

Настановча лекція №1

Фармакологія (від грец. *pharmakon* – ліки, *logos* – вчення) – наука, що вивчає дію лікарських речовин на живий організм для застосування їх з метою попередження та лікування хвороб людини і тварини.

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 організм в цілому. Сучасні лікарські засоби дозволяють регулювати в необхідному напрямку нервово-психічну діяльність, кровообіг, дихання, обмін речовин, травлення та інші функції організму.

Фармакологія існує на стику багатьох наук – медико-біологічних (хімії, біології, анатомії, мікробіології, гігієни), клінічних (фізіології) і фармацевтичних (фармакогнозія – наука про лікарські рослини, аптечна технологія виготовлення лікарських форм, фармацевтична хімія). Без засвоєння цих дисциплін неможливо правильно орієнтуватися у тих складних процесах, які відбуваються в організмі людини і тварин, а отже призначати ті чи інші лікарські препарати з лікувальною або профілактичною метою. Фармакологія є основою сучасної терапії, зокрема фармакотерапії.

Використовуючи досягнення цих наук допомагає вирішити проблему лікування багатьох хвороб, які раніше не лікувалися – інфекційні і деякі психічні захворювання, цукровий діабет, інфаркт міокарда, деякі злоякісні новоутворення та інші захворювання. Сьогодні неможливе лікування більшості захворювань без застосування лікарських засобів.

Психофармакологія – галузь фармакології, що вивчає вплив фармакологічних препаратів на психічну діяльність людини, з'ясовує механізми дії, займається пошуком та синтезом психотропних засобів.

Фармакогенетика (розділ медичної генетики) вивчає генетичні основи, механізм спадкових, генетично обумовлених індивідуальних особливостей взаємодії організму з лікарськими речовинами та відхилення від типових реакцій на ліки.

Наприклад, у деяких людей приймання фенацетину, амідопіріну, ацетилсаліцилової кислоти викликає гемолітичну анемію, у інших призначення сульфаніламідів, барбітуратів або гормональних препаратів спричинює гостре порушення обміну порфіринів.

Молекулярна фармакологія – вивчає молекулярні механізми взаємодії лікарських речовин з біологічними субстратами, взаємодію між молекулами фармакологічного препарату з специфічними рецепторами тканин організму, роль яких можуть виконувати частини молекул, окремі молекули, молекулярні комплекси, структурні протеїни, деякі ланки біологічної мембрани тощо. Фармакологічні речовини навіть у великих розведеннях (адреналін – $1:10^{-3}$, кальцію хлорид – $1:10^{-7}$, тироксин – $0,8:10^{-9}$) викликають зміни основних клітинних структур, впливаючи на ферментні системи, окислювальне фосфорилування, функціональну активність клітинного кальцієво-натрієвого насоса. Молекулярна фармакологія тісно пов'язана з біохімічною фармакологією.

Біохімічна фармакологія – це розділ фармакології, який вивчає біохімічні процеси, що настають в організмі після введення лікарських речовин та обумовлюють механізм фармакологічної, лікувальної та побічної дії.

Вікова фармакологія вивчає особливості дії ліків залежно від віку людини. Включає такі галузі:

Педіатричну (від грец. *paídos* – дитина, *iatros* – лікар) – вивчає особливості дії лікарських засобів на дитячий організм.

Геріатричною (від грец. *geron* – старий, *iatrea* – лікування) – вивчає особливості дії лікарських засобів у похилому і старечому віці, обґрунтовує принципи застосування і дозування їх, проводить пошук лікарських препаратів, здатних запобігати або зменшувати

передчасне старіння організму, а також займається лікуванням осіб похилого і старечого віку і профілактикою їх захворювань.

Радіаційна фармакологія вивчає дію відомих лікарських засобів на організм людини і тварин при ураженні іонізуючим випромінюванням, проводить пошук нових високоефективних радіопротекторів і речовин, що сприяють виведенню радіонуклідів.

Імунофармакологія – вивчає вплив на імунітет різних лікарських засобів. Це зумовлено тим, що застосування лікарських засобів тією чи іншою мірою впливає на імунітет у вигляді імуностимуляції чи імунодепресії.

Широкого розвитку набула **клінічна фармакологія**, що вивчає особливості дії різних доз лікарських речовин на організм хворого в умовах патології

Загальна фармакологія – вивчає загальні закономірності розвитку дії лікарських засобів на організм, обґрунтовує методи дослідження нових біологічно активних речовин і раціональне застосування відомих лікарських засобів.

Спеціальна фармакологія розглядає конкретні фармакологічні групи і окремі препарати (засоби, що впливають на нервову систему, на окремі системи організму – дихальну, серцево-судинну, видільну, ШКТ, крові тощо)

В обох розділах особлива увага надається фармакодинаміці і фармакокінетиці ліків, проводиться порівняння до призначення і їх застосування і можливих побічних ефектів.

На сьогоднішній день фармакологія як базова наука має 4 основні розділи:

1. Фармакокінетика
2. Фармакодинаміка
3. Фармакотерапія
4. Токсикологія ліків (небажана дія ліків)

Фармакокінетика (від грец. *pharmakon* – ліки, *kineticos* – це, що відноситься до руху) – це розділ фармакології, що висвітлює дані про шляхи введення, всмоктування, розподілення по органах і тканинах, хімічне перетворення (біотрансформацію) лікарських речовин та виділення (екскрецію, елімінацію) їх з організму, тобто дає відомості про зміни, що зазнали лікарські речовини, перебуваючи в організмі протягом певного часу.

Фармакодинаміка (від грец. *pharmakon* – ліки, *dynami* – той, що має силу, діє) – це розділ фармакології, що вивчає фармакологічну активність лікарських речовин, тип фармакологічної реакції і механізм лікувального ефекту, тобто вивчає зміни, що сталися в організмі після введення лікарської речовини.

Фармакотерапія – наука про лікування за допомогою лікарських препаратів. Одним з найважливіших її принципів є індивідуальний вибір препаратів, їх доз і схем використання. При складанні індивідуального плану лікування лікар враховує стадію і тяжкість захворювання, вік хворого, особливості його організму, переносимість ліків і багато інших факторів життя і праці, які впливають на дію лікарських препаратів.

Види фармакотерапії.

Етіотропна (причинна, каузальна) **фармакотерапія** – використання лікарських препаратів, які усувають причину захворювання або патологічного процесу. Препаратами етіотропної дії є протиглистні, хіміотерапевтичні, вітамінні препарати, антидоти та інші. Вона стала можливою після того, як було з'ясовано причини багатьох захворювань. Вона є радикальною, але не завжди при її застосуванні настає повне одужання.

Розвиток будь-якого захворювання – це ланцюг причинно-наслідкових відношень. Усуваючи причину ліками етіотропної дії, ми не завжди можемо ліквідувати наслідок, тобто функціональні і структурні порушення в організмі, що вже виникли. Тому необхідно призначати ліки з патогенетичним видом дії, тобто такі, що усувають або знижують функціональні і структурні порушення, які виникають у процесі розвитку (патогенезу) захворювання. З метою **патогенетичної терапії** застосовують протизапальні, протигістамінні, седативні препарати, серцеві глікозиди. «Найстарішим» видом фармакотерапії є **симптоматична**. Такий вид лікування є паліативним (лат. *Pallio* – прикривати, згладжувати). За сучасних умов препарати симптоматичної дії застосовують у

комплексній фармакотерапії після встановлення діагнозу, оскільки симптоми – це «палаюча свічка» при встановленні діагнозу. Але симптоми є небезпечними для життя, які необхідно швидко усувати (сильний біль, різкий спазм, судоми, високий АТ, гіперемія, важка депресія). Препарати симптоматичної дії сечогінні, знеболюючі, спазмолітичні, проносні, жарознижуючі та інші.

Стимулююча фармакотерапія спрямована на підвищення захисних сил (процесу саногенезу) і стимуляцію компенсаторних механізмів організму. Стимулюючу дію мають вакцини, аналептики, загальнотонізуючі препарати.

Замісна фармакотерапія використання лікарських препаратів для лікування захворювань, що супроводжуються недостатньою функцією деяких органів і систем. Для доповнення недостатньої функції залоз внутрішньої секреції при деяких ендокринних захворюваннях призначають відповідні гормональні препарати (наприклад, хворих на цукровий діабет – інсулін).

Фармакотоксикологія (від грец. *pharmakon* – ліки, *toxicon* - отрута) - розділ фармакології, який займається вивченням токсичної дії лікарських речовин і розробляє методи запобігання отруєнь лікарськими та іншими засобами, лікування у випадку отруєнь та ускладнень фармакотерапії.

ФАРМАКОДИНАМІКА (грец. *pharmakon* -ліки, отрута, зілля і *dynamis* - сила) вивчає комплекс змін в організмі під впливом лікарських засобів. Головне завдання - вивчення механізму дії лікарських речовин, насамперед первинної фармакологічної реакції.

Механізми дії ліків

Механізм дії лікарського засобу – це спосіб, за допомогою якого досягаються його фармакологічні ефекти. Більшість ліків, що надходять в організм, взаємодіють зі специфічними структурами, які з'явилися в процесі тривалої еволюції біологічних систем і називаються рецепторами. При взаємодії лікарських сполук з рецептором виникають численні ефекти, при цьому відбуваються біохімічні та фізіологічні зміни у багатьох органах і системах. Останні можна звести до типових механізмів взаємодії ліків і рецептора.

1. Лікарський препарат, маючи структурну подібність до метаболіту (медіатора), взаємодіючи з рецептором, спричиняє його збудження (імітуючи дію медіатора). Препарат називають агоністом. Міцність зв'язування ліків з певними рецепторами обумовлюється їхньою структурою і позначається терміном «афінітет».
2. Лікарський препарат, подібний до метаболіту, але не дає можливості метаболіту зв'язуватися з рецептором. Ліки називаються антагоністами.
3. Ліки (діючи на рецептори) можуть поєднувати властивості і агоністів, і антагоністів. У такому разі їх називають агоністами-антагоністами.
4. При взаємодії з алостеричним центром рецептора ліки спричиняють конфірмаційні зміни в структурі рецептора, у тому числі активного центру, змінюючи його чутливість до метаболітів організму – модулюючий ефект.
5. Ефект ліків може реалізуватися за рахунок звільнення метаболітів від зв'язків з білком або іншими субстратами, активації чи інактивації ферментів.

Названі варіанти механізму дії ліків не вичерпують усіх можливостей взаємодії ліків з рецептором. Не для всіх ліків встановлено механізм дії.

ФАРМАКОКІНЕТИКА

Всмоктування (абсорбція) лікарських речовин в організмі.

Абсорбція лікарського засобу – проникнення крізь біологічні мембрани в судини і тканини до специфічного клітинного рецептора. При всіх шляхах введення лікарські засоби повинні проникнути крізь біологічні мембрани.

Проникнення лікарських речовин через оболонки клітин здійснюється за допомогою пасивної дифузії, полегшеної дифузії, фільтрації, активного транспорту та піноцитозу.

Пасивною дифузією лікарські речовини долають напівпроникну мембрану в напрямку градієнта концентрації – із зони з більшою до зони з меншою концентрацією.

Полегшена дифузія речовин відбувається за допомогою білків-переносників. Таким способом всмоктуються глюкоза, амінокислоти, вітаміни.

Фільтрація ліків здійснюється через пори в мембрані. Залежно від властивостей і місця розташування останньої, розмір пор може коливатися від 0,35 до 0,8 нм. Через пори проникають сполуки, що мають низьку молекулярну масу: вода, сечовина тощо. Заряджені часточки (катиони, аніони) через пори практично не проходять – заважає заряд, який існує на мембрані клітин.

Активний транспорт забезпечується специфічними транспортними системами клітин і відбувається з витратою енергії, проти градієнта концентрації. Так всмоктуються серцеві глікозиди, глюкокортикостероїди, надходить йод у щитоподібну залозу.

Піноцитоз – це корпускулярна абсорбція, яка здійснюється шляхом втягування поверхні мембрани з наступним утворенням везикули (вакуолі) навколо речовини, що транспортується як при фагоцитозі. Цей шлях проникнення в клітину характерний для білків, нуклеїнових кислот, жиророзчинних вітамінів.

Розподіл лікарських засобів в органах і тканинах

Розподіл ліків в організмі може бути рівномірним і нерівномірним. Істотне значення в розподілі лікарських засобів має їхня властивість розчинятися у воді або в ліпідах. Поряд з речовинами, що відносно рівномірно розподіляються в тканинах (спирт етиловий, сечовина, пентоксифілін), є такі, що вибірково накопичуються в жировій тканині, наприклад, тіопентал-натрій, аміназин. Якщо в організмі людини надзвичайно велика кількість нейтрального жиру (ожиріння з надлишком маси тіла до 50%), важливим фармакологічним чинником є депонування лікарських речовин у ліпоцитах. Це може зменшувати ефективність лікування.

Процес розподілу ліків пов'язаний також з інтенсивністю кровообігу в органах і тканинах.

ЛП циркулює в судинному руслі у вільній або/і у зв'язаній з білками формі. Обидві форми лікарського засобу (вільна і зв'язана з білками) знаходяться у стані динамічної рівноваги.

Препарат, зв'язаний з білками плазми, є фармакологічно неактивним. Для прояву специфічної дії він повинен вивільнитись.

Препарати можуть конкурувати між собою за зв'язок з білками плазми. Наприклад, натрію вальпроат витісняє з цього зв'язку дифенін, що супроводжується збільшенням вільної фракції останнього і може бути небезпечним у плані розвитку токсичних ефектів.

Ряд сполук, насамперед жиророзчинних, значною мірою розподіляються у тканинах. При цьому препарат може створювати депо у жировій тканині, поступово з нього вивільнюватись і довгий час проявляти свою дію.

Вибірковий розподіл ліків у деякі тканини зумовлює їх фармакодинаміку: йод розподіляється у щитоподібну залозу і включається у синтез тиреоїдних гормонів, гризеофульвін – в епідерміс, кератин, що дозволяє його використовувати для лікування дермато-, оніхомікозів; ціанокобаламін надходить у кістковий мозок, де стимулює синтез еритроцитів.

З іншого боку, вибірковий розподіл деяких препаратів у певних тканинах з наступним їх накопиченням може спричинити токсичні ефекти. Зокрема, надходження фуросеміду, етакринової кислоти в ендолімфу внутрішнього вуха сприяє розвитку ототоксичності, цефалоридину в клітині епітелію ниркових каналців – нефротоксичності.

Метаболізм лікарських засобів

Метаболізм ЛЗ здійснюється за двома напрямками:

- зі зменшенням фармакологічної активності та токсичності;
- з підвищенням фармакологічної активності та токсичності.

ЛЗ підлягають біотрансформації в різних органах і тканинах, але найактивніше – в печінці (особливо якщо препарат вводять через травний канал), яка виконує дезінтоксикаційну, бар'єрну, екскреторну та інші функції. Біотрансформація відбувається також у нирках, стінці кишечника та ін.

Розрізняють 3 основні шляхи біотрансформації ЛЗ в організмі:

Мікросомне окислення (здійснюється в гепатоцитах за допомогою цитохрому P450, нікотинамідних кофакторів, флавопротеїнів, цитохрому B5 та ін.).

Індуктори цитохрому P-450: фенобарбітал, дифеніл, нікотинамід, карбамазепан, димедрол, супрастин, кордіамін, пероральні протидіабетичні засоби, стероїдні гормональні препарати та ін.

Індуктивний вплив на печінку проявляють також нікотин, повторне застосування етилового спирту, пестициди, пластифікатори.

До інгібіторів цитохрому Р-450 належать солі важких металів (ртуті, кадмію, свинцю), алопуринол, левоміцетин, метронідазол, олеандоміцин, еритроміцин та ін. У новонароджених активність системи мікротомних оксидаз низька і збільшується лише на 6-8 тижні після народження. Знижується активність ферментів мікротомного окислення і метаболізму при старінні.

Немікросомне окислення (шляхом реакції гідролізу, оксидного дезамінування, реакцією окислення спиртів).

Реакції кон'югації (утворення парних сполук з метаболітами організму) лікарських засобів.

Виведення лікарських засобів з організму

Лікарські речовини у вигляді метаболітів або у незміненому вигляді можуть виділятися з організму різними шляхами.

Ниркова екскреція та фільтрація у ниркових клубочках - основний шлях виведення багатьох ЛЗ і їх метаболітів з організму. Процеси залежать від віку і наявності патологічних змін. У дітей, особливо першого року життя, та осіб похилого віку видільна функція нирок, як правило, знижена, що може призвести до затримки клубочкової фільтрації лікарських речовин. При запальних ураженнях нирок (гломерулонефрит), екскреція речовин знижується, внаслідок чого можлива кумуляція їх з розвитком токсичних ефектів.

З жовчю виводяться ті ліки та їх метаболіти, відносна молекулярна маса яких становить 300 і більше. Для деяких речовин характерна ентерогепатична (кишково-печінкова) рециркуляція - ЛЗ виводиться з жовчю в кишку, де знову всмоктується, потрапляє в печінку, звідки знову виводиться з жовчю (СГ, морфін, фенолфталеїн, тетрациклін тощо). Завдяки цьому в організмі може довгий час підтримуватись діюча концентрація лікарської речовини.

Деякі ліки частково виводяться з жовчю у незміненому вигляді (попередньо не метаболізуються): антибіотики групи тетрацикліну, еритроміцину. При цьому в жовчі створюються високі їх концентрації, що використовують при лікуванні інфекційних процесів жовчовивідних шляхів. При наявності в пацієнтів захворювань печінки намагаються уникати призначення ліків, що виділяються через печінку і мають гепатотоксичну дію.

Через легені з організму виводяться гази і леткі речовини: ефір для наркозу, ізофлуран, азоту закис, частково – камфора, йодиди, етиловий спирт.

Через кишківник виводяться деякі ліки, що призначаються всередину і не всмоктуються (фталазол, магнію сульфат).

Через потові залози елімінуються йодиди, броміди, саліцилати. При тривалому застосуванні і наявності підвищеної чутливості до них можуть з'являтися висипання на шкірі.

Бронхіальними, слинними залозами частково можуть виділятися броміди, йодиди.

ВИДИ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Розрізняють місцеву дію ліків, коли лікувальний ефект виявляється переважно на місці застосування препарату. Прикладом цього виду дії є місцевоанестезуючий, в'язучий, подразнюючий, припікаючий, протизапальний, протимікробний ефекти. Місцеву дію препаратів використовують для знеболювання або подразнення нервових закінчень у шкірі та слизових оболонках, при лікуванні запальних процесів, ран та ін. Для місцевої дії застосовують мазі, гелі, розчини, присипки, порошки, пасти, лініменти, пластирі.

Пряма дія – ефект зумовлений безпосереднім впливом речовини на орган-мішень. Мають місце також процеси, які виникають вторинно в інших тканинах і органах і є результатом прямої дії ліків. Пряма дія завжди *первинна*, непрямая – завжди *вторинна*.

Проявом прямої дії ліків є **вибіркова (селективна) дія** – вплив ліків тільки на обмежену групу клітин, органів, на певний рецептор (афінітет речовини до рецептора). Вибірковість найбільш чітко виявляється при введенні в організм порівняно малих доз ліків.

Непряма (вторинна) або рефлекторна дія, або опосередкована дія на інші органи (клітини, нервові центри), здійснюється на відстані і є наслідком збудження закінчень аферентних нервів. Прикладом такого виду дії є дія нашатирного спирту на дихання. Гірчичники, банки, скипидар, крім місцевої, мають ще й рефлекторну дію.

Резорбтивна дія – це головний вид впливу фармакологічних препаратів на організм, коли лікарські речовини проходять (резорбуються) в кров крізь стінки шлунку (частково), кишок (особливо тонких), а також крізь ушкоджену шкіру.

Розрізняють ще головну і побічну дії ліків.

Головна (переважаюча) дія – це бажана дія, на яку розраховує лікар.

Побічна (додаткова) дія може бути позитивною і негативною. До проявів побічної дії лікарських речовин належать ефекти алергічного і неалергічного походження.

Побічні ефекти алергічного походження – це своєрідна неспецифічна реакція організму на повторне введення лікарських речовин, а їх прояви зустрічаються досить часто і не усуваються специфічними антагоністами.

Алергічні реакції можуть виявлятися у вигляді негайної або сповільненої реакції. При **негайній алергічній реакції** настає спазм непосмугованих м'язів, набряк гортані, поширена кропив'янка, зниження артеріального тиску, ускладнюється дихання внаслідок спазму м'язів, а в окремих випадках може настати смерть.

Сповільнений тип алергічної реакції на лікарські засоби розвивається найчастіше на 9-11 добу від початку їх введення (іноді й пізніше). Прояви такої реакції багатосимптомні: лейкопенія, агранулоцитоз, біль у суглобах, порушення ритму серця, ураження печінки та інших органів травного каналу, нирок.

Більшість лікарських засобів викликають зміни в організмі, які безслідно проходять через короткий період часу - **зворотня дія** (неміцна взаємодія «речовина – рецептор»), а окремі руйнують клітини, тканини організму, викликаючи **незворотні зміни** (міцна взаємодія « речовина – рецептор»). **Етіотропна дія** – коли фармакологічні ефекти спрямовані на усунення безпосередньої причини (збудника) захворювання. Препаратами етіотропної дії є протигельмінтні, хіміотерапевтичні, вітамінні препарати, антидоти та інші, тощо.

У тих випадках, коли причина захворювання невідома або вже набула другорядного значення у перебігу захворювання, а на перший план виступають загрозливі для життя ознаки (симптоми) хвороби, призначають лікарські засоби, що послаблюють або цілком усувають ці симптоми – це **симптоматична дія**. Препаратами симптоматичної дії є сечогінні, знеболюючі, спазмолітичні, проносні, жарознижуючі та інші. Лікарські засоби **патогенетичної дії** специфічно обривають перебіг хвороби на певних її етапах. Прикладом може бути патогенетична дія аскорбінової кислоти при цинзі, інсуліну при цукровому діабеті, протизапальні, протигістамінні, седативні препарати, серцеві глікозиди.

Види негативної дії ліків.

Згідно визначенням ВООЗ небажаною дією є «кожна реакція на лікарський засіб, що є шкідливою для організму і виникає внаслідок використання під час лікування, діагностики або профілактики захворювань». Загроза виникнення побічних ефектів дуже велика в групах ризику:

- У дітей дошкільного віку, осіб літнього віку, вагітних
- У хворих з ураженням органів біотрансформації і екскреції
- У пацієнтів з обтяженим анамнезом
- В осіб, які тривалий час вживають ліки

Алергійні реакції – можуть виникати миттєво або після періоду сенсibilізації, найчастіше виникає на 7-12 день лікування. Алергічні реакції можуть виявлятися у вигляді негайної або сповільненої реакції.

Ідіосинкразія – це гіперчутливість або непереносимість. Вона зумовлена спадковим дефектом ферментних систем або спадковими порушеннями обміну речовин.

Дисбактеріоз – якісне і кількісне порушення мікрофлори кишечника та слизових оболонок. Є результатом лікування антибіотиками і важкими наслідками якого є суперінфекція, гіповітаміноз і пригнічення імунітету.

Синдром відміни – розвивається внаслідок тривалого застосування і раптової відміни препарату, спричинює загострення хвороби. Для запобігання цьому, лікарські засоби слід застосовувати за схемою та проінформувати пацієнта, відмінюють поступово.

Канцерогенна дія (бластомогенна) – практично виключається, оскільки ліки застосовують протягом нетривалого часу (для утворення пухлин необхідні роки), але ліки можуть стимулювати розвиток пухлин.

Ятрогенні ускладнення.

Нефротоксичність – ураження паренхіми нирок, ознаки: гематурія, олігоурія.

Ототоксичність – ураження органів слуху, шум у вухах, запаморочення.

Анемія – зниження кількості еритроцитів, блідість, хронічна втомлюваність, диспное.

Гепатотоксичність – ураження паренхіми печінки, жовтяниця, загальна слабкість, біль у правому верхньому квадранті живота, темна сеча.

При передозуванні лікарських речовин настає **токсична дія**, яка особливо виразна у тих органах і тканинах, де їх найбільше нагромаджується. Токсична дія може настати і від терапевтичної дози, коли наявна підвищена чутливість організму або знижені процеси перетворення і сповільнення виведення речовини з організму. Наприклад, тетрацикліни накопичуються в закладках зубів дітей грудного віку і порушують розвиток зубів, які стають крапчастими, чорніють і руйнуються.

Проявом токсичної дії лікарських речовин є

- **Ембріотоксична дія**
- **Фетотоксична дія**
- **Тератогенна дія**

Ембріотоксична дія розвивається у перші два тижні від початку запліднення. Вона є наслідком токсичної загально плазматичної дії спочатку на запліднену яйцеклітину, а потім на ембріон. Внаслідок цього розвиток ембріона, процес імплантації (1-2 тижні) і плацентарія (3-6 тижнів) порушуються, і вагітність не розвивається, настає аборт. Якщо ембріотоксична дія не закінчилася аборт, то це початок тератогенної дії. Ембріотоксичні властивості можуть виявляти протипухлинні, сечогінні засоби.

Тератогенна дія (від грец. Teratos- потворність) – аномалії розвитку плода, дія розвивається з 3 до 10-го тижня вагітності. Характерна для антибіотиків, вітамінів А,Д,К цитостатиків і інших ліків, які застосовуються у великих дозах тривалий час.

Фетотоксична дія – функціонально-структурні порушення формування органів плода під впливом ліків, що здатні проникати крізь плаценту, розвивається здебільшого у 3 триместрі вагітності.

Мутагенна дія - коли лікарські речовини порушують нормальну послідовність нуклеотидів у молекулі ДНК (генна мутація) або викликають хромосомні аномалії в статевих клітинах. Перші два місяці вагітності є найбільш небезпечними в періоді ембріогенезу під час якого можливе порушення нормального розвитку органів. Тому питання про призначення препаратів вагітній жінці повинно вирішуватися лікарем обережно і суворо індивідуально.

Особливості дії лікарських препаратів при повторному введенні.

При повторних введеннях лікарських препаратів їх дія може змінюватися:

- послаблюватися
- посилюватися
- спотворюватися.

У тих випадках, коли при повторних введеннях лікарських засобів виникає **звикання** (**толерантність, резистентність, виносливість, стійкість**) – стан, коли при повторному введенні ліків фармакологічна дія їх ослабляється і, щоб досягти лікувального ефекту, доводиться збільшувати дозу.

Причини:

- швидкий метаболізм (руйнування, перетворення).
- швидке виведення з організму

- зниження чутливості відповідних рецепторів до даної речовини (нітрогліцерин, гіпотензивні, ненаркотичні і наркотичні анальгетики) та ін.

Звикання настає не лише при щоденному, а й при частому, протягом одного дня, введенні деяких препаратів.

Тахіфілаксія (від грец. *tachys* – швидкий, *phylaxis* - захист) - толерантність, яка виникає швидко, ослаблення лікувальної дії лікарських речовин, коли їх вводять повторно, кожні 5-10-15 хвилин. У людей повторні введення деяких лікарських засобів можуть супроводжуватися явищем **ейфорії** (від грец. *eu* – гарно, приємно; *phero* – почуваю себе), коли під впливом препарату у людини зменшуються або зникають неприємні відчуття (переживання, страх, невпевненість). Тимчасово поліпшується настрій, виникає бадьорість, що викликає бажання знову вживати цей препарат, щоб повторити ефект і усунути погане самопочуття. Такий стан хворобливого потягу до введення окремих лікарських засобів, щоб викликати піднесений настрій (ейфорію), відчутти душевний спокій, називається **залежністю (пристрастю)** від лікарських засобів. Залежність виникає при вживанні багатьох лікарських препаратів, що впливають на функції головного мозку (наркотичні анальгетики, снодійні, психотропні засоби).

При повторному введенні ліків може виникнути явище **кумуляції** (накопичення, збирання), коли їх дія посилюється; це може спричинити побічні ефекти або отруєння.

Причини:

- міцний зв'язок з білками крові і тривала їх циркуляція в організмі
- сповільнений метаболізм
- сповільнене виділення
- підвищення чутливості відповідних рецепторів до лікарської речовини.

Приймати лікарські препарати слід за схемою, щодня знижуючи дозу. Здатністю до кумуляції володіють серцеві глікозиди, антикоагулянти непрямої дії, деякі послаблюючі засоби.

Розрізняють хімічну (матеріальну) та функціональну (фізіологічну) кумуляцію.

Хімічна кумуляція виникає при частому введенні препаратів, які міцно зв'язуються з білком або повільно перетворюються в організмі, погано виводяться з нього і тоді ці сполуки нагромаджуються в тканинах і органах. Наприклад, при введенні солей бромиду, стрихніну, препаратів наперстянки, барбітуратів.

При **функціональній кумуляції** – в організмі накопичується не сам препарат, який досить швидко зазнає перетворень (знешкоджується, інактивується, швидко виводиться з організму), а його ефект. Прикладом є приступи білої гарячки, що виникають при алкоголізмі від приймання алкоголю (алкоголь швидко окислюється в організмі, але він на тривалий час порушує функції центральної нервової системи), а також специфічні умовно-рефлекторні реакції на окремі лікарські препарати.

При повторних введеннях лікарських речовин може виникати підвищена чутливість (**сенсibilізація**) організму. Сенсibilізація організму до лікарських препаратів зумовлена їх здатністю утворювати міцні ковалентні зв'язки з білками. Такі сполуки мають властивість антигену (алергену). Вони підвищують чутливість (сенсibilізують) організму до цих препаратів.

Сенсibilізацію викликають повторні введення антибіотиків, сульфаніламідних препаратів, похідних фенотіазину, тіаміну, ціанокобаламіну.

ШЛЯХИ ВВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН В ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

Лікарські речовини можна вводити в організм людини двома шляхами: ентерально і парентерально.

Ентеральний шлях це введення ліків через ШКТ, є найбільш простим і зручним, включає приймання їх

- сублінгвально,
- перорально

- ректально

Введення сублінгвально (під язик). Лікарські речовини, які всмоктуються слизовою оболонкою порожнини рота, потрапляють в кровообіг, обминаючи шлунок, печінку, кишки. При введенні лікарських речовин під язик крім резорбційної дії (resorbere – всмоктування) виникають рефлекторні реакції. Так, гіркоти подразнюють смакові рецептори, завдяки чому рефлекторно збільшується секреція залоз травного каналу.

При введенні **перорально (через рот)** вони попадають у шлунок, де можуть подразнювати рецептори слизової оболонки і спричинювати рефлекторні реакції. У шлунку частково всмоктуються тільки деякі препарати: спиртові розчини, CO₂. Більшість лікарських речовин, які вводяться через рот (per os), всмоктуються в тонких кишках (алкалоїди, глікозиди, солі органічних кислот, вітаміни, гормони).

При спазмах і непрохідності стравоходу, при захворюваннях шлунка й кишок, а також хворим у непритомному стані лікарські засоби вводять ректально, тобто через **пряму кишку (per rectum)**. З прямої кишки вони потрапляють у нижню порожнисту вену і в загальний кровообіг, обминаючи печінку. У зв'язку з цим препарати, введені ректально, майже не зазнають хімічних перетворень у печінці, їхня дія виявляється швидко через 7-10 хвилин. Дози препаратів, що вводяться ректально, потрібно зменшувати на 1/4, 1/2 від дози, призначеної для приймання через рот. Розчини, які вводять через пряму кишку (мікроклізми), підігрівають до температури тіла. Перед введенням мікроклізм треба спорожнити кишки за допомогою очисної клізми.

Для швидкої дії лікарських речовин і створення постійної концентрації їх в організм вводять **парентерально**, тобто обминаючи травний канал. Парентерально треба вводити тільки стерильні розчини. Із парентеральних шляхів введення найбільш поширеним є ін'єкційний:

- У шкіру
- Під шкіру
- У м'яз
- У вену
- В артерію
- Субархноїдальний
- Субдуральний
- Субокципітальний
- Внутрішньокістковий

Внутрішньошкірний спосіб введення ліків застосовують рідко, зокрема для проведення діагностичної проби на наявність алергії до ліків, підвищену чутливість до антибіотиків і місцево анестезуючих засобів, діагностика туберкульозу, а також при вакцинації.

Підшкірно вводять стерильні водні і олійні розчини (камфора), суспензії (продовжані форми інсуліну). У підшкірній клітковині утворюється депо препарату, лікувальна дія при цьому способі введення розпочинається швидше ніж при пероральному, але повільніше ніж при внутрішньом'язовому введенні (через 10-30 хв). Кількість розчину, призначеного для підшкірного введення, може бути від десятих часток мілілітра до 1-3 мл.

Лікарські речовини у водних розчинах вводять **внутрішньовенно** в тих випадках, коли потрібно якнайшвидше досягти лікувального ефекту. Внутрішньовенно вводять тільки водні стерильні розчини лікарських речовин. Категорично заборонено вводити суспензії та олійні розчини (щоб запобігти емболії судин життєво-важливих органів), а також речовини, що викликають інтенсивне згущення крові й гемоліз. Вводити можна швидко, повільно струминно і повільно крапельно. Найраціональнішим є крапельне введення – 80-100 крапель за 1 хв.

Дозу препарату, який вводять внутрішньовенно зменшують на 1/2 - 1/3 порівняно з дозою для введення всередину (загальний об'єм розчину становить від 1 до 40 мл.).

Введення **в артерію** дає змогу створювати в ділянці кровопостачання цієї судини високу концентрацію лікарської речовини. Таким чином інколи вводять протипухлинні засоби, рентгеноконтрастні речовини для уточнення локалізації пухлини, тромбу, аневризми тощо.

Внутрішньом'язовий спосіб введення ліків забезпечує надходження речовини у загальне коло кровообігу через 10-15 хв. **Не вводять під шкіру і в м'яз речовини, що можуть викликати некроз тканин (кальцію хлорид) або мають значну подразнюючу дію.** Розчин і суспензії вводять у м'язи сідничної ділянки в об'ємі від 1 до 10 мл.

Лікарські речовини, які погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, вводять під оболонки мозку – субарахноїдально, субдурально, субокципітально. Так застосовують антибіотики у випадку інфекційного ураження тканин і оболонок головного мозку.

Нашкірний спосіб – введення лікарських речовин використовується переважно в дерматологічній практиці та хірургічній, коли розраховують на місцеву і рефлекторну дію лікарських речовин, хоч при цьому не виключається резорбційна дія.

Трансдермально призначають ліки, що добре всмоктуються через неушкоджену шкіру (нітрогліцерин у формі мазі для запобігання нападу стенокардії).

Інгаляційний шлях введення лікарських речовин (їх всмоктування здійснюється слизовими оболонками дихальних шляхів) забезпечує швидке проникнення їх у русло крові, виявляючи при цьому місцеву (при бронхіальній астмі, запальних захворюваннях дихальних шляхів), рефлекторну і резорбтивну дію.

Внутрішньокісткові ін'єкції застосовують, якщо технічно неможливе введення у вену (дітям, особам похилого віку), а також іноді для введення великої кількості плазмозамінних речовин (в губчасту речовину п'яткової кістки).