

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЖИТОМИРСЬКИЙ БАЗОВИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАХОВИЙ КОЛЕДЖ
ЖИТОМИРСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ**

Освітньо-професійна програма «Фармація»
Освітній компонент «Фармакологія»
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітньо-професійний ступінь *фаховий молодший бакалавр*

**НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ЛЕКЦІЙНОГО ЗАНЯТТЯ №1
(МОДУЛЬ I)**

ТЕМА: Вступ. Загальна фармакологія та рецептура.

ПЛАН

1. Вступ. Визначення фармакології як науки, її місце в системі медичної освіти. Напрями та розділи фармакології.
2. Фармакодинаміка. Механізм дії ліків.
3. Фармакокінетика та її основні етапи. Поняття про основні фармакокінетичні параметри.
4. Види дії лікарських засобів. Види негативної дії ліків на організм. Особливості дії лікарських засобів при повторному введенні.
5. Види взаємодії лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дроговоз С. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підручник-довідник. Харків: Титул. с. 7-31.
2. Історичні аспекти розвитку доказової фармації та організаційно-економічних дисциплін, їх термінології. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://rpht.com.ua/ua/archive/2012/1%2822%29/pages-16-19/istorichni-aspekti-rozvitku-dokazovoyi-farmaciyi-ta-organizaciy-no-ekonomichnih-disciplin-yih-terminologiyi>
3. Дефініції в сучасній фармації та фармакології, або як називати ліки. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://rpht.com.ua/ua/archive/2010/2%2815%29/pages-15-19/definiciyi-v-suchasniy-farmaciyi-ta-farmakologiyi-abo-yak-nazivati-liki>

1. Вступ. Визначення фармакології як науки, її місце в системі медичної освіти. Напрями та розділи фармакології.

Фармакологія (від грец. *pharmakon* – ліки або отрута, *logos* – вчення) – наука, що вивчає дію лікарських засобів та інших біологічно активних речовин на організм людини і тварин.

Фармакологія існує на стику багатьох наук – медико-біологічних (хімії, біології, анатомії, мікробіології, гігієни), клінічних (фізіології) і фармацевтичних (фармакогнозія, 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.

Основні розділи фармакології

Фармакологія охоплює такі види:

1. Теоретична (загальна) фармакологія вивчає:

- основні закономірності взаємодії організму і лікарських речовин;
- обґрунтовує методи дослідження нових біологічно активних речовин (БАР);
- раціональне застосування вже відомих лікарських речовин;
- створює теорії і концепції щодо механізмів дії і фармакологічної активності цих речовин та медикаментів.

2. Експериментальна фармакологія вивчає:

- вплив БАР і ЛЗ на організм тварин в умовах експерименту;
- виконує роль сполучної ланки між теоретичною і клінічною фармакологією.

Складовими її є фізіологічна, біохімічна, молекулярна, фізико-хімічна, квантова фармакологія, а також нанофармакологія.

3. Клінічна фармакологія - згідно з визначенням ВООЗ, вивчає взаємодію ліків з організмом людини в умовах патології. Цю галузь науки розвивали Ю.О. Петровський, О.І. Черкес, Б.Є. Вотчал, К.М. Лакін, Я. Б. Максимович, М.П. Скаун та інші. Завданням клінічної фармакології є дослідження нових і переоцінка відомих препаратів, удосконалення лікарської терапії, розроблення методів ефективнішого і безпечнішого використання лікарських засобів.

В процесі розвитку фармакології і накопичення великої кількості матеріалу від неї відокремились і набули самостійності деякі розділи (токсикологія, вітамінологія), сформувались нові наукові напрями:

Фармакогенетика вивчає:

- спадкові (типові й нетипові) реакції організму при взаємодії його з лікарськими засобами;
- генетичні основи, механізм спадкових, генетично обумовлених індивідуальних особливостей взаємодії організму з лікарськими речовинами;
- відхилення від типових реакцій на ліки.

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

Молекулярна фармакологія вивчає молекулярні механізми взаємодії ЛР з біологічними субстратами, взаємодію між молекулами препарату зі 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. Тісно пов'язана з біохімічною фармакологією.

Біохімічна фармакологія – розділ фармакології, 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:

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

– *геріатричну* (від грец. *geron* – старий, *iatrea* – лікування): 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 ЛЗ 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.

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

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

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 дії 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, перебуваючі в організмі протягом певного часу.

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. Тому фармакотерапія вимагає від лікаря і провізора (фармацевта) професійної майстерності.

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. Це обумовлено тим, що надмірне вживання лікарських речовин або наявність індивідуальної підвищеної чутливості може викликати небажані (побічні) реакції, інколи важкі отруєння і навіть смерть.

2. Фармакодинаміка. Механізм дії ліків.

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.

Механізм дії ліків.

Механізм дії лікарського засобу – це спосіб, за допомогою якого досягаються його фармакологічні ефекти.

Фармакологічний ефект - це результат взаємодії між лікарською речовиною і організмом, яка починається з впливу лікарської речовини на мішені, або рецептори, клітини. Далі відбуваються зміни - гальмування (пригнічення) або збудження (стимуляція) функції, обміну речовин у тканинах і органах.

Більшість ліків, що надходять в організм, взаємодіють з *рецепторами* - специфічними структурами, які з'явилися в процесі тривалої еволюції біологічних систем. Взаємодія між ними здійснюється за рахунок утворення міжмолекулярних зв'язків різного типу: водневих, ван-дер-ваальсових, іонних, зрідка – ковалентних (є надзвичайно міцним). Ліки, що його мають із субстратом, проявляють необоротну дію: кислота ацетилсаліцилова необоротно інгібує ЦОГ тромбоцитів, що зумовлює її високу ефективність як антиагрегантного засобу, але водночас робить небезпечною в плані розвитку шлункових кровотеч.

Інші види міжмолекулярних зв'язків через деякий час розпадаються, що зумовлює оборотну дію більшості лікарських препаратів.

Агоністи - лікарські речовини, які зв'язуються з рецепторами й активують їх (адреналін, ізадрин, ацеклідін, цититон та ін.).

Антагоніст - лікарський засіб, який зв'язується із рецептором, перешкоджає ефектам його збудження (атропін, анаприлін, димедрол тощо).

Конкурентні антагоністи - ліки-антагоністи, які зв'язуються з тими ж рецепторами, що й ендогенні ліганди.

Неконкурентні антагоністи - ліки-антагоністи, що зв'язуються з іншими ділянками макромолекули, які зв'язані з рецептором функціонально.

Деякі речовини проявляють властивості *агоністів-антагоністів*. При цьому вони є антагоністами відносно одного підтипу рецепторів й агоністами – відносно іншого. Зокрема антигіпертензивний засіб лабетолол є α_1, β_1 -адреноблокатором, але стимулює β_2 -адренорецептори судин скелетних м'язів, що веде до їх розширення.

Наркотичний анагетик пентазоцин є агоністом дельта- і каппа-опіоїдних рецепторів і антагоністом мю-рецепторів.

Якщо речовина впливає лише на певний підтип рецептора, вона проявляє *селективну (вибіркову) дію* (празозин вибірково блокує постсинаптичні α_1 -АР, на відміну від α_1, α_2 -адреноблокатора фентоламіну; міорелаксанти селективно блокують Н-ХР, розміщені в ділянці закінчень соматичних нервів, і не впливають на Н-ХР гангліїв).

Існує багато типів рецепторів, з якими взаємодіють в організмі лікарські засоби.

Н- і М-холінерецептори, α - і β -адренорецептори, дофамінові, опіоїдні, гістамінові, серотонінові рецептори, відкрито багато інших (рецептори до ангіотензину II, лейкотрієнів, простагландинів, передсердного натрійуретичного пептиду, поліпептидних та стероїдних гормонів, до збуджуючих амінокислот тощо).

Деякі ліки *взаємодіють зі специфічними ферментами*:

антихолінестеразні засоби – з ацетилхолінестеразою холінергічних синапсів,

інгібітори МАО – з моноаміноксидазою нейронів ЦНС,

ІАПФ – з ангіотензинперетворюючим ферментом,

серцеві глікозиди – з K^+ , Na^+ – АТФазою,

блокатори “протонної помпи” – з H^+ , K^+ – АТФазою,

антигіпертензивний засіб кандоксатрил – з ендопептидазою, яка руйнує передсердний натрійуретичний фактор.

Нестероїдні протизапальні препарати гальмують активність ферменту ЦОГ, причому деякі з них є селективними блокаторами ЦОГ 2 типу, що зумовлює зменшення в них кількості побічних ефектів.

Ліки, крім зв'язування з рецепторами, можуть взаємодіяти в організмі з багатьма іншими макромолекулами (з білками плазми, клітин, з ферментами, які здійснюють біотрансформацію ксенобіотиків). Подібні місця зв'язування забезпечують особливості фармакокінетики лікарських засобів і називаються *мовчазними (вторинними) рецепторами*, або акцепторами, або місцями втрати чи місцями депонування ліків.

В основі механізму дії ліків можуть також лежати неспецифічні зміни, зумовлені їх фізичними і хімічними властивостями (сечогінна дія маніту пов'язана із його здатністю підвищувати осмотичний тиск у ниркових каналцях; пряма хімічна взаємодія спостерігається при нейтралізації антацидними засобами соляної кислоти шлункового вмісту, при утворенні хелатних сполук між трилоном Б та солями важких металів, при зв'язуванні цитратом натрію іонів кальцію).

Фізико-хімічна взаємодія спостерігається між гепарином і його антагоністом протамін-сульфатом, в основі якої лежить різниця зарядів їх молекул (негативного – у гепарину і позитивного – у протамін-сульфату).

Деякі ЛЗ здатні включатися у метаболічні процеси внаслідок подібності їх будови до структури природних метаболітів (САП, які є структурними аналогами ПАБК; деякі засоби, які використовують для лікування онкозахворювань - метотрексат, меркаптопурин, які, відповідно, є антагоністами фолієвої кислоти і пурину).

Механізми дії багатьох лікарських засобів остаточно не встановлені й потребують подальшого вивчення.

3. Фармакокінетика та її основні етапи. Поняття про основні фармакокінетичні параметри.

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. Цей процес не потребує витрат енергії і відбувається до моменту, доки концентрація сполуки з обох боків мембрани не стане однаковою. Таким шляхом всмоктується кислота ацетилсаліцилова, аміназин, хінін, етиловий спирт тощо.

Полегшена дифузія речовин відбувається за допомогою білків-переносників. Таким способом всмоктуються глюкоза, амінокислоти, вітаміни. Зокрема, для абсорбції вітаміну В12 в тонкій кишці необхідний специфічний гастромукопротеїн, який синтезується в шлунку.

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 (катіони, 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. Ліпосоми нова перспективна лікарська форма у вигляді фосфоліпідних міхурців з ущільненими в їх порожнину лікарськими й іншими БАР.ліпосоми захищають ці речовини від руйнування ферментами організму, що значно продовжує їх дію.

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. Так, наркозні засоби тіопентал і гексенал після внутрішньовенного введення спочатку проникають у м'язову тканину, яка добре кровопостачається. Тому після першої ін'єкції їхня концентрація в мозковій тканині може бути недостатньою для розвитку наркозного ефекту. Для його отримання препарати необхідно вводити повторно.

Розподіл і фармакологічні ефекти ліків можуть зменшуватись при погіршенні кровопостачання внутрішніх органів (шокові стани, застійні явища у великому колі кровообігу на ґрунті серцевої недостатності).

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. При деяких патологічних станах кількість білків плазми крові зменшується, розвивається гіпоальбумінемія (захворювання печінки, опікова хвороба, білкове голодування, в осіб похилого та старечого віку). За таких умов збільшується вільна фракція лікарських речовин, їх фармакологічна дія зростає, можуть розвиватися токсичні ефекти. Особливого значення це набуває при призначенні ліків, в яких ступінь зв'язування з білками крові є високим, наприклад, діазепаму, бутаміду, дифеніну, індометацину, фуросеміду, хінідину тощо. Саме тому при вказаних патологічних станах, а також у пацієнтів похилого і старечого віку, дози ліків необхідно зменшувати.

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 довший час проявляти свою дію. Наприклад, для ефіру характерний тривалий період так званої післянаркозної депресії: сонливість, в'ялість, загальмованість. Ці ефекти пов'язані з поступовим вивільненням речовини з жирових депо.

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:

1. Мікросомне окислення (здійснюється в гепатоцитах за допомогою цитохрому Р450, нікотинамідних коферментів, флавопротеїдів, цитохрому В5 та ін.).

Індуктори цитохрому Р-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.

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

3. 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.

Фільтрація порушується при шоківих, колаптоїдних станах, внаслідок зменшення кровообігу і гідростатичного тиску плазми крові в капілярах клубочків. Якщо лікарська речовина міцно зв'язана з білками плазми, наприклад, фуросемід, вона також не фільтрується в капілярах клубочків.

На ступінь виведення ліків із сечею також впливає їх канальцева реабсорбція (зворотне всмоктування). Речовини, розчинні в ліпідах, реабсорбуються пасивно. Іонізовані ліки, які є слабкими кислотами або лугами, реабсорбуються активно. Ступінь їх реабсорбції можна регулювати. Якщо реакція сечі у канальцях нирок кисла, це сприяє зростанню ступеня іонізації ліків, які є слабкими основами. При цьому зменшується їх реабсорбція і прискорюється виведення із сечею. Це стосується антигістамінних препаратів, хініну, теофіліну. І навпаки, олушення сечі за допомогою натрію гідрокарбонату збільшує ступінь іонізації і прискорює виведення із сечею ліків, які є слабкими кислотами: саліцилатів, барбітуратів, сульфаніламідів. Враховують це, коли необхідно прискорити елімінацію з організму відповідних лікарських речовин при їх передозуванні.

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 газів 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.

Поняття про біодоступність, біоеквівалентність та основні фармакокінетичні параметри.

Біодоступність (F) - фармакокінетичний параметр, що характеризує ефективність ЛП шляхом визначення тієї частки лікарської речовини, яка надходить до системного кровообігу. При внутрішньосудинному введенні біодоступність лікарської речовини становитиме 100%, при інших шляхах (парентеральному, ректальному та інших) вона значно нижча і майже ніколи не досягає 100%. Залежить від фізико-хімічних особливостей ліків, інтенсивності кровообігу, лікарської форми і технології її виготовлення, шляху введення ліків, площі «всмоктуваної» поверхні (найбільша в альвеолах легень і слизовій оболонці кишківника).

Біодоступність бензилпеніциліну, білкових препаратів при призначенні всередину дорівнює нулю, оскільки вони повністю руйнуються у просвіті шлунково-кишкового тракту і не всмоктуються. Деякі ліки добре всмоктуються в ШКТ, але швидко метаболізуються вже при першому проходженні через печінку (пресистемна елімінація). Це характерно для морфіну, анаприліну, аміназину, дози яких при такому способі застосування збільшують, порівняно з їх внутрішньовенним введенням.

Біоеквівалентність (відносна біодоступність) – співвідношення кількості речовини, яка надійшла в системний кровообіг до застосуванні її в різних лікарських формах або лікарських препаратах. Два ЛЗ є біоеквівалентні, якщо вони забезпечують однакову біодоступність ліків.

Об'єм розподілення препарату – ступінь захоплення препарату тканинами із плазми крові.

Період напіввиведення ($T_{1/2}$; розмірність – год, хв) – час елімінації з організму половини введеної і всмоктуваної дози препарату. Залежить від константи швидкості елімінації.

Загальний кліренс препарату – швидкість очищення організму від ліків.

Нирковий кліренс – параметр, який означає швидкість очищення організму від препарату, що виводиться нирками.

Константа швидкості елімінації – швидкість виведення препарату з організму шляхом екскреції або біотрансформації. Елімінація складається з процесів біотрансформації та екскреції.

В клінічній практиці фармакокінетичні параметри використовують для розрахунку призначаємих доз препарату.

4. Види дії лікарських засобів. Види негативної дії ліків на організм. Особливості дії лікарських засобів при повторному введенні.

Дія ліків на організм (види фармакологічних ефектів) поділяється на місцеву, рефлекторну, резорбтивну (системну) дію, селективну (вибіркову) і неспецифічну, основну і побічну, оборотну і необоротну.

Місцева дія проявляється на шляху введення лікарської речовини в організм (на шкіру, слизові оболонки, ендотелій судин, у м'яз тощо). За характером вона може бути в'яжучою, обволікаючою, подразнюючою, припікаючою (некротизуючою), місцевоанестезуючою.

Рефлекторна дія часто буває наслідком місцевої подразнюючої дії. При цьому лікарська речовина збуджує закінчення чутливих нервів і рефлекторно відбувається зміна функцій внутрішніх органів.

Наприклад, при вдиханні аміаку подразнюються рецептори слизової дихальних шляхів і рефлекторно збуджуються дихальний і судиноруховий центри довгастого мозку. При застосуванні валідолу під язик подразнюються холодкові рецептори слизової оболонки рота, в результаті дещо розширюються вінцеві судини. При накладанні гірчичників на грудну клітку рефлекторно покращується трофіка легень.

Резорбтивна дія розвивається після всмоктування або безпосереднього введення в кров лікарської речовини. Вона може бути прямою (первинною) і опосередкованою (вторинною).

Пряма дія розвивається після зв'язування лікарського засобу зі специфічними структурами (рецепторами), розміщеними в органі, функція якого змінюється. Наприклад, при надходженні серцевих глікозидів у серце збільшується сила його скорочень.

Опосередкована дія є наслідком первинних змін. Зокрема, поліпшення серцевої діяльності під впливом серцевих глікозидів призводить до нормалізації кровообігу і збільшення діурезу.

Вибіркова дія спостерігається, коли ліки впливають на рецептори, групи клітин, певний орган. Так, серцеві глікозиди впливають на серце, холінергічні засоби – на специфічні рецептори, сальбутамол – лише на β_2 -адренорецептори бронхів. Чим вища селективність дії лікарського препарату, тим менше він має побічних ефектів.

Для деяких ліків характерна *неспецифічна дія* – на всі клітини організму. Так діють солі важких металів, засоби для наркозу. Оскільки більшості ліків вибіркова дія не властива, розрізняють також основну і побічну дії.

Основна – це та, яку ми намагаємось отримати, вводячи в організм лікарський засіб.

Побічна, як правило, є небажаною. Наприклад, анаприлін знижує артеріальний тиск, усуває серцеві аритмії, покращує перебіг ішемічної хвороби серця, але одночасно провокує бронхоспазм. Іноді, залежно від ситуації, основна і побічна дії міняються місцями. Атропін розширює зіницю, що використовується для дослідження очного дна, але може викликати зниження секреції залоз. Остання властивість препарату застосовується перед наркозом при оперативних втручаннях, де розширення зіниці є небажаним побічним ефектом атропіну.

Побічна дія може бути не лише негативною, але й позитивною. Приклади першої ми будемо в подальшому розглядати при висвітленні властивостей кожної групи фармакологічних препаратів. Іноді негативна побічна дія ліків змушує відмовитись від їхнього застосування. Прикладом позитивної побічної дії є здатність адреналіну при гіпоглікемічній комі не лише підвищувати артеріальний тиск, але й збільшувати вміст глюкози в крові.

Ефекти більшості лікарських препаратів є *оборотними*, тобто вони зникають після виведення засобу з організму. Деякі ліки мають *необоротний* вплив. Наприклад, солі важких металів, кислоти у великих дозах (концентраціях) проявляють припікаючий ефект. Негативна побічна дія ліків також може бути необоротною, наприклад, глухота, яку викликають аміноглікозиди та фуросемід.

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

Алергічні 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.

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 мають місце підвищена чутливість організму або знижені процеси перетворення і сповільнення виведення речовини з організму. Наприклад, тетрацикліни нагромаджуються в закладках зубів дітей грудного віку і порушують розвиток зубів, які стають крапчастими, чорніють і руйнуються.

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

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

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

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

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 плацентація (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), відчуті душевний спокій, називається **залежністю (пристрастю)** від лікарських засобів. Залежність виникає при вживанні багатьох лікарських препаратів, що впливають на функції головного мозку (наркотичні анальгетики, снотворні, психотропні засоби).

При повторному введенні ліків може виникнути явище **кумуляції** (накопичення, збирання), коли їх дія посилюється; це може спричинити побічні ефекти або отруєння. Приймати лікарські препарати слід за схемою, щодня знижуючи дозу. Здатністю до кумуляції володіють серцеві глікозиди, антикоагулянти непрямой 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.

При повторних застосуваннях препаратів, що викликають сенсibilізацію організму, розвиваються алергічні реакції. Сенсibilізацію викликають повторні введення антибіотиків, сульфаніламідних препаратів, похідних фенотіазину, тіаміну, ціанокобаламіну.

Фактори, що впливають на дію лікарських речовин

1. Екзогенні фактори, не пов'язані з організмом хворого:

Залежність дії лікарських речовин від хімічної будови

Просторова ізометрія (стереоізомерія) суттєво впливає на фармакологічну активність речовин, оскільки кожен рецептор має характерну просторову структуру. Так, правообертаючий ізомер норадреналіну значно менше знижує тонус м'язів кишківника і судин, ніж левообертаючий.

Лівообертаючі ізомери амінокислот, амлодипіну та інших сполук активніші, ніж правообертаючі. Проте правообертаючий ізомер фенаміну виявляє збуджуючу дію на центральну нервову систему більшою мірою, ніж лівообертаючий.

85% синтетичних препаратів, які є на ринку виготовляються у вигляді рацемічних сумішей, інші 15% є окремими стереоізомерами (енантіомерами).

Речовини, близькі за хімічною будовою, мають, як правило, схожі фармакологічні властивості (різні похідні бензодіазепіну (діазепам, феназепам) викликають пригнічення ЦНС, застосовуються як снодійні засоби).

Проте, однакова дія може бути властива речовинам різної хімічної будови (наприклад, морфін і промедол). Інколи, подібні за структурою речовини мають різні фармакологічні властивості (похідні стеролу: кортикостероїди, холестерин, препарати чоловічих гормонів).

Четвертинні амонійні сполуки погано розчинні у ліпідах і не проникають через біологічні бар'єри, на відміну від третинних амонійних сполук (міорелаксанти тубокурарину хлорид (четвертинний амоній) вводиться парентерально і впливає на периферичні Н-ХР; меліктин (третинний амоній) добре всмоктується в травному тракті, проникає через ГЕБ і впливає на центральні Н-ХР, призначається для лікування паркінсонізму).

Деякі антибіотики, детергенти проявляють антимікробну дію внаслідок їхньої здатності знижувати поверхневий натяг мембран бактеріальних клітин. Такі речовини, як активоване вугілля, полісорб, завдяки великій активній поверхні абсорбують на собі різноманітні токсини й отрути.

Полярні сполуки погано проникають через біологічні мембрани, шкіру та слизові оболонки, а з крові погано або взагалі не поступають в тканини. Вони мають меншу активність і токсичність при резорбтивній дії, ніж неполярні сполуки.

Неполярні сполуки легко розчинні в ліпідах і тому гарно проходять крізь шкіру, слизові оболонки, ГЕБ.

Агрегатний стан

Має вирішальне значення для процесу всмоктування. Так газоподібні ліки швидко всмоктуються в дихальній системі швидко проявляють свою дію. Далі за швидкістю всмоктування розташовані рідини, потім тверді речовини.

Значення фізичного стану лікарської речовини

Легкорозчинні у воді речовини швидше всмоктуються і виявляють фармакологічну дію. Сполуки, що повільно і погано розчиняються у воді, резорбуються погано, їх дія більш тривала. Найкраще всмоктуються лікарські речовини (причому спиртові швидше, ніж олійні або водні), суспензії, повільніше – речовини у капсулах, таблетках, особливо вкритих оболонкою.

Значення лікарської форми

Лікарська форма і шляхи введення ліків є факторами, від яких значною мірою залежить біодоступність лікарського препарату. Біодоступність таблетованих засобів залежить від розмірів часточок препарату і самої таблетки, його розчинності, наповнювачів, технічних особливостей пристроїв, які використовуються для виготовлення таблеток.

Для забезпечення однакової біодоступності лікарської речовини вона повинна вивільнюватись із лікарських форм, що випускаються різними фармацевтичними фірмами, з однаковою швидкістю.

Склад їжі і режим харчування

Чинить суттєвий вплив на кінетику надходження ліків в організм, особливо при проходженні через ШКТ. При прийомі ліків під час травлення створюються умови, при яких обмежується всмоктування як лікарських засобів, так і харчових агентів. Крім того, може змінюватись активність харчових ферментів, рН середовища, моторика ШКТ, стан слизової оболонки і кровотоку тощо. Такі зміни, як правило, зменшують швидкість і повноту всмоктування ліків у ШКТ.

Режим приймання.

Препарати, які приймаються натще всмоктуються швидше. Під час голодування прискорюється транспорт речовин із ШКТ, гальмується знешкодження ліків і може підсилюватись їх токсична дія.

Під впливом їжі в ШКТ може знижуватись всмоктування кислоти ацетилсаліцилової, ізоніазиду, леводопи, рифампіцину, тетрациклінів, цефалексину тощо, але прискорюватись – анаприліну, карбамазепіну, спіронолактону, сибазону, хлорохіну та ін. Не змінюється всмоктування метронідазолу, преднізолону, теофіліну.

Прийом їх натще супроводжується швидким переходом ліків зі шлунка в кишечник, де всмоктування здійснюється набагато швидше, ніж у шлунку. Прийом ліків під час їди подовжує перебування їх у шлунку в декілька разів.

Рекомендовано приймати ліки за 30-40 хв до їди або через 1,5-2 год після.

Варто враховувати і *склад їжі*. Нерідко це може сприяти утворенню нерозчинних комплексів у шлунку, наприклад, тетрациклінів з кальцієм і магнієм, які знаходяться у молоці. Скланка молока знижує концентрацію тетрацикліну, окситетрацикліну і метацикліну в плазмі на 50-60 %. Аналогічну дію на всмоктування цих антибіотиків в ШКТ проявляє їжа з високим вмістом вуглеводів, жирів чи білків.

Всмоктування протитуберкульозного засобу ізоніазиду різко зменшується на фоні вживання хворими маринованих, кислих і солених продуктів, овочево-ягідних соків. Ягідні соки також затримують всмоктування анальгіну, бутадіону й ібупрофену. Білки їжі, зв'язуючись з антикоагулянтами непрямой дії, перешкоджають досягненню необхідної концентрації їх у крові.

Деякі лікарські засоби в шлунку під впливом його ферментів біотрансформуються у фармакологічно активні речовини, наприклад, леводопа в дофамін. Кислоточутливі засоби, деякі антибіотики, руйнуються повністю чи частково, тому втрачають хіміотерапевтичну активність (еритроміцин, лінкоміцин) або вона значно зменшується (олеандоміцин, циклосерин).

Кількість рідини, якою запивають прийом ліків, також може впливати на швидкість їх всмоктування. Так, збільшення її сприяє активній резорбції амоксициліну, меншою мірою – ампіциліну.

Відомо, що при вживанні сиру, бананів, фісташок та інших продуктів, багатих на триптофан, тирозин, тирамін (вони є попередниками біогенних амінів – адреналіну, норадреналіну та інших), призначення лікарських препаратів, що пригнічують активність ферменту моноамінооксидази (МАО), спричинює отруєння, оскільки порушується процес дезамінування біогенних амінів.

Хронофармакологічні особливості

Урахування хронофізіологічних особливостей організму та хронофармакології ліків дозволяє зменшити кількість побічних ефектів у процесі лікування.

Ще на початку XIX століття було відомо про більшу токсичність алкоголю, прийнятого зранку. Біодоступність багатьох препаратів знижується на 20-30 %, якщо їх приймати ввечері. Всмоктування і ступінь зростання концентрації у плазмі жиророзчинних препаратів збільшуються, якщо їх приймати зранку.

Метеорологічні фактори також впливають на дію ліків (призначення атропіну в жарку літню пору може призвести до перегрівання організму, оскільки препарат блокує потовиділення; в холодну вітряну погоду зменшується активність антиангінальних засобів, тому що такі метеоумови спричиняють виникнення нападів стенокардії).

На фармакологічні ефекти ліків впливають *біологічні ритми*, властиві багатьом фізіологічним процесам, основою яких є різноманітні ендogenousні механізми, зокрема, ритмічність синтезу білків, ферментів, активність залоз внутрішньої секреції (надниркових, статевих тощо). Центральним регулятором циркадних ритмів є епіфіз. За рахунок виділення його гормону мелатоніну забезпечується ендокринна регуляція біоритмів. Встановлено, зокрема, що циркадні коливання активності снодійних засобів залежать від біоритму секреції цього гормону.

- пресистемна елімінація анаприліну є найвищою о 14 год, що пов'язано з високою метаболічною активністю печінки у цей час доби.

-найсильніше антитромботична дія гепарину проявляється о 4 год ранку. Це робить доцільним зниження швидкості крапельної інфузії препарату вночі.

- судинорозширююча та антиагрегантна дія дипіридамолу, фібринолітичний ефект урокінази зростають, якщо їх вводити один раз на добу, зранку.

- одноразове призначення зранку фуросеміду та інших сечогінних засобів підсилює діуретичну відповідь.

- найбільш сприятлива дія еналаприлу на показники гемодинаміки спостерігається при його прийомі ввечері, цилазаприлу – зранку.

- при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (індометацину) побічні ефекти розвиваються значно рідше, якщо їх призначати у вечірні години.

- для тривалої терапії глюкокортикостероїдами характерне таке ускладнення, як гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова недостатність. Для зниження швидкості її розвитку рекомендують призначати препарати згідно з циркадним ритмом цієї системи: 70-80 % добової дози – о7-8 год ранку, решту – до 14 год.

- стійкий гіпотензивний ефект препарату клофеліну під час традиційного лікування настає на 10 добу, а при хронотерапії – на 4 добу. При цьому разова, добова і курсова дози майже в 2 рази менші за звичайні. Крім того, частота ускладнень у хворих, які лікуються в відповідності з принципами хронофармакології та хронотерапії, була в 5-6 разів менша.

Основна ідея хронофармакології полягає у відмові від традиційних монотонних схем призначення ліків, у нерегулярному їх застосуванні з метою цілеспрямованого попередження загострення процесу, яке передбачається у певний період доби. З цих позицій вважають, що більшість антигіпертензивних засобів доцільно призначати до початку чергового циркадного підйому артеріального тиску. Призначення коронароактивних препаратів раціонально здійснювати до появи епізоду ішемії міокарда. При бронхіальній астмі у 80 % хворих напади частішають вночі. Тому таким пацієнтам найкраще призначати бронхолітичні препарати (сальбутамол, теофілін пролонгованої дії) у разовій дозі ввечері.

Ендогенні фактори зв'язані з організмом хворого:

Стать

Стать пацієнта також впливає на дію ліків.

Жінки більш чутливі, ніж чоловіки до морфіну, нікотину, стрихніну. Частково це пов'язано з тим, що в чоловіків їх біотрансформація відбувається у 2-3 рази швидше, ніж у жінок. У жінок естрогени гальмують перистальтику кишківника, прогестерон у малих концентраціях її стимулює, у великих концентраціях – пригнічує. випорожнення шлунку і тонкого кишківника відбувається повільніше, ніж у чоловіків. Знешкодження ксенобіотиків у печінці жінок відбувається повільніше, ніж у чоловіків.

Значення віку

У різному віці активність біохімічних процесів неоднакова, тому фармакокінетика і фармакодинаміка одного і того ж препарату може мати значні вікові відмінності.

Всмоктування ліків з ШКТ в новонароджених відбувається гірше, ніж у дітей старшого віку (пов'язано з повільною евакуацією шлункового вмісту, незрілістю механізмів активного транспорту через стінку кишечника).

При нанесенні речовин на шкіру новонароджених вони всмоктуються значно швидше, ніж у старших дітей (обробка шкіри спиртовим розчином йоду може спричинити явища гіпотиреозу). Мазі із ГКС швидко викликають ускладнення, пов'язані з резорбтивною дією препаратів.

Виведення речовин з організму новонароджених відбувається повільніше, але протягом перших років життя цей процес перевершує значення у дорослих, потім сповільнюється, досягаючи стабільності до 20 років.

У дітей 2-3 років та у людей похилого віку знижений зв'язок ліків з білками плазми, тому підвищений вміст вільної фракції призводить до посилення ефекту ліків. Крім того, недостатньо розвинуті регуляторні системи, слабкі адаптаційні можливості, вища проникність клітинних бар'єрів, нижча функціональна активність печінки і нирок, недосконалі захисні сили організму.

У похилому віці у хворих спостерігаються не лише вікові зміни, але також вони часто страждають одразу декількома хронічними захворюваннями і набагато частіше приймають серцево-судинні, сечогінні, заспокійливі та снодійні ліки.

Фармакокінетика суттєва змінена: в ШКТ і нирках сповільнюється всмоктування і швидкість виведення, процеси знешкодження ліків в печінці через зниження її маси, перебудова її структури, погіршення печінкового кровотоку. Знижується кількість зв'язувальних білків, загальний вміст води в організмі (на 10-15%), м'язова маса, нерідко зростає об'єм жирової тканини, різко скорочуються резерви адаптації, в першу чергу ЦНС та ССС, знижується толерантність до вуглеводів, зростає схильність до тромбоутворення, гіпоксії та ацидозу. Зменшується секреція і

кислотність шлункового соку, що призводить до прискореного випорожнення шлунку з прийнятими всередину ліками до основного місця всмоктування – тонкого кишківника.

Тому особам похилого (60-74 років), старечого (75-89 років) віку, тим більше довгожителю (понад 90 років), ліки звичайно призначають у дозі, яка становить 2/3-1/2 дози дорослого.

В осіб похилого і старечого віку, внаслідок дисфункції механізмів регуляції артеріального тиску, є схильність до розвитку ортостатичної гіпотензії (треба надзвичайно обережно застосовувати ліки, які викликають швидке зниження артеріального тиску).

- не призначати засоби, що мають кардіодепресивну дію (хінідин, новокаїнамід, дизопірамід, бета-блокатори), які можуть швидко призвести до розвитку застійної серцевої недостатності.

- частіше, ніж у молодих людей, спостерігається аритмогенна дія серцевих глікозидів, зокрема дигоксину, виведення якого з сечею у таких пацієнтів істотно гальмується.

- не рекомендують використовувати сильні відхаркуючі засоби, тому що вони можуть викликати блювання, яке, в свою чергу, може завершитись інсультом.

- часто наявна велика кількість різних захворювань, тому в них нерідко спостерігається поліпрагмазія.

- спостерігається підвищена чутливість до лікарських речовин, що пригнічують нервову систему (наркотичні препарати, транквілізатори, опіати, снодійні), впливають на ССС (серцеві глікозиди), процеси сечовиділення (сечогінні), тому дози цих препаратів зменшують на 1/2 від дози дорослого.

- обережно призначати ЛЗ, які підвищують АТ, збуджують ЦНС, викликають блювотні та проносні ефекти.

- притупляється чутливість до речовин, які збуджують нервову систему, внаслідок зменшення кількості нервових клітин.

Дози лікарських препаратів для дітей розраховують на 1 кг маси, одиницю поверхні тіла або залежно від віку.

Для призначення дітям лікарських засобів розраховують їх за формулами:

Формула Юнга:

$$D = \frac{M \times C}{C \times 12,5}$$

Формула Буша:

$$D = \frac{M \times 5 \times C}{100}$$

де D – шукана доза для дитини певного віку;

M – середня терапевтична доза для дорослої людини;

C – вік дитини, для якої шукають дозу, в роках;

12,5 і 100 – сталі коефіцієнти.

Для дітей разові дози таких лікарських речовин, які не ввійшли до Фармакопеї, розраховують так:

- до одного року – 1/24 – 1/12 дози дорослого

- в один рік – 1/12 дози дорослого

- у два роки – 1/8 дози дорослого

- у чотири – 1/6 дози дорослого

- у шість – 1/4 дози дорослого

- у сім – 1/3 дози дорослого

- у чотирнадцять – 1/2 дози дорослого

- у вісімнадцять – 3/4 дози дорослого

Існує схема розрахунку доз ліків для дітей з урахуванням маси тіла.

$K = 2 \times \text{вік (роки)} + \text{маса тіла}$

K - % від дози дорослого для дитини певного віку і маси.

Слід пам'ятати, що найважливіша якість ліків – не «сила» їх дії, а ефективність безпечної дози.

Вплив патологічних процесів на дію лікарських речовин

Лікувальна дія препаратів залежить від стану організму. Так, заспокійливі засоби чіткіше виявляють свою дію при збудженні. Збуджуюча дія препарату спостерігається при пригніченні центральної нервової системи.

Різнноманітні патологічні процеси можуть суттєво впливати на фармакологічні ефекти ліків. Атеросклероз, дистрофія, гіпоксія, ішемія, гіповітамінози спотворюють фармакокінетику лікарських речовин, часто бувають причиною їх підвищеної токсичності.

При патології печінки сповільнюється метаболізм ліків, що може спричинити розвиток токсичних явищ при застосуванні їх у терапевтичних дозах.

Запальні процеси у травному каналі, порушення секреторної і рухової його функції змінюють всмоктування лікарських речовин, а також знижують їх фармакологічну та лікувальну активність.

Застійні явища в печінці ослаблюють дію препаратів, введених перорально, тому сповільнюється їх всмоктування. Крім того, та частина речовин, що вже всмокталася, довше затримується в печінці і більшою мірою знешкоджується. При атрофічних процесах у печінці значно зменшується перетворення і знешкодження лікарських речовин, внаслідок чого надмірно посилюється тривалість і сила дії наркотичних, снотворних та інших засобів; навіть терапевтичні дози можуть призвести до передозування і спричинити смерть. Серцеві глікозиди ефективніше діють при гіпертрофії серцевого м'яза.

Жарознижувальні засоби знижують температуру тіла при значних порушеннях терморегуляції, тобто під час гарячки. При нормальному стані терморегулюючого центру і нормальній температурі тіла призначення жарознижувальних препаратів може спричинити навіть деяке підвищення, а не зниження температури тіла.

При гіпоксії, гіповітамінозах, токсичній дистрофії серцевого м'яза чутливість до багатьох лікарських речовин значно підвищується. При наявності прихованих з латентним перебігом захворювань лікарські препарати можуть їх загострити (провокувати).

При наявності патологічного процесу, організм стає більш стійким до лікарських препаратів (при рахіті діти легко переносять дози вітаміну Д, які в здорових дітей викликають токсичні прояви).

Алкоголізм створює серйозні проблеми для дії ліків, спотворює дію гіпотензивних, снодійних, седативних, антигістамінних, антикоагулянтів та протисудомних препаратів.

Підвищує всмоктування інсуліну та вітамінів, провокує кровотечі при прийомі АСК.

Водно-електролітні порушення (ацидоз, алкалоз), гіпо- та гіперпротеїнемії можуть змінювати чутливість хворого до ліків.

Вплив фізіологічного стану.

Психологічний стан людини впливає на ефективність ліків. При призначенні “модного” препарату за рахунок ефекту навіювання може підвищуватись ефективність лікування. Досліджено, що капсули і таблетки яскравого кольору (червоного, оранжевого) мають більшу лікуючу дію, ніж аналогічні ліки, але сірого або зеленого кольору.

Ефект навіювання відіграє роль і при призначенні плацебо. Встановлено, що у 15-40 % випадків воно спричинює лікуючу дію: зникає біль у ділянці серця, суглобах, головний біль, покращуються настрої, загальне самопочуття. Однак, цей ефект швидко зникає.

При призначенні ліків жінкам необхідно враховувати фізіологічний стан організму (менструація, вагітність, лактація): призначення антикоагулянтів під час менструації може викликати масивну маткову кровотечу, деякі ліки у цей період провокують виникнення кропивниці.

Вагітність. Під час вагітності знижена скоротлива і секреторна функції шлунку, що призводить до сповільнення всмоктування ліків. Внаслідок збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), клубочкової фільтрації в нирках може змінюватися об'єм розподілення лікарських засобів, інтенсивність їх метаболізму і елімінації. Під час вагітності погіршується всмоктування

ліків із ШКТ, сповільнюється їх біотрансформація у печінці. А в період вагітності у жінок швидше кумулюються лікарські препарати, відхаркувальні засоби легко можуть викликати блювоту, а проносні, сечогінні і подразнюючі – передчасні пологи або викидень.

Менструальний період – лікувальна терапія у цей період, як правило, повинна припинятися. Метаболізм деяких препаратів (метаквалону, теофіліну, метилпреднізолону, парацетамолу, дифеніну) може істотно змінюватись у різні фази менструального циклу.

Лактація. Для зменшення надходження ліків в організм дитини з молоком, ркомендовано робити велику перерву між прийомом ліків і годуванням груддю. З молоком матері потрапляє 1-2% дози, прийнята матір'ю.

5. Види взаємодії лікарських засобів.

Для посилення терапевтичного ефекту, скорочення терміну лікування і запобігання ускладненням застосовують різні комбінації ЛЗ. Іноді ЛЗ комбінують для послаблення небажаних ефектів самої фармакотерапії або запобігти їм. Так, пр. тривалому застосуванні тіазидних сечогінних засобів, щоб відновити втрати калію, призначають відповідні препарати (панангін) або комбінують тіазиди з калійзберігаючими діуретиками.

Якщо дві речовини діють в одному напрямі, то таке явище називають синергізмом, може виявитися у двох видах:

1. потенціювання - дія одного лікарського засобу посилюється другим, ніби в геометричній прогресії, тобто загальний фармакологічний ефект буває набагато сильніший від простої суми ефектів окремо взятих засобів. Характерний для нерямого синергізму, коли речовини мають неоднаковий механізм дії, впливаючи на різні рецептори. Цей ефект використовують часто під час проведення деяких видів знеболювання (нейролептанальгезія), коли застосовують дроперидол з фентанілом.

$$(A+B) < (A) + (B), \text{ або } A_{1/2} + B_{1/2} > 1$$

2. підсумовування - комбінований ефект дорівнює сумі ефектів кожного з компонентів.

$$(A+B) = (A) + (B), \text{ або } A_{1/2} + B_{1/2} = 1$$

Спостерігається переважно при прямому синергізмі, коли лікарські речовини діють на одні й ті самі рецептори (адреналін і норадреналін, місцеві анестетики)

Синергізм є прямим, якщо фармакологічні засоби, що входять до складу комбінованого препарату, діють на одні і ті ж самі рецептори, елементи тканини, тобто мають одну точку прикладання (наприклад, норадреналін і адреналін)

Непрямим синергізмом називається явище, коли засоби діють на різні тканини чи клітини, але спричиняють однаковий ефект. Наприклад, адреналін розширює зіниці ока завдяки скороченню м'яза – розширювача зіниці, атропін – завдяки розслабленню м'яза – звужувача зіниці.

Якщо дія лікарських речовин спрямована в протилежному напрямку, і ефекти однієї з речовин зменшуються або втрачаються, то це явище називається антагонізмом.

Антагонізм буває фізичний, хімічний і функціональний (фізіологічний).

При хімічному антагонізмі відбувається хімічна взаємодія з утворенням інших неактивних сполук. Хімічні антагоністи – антидоти мають важливе значення у токсикології.

При фізичному антагонізмі спостерігається адсорбція лікарських засобів на поверхні другого засобу (токсичних речовин сорбентами).

Фізіологічний (функціональний) антагонізм – якщо лікарські речовини діють на одні і ті самі рецептори, але у протилежному напрямі. Так, ефір, алкоголь пригнічують центральну нервову систему, а стрихнін, коразол збуджують її. Це приклад прямого антагонізму. Прикладом непрямого антагонізму є: пілокарпін звужує бронхи завдяки збудженню холінорецепторів, адреналін розширює їх, збуджуючи адренорецептори.