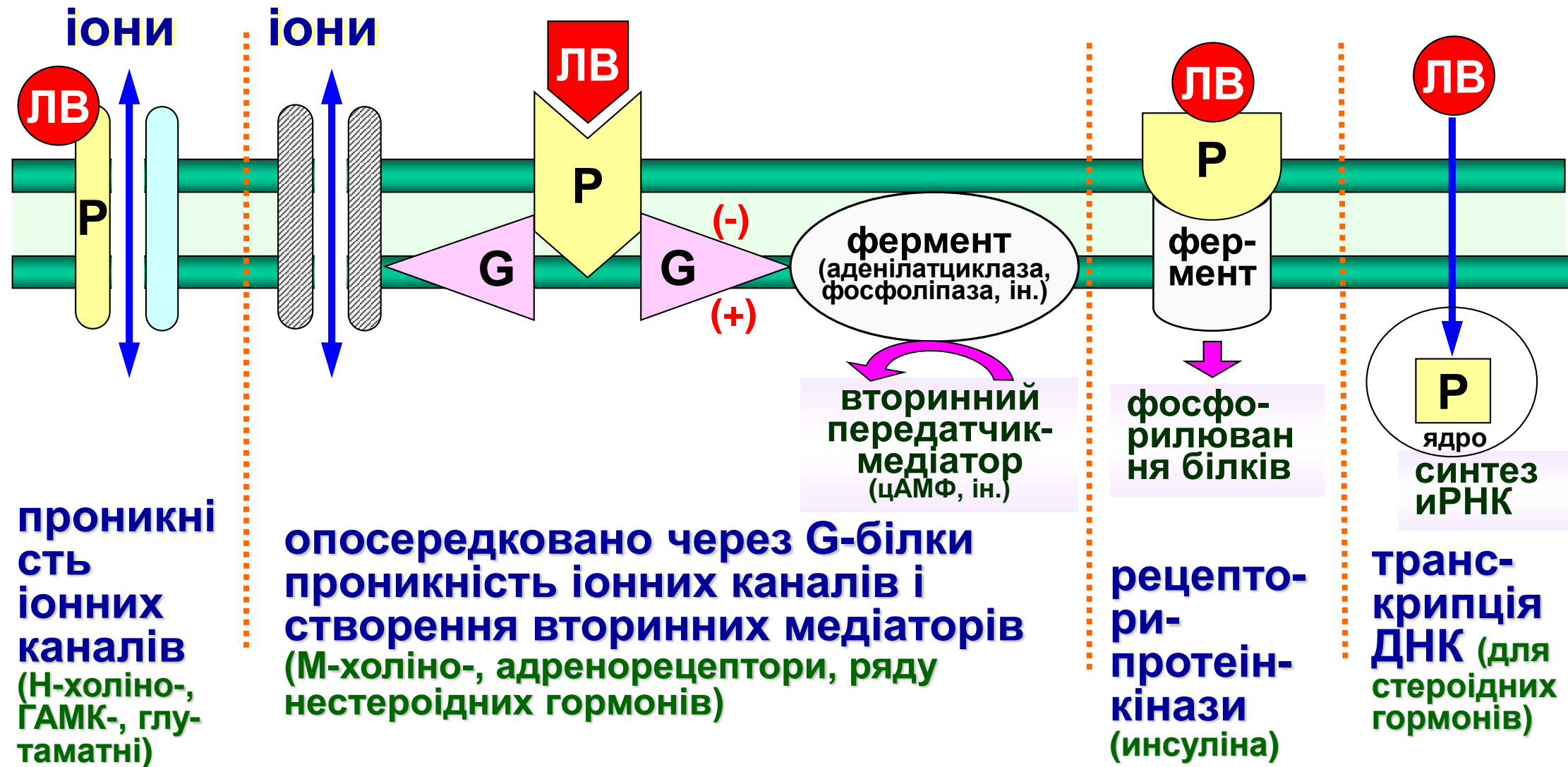
- **фізичне і фізико-хімічне** (рідко; лікі, що віділяються в незмінному виді)
- **хімічне** – строрення:
 - ✓ координаційних ковалентних зв'язків
 - ✓ стабільних комплексів (наприклад, хелатних, антидотів)
 - ✓ іонних (електростатичних) зв'язків
 - ✓ дипольна взаємодія
 - ✓ ван-дер-ваальсових
 - ✓ гідрофобні



МЕХАНІЗМИ ДІЇ ЛІКІВ

дія на:

⇒ рецептори (P), що регулюють:



МЕХАНІЗМИ ДІЇ ЛІКІВ

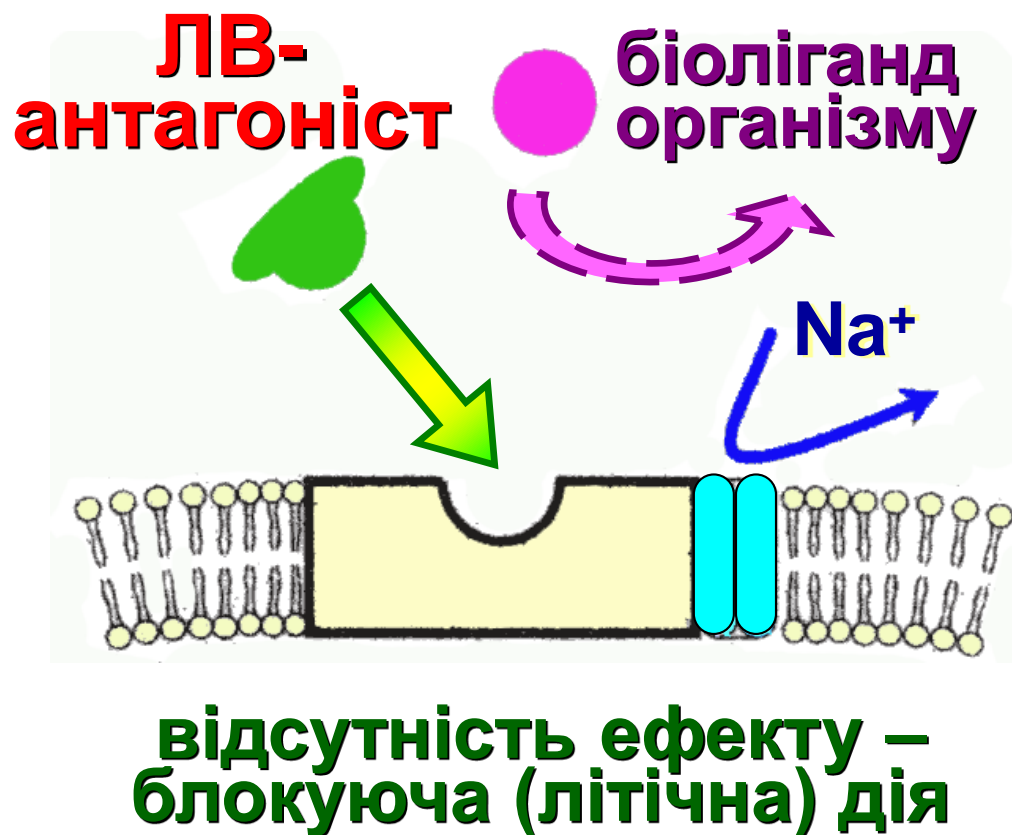
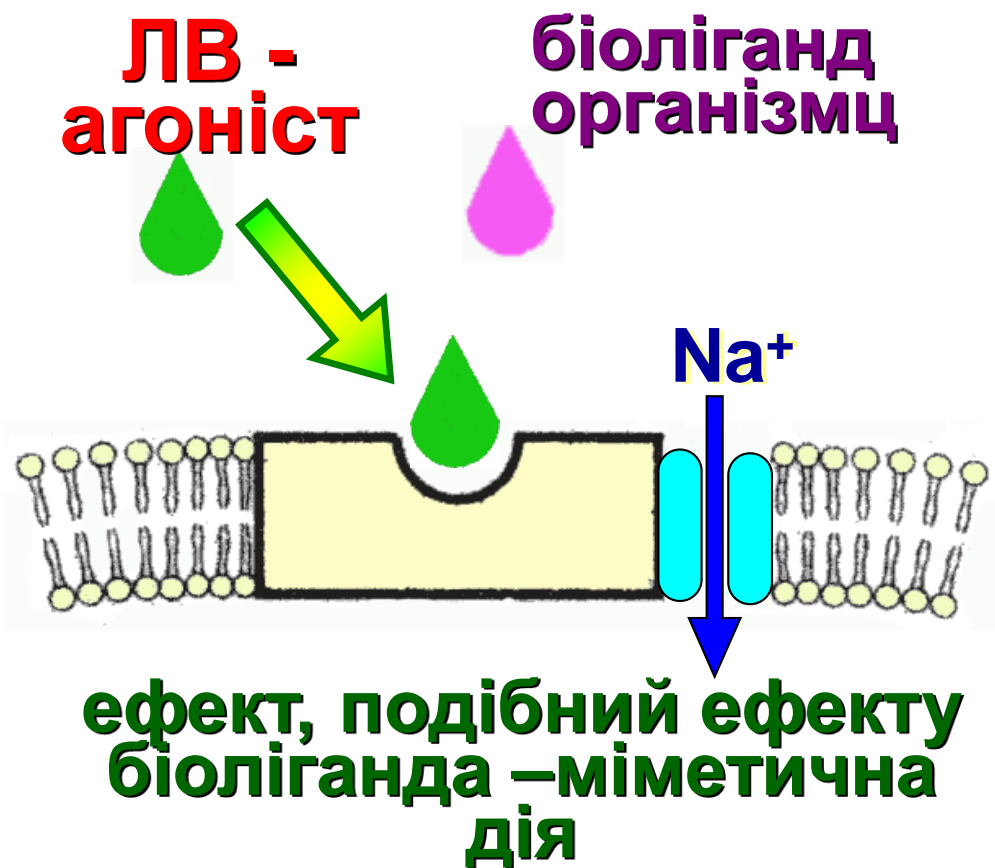
деякі типи і підтипи рецепторів:

- **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, каїнатні
- **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:

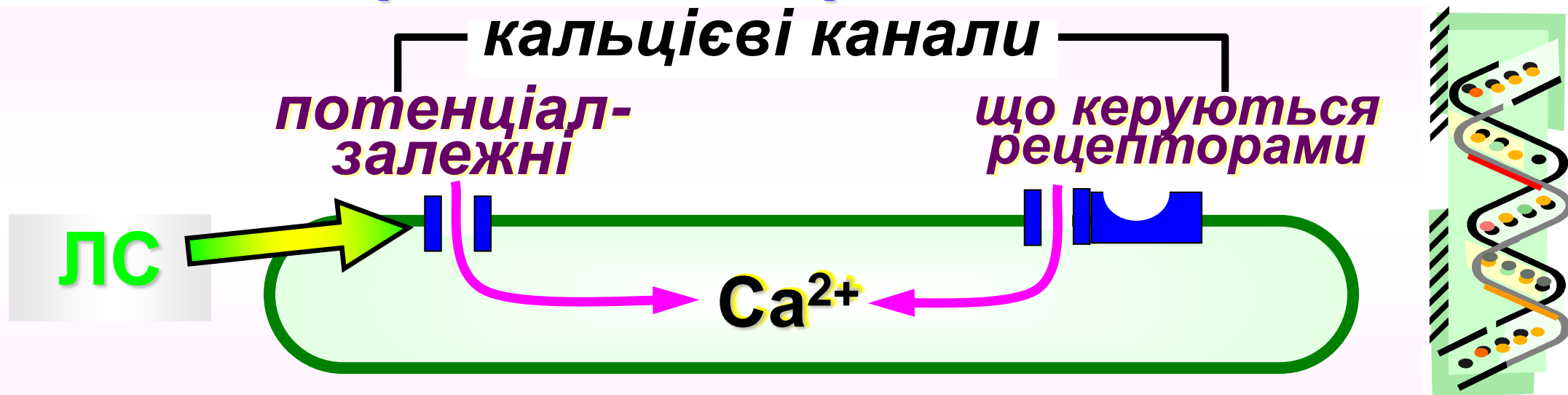
- ⇒ **агонізм** (повний, частковий)
- ⇒ **антагонізм** (конкурентний, неконкурентний)
- ⇒ **агонізм-антагонізм**



МЕХАНІЗМИ ДІЯ ЛІКІВ

дія на:

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



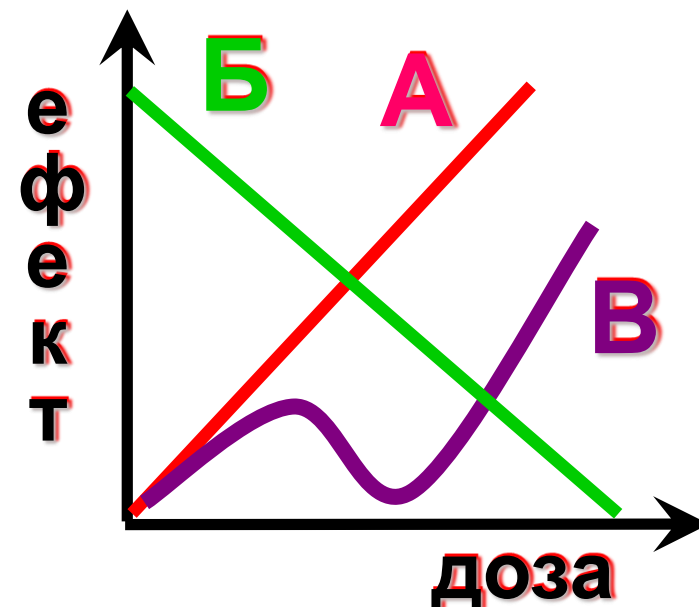
⇒ **ферменти** (MAO, АЦХ, цАМФ, ЦОГ та ін.) – інгібітори

⇒ **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)
- ⇒ **сенсibilізація** (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**

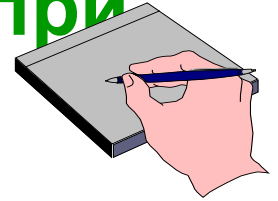
■ **хімічний**

■ **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



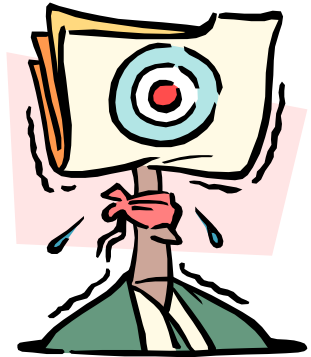
ПРЕПАРАТИ, ЩО ВІДОМІ СВОЇМИ НЕБАЖАНИМИ ДІЯМИ

| 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'ЯЗАНІ З ДОЗОЮ (тип В) – непередбачувані

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

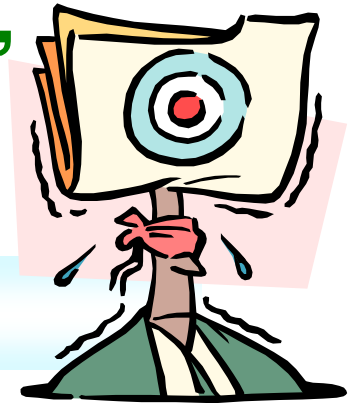
КЛАССИФІКАЦІЯ ПОБОЧНИХ РЕАКЦІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

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)

