

ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



Кафедра фармакології



**ЗАГАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ.
ФАРМАКОКІНЕТИКА.
ФАРМАКОДИНАМІКА
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ:

знання кінетичних особливостей препаратів дозволить лікарю вибрати найкращий шлях введення, уникнути ускладнень, ефективно підтримувати дозу препарату в організмі.

Знання фармакокінетики засобів лежить в основі схем призначень лікарських препаратів. При цьому фармакологічні ефекти та механізмів дій засобів - це основа лікувальної справи.

Також лікування пацієнтів з багатьма захворюваннями вимагає від лікаря знань взаємодії ліків та їх побічних ефектів.

Навчальні цілі лекції:

1. Узагальнити знання про місце фармакології серед інших наук та внесок вітчизняних та зарубіжних учених в її розвиток.
2. Знати шляхи введення ліків, механізм їх всмоктування, транспортування через мембрани, бар'єри, розподіл в організмі.
3. Узагальнити відмінності у перетворенні ліків в організмі і механізми виведення їх з організму.
4. Інтерпретувати зв'язок особливостей фармакокінетики препаратів з їх фармакологічними ефектами.
5. Винести судження про основні фармакокінетичні показники в описанні препаратів.
6. Мати уявлення про загальні механізми дій ліків.
7. Узагальнити відмінність видів дії ліків, видів взаємодії ліків з рецепторами.
8. Мати уявлення про взаємодію ліків.
9. Знати ефекти, які можуть виникати при повторному введенні ліків.

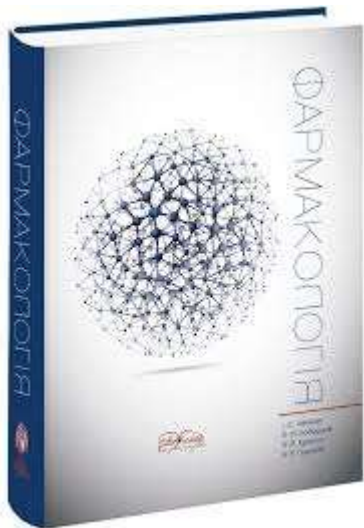


Фармакологія



— це наука, яка вивчає взаємодію ліків з організмом людини.

Ліки — це будь-який продукт або речовина рослинного, тваринного, мікробного, неорганічного або синтетичного походження, яка сприятливо діє на організм при різних патологічних станах. Всі лікарські речовини (ЛР) поділяються на ксенобіотики (чужорідні) і метаболічні речовини (наприклад: вітаміни, гормони).





Задачі фармакології

- ♦ **приймає участь у створенні лікарських препаратів**
- ♦ **встановлює дію та вивчає механізми дії лікарських засобів й інших біологічно активних речовин на організм людини і тварин.**
- ♦ **досліджує механізми взаємодії ЛЗ і організму, тобто фармакодинаміку і фармакокінетику препаратів в експерименті та клінічній практиці.**
- ♦ **визначає та науково обґрунтовує показання і протипоказання до застосування ЛЗ з ціллю лікування, профілактики та діагностики захворювання**



ЗАКОН УКРАЇНИ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

- ☐ Законодавство України про лікарські засоби складається з:
- ☐ Конституції України.
- ☐ Закону України про лікарські засоби (від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР), остання редакція 08.08.2021
- ☐ Інші підзаконні документи.



Процес розробки нового лікарського препарату



ФАРМАКОЛОГІЯ



```
graph TD; A[ФАРМАКОЛОГІЯ] --> B[Загальна]; A --> C[Спеціальна]; B --> D["ЗАГАЛЬНІ  
закономірності  
взаємодії ЛЗ  
і організму"]; C --> E["спеціальні, групові,  
КОНКРЕТНІ ФОРМИ  
взаємодії ЛЗ і  
організму"];
```

Загальна

ЗАГАЛЬНІ
закономірності
взаємодії ЛЗ
і організму

Спеціальна

спеціальні, групові,
КОНКРЕТНІ ФОРМИ
взаємодії ЛЗ і
організму

РОЗДІЛИ ЗАГАЛЬНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

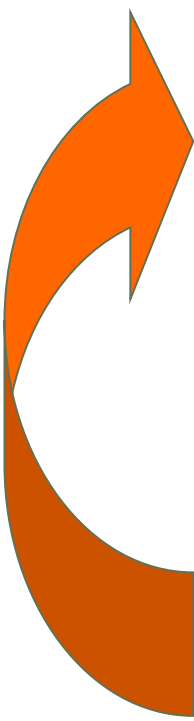
- **Фармакокінетика:**

доля ліків в організмі

- **Фармакодинаміка:**

види дії ЛЗ на організм, «мішені» для ЛЗ,
реакції організму на ЛЗ

Фармакокінетика – (від грец. *pharmakon* – ліки, *kineo* – рухати) – розділ фармакології, який вивчає шляхи проходження і змінення лікарських засобів (ЛЗ) в організмі

- 
- шляхи введення ЛР;
 - процеси всмоктування (абсорбцію) ЛР;
 - механізми транспорту ЛР;
 - зв'язок з білками плазми крові і розподіл в організмі ЛР;
 - кумуляцію ЛР;
 - біотрансформацію (метаболізм) ЛР;
 - екскрецію (елімінацію) ЛР з організму;

Е Т А П И
Ф А Р М А К О К І Н Е Т И К И



ОСНОВНІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ

1. Біодоступність (БД) – це кількість ЛР (%) у активній формі, яка надійшла у кровоток, відносно введеної дози ліків у вигляді лікарської форми. Вона залежить від виду лікарської форми, ступеня абсорбції і визначає частоту введення ЛР.

2. Біоеквівалентність – показник співвідношення БД ЛР в різних лікарських формах для вивчення їх ефективності.

3. Константа швидкості всмоктування – це показник іонізації (дисоціації) ЛР в залежності від рН середовища, з якого йде всмоктування. Вказує на швидкість і силу ефекту ЛР.

4. Період напівелімінації ($T_{1/2}$ або $T_{50\%}$) – це час, за який кількість ЛР зменшується на 50%. Необхідний показник для визначення ритму введення ліків.

5. Стаціонарна концентрація (steady state concentration – C_{ss}) ЛР в плазмі крові – це концентрація ліків в крові при надходженні ЛР в організм з постійною швидкістю. Показник враховується при лікуванні з обов'язковим сталим ефектом (Наприклад: серцевими глікозидами, антибіотиками та інше).

6. Кліренс (Cl) – це швидкість очищення умовного об'єму плазми крові від ЛР за одиницю часу (л/хв; мл/хв). За стандарт береться кліренс креатиніну ($Cl_{kr} = 80 - 120$ мл/хв). Показник вказує на вибір дози і ритм введення ЛР.

Шляхи введення (надходження) ЛЗ в організм



Фізіологічні:

пероральний;
сублінгвальний;
суббукальний;
дуоденальний;
ректальний;
вагінальний, уретральний;
інгаляційний;
інтраназальний;
нашкірний;



Нефізіологічні:

внутрішньом'язовий;
внутрішньовенний;
внутрішньополостний;
внутрішньосуглобовий;
інтралюмбальний;
перидуральний;
внутрішньокістковий

Шляхи введення (надходження) ЛЗ в організм



Фізіологічні (переваги):

психологічно вигідні;
амбулаторного застосування;
для лікування хронічних
захворювань;

НЕДОЛІКИ:

неповна біодоступність;
ЛР руйнуються під дією шлункового
соку (пероральний);
частково преелімінуються в печінці
(пероральний, дуоденальний);
незручність (ректальний,
вагінальний, уретральний);
потребують додаткового обладнання
(інгаляційний);

Нефізіологічні: Переваги:

швидкий і сильний ефект;
висока біодоступність
(внутрішньовенний – 100%);
точність дозування;
можливість використання при без
свідомому стані та невідкладних станах;
не пре елімінуються в печінці;

НЕДОЛІКИ:

психологічно не вигідні;
потребують стерилізації;
потребують додаткового обладнання;
виконуються за допомогою медичного
персоналу;
небезпека інфікування (СНІД, вірусний
гепатит, сифіліс)



Абсорбція лікарських засобів

Проникнення ЛЗ у ділянки фармакодинамічної дії (клітинні рецептори) через *гематотканинні бар'єри*

Шлях введення

Розчинність у ліпідах

Ступінь іонізації

*Ефект
первинного
проходження*

Механізми транспорту ЛЗ через біологічні мембрани

Пасивна дифузія –

розчинення неполярних неіонізованих сполук у ліпідах біологічних мембран, без витрати енергії в обох напрямках (по градієнту концентрації) (органічні кислоти, основи, спирт етиловий, аспаркам)

Полегшена дифузія –

специфічним переносником, без витрати енергії по градієнту концентрації, має вищу швидкість (клітинні метаболіти, цианкобаламін)

Активний транспорт –

за допомогою спеціальних транспортних механізмів (білків переносників) проти градієнта концентрації з витратою енергії (натрій, калій, глюкоза, АК, вітаміни групи В, кортикостероїди, серцеві глікозиди)

Фільтрація –

рух водорозчинних (полярних) низькомолекулярних речовин через «водні пори» між клітинами епідермісу, епітелію слизової шлунково-кишкового тракту, ендотелію капілярів (вода, етанол, сечовина)

Пиноцитоз – поглинання позаклітинного матеріалу мембранними везикулами (білки, ЖК, НК, ізотопи, барвники)

Транспорт ЛР кров'ю



У водній частині крові. Електроліти (неорганічні солі), водорозчинні неелектроліти (глюкоза, органічні кислоти)

У ліпідній фазі крові. Жиророзчинні речовини транспортуються у складі хіломікронів або ліпопротеїнів

Білкові комплекси. Альбуміни – основні транспортери ліків.

Також ЛВ переносяться спеціальними фракціями глобулінів (залізо – трансферрином, глюкокортикоїди – транскортином; препарати міді - церулоплазміном).

РОЗПОДІЛ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ОРГАНІЗМІ

1. Рівномірний (антибіотики, спирт етиловий, вітамінні препарати).

2. Частково вибірковий (серцеві глікозиди, нейролептики).

3. Вибірковий (засоби для наркозу, препарати фтору, окситоцин).

Тривалість перебування ЛР в організмі або їх кумуляція визначається наступним:

- видом і відсотком зв'язування ЛР з білками крові;
- наявністю гепато-ентеральних циклів в кінетиці ЛР (дигітоксин, фенолфталейн);
- відсотком реабсорбції ЛР в канальцях нирок.



МЕТАБОЛІЗМ (БІОТРАНСФОРМАЦІЯ)

Не синтетичні реакції

Каталізуються
ферментами
ендоплазматичного
ретикулума
(мікросомами)

Каталізуються
ферментами другої
локалізації
(позамікросомальні)

Мікросомальне окиснення:

ароматичне гідроксилування (бутадіон, фенобарбітал);
ациклічне гідроксилування (барбітал, хлоралгідрат);
дезамінування (фенамін, тирамін);
О-дезалкілювання (кодеїн, фенацетин);
N-дезалкілювання (ефедрин, морфін);
S- дезалкілювання (барбітурати);
сульфоокиснення (аміназин, трифтазин);
відновлення (енфлуран, левоміцетин).

Немікросомальне окиснення:

гідроліз складних ефірів
(ацетилхолін, новокаїн),
кислих амідів (новокаїнамід),
гідразидів (ізоніазид).
окислювальне дезамінування
(катехоламіни);
окиснення спиртів (етанол,
хлоралгідрат).

Слід пам'ятати!!!!

- Стимулятори мітросомального окиснення скорочують дію ЛР (барбітурати, стероїдні гормони).
- Інгібітори мітросомального окиснення подовжують дію ЛР (тетрахлоретан, фуразолідон, метранідазол)

СИНТЕТИЧНІ РЕАКЦІЇ

- це, перш за все, реакції кон'югації (утворення парних сполук з природними метаболітами організму, біологічне комплексоутворення)
- ЛЗ кон'югуються з ендogenousними субстратами (*глюкуронова кислота, глутатіон, глутатіоном, , активною сірчаною кислотою*) та

глюкуронова кислота +	метилування	ацетилювання
саліцилова кислота, морфін, сульфонаміди	наркотичні анальгетики, гістамін	сульфонаміди, новокаїнамід

сполуки, які утворилися, виводяться з організму

ШЛЯХИ ВИДІЛЕННЯ (ВИВЕДЕННЯ, ЕЛІМІНАЦІЇ) ЛІКІВ

1. Нирками – це основний шлях, який включає.

– пасивну клубочкову фільтрацію (вода, глюкоза);

– канальцеву секрецію (**бензилпеніциліни, саліцилати, холін, дофамін**);

– канальцева реабсорбція – зворотній пасивний і активний транспорт (**сульфоніламід, барбітурати**).

2. Печінкою з жовчу у кишки (**фенолфталейн, дигітоксин**), які можуть реабсорбуватися (**ентерогепатична циркуляція**).

3. Кишками – ЛР які не абсорбуються в ШКТ (**фталазол, альмагель**).

ШЛЯХИ ВИДІЛЕННЯ (ВИВЕДЕННЯ, ЕЛІМІНАЦІЇ) ЛІКІВ

4. Легенями – леткі (**ефір для наркозу, ізофлуран, метанол**), газоподібні ЛР (**закис азоту, карбоген**).

5. Екзокринними залозами:

- молочними (**снодійні, транквілізатори, анальгетики**).
- слинними залозами (**сполуки йоду, солі важких металів**), при цьому препарати свинцю відкладаються у вигляді сульфідів в яснах і дають блакитне забарвлення, слинотеча, є симптомом хронічної інтоксикації важкими металами.
- потовими залозами (**сполуки бром у і йоду**).



ФАРМАКОДИНАМІКА

Розділ фармакології (від грец. *pharmakon* – ліки, *dynamis* – сила) – вивчає фізіологічні, біофізичні, біохімічні зміни в організмі, які виникають під впливом лікарських засобів і призводять до певних терапевтичних або побічних ефектів, *до дії!*

Фармакодинаміка – це біологічні ефекти ЛЗ, а також локалізація і механізми їх дії в організмі або те,
що ЛЗ "робить" з організмом

ВИДИ ДІЇ ЛЗ НА ОРГАНІЗМ

1. Місцева дія спостерігається безпосередньо на місці застосування ЛР. Наприклад:

- *адсорбуюча* (вугілля активоване, тальк);
- *обволікаюча* (слиз крохмалю, алюмогель);
- *в'яжуча* (вісмуту нітрат основний, цинку сульфат);
- *припікаюча* (срібла нітрат);
- *місцевоанестезуюча* (новокаїн, лідокаїн).

ВИДИ ДІЇ ЛЗ НА ОРГАНІЗМ

2. Резорбтивна – дія ЛР після надходження її в кров.

–*пряма* (строфантин підвищує скоротливу активність міокарду);

–*непряма* (дигітоксин підвищує диурез, стимулюючи скоротливу активність міокарду).

–*загальна* (вітамінні препарати, солі важких металів).

–*вибіркова* (аналептики - на дихальний і судинноруховий центри).

–*оборотна* (функція клітин відновлюється – анальгетики, снодійні).

–*необоротна* (зумовлена деструкцією ферментів і клітин – кислоти, луги, фосфорорганічні сполуки).

–*головна* – зумовлює лікувальний дефект ЛР.

–*побічна* – небажана.

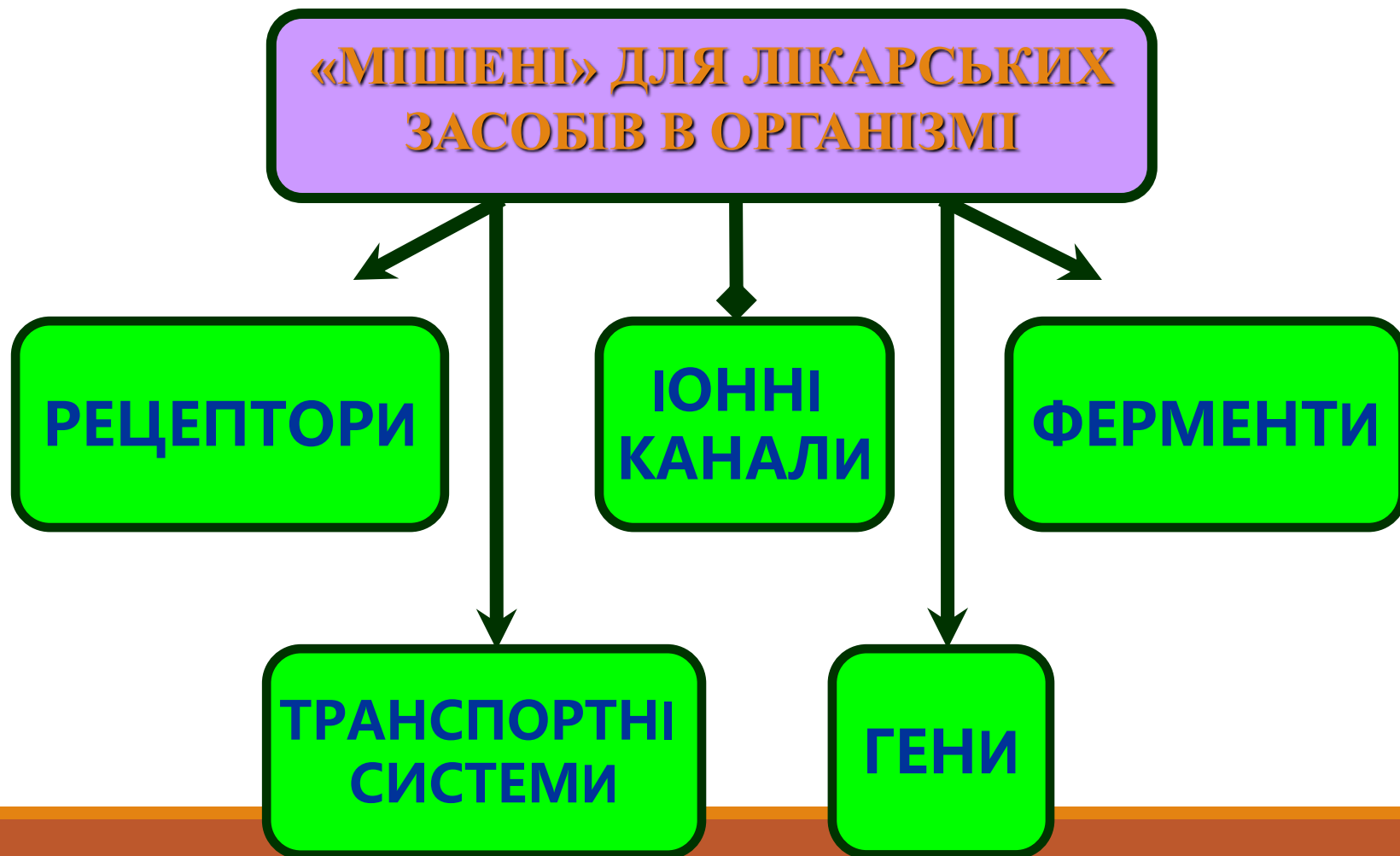
ВИДИ ПОБІЧНОЇ ДІЇ

- алергічні реакції,
- фармакотоксичні реакції,
- зміна імунобіологічних властивостей організму,
- ідіосинкразія,
- синдром відміни,
- хронофармакологічного генезу,
- ембріотоксична, тератогенна, фетотоксична, мутагенна, канцерогенна).

В якості “мішеней” для дії ліків слугують: рецептори, йонні канали, ферменти, транспортні системи і гени.



**«Основне завдання фармакології –
з'ясувати, яким чином і де діють ЛЗ в організмі,
викликаючи ті чи інші біологічні ефекти»**



ДІЯ НА СПЕЦИФІЧНІ РЕЦЕПТОРИ

Рецептори – макромолекулярні структури, вибірково чутливі до певних хімічних сполук. Їх взаємодія з рецептором призводить до виникнення біохімічних і фізіологічних змін в організмі, які виражаються в тому чи іншому клінічному ефекті.

Препарати, прямо збуджуючі рецептори, називаються **агоністами**, а речовини, що перешкоджають дії специфічних агоністів – **антагоністами**.



Види небажаних реакцій організму на ЛЗ

СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ –

підвищення
чутливості організму
до ЛЗ

*(антибіотики,
сульфаніламід,
антидепресанти,
нейролептики)*

ТАХІФІЛАКСІЯ –

зниження чутливості
організму при
повторному
введенні через
короткі проміжки
часу

(ефедрин)

ЗВИКАННЯ –

явища ослаблення
дії ЛЗ при
повторному його
застосуванні
(сенадексин)

ПРИСТРАСТЬ –

хворобливе звикання
до ЛЗ, викликає
ейфорію або звикання
до постійної потреби

*(наркотичні
анальгетики)*

АБСТИНЕНЦІЯ –

симптомокомплекс, що
розвивається при припиненні
прийому препаратів, що викликають
пристрасть і складаються з
суб'єктивних відчуттів і ряду
об'єктивних порушень фізичного і
психічного стану

(наркотичні анальгетики)

ВИДИ НЕБАЖАНИХ РЕАКЦІЙ ОРГАНІЗМУ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ І ПОВТОРНОМУ ВВЕДЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ІДІОСИНКРАЗІЯ –

різке підвищення чутливості
організму до ЛЗ, обумовлене
спадковими факторами

МІТРИДАТИЗМ –

різке ослаблення або
відсутність терапевтичного
або токсичного ефектів ЛЗ
(*ефедрин, сенадексин*)

АЛЕРГІЯ –

стан зміненої реактивності організму у
вигляді підвищення його чутливості до
повторних впливів ЛЗ або їх компонентів, в
основі якої лежить імунна відповідь
(реакція антиген-антитіло), яка протікає з
пошкодженням тканин (*практично всі ЛЗ*)

ЗАЛЕЖНІСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЕФЕКТУ ЛР ВІД ДОЗИ

Доза це кількість лікарської речовини, що виражена в одиницях маси, об'єму, дії, активності або умовних одиницях.

Концентрація це ступінь розведення ЛР в середовищах організму. Від дози залежить концентрація ЛР в крові і тканинах.

Зміни в організмі які виникають під дією ЛР називаються **фармакологічними ефектами**.

Фармакологічний ефект залежить від дози **прямопропорційно** (ефір для наркозу), **гіперболічно** (морфін), **параболічно** (сульфоніламід), найчастіше **сигмоподібно** (норепінефрин).

ВИДИ ДОЗ ЛР

- **разова** – це кількість ЛР на один прийом.
- **добова доза** – це кількість ЛР на добу.
- **курсова доза** – це кількість ЛР на курс лікування.
- **мінімальна це** – кількість ЛР яка викликає специфічний ефект.
- **середня терапевтична** це – кількість ЛР, що викликає оптимальну фармакотерапевтичну дію.
- **вища терапевтична це** – разова гранично допустима доза.
- **вища добова** – гранично допустима доза ЛР на добу.
- **мінімальна токсична** – це доза яка викликає токсичні явища.
- **летальна доза** – це доза яка викликає загибель біологічного об'єкта.
- **ударна доза** – це подвійна разова доза (сульфоніламід).

ЯВИЩА, ЩО ВИНИКАЮТЬ ПРИ ПОВТОРНОМУ ВВЕДЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- 1. Звикання (толерантність)** – це зниження чутливості до ЛР після його повторного введення, що потребує збільшення дози ЛР для досягнення попереднього ефекту (проносні засоби рослинного походження, транквілізатори, снодійні).
- **істинне**, виникає при введенні ЛР як усередину, так і парентерально.
 - **уроджене**, ефедрин у людей негроїдної раси нерозширює зіницю.
 - **набута**. **Вона буває тканинна** – стосується окремих ефектів препарату (у морфіна толерантність до ейфорічного ефекту, але не виникає толерантності до звуження зіниць і атонії кишечника).
- Перехрестна**, якщо толерантність виникає до ЛР в групі, то вона може проявлятися і стосовно інших ЛР цієї групи, наприклад: етанол та інші засоби для інгаляційного наркозу.
- відносна або псевдотолерантність, виникає тільки при введенні ЛР всередину (цианіди, миш'як).



ЯВИЩА, ЩО ВИНИКАЮТЬ ПРИ ПОВТОРНОМУ ВВЕДЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Тахіфілаксія – це швидке, протягом доби, зниження ефективності ЛР після повторного введення (ефедрин, нафтизин).

2. **Лікарська залежність** – це психічний або фізичний стан, який є результатом взаємодії між живим організмом і лікарською речовиною з певними поведінковими та іншими реакціями, коли завжди є бажання приймати препарат, для того щоб уникнути дискомфорту, який виникає без приймання препарату.



Лікарська залежність

психічна залежність – це стан психічного піднесення і задоволення, який потребує періодичного або постійного введення ЛР (**антидепресанти, психостимулятори**).

фізична залежність – це адаптивний стан, якому властиві інтенсивні фізичні розлади після припинення приймання ЛР.

Ці розлади називають синдромом абстиненції (**відміна, позбавлення**), є комплекс специфічних ознак психічних і фізичних порушень, властивих для певної ЛР.

Механізм цього процесу полягає в тому, що ЛР залучається до біохімічних процесів в організмі та створюється новий, відмінний від звичайного гомеостаз (**наркотичні анальгетики**).

ЯВИЩА, ЩО ВИНИКАЮТЬ ПРИ ПОВТОРНОМУ ВВЕДЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

3. Кумуляція (накопичення) ЛР.

–матеріальна виникає при повторному введенні ЛР, які повільно виводяться, наприклад: солі важких металів, серцеві глікозиди групи наперстянки, барбітурати.

–функціональна (накопичення ефектів), наприклад: наркотичні анальгетики, нітрати, адреноміметики, спирт етиловий.



ЛІТЕРАТУРА

1. Чекман І. С. , Бобирьов В. М., Кресюн В. Й., Годован В. В., Горчакова Н. О., Казак Л. І., Кава Т. В., Островська Г. Ю., Петрова Т. А., Рябушко М. М. Фармакологія : підручник для студентів медичних та стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів. – Вінниця : Нова Книга, 2020. – 472 с.
23. Біловол О.М., Власова О.В., Луценко Р.В., Островська Г.Ю. Клінічна фармакологія: підручник. Вінниця : Нова Книга, 2021. – 544 с
2. Ляховский В.И., Ляховская Н.В., Ахрамчук Т.В. Клиническая иммунология. – Полтава, Астроя. – 2019. – 258 с.
3. Bobyrov V. M., Vazhnicha O. M., Devyatkina T. O. Bases of Bioethics and Biosafety: study guide for stud. of institutions of higher education of Ministry of Health of Ukraine. – Vinnytsya: Nova Knyha, 2019. – 248 p.
4. Дроговоз С.М., Олещук О.М., Хоменко В.М., Луценко Р.В., Щитробля А.Л., Кариговська Н.М., Іванчик Л.Б., Дроговоз К.В. Фармакологія – наочно (Фармакологія в таблицях, схемах і малюнках) Навчальний посібник. Харків, 2021. – 204 с.
5. Vazhnycha O.M., Deviatkina T.O., Dvornyk V.M., Lutsenko R.V., Deviatkina N.M.. Pharmacology: study guide. Tutorial for students = Фармакологія. Практикум: навчальний посібник. Vinnytsia : Nova Knyha, 2021. – 367 p.
6. Луценко Р.В., Капустник Ю.О., Сидоренко А.Г. Фармакотерапія в нейростоматології. Навчальний посібник – Львів: «Магнолія 2006», 2022. – 328 с.
7. Луценко Р., Шакіна Е., Сидоренко А., Луценко О. Медична рецептура та загальна фармакологія. Навчальний посібник. – Львів: «Магнолія 2006», 2023. – 252 с.
8. Луценко Р., Сидоренко А., Луценко О. Фармакологія (коротко, зрозуміло, ефективно). – Львів: «Магнолія 2006», 2023. – 196 с.
- 9.. Петрова Т., Островська Г., Луценко Р., Шакіна Е., Чечотіна С., Луценко О. Антибактеріальна терапія в стоматології: навчальний посібник. – Львів: «Магнолія 2006», 2023. – 296с.