

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Факультет післядипломної освіти
Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії і
управління та економіки фармації

І.М. Білай, О.В. Крайдашенко

Основи фармакокінетики та фармакодинаміки у клінічній фармації

Навчальний посібник
для провізорів-інтернів
зі спеціальності «Загальна фармація»

Запоріжжя – 2019

УДК 615.03(075.8)

Б 61

Посібник розглянутий і затверджений на засіданні центральної методичної ради Запорізького державного медичного університету та рекомендований в освітньому процесі

(протокол № ____ від " ____ " _____ 201__ р.).

Рецензенти: **Мазулін Олександр Владіленович**, завідувач кафедри фармакогнозії, технології ліків та фармацевтичної хімії, доктор фармацевтичних наук., професор

Рижов Олексій Анатолійович, завідувач кафедри медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій, доктор фармацевтичних наук., професор

Автори: **Білай І. М.**, д-р.мед.наук, професор, зав. кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ;

Крайдашенко О. В., д-р. мед. наук, професор, зав. кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології.

Білай І. М.

3 61 Основи фармакодинаміки та фармакокінетики у клінічній фармації:
навчальний посібник для провізорів-інтернів зі спеціальності
«Загальна фармація» / І. М. Білай., О. В. Крайдашенко. –
Запоріжжя: ЗДМУ. – 2019. – 86 с.

Навчальний посібник присвячено формуванню у провізорів-інтернів принципів фармакодинаміки та фармакокінетики у клінічній фармації при різних клінічних ситуаціях. Наведено анотацію, питання для самопідготовки і контролю вихідного рівня знань, практичну частину (ситуаційні задачі, аналіз листів призначення, завдання), контроль кінцевого рівня знань, тести та літературу.

УДК 615.03(075.8)

Б 61

© І. М. Білай, О. В. Крайдашенко, 2019

© ЗГМУ, 2019

Зміст

Список скорочень.....	4
Вступ.....	5
Анотація	8
I. Питання для самопідготовки і контролю вихідного рівня знань.	65
II. Самостійна робота.	67
III. Практична робота.	68
IV. Контроль кінцевого рівня знань.	72
V. Тести. Обґрунтуйте відповідь.	72
Список рекомендованої літератури:.....	84
Відповіді на тестові завдання.....	86

Список скорочень

АТФ – аденезинтрифосфат
БА – бронхіальна астма
ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕРХ – гастроезофагальна рефлюксна хвороба
ГКС – глюкокортикостероїди
ГХ – гіпертонічна хвороба
ДНК – дизоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ – електрокардіограма
ЗАК – загальний аналіз крові
ЗАС – загальний аналіз сечі
ЗХС – загальний холестерин
ІМТ – індекс маси тіла
ІХС – ішемічна хвороба серця
КОК – комбінований оральний контрацептив
КП – кольоровий показник
ЛЗ – лікарський засіб
МАО – моноамінооксидаза
НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби
ОД – одиниці дії
ОЦК – об'єм циркулюючої крові
ПД – побічна дія
ФК – функціональний клас
ХСН – хронічна серцева недостатність
ЦНС – центральна нервова система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Стратегічним напрямком розвитку охорони здоров'я в усьому світі є фокусування всіх галузей медицини на потребах пацієнта. Це положення закріплене в документах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і лежить в основі Програми дій по основних лікарських препаратах, затвердженої Європейським Регіональним Бюро ВООЗ.

Клінічна фармація – інтегративна прикладна наука, що поєднує фармацевтичні і клінічні аспекти лікознавства, головною задачею якої є створення надійних теоретичних основ і методологічних підходів раціонального застосування лікарських препаратів.

Клінічна фармація як предмет має своєю метою підготовку спеціалістів-провізорів, володіючих достатнім обсягом теоретичних знань та практичних навичок для проведення сумісно з лікарем роботи по забезпеченню максимально раціональної лікарської терапії у конкретного хворого, а також для здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів в аптеці.

В процесі навчання клінічної фармації провізори-інтерни повинні:

- засвоїти ознаки основних захворювань внутрішніх органів людини;
- засвоїти ознаки основних синдромів, що можуть лікуватися за допомогою безрецептурних препаратів в межах концепції самолікування (нежить, головний біль, діарея тощо);
- засвоїти ознаки основних синдромів, що потребують обов'язкового втручання лікаря;
- вивчити загальні принципи діагностики захворювань внутрішніх органів;
- засвоїти методологію диференціальної діагностики захворювань внутрішніх органів;
- засвоїти загальні принципи інтерпретації результатів обстеження хворого;

- засвоїти основні принципи симптоматичної лікарської терапії захворювань і патологічних станів, при яких можливе самолікування;
- засвоїти основні принципи та придбати основні навички здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів при лікуванні безрецептурними та рецептурними ліками;
- сформувати системні знання з клінічної фармакології, питань взаємозаміни препаратів; поєднання та взаємодії лікарських засобів при проведенні комплексної лікарської терапії захворювань внутрішніх органів ;
- засвоїти основні принципи та закономірності підвищення ефективності та зниження побічної дії лікарських препаратів при призначенні їх конкретним хворим;
- навчитися методології порівняльної оцінки окремих лікарських препаратів;
- придбати навички проведення інформаційної роботи серед медичних працівників про лікарські препарати;
- навчитися консультувати лікаря з питань фармакологічних властивостей різноманітних лікарських препаратів, показанням та протипоказанням до їх застосування;
- придбати основні навички проведення клінічних випробувань нових лікарських препаратів;
- придбати навички проведення консультаційної роботи серед різних верств населення з широкого кола питань, що стосуються лікарських препаратів.

ЗАДАЧІ ВИВЧЕННЯ ДИСЦИПЛІНИ

Головними задачами при вивченні теоретичного та практичного курсу клінічної фармації є:

- засвоєння загальної синдромології та клінічної симптомології найбільш поширених захворювань в клініці внутрішніх хвороб;
- засвоєння основних принципів симптоматичної лікарської терапії захворювань і патологічних станів, при яких можливе самолікування;

- засвоєння загальної методології та принципів вибору лікарських препаратів для ефективної та безпечної лікарської терапії, враховуючи функціональний стан хворого та фармакологічні особливості препарату;
- придбання необхідних теоретичних знань та навичок для здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів;
- вивчення факторів ризику розвитку та клінічних проявів побічної дії лікарських засобів та їх комбінацій;
- засвоєння принципів оцінки ефективності та безпечності застосування конкретних фармакологічних груп та лікарських препаратів під час проведення їх клінічної апробації;
- засвоєння навичок придбання, аналізу та подання інформації про фармакологічні властивості лікарських препаратів;
- ознайомлення з принципами медичної деонтології, етичними нормами поведінки провізора в клініці, взаємовідношеннями провізора та лікаря, провізора та хворого;
- ознайомлення з основними видами медичної документації та методами клінічного обстеження хворих.

Роль провізора докорінно змінюється в системі сучасної охорони здоров'я. Основною метою його професійної діяльності стає не стільки збільшення асортименту і якості лікарських препаратів на ринку, скільки підвищення ефективності і безпеки лікарської терапії конкретного хворого. Для цього провізор повинен надати хворому повну інформацію про ліки, їх лікарську форму і особливості застосування, вплив на дію препарату віку, статі, стану внутрішніх органів, часу доби, оптимального для прийому даних ліків, поєднання з їжею та іншими лікарськими препаратами, можливий несприятливий вплив ліків на функції органів і систем людини та ін.

Анотація

Клінічна фармакологія вивчає вплив лікарських засобів на організм хворої людини. Розвиток клінічної фармакології почався з 60-х років, коли в багатьох країнах різко підвищилися вимоги до випробування нових фармакологічних засобів. З'явилася необхідність розробки принципів і методів всебічного вивчення дії фармакологічних препаратів у клінічних умовах.

Клінічна фармакологія тісно пов'язана з іншими областями медицини і біології. Так, розкриття етіології і патогенезу багатьох захворювань дозволяє не тільки створити необхідний лікарський препарат, але і розробити раціональні методи його застосування. Завдяки успіхам аналітичної хімії та розробці високочутливої апаратури стало можливим визначення в тканинах і рідинах організму мізерно малих концентрацій лікарських речовин, дослідження їх біотрансформації та виведення з організму.

У різних країнах положення клінічної фармакології як науки неоднаково. У деяких з них вона виділена в окрему дисципліну, а в системі охорони здоров'я працюють спеціально підготовлені клінічні фармакологи. В інших - клінічна фармакологія як наука не існує. Проте в даний час стало очевидно, що кожен лікар незалежно від спеціалізації повинен добре знати основи клінічної фармакології.

Основними розділами клінічної фармакології є фармакодинаміка і фармакокінетика. Предмет фармакодинаміки - вивчення сукупності ефектів лікарської речовини та механізмів його дії, а предмет фармакокінетики - вивчення шляхів надходження, розподілу, біотрансформації та виведення лікарських засобів з організму хворого. Крім того, клінічні фармакологи вивчають побічні реакції, особливості дії лікарських речовин у різних умовах (дитячий та похилий вік, вагітність і т.п.), взаємодія препаратів при їх спільному застосуванні, вплив їжі на фармакокінетику лікарських засобів та ін. Відносно новий розділ клінічної фармакології - фармакогенетика, предметом якої є визначення генетичних основ реакцій організму на лікарські речовини.

Основні завдання клінічної фармакології:

- клінічні випробування нових фармакологічних засобів;
- клінічні дослідження і переоцінка старих препаратів;
- розробка методів ефективного і безпечного застосування лікарських засобів;
- організація інформаційних служб та консультативна допомога різним фахівцям;
- навчання студентів, лікарів та провізорів

На практиці фахівець займається вирішенням наступних питань:

- вибір лікарських засобів для лікування конкретного хворого;
- визначення найбільш підходящих лікарських форм і режиму їх застосування;
- вибір шляху введення препарату;
- спостереження за дією лікарського засобу;
- попередження і усунення побічних реакцій і небажаних наслідків взаємодії лікарських речовин

Перш ніж призначити лікування фахівець повинен відповісти собі на наступні питання:

Яких конкретно змін у стані хворого він хоче домогтися?

Які лікарські засоби можуть надати бажану дію?

Який препарат найбільш підходить даному хворому?

Яким чином застосувати препарат, щоб дія його було найбільш ефективним?

Які побічні реакції може викликати препарат, чи може він зашкодити хворому?

Яке співвідношення можливих користі і шкоди при використанні лікарського засобу?

У кінцевому підсумку ефективність і безпека фармакотерапії залежать багато в чому від уміння провізора правильно оцінити всі ці фактори, яка

повинна ґрунтуватися на глибоких знаннях як клінічної медицини, так і експериментальної фармакології.

Фармакокінетика — це розділ фармакології, який вивчає долю лікарського препарату в організмі: надходження у внутрішнє середовище організму, розподіл в організмі, перетворення, яких він зазнає, та шляхи виведення з організму.

Розрізняють експериментальну та клінічну фармакокінетику. Головне завдання *експериментальної фармакокінетики* — вивчення трансформації лікарських речовин у живому організмі тварин в нормі і при моделюванні різних патологічних станів.

Клінічна фармакокінетика досліджує процеси надходження, розподілу, біотрансформації та екскреції лікарських речовин в організмі людини, а також наявність зв'язків між концентрацією лікарської речовини і/чи її метаболітів у біологічних рідинах і тканинах та фармакотерапевтичним ефектом. Фармакокінетичні дослідження дозволяють забезпечити таке дозування лікарських препаратів, яке створює їх необхідну концентрацію в середовищах організму для досягнення оптимального лікувального ефекту.

Фармакокінетика є однією з молодих фармацевтичних дисциплін, які швидко й інтенсивно розвиваються. При проведенні фармакокінетичних досліджень широко використовують радіоімунні, хроматографічні, мікробіологічні, полярографічні, спектрофотометричні, мас-спектрометричні методи кількісного визначення вмісту лікарських речовин у біологічних середовищах. Для визначення фармакокінетичних показників організм людини чи експериментальної тварини розглядається як особливе біологічне середовище, де відбувається розподіл лікарських речовин в органах, тканинах, клітинах, субклітинних структурах, їх біотрансформація, а також взаємодія лікарських речовин із тканинними рецепторами.

Лікарський препарат складається з одної чи декількох фармакологічних речовин. Їх надходження в організм визначається лікарською формою і шляхом введення. Залежно від консистенції лікарські форми поділяють на рідкі

(розчини для зовнішнього і внутрішнього застосування, настої, відвари, настоянки, сиропи, суспензії, емульсії, рідкі екстракти, мікстури, лініменти). До м'яких лікарських форм відносять мазі, пасти, супозиторії, пластири. Тверді лікарські форми — це порошки, таблетки, драже, гранули, капсули. Окремо виділяють лікарські форми для ін'єкцій, які можуть бути твердими (розчиняються перед введенням) та рідкими (розчини для ін'єкцій, суспензії тощо).

Одним з основних показників, що визначають ефективність лікарських препаратів, є концентрація лікарської речовини в ділянці рецептора або тканини, де відбувається їх взаємодія. Визначити концентрацію лікарських речовин в організмі людини, в окремому органі чи тканині є важливою проблемою сучасної фармакокінетики. Для дослідження фармакокінетичних параметрів реєструють концентрацію лікарської речовини в крові, оскільки здебільшого існує залежність між концентрацією речовини в крові і в ділянці рецептора. Орієнтуючись на отримані фармакокінетичні параметри проводять подальшу оптимізацію дозування ліків з метою підвищення ефективності та безпечності їх застосування.

Теоретична частина клінічної фармакокінетики базується на математичних методах аналізу перетворень лікарської речовини в організмі хворої людини. Практична її частина базується на проведенні терапевтичного моніторингу фармакотерапії та визначенні концентрації лікарських препаратів у біологічних рідинах і тканинах. Моніторинг ліків дозволяє проводити фармакологічну корекцію режиму дозування лікарських препаратів з урахуванням індивідуальних особливостей хворої людини для досягнення ефективної і безпечної фармакотерапії.

Залежно від віку хворих, особливо у дітей та людей похилого віку, спостерігаються зміни інтенсивності процесів біотранс-формації ліків. При цьому можуть мати місце непередбачені взаємодії лікарських речовин. Терапевтичний моніторинг особливо необхідний при призначенні декількох

лікарських препаратів одночасно. При використанні двох і більше сильнодіючих речовин також вкрай необхідно проводити їх моніторинг.

При призначенні медикаментозної терапії, а також складанні схем індивідуальної фармакотерапії хворої людини, велике практичне значення має знання основних принципів фармакокінетики, уміння ними користуватися при виборі шляхів введення та дозування.

Дослідження фармакокінетичних параметрів вкрай необхідне у випадках лікування хворих із патологією печінки та нирок, а також у разі нез'ясованих причин неефективності призначеної фармакотерапії чи поганої переносимості ліків.

Таким чином, головна мета фармакокінетики — у стратегічному і тактичному плані оцінити основні фармакокінетичні параметри та забезпечити їх використання для поліпшення ефективності і безпечності медикаментозної терапії.

Дія будь-якого лікарського препарату потребує відповідної концентрації його в рідині, що омиває тканину-мішень. Концентрацію лікарської речовини у будь-який момент у будь-якій ділянці тіла визначають два фундаментальні процеси: 1) переміщення молекул лікарської речовини; 2) хімічна трансформація її молекул.

З током крові лікарські речовини переміщуються швидко й на великі відстані. Але переміщення молекул з одного рідкого середовища організму в інше пов'язане з подоланням бар'єру з клітинних мембран і залежить від розмірів та властивостей молекул.

Епітеліальний бар'єр, наприклад слизова оболонка травного тракту, епітелій ниркових каналців, складається з епітеліальних клітин, що щільно прилягають одна до одної так, що речовина має подолати два шари мембран, щоб потрапити на інший бік епітеліальної стінки. Ендотелій капілярів у більшості частин тіла має проміжки між клітинами, що дає змогу дрібним молекулам проходити їх шляхом водної дифузії. У деяких судинних зонах, особливо в ЦНС та плаценті, ендотелій капілярів не має таких проміжків, тому

щоб пройти крізь стінку ендотелію, речовині необхідно подолати мембрани ендотеліальних клітин.

Для проникнення молекули лікарської речовини із зовнішньо-клітинного у внутрішньоклітинний простір їй необхідно подолати також клітинну мембрану.

ФАРМАКОКІНЕТИКА

Основні фармакокінетичні поняття і параметри

ФАРМАКОКІНЕТИКА (грец. *pharmakon* — ліки + *kinetikos* — рух) є одним із основних розділів фармакології, яка вивчає закономірності всмоктування, розподілу, метаболізму і виділення (екскреції) ЛП. Препарат надходить в організм людини різними шляхами. Шляхи введення ліків (див. Шляхи введення ліків) в організм поділяються на ентеральні (через ШКТ) і парентеральні (поза ШКТ). Ентеральні шляхи введення ліків — сублінгвальний (під'язиковий), пероральний (через рот), ректальний (через пряму кишку). Сублінгвальний — ЛП (таблетка або декілька крапель розчину, нанесених на грудочку цукру) тримають під язиком або за щокою до повного розсмоктування. Ефект настає швидко (через 1–3 хв), тому що з ротової порожнини деякі ліки добре всмоктуються через сітку капілярів і потрапляють безпосередньо в загальне коло кровообігу, не проходячи крізь шлунок, кишечник і печінку. Цей шлях уведення важливий для лікарських речовин, які руйнуються соляною кислотою, ферментами травних соків або швидко метаболізуються в печінці. Сублінгвально застосовують препарати при нападі стенокардії (нітрогліцерин), гіпертензивному кризі (клонідин, ніфедипін), при порушеннях серцевої провідності (ізадрин), при недостатності кори надниркових залоз (дезоксикортикостерону ацетат), при стенокардії (валідол). Пероральним способом приймають близько 75% ліків, які всмоктуються протягом 1–3 год: їх найкраще ковтати стоячи і запивати рідиною у кількості не менше 75 мл. Це дозволяє запобігати затримці ліків у стравоході (що буває,

якщо їх приймати лежачи) та прискорити їх усмоктування. Дотримання цих правил особливо важливе у разі застосування ліків із значною подразнювальною дією.

При пероральному прийомі ліків на всмоктування впливає багато факторів: застосування після прийому їжі гальмує всмоктування деяких ліків (препаратів кальцію, тетрациклінів); перетравлювання в ШКТ інактивує дію (гепарин, інсулін); захворювання печінки та жовчовивідних шляхів призводять до затримки всмоктування (вітаміни А, D, К, Е). Спосіб введення непридатний у гострих ситуаціях, коли допомогу необхідно надавати якомога швидше. Не використовується він у маленьких дітей, у психічно хворих, якщо пацієнт знаходиться у несвідомому стані, при блюванні, порушенні ковтання, застійних явищах у великому колі кровообігу тощо. Ректальний шлях використовується для введення ЛП у формі супозиторіїв або клізм. Об'єм останніх становить у дорослих не більше 50–100 мл. При цьому шляху введення ліки всмоктуються через нижні й середні гемороїдальні вени і надходять у загальне коло кровообігу, не проходячи через печінку. Ефект настає через 15 хв, що для багатьох ліків відповідає швидкості при в/м введенні. ЛП для ректального введення доцільно вводити маленьким дітям, хворим у непритомному стані, при блюванні, патології шлунка, кишечнику.

До парентеральних шляхів введення ліків належать наскірний, ін'єкційний, інстиляційний, інгаляційний. Наскірний шлях введення ЛП передбачає тривале перебування їх на місці нанесення (мазі, гелі, креми, пластирі, розтирання, примочки, компреси). Для місцевої дії при лікуванні шкірних захворювань застосовують ЛП у формі мазей (глюкокортикоїди, антибіотики, сульфаніламід), для попередження нападів стенокардії — у формі мазі, пластиру (нітрогліцерин). Неушкоджений епідерміс шкіри є майже непрохідним бар'єром для речовин, розчинних лише у воді. Добре всмоктуються речовини, що розчиняються в жирах (наркозні, фенол, гірчичне масло). Через поранену поверхню ліки значно краще всмоктуються, ніж через неушкоджену. Через шкіру можна вводити ліки також за допомогою постійного

струму (іонофорезу). Ін'єкційні шляхи введення ліків такі: внутрішньошкірний, підшкірний, в/м, в/в, внутрішньоартеріальний, внутрішньосуглобовий, інтратекальний, внутрішньогрудинний, внутрішньоплевральний, внутрішньоочеревний. Внутрішньошкірний спосіб уведення ліків застосовують рідко (для проведення діагностичної проби на наявність алергії до прокаїну, пеніциліну тощо). Підшкірно здебільшого вводять водні та олійні розчини ЛП (олійний розчин камфори), зрідка суспензії (продовжені форми інсуліну). При цьому в підшкірній клітковині утворюється депо препарату, звідки він поступово всмоктується у кров. Терапевтична дія при підшкірному введенні розпочинається швидше, ніж при пероральному застосуванні, але повільніше, ніж при введенні у м'яз (у середньому через 10–30 хв). Деякі депо-препарати підшиваються під шкіру і діють протягом декількох місяців або навіть декількох років: для лікування при алкоголізмі (дисульфірам продовженої дії), протизаплідні препарати. Слід враховувати, що при шоккових, колаптоїдних станах усмоктування ліків із підшкірної клітковини може різко сповільнюватися. В/м спосіб уведення ЛП забезпечує швидке надходження речовини у загальне коло кровообігу (через 10–15 хв). Величина фармакологічного ефекту в такому разі більша, а тривалість менша, ніж при пероральному введенні. Об'єм однієї в/м ін'єкції не повинен перевищувати 10 мл. Під шкіру і в м'яз не вводять ЛП, що можуть викликати некроз навколишніх тканин (норепінефрин, кальцію хлорид) або чинять значну подразнювальну дію. В/в шлях введення ЛП застосовують у невідкладних станах, коли необхідно, щоб вони подіяли якомога швидше. При цьому ЛП з кров'ю надходять у праве передсердя і шлуночок серця, в судини легень, у ліве передсердя і шлуночок, а звідти — до всіх органів і тканин. Таким способом ніколи не вводять олійні розчини і суспензії, щоб не виникла емболія судин життєво важливих органів (легень, серця, мозку та ін). У вену ліки можна вводити із різною швидкістю. При болусному методі швидко вводять усю кількість ЛП. Часто препарати попередньо розчиняють у 10–20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або глюкози, а потім вводять у вену струменем

повільно (протягом 3–5 хв), напр. строфантин, корглікон, дигоксин при серцевій недостатності. При крапельному в/в ЛП спочатку розчиняють у 200–500 мл і більше ізотонічного розчину: для стимуляції пологів — окситоцин, для керованої гіпотонії — гангліоблокатори та ін. Інколи використовують введення ЛП внутрішньоартеріально, що забезпечує швидке накопичення їх у певному органі (рентгеноконтрастні речовини, антибіотики). Дуже рідко застосовують ЛП внутрішньосерцево при зупинці серця (епінефрин). Інtrateкально (під мозкові оболонки) іноді вводять місцевоанестезувальні речовини, деякі антибіотики. Шляхом інстиляцій вводять очні краплі, краплі для носу. У деяких випадках ліки доцільно вводити в організм інгаляційно (шляхом вдихання). При цьому вони впливають в основному на бронхи: при бронхоспазмі — ізадрин, при хронічному бронхіті — трипсин кристалічний. Інгаляційно вводять також речовини, які добре всмоктуються через альвеоли і проявляють системну дію — препарати для інгаляційного наркозу (ізофлуран, азоту закис).

Для того щоб будь-який ЛП проявив фармакологічну активність, необхідно, щоб він із місця введення проник в органи і тканини. Зокрема, при ентеральному призначенні ЛП він повинен пройти через бар'єри клітин слизової оболонки шкт та ендотеліальних клітин судинної стінки. При введенні у кровоносну судину він долає шар клітин ендотелію. При введенні перорально ЛП проникають крізь епітелій слизової оболонки. Біологічні мембрани клітин сполучної тканини побудовані з молекул фосфоліпідів та білків. Гідрофобні ділянки молекул фосфоліпідів обернені всередину мембрани, а гідрофільні — назовні. Всмоктування лікарських речовин через оболонки клітин здійснюється за допомогою простої дифузії, полегшеної дифузії, фільтрації, активного транспорту та піноцитозу. Простою дифузією ЛП долають напівпроникну мембрану в напрямку градієнта концентрації — із зони з вищою до зони з нижчою концентрацією. Цей процес не потребує витрат енергії й відбувається до моменту, доки концентрація сполуки з обох боків мембрани не стане однаковою (кислота ацетилсаліцилова, хлорпромазин, хінін, етиловий спирт тощо). Полегшена дифузія ЛП відбувається за допомогою білків-переносників.

Таким способом усмоктуються глюкоза, амінокислоти, вітаміни. Для абсорбції вітаміну В12 у 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 становити від 0,35 до 0,8 нм. Через пори проникають сполуки, що мають невелику мол. м.: вода, сечовина тощо. Заряджені часточки (катиони, аніони) через пори практично не проникають, тому що заважає заряд, який існує на мембрані клітин. Активний транспорт забезпечується специфічними транспортними системами клітин і відбувається з витратою енергії, проти градієнта концентрації (серцеві глікозиди, глюкокортикостероїди, препарати, які містять йод). Піноцитоз забезпечується за рахунок того, що в місці дотику молекули ЛП до біомембрани відбувається її інвагінація, поверхня мембрани охоплює молекулу з утворенням пухирця, який занурюється всередину клітини великих молекул або їх агрегатів (білки, нуклеїнові кислоти, жиророзчинні вітаміни).

Наведені механізми проходження речовин через мембрани — універсальні. Вони відіграють роль у всмоктуванні ліків з різних відділів шкт, розподілі по органах і тканинах, біотрансформації та виведенні з організму. Після того як лікарська речовина всмокталася і надійшла в загальний кровообіг, її подальша доля залежить, перш за все, від її ж властивостей — розмірів молекули та ступеня розчинності в ліпідах. Високомолекулярні сполуки (гепарин, маніт або сполуки, що міцно зв'язані з білками плазми крові) не проникають через ендотелій, тому залишаються в судинному руслі. Низькомолекулярні водорозчинні речовини можуть проходити через пори в стінках капілярів і потрапляти в міжклітинні простори. Жиророзчинні сполуки долають мембрани клітин, гематоенцефалічний (ГЕБ), плацентарний та інші бар'єри, надходять у всі органи і тканини. Процес розподілу ліків пов'язаний також з інтенсивністю кровообігу в органах і тканинах. Так, наркозні засоби (тіопентал і гексенал) після в/в спочатку проникають у м'язову тканину, яка добре постачається кров'ю. Для його отримання ЛП необхідно вводити

повторно. Розподіл і фармакологічні ефекти ЛП можуть зменшуватися при погіршенні кровопостачання внутрішніх органів. Це трапляється при шоккових станах, застійних явищах у великому колі кровообігу на ґрунті серцевої недостатності. ЛП циркулює в судинному руслі у вільній і/чи у зв'язаній з білками формі. Крім альбуміну, ліпопротеїнів, кислого глікопротеїну та глобулінів, у плазмі крові цю функцію виконують специфічні білки-носії (транспортною формою глюкокортикостероїдів є білок транскортин, вітаміну В — транскобаламін, іонів заліза — трансферин, іонів міді — церулоплазмін). Обидві форми ЛП (вільна і зв'язана з білками) знаходяться в стані динамічної рівноваги. Препарат, зв'язаний з білками плазми крові, є фармакологічно неактивним. Для прояву своєї специфічної дії він повинен вивільнитися. При деяких патологічних станах (захворювання печінки, опікова хвороба, білкові голодування), у похилому та старечому віці кількість білків плазми крові зменшується, розвивається гіпоальбумінемія. 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 (діазепаму, бутаміду, фенітоїну, індометацину, фуросеміду, хінідину). Препарати можуть конкурувати між собою за зв'язок з білками плазми крові (натрію вальпроат витісняє з цього зв'язку фенітоїн). У деяких випадках високий ступінь зв'язування лікарських речовин з білками крові зумовлює подовження їх дії (напр. сульфадиметоксин, сульфапіридазин). Ряд сполук, насамперед жиророзчинних, значною мірою розподіляються в тканинах. При цьому ЛП може створювати депо в жировій тканині, поступово з нього вивільнятися і довше діяти: після наркозної депресії, яка супроводжується сонливістю, в'ялістю, загальмованістю (наркозні препарати); депонуються в еритроцитах (етамбутол); депонуються в кістковій тканині (тетрацикліни); накопичуються в нирках (ампіцилін, ко-тримоксазол, нітроксолін, налідиксова кислота). Вибірковий розподіл ліків у деяких тканинах зумовлює їх фармакодинаміку: у щитоподібній залозі розподіляється йод, у кератині епідермісу —

гризеофульвін, ціанокобаламін надходить у кістковий мозок. Однак вибірковий розподіл деяких препаратів у певних тканинах з подальшим їх накопиченням може спричинити токсичні ефекти: в ендолімфі внутрішнього вуха він призводить до розвитку ототоксичності (фуросемід, етакринова кислота), в клітинах епітелію ниркових каналців — нефротоксичності (цефалоридин). Розподіл ЛП залежить також від їх здатності проникати крізь біологічні бар'єри, зокрема ГЕБ. Добре проникають крізь ГЕБ наркозні препарати, ліки, що впливають на психіку, деякі антибактеріальні препарати (хлорамфенікол, метронідазол). У практичному відношенні важливо знати об'єм розподілу ЛП. Це уявний об'єм, в якому розподіляється препарат в організмі. Якщо ЛП переважно залишається в плазмі крові, його об'єм розподілу невеликий і приблизно дорівнює об'єму плазми крові.

біотрансформація (метаболізм) ЛП — процес хімічної модифікації лікарських речовин в організмі. В організмі більшість лікарських речовин піддається метаболічним (фізико-хімічним, біохімічним) перетворенням, з утворенням полярних, тобто водорозчинних сполук (метаболітів), здатних досить легко виводитися з організму. Ці сполуки, як правило, втрачають фармакологічну активність і стають менш токсичними. Іноді утворені метаболіти є активнішими, ніж уведені речовини. Так, ненаркотичні анальгетики бутадіон і ацетилсаліцилова кислота в процесі біотрансформації перетворюються відповідно на оксифенбутазон і саліцилову кислоту, які мають вищу фармакологічну активність, ніж початкові речовини. Лікарські речовини, в т.ч. ксенобіотики, піддаються біотрансформації у різних органах і тканинах організму, проте найактивніше — у печінці (особливо коли препарати вводять через травний канал), яка виконує дезінтоксикаційну, бар'єрну, екскреторну та інші функції. Біотрансформація відбувається також у нирках, стінках кишок та ін. Деякі лікарські речовини — високогідрофільні, іонізовані, окремі ліпофільні сполуки (засоби для інгаляційного наркозу) — виводяться з організму різними шляхами (нирками, легеньми, через травний канал) у незмінному вигляді.

Розрізняють 3 основні шляхи біотрансформації лікарських речовин в організмі: мікросомне окиснення, немікросомне окиснення, реакції кон'югації.

Мікросомне окиснення. Ферментативні реакції біотрансформації, відбуваються переважно в ендоплазматичній сітці (ретикулумі) гепатоцитів. Перетворення лікарських речовин у гепатоцитах проходить у 2 фази. У першій фазі відбуваються окисно-відновні реакції, які каталізуються ферментними системами ендоплазматичної сітки. При цьому лікарська речовина може втрачати свої первинні фармакологічні властивості. У другій фазі відбуваються реакції синтезу, або утворення парних сполук (кон'югація). Тобто метаболіт, що утворився, зв'язується з різними радикалами (глюкуронової, сірчистої або оцтової кислот, гліцином тощо), утворюючи молекулярну форму, яка видаляється з організму. Метаболізм лікарських речовин у мембранах ендоплазматичної сітки гепатоцитів відбувається за допомогою системи окиснено-відновлених ферментів, тобто мікросомних оксидаз змішаної функції. Основне значення в цих реакціях має цитохром P450.

Реакції мікросомального окиснення: ароматичне гідроксилювання (фенобарбітал, бутадіон, хлорпромазин, кислота саліцилова, лідокаїн та ін.); дезамінування (тирамін, фенамін, гістамін); дезалкілювання (кофеїн, іпроніазид, іміпрамін); ациклічне гідроксилювання (барбітал, мепробамат, хлоралгідрат); сульфоокиснення (ДМСО); реакції відновлення (хлороформ, метоксифлуран). Першим компонентом у ланцюгу оксидного гідроксилювання є НАНДФН-залежний флавопротеїд з мол. м. 70 000. Як другий, проміжний, компонент мікросомного дихального ланцюга, що передає електрони з флавопротеїду на цитохром P450, може функціонувати цитохром B5. Кінцевою ланкою в ланцюзі мікросомного гідроксилювання є цитохром P450, що має властивість у відновленій формі утворювати комплекс з СО з максимумом поглинання при 450 мн. Цитохром P450 у системі оксидного гідроксилювання виконує дві функції: зв'язує гідрофобні субстрати й активує молекулярний кисень, який бере участь у процесі гідроксилювання. Індуктори цитохрому P450: фенобарбітал, фенітоїн, нікотинамід, карбамазепін, дифенгідрамін,

хлоропірамін, нікетамід, пероральні протидіабетичні, стероїдні гормональні препарати та ін. При застосуванні цих ліків знижується ефективність тих препаратів, біотрансформація яких відбувається за участю цитохрому Р450. В низьких дозах деякі ЛП, напр. фенобарбітал, фенілбутазон, нітрати, можуть стимулювати свій метаболізм (аутоіндукція). Індукцію мікросомальних ферментів часто доводиться розглядати як небажане явище, оскільки прискорення біотрансформації призводить до утворення неактивних або менш активних поєднань та зниження терапевтичного ефекту. Напр., рифампіцин може знизити результативність лікування глюкокортикостероїдами, що потребує підвищення дози гормонального препарату. Введення ЛП і отрут, які знижують активність мікросомного окиснення шляхом пригнічення електронного транспорту або ушкодження мембран ендоплазматичної сітки, супроводжується подовженням дії на організм багатьох ЛП і підвищенням їх токсичності. До інгібіторів цитохрому Р450 належать солі важких металів (ртуті, кадмію, свинцю), алопуринол, хлорамфенікол, метронідазол, олеандоміцин, еритроміцин та ін. внаслідок комбінації ЛП, один із яких інгібує ферменти печінки, сповільнюється швидкість метаболізму іншої лікарської речовини, підвищується її концентрація в крові і ризик побічної дії. Описано розвиток гіпоглікемічної коми при комбінованій терапії хлорамфеніколом і тольбутамідом. Функціональний стан системи мікросомного окиснення залежить від віку, статі, гормонального статусу, а також супутніх захворювань, при яких порушується метаболізм ксенобіотиків. У новонароджених активність системи мікросомних оксидаз низька і підвищується лише на 6–8-му тижні життя. Активність ферментів мікросомного окиснення й метаболізму знижується в процесі старіння.

Немікросомне окиснення. Розрізняють такі шляхи немікросомного окиснення лікарських речовин: реакція гідролізу (ацетилхолін, прокаїн, атропін); реакція оксидного дезамінування (катехоламіни, тирамін) — окиснюються MAO мітохондрій до відповідних альдегідів; реакції окиснення спиртів. Окиснення багатьох спиртів і альдегідів каталізують ферменти

цитозолі клітин — алкогольдегідрогеназа, ксантиноксидаза (окиснення спирту етилового до ацетальдегіду).

Реакції кон'югації (комплексоутворення) — це біосинтетичні процеси, в яких лікарські речовини або їх метаболіти взаємодіють з ендogenousними субстратами, такими, як глюкуронова кислота, гліцин, глутамін та ін., і утворюють кон'югати. Утворені сполуки виводяться з організму шляхом екскреції. Розрізняють такі реакції кон'югації: глюкуронування — в реакції бере участь активна форма глюкуронової кислоти — уридиндифосфатглюкуронова кислота (глюкуронуванню підлягають, напр., хлорамфенікол, такі ендogenousні речовини, як білірубін, тироксин, естрон, тестостерон); гліцинова кон'югація відбувається з утворенням гіпурових кислот, ароматичні карбонові кислоти (бензойна, саліцилова, нікотинова) утворюють гліцинові кон'югати; ацетилювання — основний шлях біотрансформації сульфаніламідів, гідразиду ізонікотинової кислоти, аніліну та інших ароматичних амінів.

Лікарські речовини у вигляді метаболітів або у незміненому вигляді можуть виділятися (елімінувати) з організму різними шляхами. Екскреція — етап виведення лікарської речовини (або її метаболітів) різними органами: нирками, печінкою, легенями, слизовою оболонкою травного каналу, слизовими, потовими, молочними (під час годування грудьми) залозами тощо. Основним шляхом виведення багатьох лікарських речовин та інших метаболітів з організму є ниркова екскреція, в якій беруть участь клубочкова фільтрація, канальцева секреція й реабсорбція. Фільтруються у ниркових клубочках вода, глюкоза, амінокислоти, білки (з мол. м. до 60 000), деякі інші речовини. На швидкість фільтрації впливає ступінь зв'язування речовин з білками плазми крові, оскільки здатність до екскреції зберігає лише їх вільна фракція. Можливе порушення клубочкової фільтрації в разі розладу мікроциркуляції в нирках (колапс, шок, гломерулонефрит тощо). Шляхом канальцевої секреції з організму виводяться органічні основи (дофамін, хінідин, гістамін), кислоти (фуросемід, фенілбутазон, пеніцилін). У цих процесах беруть участь специфічні

переносники, які є ферментативними системами мембранного транспорту і локалізовані переважно в проксимальних канальцях нефрону. У разі патологічних змін ниркової паренхіми, що призводить до порушення енергетичних процесів (гіпоксія, інфекції, інтоксикації), можливі розлади канальцевої секреції. У процесі виділення речовин з організму деяка частина їх піддається зворотному транспорту, тобто канальцевій реабсорбції, в основі якої лежить механізм активного транспорту. Крім того, у проксимальних і дистальних канальцях нефрону можлива дифузія неіонізованих форм лікарських речовин (напр. слабких кислот і лугів), добре розчинних у ліпідах. На канальцеву реабсорбцію впливає рН сечі. Зміщення цього показника в бік кислої реакції викликає підвищену реабсорбцію речовин, які є слабкими кислотами. Внаслідок цього екскреція таких речовин, як барбітурати, сульфаніламідів, саліцилатів, може знижуватися. Якщо реакція сечі лужна, навпаки, підвищується реабсорбція основ (напр. деяких ненаркотичних анальгетиків, антигістамінних препаратів), що спричиняє зниження їх екскреції. Це враховують, коли необхідно прискорити елімінацію з організму відповідних ЛП при їх передозуванні. При отруєнні ЛП та іншими речовинами, які виділяються через нирки, часто вдаються до процедури форсованого діурезу (підсилення сечовиділення) за допомогою сечогінних препаратів (фуросемід, кислоти етакринової) з одночасним введенням в організм великої кількості рідини. Процеси ниркової екскреції залежать від віку і наявності патологічних змін в організмі. У дітей, особливо першого року життя, та осіб похилого віку видільна функція нирок, як правило, знижена, що може призводити до затримки клубочкової фільтрації лікарських речовин. При запальному ураженні нирок (напр. гломерулонефрит) екскреція речовин знижується, внаслідок чого можлива їх кумуляція та розвиток токсичних ефектів. Виведення лікарських речовин слинними залозами може відбуватися шляхом дифузії й активної секреції. Крізь слизову оболонку шлунка у просвіт його з крові виділяються алкалоїди і деякі основи, що в кишечнику можуть частково підлягати зворотному транспорту. Печінкою з жовчю у дванадцятипалу кишку

екскретуються лікарські речовини та їх метаболіти шляхом фільтрації або активної секреції. При цьому на процес виділення речовин впливає їх мол. м., зі зниженням якої (менше 300) екскреція ускладнюється, а також фізико-хімічні властивості (напр. здатність розчинятися у воді й ліпідах). Високополярні речовини активніше виводяться з жовчю (строфантин), ліпофільні частіше реабсорбуються в кишечнику (напр. фенолфталеїн, дигітоксин), здійснюючи кишково-печінковий кругообіг (кишково-печінкова, або ентеропатична циркуляція). Завдяки ентерогепатичній циркуляції в організмі може довший час підтримуватися діюча концентрація лікарської речовини. Деякі ЛП частково виводяться з жовчю у незміненому вигляді (антибіотики групи тетрацикліну, еритроміцину), при цьому в жовчі створюються їх високі концентрації. Це дає можливість використовувати їх при лікуванні інфекційних процесів жовчовивідних шляхів. За наявності у пацієнтів захворювань печінки намагаються уникати призначення ЛП, що виділяються через печінку та мають гепатотоксичну дію. На процеси печінкової екскреції значною мірою впливають функціональний стан гепатоцитів і жовчних шляхів, а також ступінь фіксації лікарських речовин та їх метаболітів у печінці. Через кишечник виводяться речовини, що не адсорбувалися з їх просвіту (фталілсульфазол, вісмуту субцитрат), а також ті, що виділені печінкою (з жовчю) і слизовою оболонкою кишок. Транспорт лікарських речовин та їх метаболітів через стінки кишок відбувається лише шляхом пасивної дифузії, при цьому особливо активно виділяються ліпофільні речовини. Легенями виводяться леткі (ефір для наркозу, фторотан, етанол) і газоподібні (азоту закис, циклопропан, карбоген) речовини. Цей процес здійснюється переважно шляхом пасивної дифузії та залежить від частоти і глибини дихання. Деякі легкі речовини, що мають місцево-подразнювальні властивості (хлор, скипидар), проходячи крізь легені, можуть викликати їх запалення та набряк. Сльозовими залозами виводяться деякі антибіотики, сульфаніламід, що призначають при бактеріальному зараженні очей. Через потові залози виділяються саліцилати, броміди, йодиди, барбітурати та інші ЛП. При цьому можливі небажані ефекти: подразнення

шкіри (виділення сполук йоду і броду), дефіцит в організмі вітамінів і мікроелементів. Молочними залозами в період годування грудьми шляхом пасивної дифузії виводяться різноманітні препарати (антикоагулянти, транквілізатори, цитостатики, тетрацикліни, хлорамфенікол тощо) у невеликій кількості. Проте концентрація речовин, які мають властивості слабких основ, у молоці матері може досягати значного рівня, небезпечного для здоров'я немовляти. Це зумовлено тим, що реакція молока дещо кисліша (рН 6,4–7,0) порівняно з реакцією плазми крові (рН 7,4), що призводить до підвищення іонізації основ і екскреції їх у процесі годування грудьми. На виділення молочними залозами лікарських речовин, які не є електролітами, рН середовища не впливає. Виведення лікарських речовин та їх метаболітів через різні системи є заключним етапом фармакокінетичного процесу, що забезпечує повну елімінацію їх з організму.

Для кількісної оцінки процесів виведення (елімінації) ліків з організму використовують такі показники, як константа швидкості елімінації (Кел), період напівжиття (напіввиведення) — $T_{1/2}$, та кліренс (СІ). Кел — це відсоток зниження концентрації ЛП за одиницю часу або швидкість його виведення з організму. Чим вища Кел, тим швидше ЛП видаляється з крові. $T_{1/2}$ — характеризує час, протягом якого концентрація ЛП у крові знижується у 2 рази (на 50%). $T_{1/2}$ обернено пропорційний Кел. Разом з тим $T_{1/2}$ визначається не лише величиною Кел, але й швидкістю біотрансформації та ступенем депонування ЛП в організмі. Кліренс (СІ) — об'єм плазми крові, який очищується від ЛП за одиницю часу. Виражається в об'ємних одиницях (л/год). Розрізняють тотальний кліренс (СІ_т), нирковий (СІ_н) та печінковий (СІ_п). СІ_н залежить від процесів фільтрації, реабсорбції та секреції. СІ_п визначається ступенем захоплення ЛП гепатоцитами, швидкістю його біотрансформації в печінці та виведення з жовчю.

Встановлення особливостей проникнення в організм, розподіл, метаболізм і виведення лікарських речовин з організму можуть бути описані за допомогою фармакокінетичних параметрів.

Розрізняють експериментальну та клінічну фармакокінетику. Головне завдання експериментальної фармакокінетики – вивчення процесів трансформації лікарських речовин у живому організмі тварин у нормі і при моделюванні хвороб. Клінічна фармакокінетика досліджує процеси надходження, розподілу, біотрансформації та екскреції лікарських речовин, а також залежність фармакотерапевтичного ефекту від концентрації лікарської речовини та її метаболітів у біологічних рідинах і тканинах. Ці дослідження лежать в основі визначення дозування лікарських препаратів, що забезпечує їх необхідну концентрацію в середовищах організму для досягнення оптимального лікувального ефекту.

Впровадження в медичну та фармацевтичну галузь високочутливих (радіоімунних, імуносорбентних, хроматографічних, мас-спектрометричних та ін.) методів кількісного визначення вмісту лікарських речовин у біологічних середовищах сприяло розробці методів математичного моделювання фармакокінетичних процесів.

Фармакокінетичні дослідження завжди проводяться при створенні нових лікарських препаратів: доклінічному випробуванні нових фармакологічних речовин та при проведенні першої фази клінічних досліджень.

З метою контролю за підтримкою ефективної та безпечної кількості лікарського препарату в організмі застосовують терапевтичний моніторинг його концентрацій при лікуванні. Удосконалення методів аналітичних технологій вже дозволяє включати моніторинг деяких лікарських засобів (аміноглікозиди, циклоспорин, дигоксин, фенітоїн та ін.) до стандартного обстеження пацієнтів.

Знання основних положень фармакокінетики, уміння ними користуватися на практиці має важливе значення у випадках, коли незрозумілі причини неефективності проведеної фармакотерапії, чи є поганим перенесення

лікарського препарату при лікуванні хворих із захворюваннями печінки й нирок, при призначенні декількох лікарських препаратів і ін.

Фармакодинаміка – розділ фармакології, що вивчає дію ЛЗ на організм, включаючи функціональні зміни органів і систем, біохімічні процеси, механізми дії ЛЗ, виявлення клінічних (головних) і побічних ефектів, токсичних явищ тощо.

Відомості про фармакодинаміку ЛР необхідні для раціональної фармакотерапії.

Переважає більшість ліків спричиняє лікувальну дію шляхом зміни функції клітин, взаємодіючи з їх структурними елементами: мембранами, мітохондріями, ферментами, нуклеїновими кислотами й іншими субклітинними структурами. При цьому під дією ЛР, як правило, в організмі не виникає нового, неприродного типу діяльності клітин. Змінюється тільки інтенсивність (збуджується або гальмується) специфічних функцій клітин. Завдяки гальмуванню чи посиленню функції клітин лікарськими речовинами досягається бажаний лікувальний ефект, який нерідко супроводжує і побічна (небажана) дія (ПД).

Залежно від місця застосування ЛЗ і всмоктування його в кров розрізняють місцеву і резорбтивну дію ЛР. У свою чергу резорбтивна дія може бути зумовлена прямим або непрямим (рефлекторним) впливом ЛР на ефektor (наприклад, етимізол стимулює дихальний центр прямо, а цитітон – рефлекторно). Специфіка структур клітинних рецепторів визначає пряму вибірку (специфічну) дію ЛР. Якщо речовина не має вибіркової дії, то її називають неспецифічною. Деякі із засобів неспецифічної дії пригнічують функцію будь-якої живої клітини; їх відносять до засобів загальноклітинної дії.

З фармакотерапевтичної точки зору слід розрізняти головну й побічну дію ліків. Головною є дія, за допомогою якої досягається терапевтичний ефект, решта всіх фармакологічних реакцій – побічні явища. Залежно від цілей лікування головна й побічна дії ЛЗ можуть мінятися ролями. Наприклад, при лікуванні артеріальної гіпертензії головною дією бета-адреноблокаторів є

зниження АТ, але при цьому може порушуватися функція органів дихання (бронхоспазм). При лікуванні бронхообструктивних станів головна дія бета-адреностимуляторів пов'язана з впливом на специфічні бета-адренорецептори, але виникає побічна дія – підвищення артеріального тиску.

До негативних побічних явищ відносяться: алергічні реакції, ембріотоксична, тератогенна, мутагенна, канцерогенна дії, ідіосинкразія тощо.

Під зворотною дією ЛР мають на увазі повне відновлення функцій органу або організму після фармакологічної дії (наприклад, пробудження після наркозу). Незворотна дія обумовлена деструкцією клітин і тканин.

Важливою характеристикою фармакодинаміки є вибірковість (селективність) дії. Коли говорять про дію лікарського засобу, то мають на увазі його головний ефект. Наприклад, морфін є болезаспокійливим засобом; крім того, він пригнічує дихальний і кашльовий центри, викликає сонливість, ейфорію, закріп, звуження зіниць і т. д. Тому правильніше говорити про фармакологічний спектр дії лікарського засобу.

У клініці вибірковість дії визначають непрямим шляхом. Підсумовують усі випадки небажаної дії й підраховують у відсотках до всіх хворих, яких лікували даним препаратом. На жаль, токсичні (побічні) явища (головний біль, нудота) інколи розвиваються після тривалого застосування, наприклад, левоміцетину, і зовсім не моделюються в експерименті, що створює значні труднощі для їх прогнозування і запобігання. Зниження фармакотерапевтичного ефекту може бути результатом коливань фармакологічних показників. Іноді досить легко встановити фармакокінетичні порушення. Наприклад, при патології нирок зменшується екскреція, печінки – біотрансформація, внаслідок чого дія таких лікарських засобів підвищується.

Концентрація лікарської речовини (C) — це її кількість у певному об'ємі крові в конкретний момент часу після введення в організм. Концентрацію лікарської речовини визначають спектрофотометричним, хроматографічним, імуноферментним, радіоімунним, мас-спектрометричним та іншими методами і

виражають у міліграмах на 1 л (мг/л), у мікрограмах на 1 мл (мкг/мл) або у відсотках.

Динаміка концентрації лікарської речовини в організмі залежить від шляхів уведення, дози, фізико-хімічних властивостей, тривалості дії тощо. Найпростішою фармакокінетичною моделлю є однокамерна, коли організм вважається єдиною гомогенною камерою. Однокамерну модель застосовують для визначення концентрації лікарських речовин у крові, плазмі та сироватці крові, а також у сечі. Для більшості ліків дво- чи трикамерні моделі найбільшою мірою відповідають фармакокінетичним процесам у цілому організмі.

Об'єм розподілу препарату (V , — volume of distribution) — характеризує ступінь захоплення лікарської речовини тканинами з плазми крові і виражається формулою $V_d = D/C$ — це умовний об'єм рідини, потрібний для рівномірного розподілу введеної дози лікарської речовини до концентрації, що визначається у крові в момент дослідження (виражається у літрах). Розрізняють також поняття «питомий об'єм розподілу» ($A_d = V_d/m$ — це відношення об'єму розподілу до маси тіла, виражається у л/кг).

Об'єм розподілу лікарської речовини певною мірою визначає ступінь проникнення її з крові й позаклітинної рідини у тканини, а також створення її депо в органах.

Наприклад, для антибіотиків-аміноглікозидів, які малорозчинні в ліпідах, об'єм розподілу близький до об'єму позаклітинної рідини, а для добре розчинних у ліпідах тетрациклінів він значно вищий.

Об'єм розподілу залежить від шляху введення, дози, фізико-хімічних властивостей лікарської речовини (розчинність у ліпідах і воді, ступінь йонізації й полярності, молекулярна маса), а також віку, статі хворого, кількості рідини в організмі, патологічного стану (захворювання печінки, нирок, серцево-судинної системи, шлунково-кишковий тракт).

Камера — умовне поняття у фармакокінетиці, під яким розуміють простір, що має певний об'єм і концентрацію лікарської речовини в цьому

просторі. Це не є анатомічний простір. Це одиниця формалізованої фармакокінетичної системи для математичного моделювання процесів взаємодії лікарської речовини з організмом.

Розрізняють *центральну камеру* — *кров і органи, що мають інтенсивне кровопостачання* (серце, нирки, легені, печінка, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), ендокринні залози), і *периферійну* — *органи з менш інтенсивним кровопостачанням* (шкіра, підшкірна клітковина, м'язи, жирова тканина тощо).

Умовно взаємодія лікарської речовини з організмом відбувається за однокамерною або багатокамерною моделлю і характеризується концентрацією лікарської речовини та об'ємом розподілу.

Однокамерну модель можна використовувати для визначення концентрації лікарської речовини у таких середовищах організму, як кров (або її сироватка, плазма) і сеча. Сечу досліджують щодо речовин, здатних швидко розподілятися в різних середовищах (рідини, тканини) організму. Суть цієї моделі полягає в тому, що вона передбачає однотипну динаміку змін концентрації речовини у плазмі крові й тканинах, а також швидше встановлення рівноваги між процесами надходження і виведення її з організму.

Достовірніші результати отримують вивченням фармакокі-нетичних процесів за дво- чи трикамерною моделлю. При цьому плазму крові, а також печінку, нирки, легені, серце та інші органи з інтенсивним кровопостачанням вважають центральною, або меншою, камерою, а шкіру, жирову і м'язову тканини, рівень кровопостачання яких менший, — периферійною, або більшою. Стверджують, що речовини в меншій камері розподіляються швидко, а у великій — повільно. У міру виведення речовини з організму її концентрація знижується. Цей період позначають як *фазу перерозподілу* (а-фаза). У подальшому виведення лікарської речовини прискорюється, відбувається міграція її з великої камери до меншої, що позначають як *фазу виведення* (Р-фаза). Між а-і Р-фазами у певному часовому інтервалі настає *стан рівноваги* (рис. 1.).

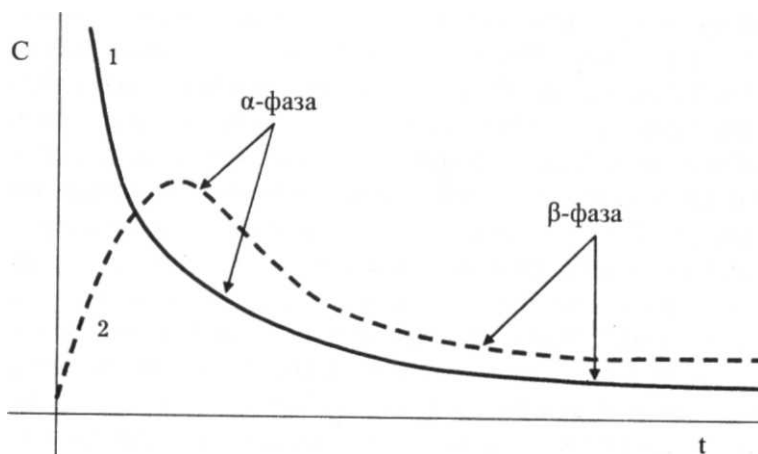


Рис. 1. Динаміка концентрації ЛР в крові при внутрішньосудинному (1) та позасудинному (2) введенні для двокамерної моделі.

Біодоступність (F) визначають відносною кількістю лікарської речовини, що надходить до системного кровообігу і взаємодіє з тканинними рецепторами. Біодоступність лікарського засобу при позасудинному введенні визначають як співвідношення до його лікарської форми для внутрішньосудинного введення. Якщо досліджують лікарські форми для позасудинного і внутрішньовенного введення у рівних дозах, застосовують формулу:

Біодоступність залежить від хімічного складу речовини, технології виготовлення лікарської форми, шляху введення, стабільності активного інгредієнта в місці введення, швидкості проходження через біологічно-активні мембрани, функціонального стану тканин і органів, що беруть участь в абсорбції, інтенсивності пресистемного метаболізму. Біодоступність лікарської речовини виражають у відсотках і при введенні безпосередньо в кров приймають за 100 %.

Загальна біодоступність — частина прийнятої усередину дози препарату, що досягла системного кровотоку в незміненому вигляді та у вигляді метаболітів, що утворилися в процесі всмоктування у результаті так названого пресистемного метаболізму, чи «ефекту першого проходження».

Біоеквівалентність (порівняльна біодоступність) — це співвідношення кількості лікарської речовини, що надходить у кров, при введенні її в різних лікарських формах (або лікарських препаратів різних фірм). Якщо лікарські

препарати мають подібну біодоступність, вони розцінюються як біоеквівалентні.

Загальний кліренс препарату (Cl) — це умовний об'єм крові чи її плазми, що звільняється (очищається) від лікарської речовини за одиницю часу. Він характеризує швидкість «очищення» організму від лікарського препарату. Елімінація ліків відбувається у нирках, печінці та інших органах (легені, потові залози, молочні залози тощо). Тому виділяють нирковий, печінковий та інші види кліренсів, що в сумі складають загальний кліренс:

Нирковий кліренс (Cl^p) відображає елімінацію лікарської речовини з організму і є співвідношенням кількості лікарської речовини, що екскретується з сечею, і концентрації її у плазмі крові:

Для визначення кліренсу застосовують лікарську речовину, яка не метаболізується і повністю виводиться з організму в незміненому вигляді. У таких випадках значення кліренсу відображає функціональну активність органів виділення. За нормальної функції органів виділення, зокрема в дослідженнях на експериментальних тваринах, рівень кліренсу незміненої лікарської речовини свідчить про ступінь його метаболічних перетворень в організмі.

Період напіввиведення ($T_{1/2}$ або $T_{0.5}$) — це фармакокінетичний показник часу, протягом якого кількість лікарської речовини в камері або її концентрація в крові зменшується на 50 %.

За один період напіввиведення виводиться 50 % введеної дози лікарської речовини, за два — 75 %, за три — 87,5 % тощо. Вважається, що для повного виведення лікарської речовини з організму необхідно 4-5 періодів напіввиведення.

Константа елімінації (K_{el}) — відсоток зменшення концентрації лікарської речовини в крові за одиницю часу. Чим більша K_{el} , тим швидше лікарська речовина видаляється з крові. Якщо, наприклад, K_{el} двох лікарських речовин становлять 0,25 год⁻¹ і 0,025 год⁻¹, це означає, що кожної наступної

години концентрація в крові цих речовин зменшується, відповідно, на 25 і 2,5 % одноразової початкової концентрації.

Константа абсорбції (K_a) — характеризує швидкість всмоктування лікарської речовини в організмі людини чи тварини.

Швидкість надходження лікарської речовини з місця введення в кров і швидкість екскреції із сечею, калом, слиною та ін.

Період напівабсорбції ($T_{1/2a}$) — час, необхідний для всмоктування половини дози лікарського засобу з місця введення в системний кровотік; пропорційний швидкості абсорбції ($T_{1/2a} = 0,693/K$).

Період напіврозподілу ($T_{1/2}$) — час, необхідний для досягнення концентрації препарату в крові, що становить 50 % від рівноважної, тобто при наявності рівноваги стосовно концентрації препарату між кров'ю і тканинами.

Удавана початкова концентрація (C_0) — концентрація препарату, що була б у плазмі крові при внутрішньовенному шляху введення і миттєвому розподілі по органах і тканинам.

Існують такі механізми проникнення речовини крізь клітинну мембрану:
а) дифузія; б) фільтрація; в) активний транспорт; г) піноцитоз.

Дифузія. Неполарні сполуки, розчинні в ліпідах, можуть вільно проходити через мембрану шляхом дифузії в напрямку градієнта концентрації. Цей процес відбувається пасивно й залежить від фізико-хімічних властивостей речовини та величини градієнта концентрації.

Серед фізико-хімічних властивостей речовини найбільше значення має її жиророзчинність. На підставі знання розчинності даної лікарської речовини у ліпідах можна передбачити швидкість її всмоктування, проникнення до мозку та інших тканин, тривалість дії. Крізь непошкоджену клітинну мембрану проходять лише неіонізовані молекули. Ступінь дифузії речовин, що мають кислий або лужний характер, буде значно варіювати залежно від рН середовища. У разі зниження рН збільшується кількість неіонізованих молекул органічних кислот і зростає дифузія речовини крізь мембрану.

Фільтрація — це рух водорозчинних і полярних низькомолекулярних речовин через пори в клітинній мембрані. Розміри пор малі, їхній діаметр становить у середньому 0,4 нм, що дозволяє проникати лише дрібним молекулам (вода, сечовина, гліцерин). Оскільки молекули лікарських речовин рідко мають діаметр менший ніж 1 нм, то цей шлях проникнення крізь клітинну мембрану для лікарських речовин не має істотного значення.

Активний транспорт — це процес руху молекул речовин через клітинні мембрани, що здійснюється проти градієнту концентрації за участі спеціальних білків-переносників, і, як правило, із затратою енергії. Багато клітинних мембран мають спеціальні транспортні механізми, за допомогою яких регулюється надходження в клітину та виведення з неї молекул таких фізіологічно важливих речовин, як цукри, амінокислоти, медіатори, іони металів. Лікарські речовини, що мають хімічну схожість з ендogenous речовинами, можуть конкурентно зв'язуватися з переносниками й таким чином транспортуватися через мембрани. Особливість цього процесу переміщення речовин через мембрану полягає в тому, що він обмежений кількістю молекул речовини-переносника. Після насичення переносників подальше збільшення кількості транспортованої речовини припиняється.

Піноцитоз — це один із механізмів надходження до клітини речовин, що мають великі молекули або агрегати молекул. Відбувається інвагінація частини клітинної мембрани в місці контакту з речовиною та утворення вакуолей, які виповнені транспортованою речовиною разом із зовнішньоклітинною рідиною. Вакуолі переміщуються всередину клітини, їхній вміст може вивільнятися в клітину або транспортуватися вакуолями до протилежного боку клітини й видалятися з неї. Таким шляхом надходять до клітини поживні речовини, а також деякі лікарські сполуки, головним чином ті, які мають поліпептидну природу.

Перераховані механізми руху речовин через мембрану мають універсальний характер і відіграють значну роль у процесах всмоктування речовин, їхнього розподілу в організмі й виведення з нього.

Фармакокінетичний процес можна уявити у вигляді таких взаємопов'язаних етапів:

1. Надходження лікарської речовини в організм у певній лікарській формі.
2. Вивільнення лікарської речовини з лікарської форми.
3. Абсорбція лікарської речовини — проникнення крізь біологічні мембрани в судинне русло і тканини до специфічного клітинного рецептора.
4. Розподіл лікарської речовини в біологічних рідинах, органах і тканинах.
5. Біотрансформація (перетворення) лікарської речовини — біохімічне перетворення (метаболізм), як правило, із зміною фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які виводяться з організму.
6. Виведення (екскреція, елімінація) лікарської речовини або її метаболітів з організму.

Всмоктування лікарських речовин—це процес надходження ЛР із місця введення в кров. Всмоктування залежить від шляху введення, розчинності лікарського засобу в тканинах у місці його введення і кровотоку в цих тканинах.

Швидкість проходження більшості лікарських речовин через слизову оболонку травного тракту визначається їх розчинністю в ліпідах і йонізацією. Деякі ЛР всмоктуються шляхом активного транспорту. При прийманні ЛР всередину варто враховувати, що швидкість їх абсорбції в різних відділах ШКТ не однакова (рис. 2).

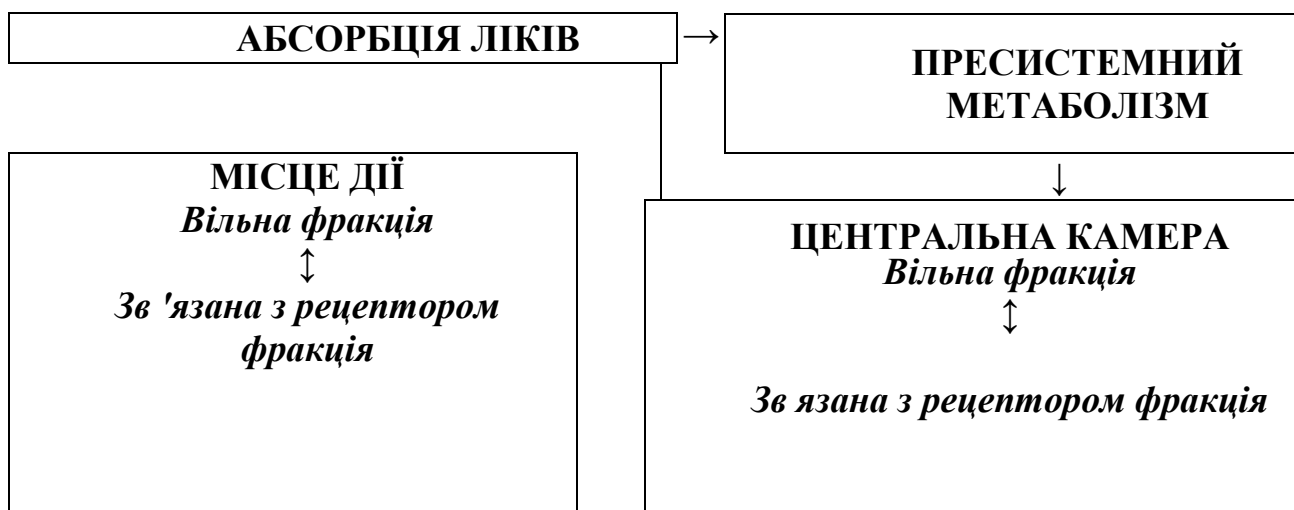




Рис. 2.

Абсорбція лікарських речовин

Абсорбцією лікарських препаратів називають їхнє надходження в плазму від місця введення. Процес абсорбції необхідно розглядати стосовно всіх шляхів введення, за винятком внутрішньосудинного, коли речовина потрапляє безпосередньо до системного кровотоку. Окремо виділяють лікарські речовини, дія яких не потребує абсорбції (наприклад, аерозольні форми бронхолітиків для лікування бронхіальної астми).

Основні шляхи введення лікарських речовин: а) сублінгвальний; б) пероральний; в) ректальний; г) аплікаційний; д) інгаляційний; е) ін'єкційний (підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, інтратекальний).

Сублінгвальний шлях. Відбувається абсорбція речовини зі слизової оболонки ротової порожнини та надходження її безпосередньо в системний кровообіг, мінаючи портальну систему, отже, вона не підлягає дії ферментів печінки, які часто інактивують значну частину введеної речовини («ефект первинного проходження»). Такий шлях уведення є найкращим для тих речовин, які не є стійкими до рН шлункового соку або швидко метаболізуються печінкою. Перевагою цього шляху є також швидке настання ефекту. Однак зі слизової оболонки ротової порожнини може всмоктуватися небагато речовин із низькою молекулярною масою. Сублінгвально призначають препарати нітрогліцерину, ізопреналін, дезаміноокситоцин.

Пероральний шлях — це широко застосовуваний шлях уведення лікарських речовин через рот.

Ужиті всередину речовини можуть всмоктуватися в шлунку, тонкій або товстій кишці. Фактором, який істотно впливає на цей процес, є рН середовища в різних ділянках травного тракту. У кислому середовищі шлунка збільшується питомий вміст неіонізованої форми лікарської речовини, яка має характер кислоти. Лужні речовини в кислому середовищі перебувають переважно в іонізованому стані. Оскільки крізь непошкоджені клітинні мембрани проходять неіонізовані молекули, то лікарські речовини, що належать до кислот (ацетилсаліцилова кислота, барбітурати, сульфаніламід), добре всмоктуються в шлунку.

Лікарські препарати, ужиті до їди, швидко переходять у кишечник, тому в шлунку встигає абсорбуватися лише невелика їхня частина.

Основним місцем абсорбції лікарських речовин у травному тракті є тонка кишка. Тут добре абсорбуються ліпофільні та лужні препарати. Однак деякі речовини, що належать до сильних основ, четвертинні амонійні основи (наприклад, тубокурарину гідрохло-рид), погано абсорбуються з кишечника.

Провідним механізмом абсорбції лікарських речовин у травному тракті є пасивна дифузія. Поряд з цим транспорт низки лікарських речовин у кишечнику здійснюється за участі переносника. Наприклад, леводопа транспортується переносником, призначеним для транспорту фенілаланіну; фторурацил — системою транспорту природних піримідинів, тиміну та урацилу; залізо транспортується білком-носієм трансферином; кальцій — вітамін-О-залежною системою.

Зазвичай приблизно 75 % лікарських речовин, ужитих усередину, абсорбуються протягом 1—3 год. На тривалість абсорбції впливає багато факторів: рухова активність травного тракту, споживання їжі, хімічна природа лікарської речовини, її лікарська форма, розміри часток, печінковий кровообіг.

Посилення моторики травного тракту підвищує абсорбцію. У той же час значне підвищення рухової активності травного тракту призводить до

зменшення ступеня абсорбції, тому що скорочується час перебування лікарської речовини в кишечнику.

Їжа звичайно знижує ступінь абсорбції. При цьому мають значення зміни рН, взаємодія лікарських речовин з компонентами їжі. Так, тетрациклінові антибіотики міцно зв'язуються з кальцієм, що міститься в їжі, особливо в молоці та молочних продуктах, що перешкоджає їх всмоктуванню. Затримують усмоктування також низькомолекулярні продукти гідролізу харчових речовин: глюкоза, амінокислоти, жирні кислоти, гліцерин. До зменшення всмоктування лікарських речовин призводить утворення їхніх комплексів з білками їжі. Остання затримує всмоктування антибіотиків (феноксиметилпеніциліну, оксациліну, ампіциліну, лінко-міцину, сульфаніламідів та інших препаратів). Антибіотики краще вживати в інтервалі між прийманням їжі. Усмоктування багатьох лікарських речовин посилюється на тлі вживання алкогольних напоїв. Завдяки ліпофільності етанол полегшує проникнення лікарських речовин через фосфоліпідні клітинні мембрани.

Змінюючи хімічний характер речовини, можна цілеспрямовано впливати на інтенсивність її всмоктування. Так, феноксиметилпеніцилін у формі кислоти всмоктується значно гірше, ніж у формі калійної солі. Напівсинтетичний тетрациклін (вібраміцин) значно краще всмоктується, ніж його природний попередник, тому що має вищу ліпофільність.

Застосування мікрокапсульної форми лікарських препаратів подовжує процес абсорбції, при цьому в одній лікарській формі (наприклад, у сустаку) можуть міститися часточки, що звільняються як швидко, так і повільно, забезпечуючи тривалу й стійку абсорбцію. Зменшення кровотоку в печінці уповільнює абсорбцію лікарської речовини.

На шляху з кишечника до системного кровотоку лікарська речовина долає бар'єр епітелію слизової оболонки кишечника і зазнає дії ферментів у порожнині та в стінці кишок, а також у печінці, що може значно знизити її активність. Це призводить до того, що лише частина речовини, введеної ентерально, досягає системного кровотоку. Відношення цієї кількості речовини

до прийнятої є показником біодоступності. При внутрішньосудинному введенні біодоступність може дорівнювати 100 %, при інших шляхах введення вона нижча.

Ректальний шлях. Цей шлях може бути використаний для досягнення як системного, так і локального ефектів. Речовини, абсорбовані в прямій кишці, здебільшого потрапляють у системний кровообіг, мінаючи печінку, тому ректальний шлях має перевагу при введенні тих ліків, які швидко інактивуються печінкою (наприклад, прогестерон, тестостерону пропіонат). Це потребує також зменшення дози більшості препаратів.

Нашкірне введення. У клінічній практиці найчастіше його застосовують для одержання локального ефекту. Хоча більшість лікарських препаратів слабо абсорбується крізь непошкоджену шкіру через низьку жиророзчинність, цей шлях може бути використаний для одержання системного ефекту (наприклад, нітрогліцерин, гіосцин). Препарати застосовують у формі спеціального липкого пластиру або мазі. Добре проникає крізь шкіру також більшість фосфорорганічних інсектицидів.

Багато лікарських речовин можуть бути застосовані у формі очних крапель (із розрахунку на їхню абсорбцію через епітелій кон'юнктивального мішка. Вони можуть потрапляти в системний кровообіг та спричиняти побічні ефекти.

Інгаляційний шлях. Цей шлях — для летких та газоподібних речовин, для яких легені служать одночасно шляхом надходження та виведення. Завдяки великій площі поверхні легенів та особливостям кровотоку в них забезпечується швидке досягнення необхідної концентрації речовини в крові. Речовини, які застосовують інгаляційно для одержання локального ефекту (бронхолітики), можуть абсорбуватися зі слизової оболонки бронхів і, потрапляючи в системний кровообіг, спричиняти побічні ефекти (наприклад, тахікардію).

Ін'єкційний шлях. При внутрішньовенному введенні процес абсорбції відсутній, тому що речовина потрапляє безпосередньо в кровообіг. Підшкірні

та внутрішньом'язові ін'єкції забезпечують швидше надходження речовини в кров, ніж її приймання всередину. Швидкість абсорбції залежить від місця ін'єкції та локального кровотоку й може бути довільно змінена. Так, для прискорення абсорбції через тканини до ін'єкційної рідини додають гіалуро-нідазу, яка руйнує міжклітинну речовину. Абсорбція може бути прискорена також шляхом збільшення місцевого кровотоку за рахунок застосування тепла й масажу.

У разі необхідності уповільнення абсорбції, наприклад для пролонгації дії місцевих анестетиків та ослаблення їхньої токсичної дії, застосовують речовини, які зменшують локальний кровообіг шляхом звуження судин (адреналін). Інший метод затримання абсорбції з внутрішньом'язового або підшкірного простору полягає в застосуванні відносно малорозчинних сполук, які повільно вивільнюються (наприклад, бензилпеніциліну новокаїнова сіль, суспензія цинк-інсуліну кристалічного, імплантація пілюлі ДОКСА для лікування хвороби Аддісона).

Ін'єкцію лікарських речовин у субарахноїдальний простір застосовують обмежено, переважно в тих випадках, коли речовина не проникає через гематоенцефалічний бар'єр (лікування менінгіту, спинномозкова анестезія).

Розподіл лікарських речовин в організмі

Лікарські речовини, що потрапляють у системний кровообіг, надходять до різних органів і тканин, де на характер їхнього розподілу впливають багато факторів: розмір молекул, розчинність у ліпідах, інтенсивність регіонарного кровообігу, ступінь зв'язування з білками. Великомолекулярні речовини залишаються в основному в судинному руслі (гепарин, поліглюкін, желатин). Низькомолекулярні водорозчинні речовини виходять із судин. Гідрофільні молекули проходять через пори в стінці капілярів та потрапляють в інтерстиціальні простори. Клітинна мембрана є непереборною перешкодою для них. Ліпофільні речовини розподіляються в основному в жировій тканині. Їхні

молекули добре проникають через ендотелій капілярів, клітинні мембрани, через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри.

Абсорбовані лікарські речовини перш за все й у великій кількості потрапляють до тих органів та тканин, які мають найбагатше кровопостачання.

Деякі лікарські речовини можуть накопичуватися в значній кількості в певних органах і тканинах (фториди, тетрацикліну гідрохлорид — у кістковій тканині; грізофульвін — у кератині епідермісу), а також на шляху виведення (пеніцилін, уросульфам — у нирках; рифампіцин, еритроміцин — у печінці й нирках).

Зв'язування з білками. Лікарські речовини, що містяться в крові й тканинах, можуть зв'язуватися з білками. Провідне значення мають альбуміни плазми, які зв'язують багато речовин кислотного й деякі — лужного характеру. Інші білки плазми, включаючи (3-глобулін та кислий глікопротеїн, можуть зв'язувати певні лужні речовини, такі як тубокурарин і хінідин. Кількість лікарської речовини, що зв'язується з білками, залежить від трьох основних факторів: концентрації речовини, її афінітету до сполучних пунктів білка та концентрації білка. У зв'язаному стані лікарська речовина втрачає свою активність, лікувальний ефект здійснюється лише за рахунок вільної частини.

Зв'язана з білками та вільна фракції речовини перебувають у динамічній рівновазі. Зменшення концентрації вільної речовини (за рахунок її виходу із судин або метаболізму) призводить до її вивільнення зі зв'язку з білками. Якщо одночасно вводять дві речовини в терапевтичних дозах і обидві інтенсивно зв'язуються з білками, то може спостерігатися посилення їхньої дії, в тому числі й побічних ефектів, за рахунок вищої концентрації вільної фракції кожної з них. Може також відбуватися конкурентне витіснення однієї речовини іншою з її зв'язку з білками (наприклад, варфарин витісняється індометацином). Це призводить до різкого збільшення кількості вільного варфарину в крові і до виникнення кровотечі. До препаратів із дуже високим процентом (90—99 %) зв'язування з білками плазми крові при терапевтичній концентрації належать діазепам, хлордіазепоксид, варфарин, амітриптилін, хлорпромазин, іміпрамін,

індометацин. У похилому віці збільшується в крові вільна фракція багатьох ліків через зменшення зв'язування з білками плазми. Лікарські речовини можуть також зв'язуватися з білками тканин.

Біотрансформація. Лікарські препарати, які потрапили в організм, зазнають біотрансформації (метаболізму). Унаслідок метаболізму лікарська речовина, як правило, втрачає свою фармакологічну активність. Іноді продукти метаболізму є фармакологічно активнішими, ніж вихідна речовина (кортизон — гідрокортизон, азатіоприн — меркаптопурин).

Деякі фармакологічно неактивні речовини внаслідок метаболізму набувають властивостей ліків. Такі речовини називають проліками. Проліки звичайно мають певні фармакологічні переваги порівняно з ліками. Так, перевага проліків леводопи полягає в здатності проникати через гематоенцефалічний бар'єр, на відміну від допаміну, на який вона перетворюється. Перевагою проліків еналаприлу, що перетворюється на еналаприлат, є здатність добре й швидко всмоктуватися, але триваліше діяти порівняно з кап-топрилом (інгібітори АПФ I покоління). В окремих випадках метаболіти виявляються токсичнішими, ніж лікарські речовини (метиловий спирт, ізоніазид).

Біотрансформація молекул лікарських речовин відбуваються шляхом реакцій, які часто проходять послідовно — реакції I та II фази.

Реакції I фази включають оксидацію та відновлення і гідроліз. Продукти, що утворюються, часто більш реактивні, а іноді й більш токсичні, ніж вихідна речовина. Реакції II фази являють собою кон'югацію, внаслідок якої звичайно утворюються неактивні сполуки. Реакції I фази звичайно служать для введення однієї з відносно реактивних груп (OH , $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$) у молекулу речовини. Далі функціональні групи стають місцем прикладання дії кон'югаційної системи, яка приєднує до них великі замісники, такі як глюкуронова, сульфатна або ацетатна групи (II фаза).

Обидві стадії звичайно зменшують жиророзчинність, збільшують полярність речовин, що сприяє їхньому виведенню нирками.

Система метаболізму лікарських речовин може розглядатися як універсальна система детоксикації, призначена для звільнення організму від широкого спектра чужорідних речовин.

Метаболізм лікарських речовин відбувається головним чином у печінці, але деякі речовини становлять виняток; наприклад, новокаїн метаболізується холінестеразою в плазмі крові, простаноїди метаболізуються в легенях, тирамін — у стінці кишечника.

У печінці ферменти містяться внутрішньоклітинно. Багато з них прикріплені до ендоплазматичного ретикулуму («мікросомальні» ферменти), а частина ферментів розташована в мітохондріях («немікросомальні» ферменти).

Щоб досягти цих метаболізуючих ферментів, лікарська речовина повинна проникнути через мембрану гепатоцита. Полярні молекули, на відміну від неполярних, долають мембрану важче, за винятком тих речовин, для яких існують спеціальні транспортні механізми. Тому більша частина їх виводиться нирками в незміненому вигляді.

Реакції I фази. Реакції оксидзації, які включають гідроксилування атомів азоту або вуглецю, N- та O-деалкілювання та окисне дезамінування, каталізуються комплексом розташованих на рівному ендоплазматичному ретикулумі ферментів, який зветься оксидацийною системою змішаної функції. Найважливішим ферментом цієї системи є цитохром P-450.

Кінцевий хімічний результат цих реакцій може бути різним, але всі вони починаються з гідроксилування.

Оксидация — найбільш поширений шлях інактивації лікарських речовин. Деякі з них можуть оксидуватися без участі оксидацийної системи змішаної функції. Так, етанол метаболізується розчинним цитоплазматичним ферментом алкогольдегідрогеназою, біологічно активні аміни — моноаміноксидазою (MAO). Немікросомальний фермент ксантиноксидаза, що бере участь у синтезі сечової кислоти, метаболізується 6-меркаптопурином. Ці ферменти присутні не тільки в печінці, але й в інших тканинах.

Реакції відновлення менш поширені, ніж реакції оксидації. Так метаболізуються кетони, зокрема гормони стероїдної групи. Це використовується для посилення фармакологічної дії деяких кортикостероїдів (відновлення кортизону та преднізону до гідроксисполук). До реакції відновлення залучаються також мікросомальні ферменти.

Гідролітичні реакції відбуваються в багатьох тканинах і здійснюються за допомогою немікросомальних ферментів. Це основний шлях інактивації складних ефірів (новокаїн, кокаїн, ди-тилін). Гідролізу можуть підлягати також амідні групи, але значно повільніше (новокаїнамід).

Реакції II фази. Це реакції кон'югації, внаслідок яких утворюються фармакологічно неактивні речовини, що швидко виводяться з організму.

Якщо молекула лікарської речовини має гідроксильну, тіолову або аміногрупу, то реакції кон'югації можуть відбуватися, міняючи I фазу. Якщо їх немає, то кон'югації повинні передувати реакції I фази, внаслідок яких утворюються метаболіти, що містять указані реактивні групи. До утворення кон'югатів найчастіше залучаються глюкуронова, сульфатна, метальна, ацетильна та гліцинова групи. Ферменти, які беруть участь у більшості цих реакцій, є мікросо-мальними.

Кон'югацію з глюкуроною кислотою каталізує фермент уридиндифосфатглюкуронілтрансфераза, що має широку субстратну специфічність, що дозволяє реакції глюкуронізації відбуватися з великою кількістю лікарських речовин та інших чужорідних сполук. За участі реакцій цього виду метаболізуються лікарські речовини, які належать до карбонових кислот, спиртів, фенолів (морфін, парацетамол, діазепам, мепробамат, дигітоксин, дигоксин тощо).

Реакція ацетилювання відбувається за участі ацетил-СоАта арил-амінацетилтрансферази й відіграє значну роль у біотрансформації сполук, що містять ароматичну аміногрупу (сульфаніламід, ізоніазид, клоназепам, апресин, ПАСК).

Кон'югації з глутатионом підлягає етакринова кислота, з гліцином — саліцилова, бензойна, нікотинова, холева та дезоксихолева кислота; із сульфатами — естрон, метилдофа, парацетамол, фенол та ін. Шляхом метилування метаболізуються допамін, адреналіну гідрохлорид, піридин, гістамін, тіоурацил.

Проходження двох послідовних фаз реакцій у біотрансформації лікарських речовин має закономірний, але не абсолютний характер.

Деякі речовини проходять тільки одну з фаз, а деякі — виводяться з організму в незміненому вигляді.

Провідне значення в біотрансформації ліпофільних лікарських речовин належить мікросомальним ферментам печінки.

Багато лікарських речовин впливають на мікросомальні ферменти печінки, зумовлюючи їх індукцію (стимуляцію) або депресію (пригнічення). Більш значною є група речовин, які спричинюють індукцію синтезу ферментів печінки. До них належать барбітурати, фенілбутазон, кофеїн, етанол, нікотин, бутадіон, амідопірин, мепробамат, нейролептики, димедрол, бензонал, хінідин, кордіамін та ін. Спричинена цими речовинами індукція мікросомальних ферментів призводить до прискорення метаболізму не тільки власне речовин-індукторів, але й інших лікарських речовин, що необхідно враховувати під час проведення комплексної фармакотерапії.

Застосування індукторів разом із лікарськими речовинами, що утворюють токсичні метаболіти, призводить до посилення токсичного ефекту.

Індукторами є також речовини, які забруднюють навколишнє середовище, — бензпірен, пестициди, пластифікатори.

До пригнічення діяльності ферментів печінки призводять циметидин, стероїдні гормони (етинілестрадіол, норетиндрон), анаприлін, піндолол, ксикаїн, спіронолактон.

Біотрансформація лікарських речовин, підпорядковуючись загальним закономірностям, істотно варіює залежно від віку, статі, біологічних ритмів, генетичних факторів і фізичного стану організму.

У дитячому віці відзначається недосконалість ферментативних систем окисації та кон'югації лікарських речовин. В осіб похилого та старечого віку відбувається уповільнення метаболізму.

Вплив біологічних ритмів на метаболізм лікарських речовин проявляється наявністю в різних ліків своїх піків ефективності протягом доби.

Прикладом впливу генетичного фактора може стати метаболізм діазепаму в корінних та некорінних жителів Китаю (в останніх він у 2 рази швидший).

Виведення лікарських речовин з організму

Головними шляхами виведення лікарських речовин з організму є нирки, легені та жовчовивідна система. Речовини, що виділяються з печінки із жовчю до кишок, у багатьох випадках підлягають реабсорбції. Виникає ентерогепатична циркуляція речовини, що зумовлює пролонгацію її дії (дигоксин, рифампіцин). Через легені виводяться тільки леткі або газоподібні речовини. Лікарські речовини можуть виділятися також із молоком, потом, слиною та слізною рідиною.

Основним шляхом виведення лікарських речовин з організму є нирковий шлях. Лікарські речовини можуть виділятися у формі метаболітів і в незміненому вигляді.

Виведення лікарських речовин через нирки охоплює всі процеси, що лежать в основі сечоутворення: клубочкова фільтрація, реабсорбція та канальцева секреція. У клубочках із крові фільтруються лікарські речовини, що перебувають у незв'язаному стані та мають молекулярну масу до 20 000. Макромолекули гепарину і декстрану не фільтруються.

Шляхом клубочкової фільтрації видаляється з крові близько 20 % лікарської речовини. Решта 80 % у крові проходить по перитубулярних капілярах уздовж проксимального канальця, в якому є дві транспортні системи (для лужних і кислих речовин), за допомогою яких лікарські речовини забираються з крові та виділяються у просвіт канальця. У такий спосіб кров може повністю звільнитися від лікарської речовини. Різні речовини можуть

конкурувати за одну транспортну систему, при цьому секреція кожної з них буде зменшуватися, і вони будуть затримуватися в крові. Так можна пролонгувати дію пеніциліну, затримуючи його ниркову секрецію за допомогою пробенециду.

Низка лікарських речовин може реабсорбуватися в нирках, що зумовлює пролонгацію їх дії (сульфаніламіді подовженої дії).

Лікарські речовини з високою ліпотропністю повільно екскретуються нирками. Високополярні речовини фільтруються, але не реабсорбуються. їхня концентрація в сечі може бути в 100 разів вищою, ніж у крові (стрептоміцин).

Екскреція речовин, що є слабкими кислотами або лугами, може значно змінюватися залежно від рН сечі. Це використовують для прискорення виведення речовин у разі отруєння (форсований діурез). Якщо отруєння сталося речовиною з кислотними властивостями (барбітурати, ацетилсаліцилова кислота), застосовують діуретик у поєднанні з введенням лужного розчину (натрію гідрокарбонат). Для прискорення виведення лужних речовин необхідно знизити рН сечі.

Кліренс лікарської речовини залежить від участі процесів фільтрації, секреції та реабсорбції в її виведенні з організму.

Для речовин, що тільки фільтруються, але не підлягають секреції та реабсорбції, кліренс дорівнює клубочковій фільтрації — 120 мл/хв; для речовин, що повністю видаляються з крові після одного проходження через нирки (парааміногіпурова кислота), кліренс дорівнює нирковому плазмотоку — 700 мл/хв. До цього показника близький кліренс пеніциліну.

З інших шляхів екскреції лікарських речовин, які мають низьку питому вагу в звільненні організму від чужорідної речовини, заслуговує на увагу виведення з грудним молоком. Кількісною характеристикою цього шляху є показник м/п, тобто відношення концентрації лікарської речовини в молоці (м) до її концентрації в плазмі (п) крові матері. З плазми в молоко надходить лише вільна фракція лікарської речовини. Білки молока значно гірше зв'язуються з

лікарськими речовинами, ніж білки плазми крові, тому рівень вільного препарату в молоці може виявитися вищим, ніж у плазмі.

Для більшості лікарських речовин показник м/п значно менший за 1, однак для ізоніазиду він становить 1, для мепротану — 2—4, новокаїнамід — 3,8—4,3, а для циметидину — 10.

Беручи до уваги недосконалість ферментних систем у дітей, необхідно враховувати здатність речовин виділятися з грудним молоком у разі призначення ліків матерям-годувальницям.

Знання загальних закономірностей фармакокінетики, врахування особливостей фармакокінетики використовуваних лікарських препаратів, а також конкретних для кожного хворого факторів, які на них впливають, є важливою умовою організації раціональної фармакотерапії.

Особливості фармакокінетики лікарських речовин визначають їхню разову дозу та шляхи введення, тривалість лікування, можливість комбінованого застосування. Організація допомоги в разі отруєння ліками також базується на знанні їхньої фармакокінетики.

На підставі даних про фармакокінетику того чи іншого препарату визначають дозування, оптимальний шлях введення, режим застосування препарату та тривалість лікування. Регулярний контроль вмісту лікарських засобів в біологічних рідинах дозволяє своєчасно корегувати лікування.

Знання основних засад фармакокінетики, вміння використовувати їх практично набувають особливої цінності в тих випадках, коли незрозумілі причини неефективності лікування або поганої переносимості хворим лікарського препарату, а також в лікуванні хворих, що страждають від захворювання печінки та нирок, за одночасного застосування декількох лікарських засобів.

Знання основних етапів фармакокінетики та чітке уявлення обставин, що визначають рух ліків в організмі конкретного пацієнта (лікарські форми препаратів, їхні шляхи введення до організму людини, особливості всмоктування з місць введення, особливості розподілу у ньому, а також особливості ме-

таболізму і виведення ліків та їхніх метаболітів за його межі), дозволяє клінічним провізорам призначати лікарські засоби так, як це потрібно для вирішення завдань фармакотерапії.

Основні принципи клінічної фармакодинаміки лікарських речовин

Фармакодинаміка — це розділ фармакології, який вивчає характер дії лікарської речовини, основні ефекти, їхню локалізацію, механізм виникнення. Крім того, фармакодинаміка вивчає залежність дії ліків від дози, часу дії та інших факторів, які як лімітують, так і потенціюють їх дію.

Види дії лікарських речовин

Під дією ліків, або фармакологічним ефектом, розуміють ті зміни в життєдіяльності організму, які вони спричинюють. Дія — це складний багатоступінчастий процес, що залежить як від самої лікарської речовини, її кількості, хімічних властивостей, так і від реакції на неї організму. Залежно від характеру впливу та місця прояву дія може бути *місцевою*, або *локальною*, що проявляється на місці введення, та *загальною*, або *резорбтивною*, яка проявляється після всмоктування в інших органах. У свою чергу резорбтивна дія може бути *прямою* та *непрямою*. Наприклад, речовина може посилювати діурез, діючи на нирки (пряма дія), або шляхом впливу на роботу серця, поліпшуючи тим самим гемодинаміку взагалі та в нирках зокрема (непряма дія). Варіантом непрямої дії є *рефлекторна* дія. Механізм її полягає у взаємодії лікарської речовини із закінченнями чутливих нервів; імпульс, що виникає, відповідними рефлекторними шляхами передається до ефекторних органів. Наприклад, подразнення шкірних рецепторів гірчичником розширює поверхневі кровоносні судини завдяки аксон-рефлексу, а глибше розташовані кровоносні судини — шляхом шкірно-вісцерального рефлексу; подразнення рецепторів верхніх дихальних шляхів нашатирним спиртом виводить зі стану непритомності, поліпшуючи кровопостачання мозку за рахунок тонізуючої дії

на судини; подразнення лобеліном хеморецепторів каротидного синуса поглиблює та прискорює дихання тощо.

Виділяють також *селективну* дію, яка пов'язана зі здатністю лікарської речовини накопичуватися в певних тканинах або з неоднаковою чутливістю клітинних рецепторів до різних ліків. Так, серцеві глікозиди впливають селективно на серце, нейролептики — на ЦНС. (З-Адреноміметики фенотерол, сальбутамол селективно збуджують (β_2 -рецептори бронхів і справляють бронхолітичну дію. Однак селективна, або специфічна, дія не є абсолютною, бо лікарська речовина може реагувати з різними субстратами цитоплазми, а тому правильніше говорити про переважну дію адреноміметиків, холіноблокаторів та ін. Дія лікарської речовини може бути також неспецифічною. При цьому фармакологічний ефект пов'язаний більше з розмірами молекул, розчинністю в неполярних розчинниках (засоби для наркозу). Багато неспецифічно діючих речовин пригнічують функцію будь-якої живої клітини (солі важких металів), їх зараховують до засобів загальноклітинної дії або до протоплазматичних отрут.

Розрізняють *оборотну* дію, коли після фармакологічної дії відновлюється діяльність органа або організму в цілому (наприклад, пробудження після наркозу), та *необоротну* дію, зумовлену деструкцією клітин або тканин. Наприклад, така дія властива мишьяковистому ангідридові, який застосовують для некротизації зубної пульпи. Необоротні зміни в органах найчастіше зумовлюють токсичні дози ліків.

З клінічної точки зору розрізняють основну та побічну дію ліків. Дія, за допомогою якої досягається терапевтичний ефект, є *основною*; всі інші фармакологічні реакції, що виникають при цьому, будуть *побічними*. Залежно від мети застосування основне та побічне значення ефектів можуть змінюватися. Так, у разі лікування виразкової хвороби головною дією атропіну є зниження шлункової секреції та рухової активності шлунка, побічною — розширення зіниці і параліч акомодатії, що в офтальмології є основним

ефектом; у цьому випадку антисекреторний ефект атропіну (сухість у роті) розцінюють як небажаний.

Побічна дія небезпечна тим, що виникає на фоні терапевтичних доз препарату і входить до спектра його фармакологічної дії. Одні побічні ефекти переносяться порівняно легко (головний біль, нудота), інші можуть бути важкими й навіть загрозливими (ураження печінки, нирок, лейкопенія). У цих випадках необхідно відмінити препарат і призначити менш небезпечний.

У дозах, що перевищують терапевтичні, лікарські речовини можуть справляти токсичну дію, зумовлюючи отруєння. Основною причиною токсичних ефектів є передозування — випадкове або навмисне перевищення максимально переносних доз. Крім того, можливе накопичення токсичних концентрацій речовин в організмі внаслідок порушення їхнього метаболізму (при патології печінки) або в разі уповільненого їхнього виведення (при деяких захворюваннях нирок). Інші негативні реакції див. у розділі 5 «Ускладнення медикаментозної терапії».

Відповідно до характеру фармакологічної дії виділяють збуджувальний та пригнічувальний типи дії, кожний з яких, у свою чергу, має декілька ступенів. Якщо фізіологічний рівень функції органа під впливом ліків підвищується, то говорять про *стимулюючий* тип дії; якщо ослаблена функція під впливом ліків нормалізується — про *тонізуючий* тип дії. У разі нормалізації підвищеного рівня функції органа ми маємо справу із *заспокійливою*, або *седативною*, дією; у разі зниження рівня активності нижче від фізіологічного — з *пригнічувальною*, або *депримуючою*, дією; а при повній втраті функції — з *паралізуючою* дією.

Механізм дії лікарських речовин. Однією з основних складових частин фармакодинаміки є вивчення механізмів дії ліків. Звичайно під терміном «механізм дії» розуміють механізм основної терапевтичної дії препарату. Механізм дії ліків зазвичай вивчають в експерименті на тваринах, тому, за рідкими винятками, він однаковий у людини та тварини. Знання механізму дії

дозволяє лікареві свідомо обирати препарат для лікування тієї чи іншої хвороби. Механізм дії найбільш вивчених препаратів відомий на молекулярному рівні, проте в більшості лікарських препаратів він досліджений на органному, клітинному та системному рівнях.

Сьогодні в медичній практиці використовують велику кількість лікарських препаратів, однак це не означає, що кожний препарат має свій власний механізм дії. Багато з лікарських речовин близької структури мають однаковий шлях дії. Виходячи з локалізації дії та характеру спричинених змін, можна виділити такі основні механізми дії лікарських засобів: 1) дія на специфічні рецептори; 2) дія на специфічні ферменти; 3) фізико-хімічний вплив на мембрани клітин; 4) пряма хімічна взаємодія з метаболітами клітин.

Дія на специфічні рецептори

Після потрапляння в організм лікарська речовина зв'язується з макромолекулами крові або тканин. Ці макромолекули можна поділити на рецептори та акцептори. Зв'язування з рецепторами призводить до розвитку фармакологічного або токсичного ефекту; зв'язування з акцепторами («мовчазними» рецепторами) супроводжується депонуванням, транспортом або елімінацією лікарської речовини, тобто визначає її фармакокінетику.

Рецептори — це генетично детерміновані мобільні, пластичні, головним чином білкові структури, функціями яких є розпізнавання хімічного сигналу та наступна його трансформація в біологічну відповідь клітини або популяції клітин. До складу рецепторів входить полімерна молекула як носій біологічної специфічності, здатна за рахунок зміни конформації перетворити молекулярний сигнал на біохімічну реакцію. Це призводить до зміни функції самих клітин, тобто виникає первинна фармакологічна реакція. У той же час зміна функції окремих клітин зумовлює зміну функції органа або системи (вторинна фармакологічна реакція, або первинна фармакологічна дія). Найчастіше в рецепторних системах фізіологічно активних речовин можна виділити три частини: частину, відповідальну за розпізнавання та зв'язування

низькомолекулярної сполуки (ліганду); частину, відповідальну за передачу молекулярного сигналу на ефекторну систему, — її звуть трансдуктором; частину, відповідальну за виникнення біохімічних змін у клітині (фермент, що каталізує утворення посередника цАМФ, цГМФ тощо, іонний канал), — її звуть ефектором.

Такий розподіл є умовним, тому що в різних рецепторах таких частин може бути менше або, навпаки, більше (так, ГАМК-рецептори мають алостеричні центри-регулятори, що є місцями зв'язування великої групи лікарських речовин бензодіазепінів — бензодіазепінові рецептори). Як правило, рецептори розташовані на мембрані й міцно зв'язані з нею. Однак останнім часом виявлено й вивчено цитозольні рецептори; наприклад, цитозольні рецептори для стероїдних гормонів, які містяться в цитоплазмі клітин.

Взаємодія лікарської речовини з рецепторами відбувається в три етапи: притягання, абсорбція й фіксація. Притягання до рецептора пов'язане з тим, що за допомогою розташування окремих груп у молекулі рецептора (амінокислотних залишків, нуклеотидів, фосфатидів, цукрів тощо) утворюється тривимірне силове поле, яке являє собою простір, або територію, рецептора. При цьому взаємодія тим сильніша, чим більша структурна комплементарність між рецептором і лікарськими препаратами.

В основі абсорбції лежить утворення нестійких зв'язків (вандер-ваальсових, водневих, іонних, дипольних), тому для одержання лікувального ефекту слід підтримувати постійну концентрацію лікарської речовини в міжклітинній рідині. Якщо після абсорбції утворюються ковалентні зв'язки, то фіксація лікарської речовини на рецепторі стає міцнішою.

За характером взаємодії з рецептором усі лікарські препарати можна поділити на такі групи:

1. Агоністи, які шляхом прикріплення до рецептора індукують ефективну конформаційну зміну, тобто спричиняють фармакологічний ефект. Обов'язковою умовою для агоніста є велика спорідненість до рецептора

(афінітет), висока внутрішня активність. Наприклад, адреноміметики норадреналіну гідротартрат, мезатон, ізадрин та ін.

2. Антагоністи, які, приєднуючись до рецептора, не індукують активної конформаційної зміни та не здатні зумовлювати фармакологічного ефекту, тобто їхня внутрішня активність невелика або взагалі відсутня. Наприклад, блокатори М-холінорецепторів, адренорецепторів тощо.

3. Неповні (часткові) агоністи, які шляхом фіксації на рецепторі можуть індукувати активну конформаційну зміну, але меншою мірою, ніж агоністи.

Ці препарати, які застосовують одночасно з агоністами, ослаблюють дію останніх унаслідок своєї здатності займати рецептор, тобто часткові агоністи мають властивості як агоністів, так і антагоністів. Наприклад, часткові агоністи-антагоністи опіатних рецепторів — пентазоцин та налорфін. Антагонізм проявляється, зокрема, у тому, що в разі введення налорфіну особам з медикаментозною залежністю від наркотичних анальгетиків у них розвивається абстинентний синдром.

Деякі лікарські речовини збуджують рецептори не шляхом безпосередньої взаємодії з ними, а за рахунок звільнення медіатора зі зв'язаної (фізіологічно неактивної) форми. Так діють речовини пресинаптичної дії — ефедрин, фенамін та ін.

Ліганд — рецепторна взаємодія не тільки призводить до розвитку специфічної відповіді (скорочення м'яза, секреторна дія), але й одночасно супроводжується зміною кількості та зв'язувальної здатності рецепторів і в остаточному підсумку — збільшенням та зменшенням біохімічних проявів рецепторної активації. Так, існує феномен десенситизації рецепторів, суть якого полягає в зниженні первинного ефекту лікарської речовини під час її повторних уведень. Відомо, що при гіпертонічній хворобі, у процесі старіння зменшується кількість β -адренорецепторів серця, в той же час густота рецепторів зростає при гіпертиреозі, денервації.

Нині стає очевидним, що патогенез багатьох захворювань внутрішніх органів пов'язаний з патологією рецепторів. Тому клінічним фармакологам слід

пам'ятати про динамічну природу рецепторних утворень, особливо при фармакотерапії препаратами з рецепторними механізмами дії.

З кожним роком визначають усе більшу кількість рецепторів до лікарської речовини і відомих лігандів. При цьому з'являються відомості не тільки про нові типи, але й нові підтипи рецепторів, ступінь поділу рецепторів усе збільшується, що підтверджує принцип рецепторної гетерогенності.

Класифікація рецепторів побудована на принципі їхньої чутливості до природних медіаторів та їхніх антагоністів. Так, рецептори, чутливі до ацетилхоліну, називають холінорецепторами, чутливі до адреналіну — адренорецепторами.

Холінергічні рецептори поділяються на чутливі до мускарину (М-холінорецептори) та чутливі до нікотину (Н-холінорецептори). Встановлено, що обидва типи цих рецепторів є неоднорідними. Так, виділяють Н-холінорецептори, що містяться у вегетативних гангліях, та Н-холінорецептори в скелетних м'язах. М-Холіно-рецептори також неоднорідні: М-холінорецептори містяться в корі великого мозку, гіпокампі, смугастому тілі, парієтальних клітинах шлунка; М, — в серці; М, — у гладеньких м'язах внутрішніх органів, екскреторних залозах.

Особливістю Н-холінорецепторів є те, що їхні білкові суб-одиниці перекривають усю товщу мембрани та утворюють стінки іонних каналів, проникних для натрію, калію, кальцію та непроникних для аніонів. Під впливом нікотину та інших агоністів відбуваються конформаційні перебудови, які призводять до розкриття іонних каналів і зміни проникності мембран, особливо для кальцію. Агоністи Н-холінорецепторів нікотин, лобеліну гід-рохлорид, цититон застосовують обмежено в експериментальній медицині (нікотин) або для рефлекторної стимуляції дихання. Ширше використовують антагоністи Н-холінорецепторів — ганг-ліоблокатори та міорелаксанти.

М-Холінорецептор, на відміну від Н-холінорецептора, являє собою молекулярну одиницю, що не містить іонного каналу. Функціональна активність М-холінорецептора пов'язана з ферментом гуанілатциклазою. Цей

посередник біохімічної відповіді клітини в разі стимуляції холінорецептора сприяє утворенню цГМФ. Останній стимулює надходження кальцію в клітину та спричинює підвищення тонуусу гладеньких м'язів.

Як агоністи (наприклад, пілокарпін), так і антагоністи М-холінорецепторів (атропін гідрохлорид) широко застосовуються в клінічній практиці. Нині, крім класичних антагоністів холінорецепторів з'явилися препарати з вираженою селективністю дії на М-холінорецептори. Зокрема, пірензепін і гастроцепін мають високу тропність до М-холінорецепторів симпатичних гангліїв, слинних залоз, їх застосовують при виразковій хворобі шлунка.

Адренорецептори також поділяються на кілька підтипів (α_1 , α_2 , β_1 , β_2). Адренорецептори — це конформаційно-лабільні структури, їхня здатність зв'язувати ліганди та трансформувати одержаний сигнал, особливо β -адренорецепторів, залежить від підвищення або зниження внутрішньоклітинного рівня цАМФ та кальцію.

У разі активації α -адренорецепторів відбувається підвищення проникності мембрани для іонів кальцію та збільшення його концентрації в цитозолі клітин. М'язовий тонус судин підвищується внаслідок стимуляції системи актоміозину. У той же час збудження α_2 -адренорецепторів призводить до зниження концентрації цАМФ у клітинах, що, певно, пов'язане зі зниженням активності аденілатциклази. Остання забезпечує синтез цАМФ з АТФ усередині клітини.

Слід відзначити, що аденілатциклаза відіграє загальнобіологічну роль в організмі в зв'язку з її здатністю змінювати свою активність під впливом більшості гормонів, гістаміну, серотоніну, простагландинів та інших фізіологічно активних речовин.

До факторів, що регулюють рівень цАМФ у тканинах, належить також фермент фосфодіестераза, що каталізує гідролітичне перетворення цАМФ з утворенням нециклічного 5-нуклеозидмонофосфату (5-АМФ).

Таким чином, внутрішньоклітинний рівень цАМФ є результатом взаємодії двох ферментів — аденілатциклази та фосфодіестерази. Унаслідок

зміни концентрації цАМФ у клітині відбувається активація або гальмування всіх видів метаболізму, на рівні яких цАМФ і виконує свою функцію універсального регулятора метаболізму, проліферації та диференціації клітин. Доведено, що в дії багатьох лікарських препаратів, гормонів, медіаторів бере участь цАМФ.

Активація аденілатциклази відбувається за умови взаємодії агоністів з β -адренорецепторами. β -Адренорецепторний комплекс являє собою поєднання взаємодіючих білкових компонентів: пізнавальної зони рецептора, одного з декількох гуанідиннук-леотидзв'язувальних білків, до складу якого входять білок та аденілатциклаза. Активація аденілатциклази підвищує концентрацію цАМФ, при цьому знижується рівень внутрішньоклітинного кальцію за рахунок зміни процесу фосфорилування рецепторних білків, які зв'язують кальцій. Ці механізми дії лежать в основі бронхолітичної дії β -адреноміметиків, впливу на обмін речовин, артеріальний тиск. У той же час антагоністи β -адренорецепторів анаприлін, окспренолол та інші, гальмуючи рецептори, зумовлюють ослаблення скоротливої функції міокарда, зниження артеріального тиску, антиаритмічну дію.

Прикладами адренотропних препаратів із селективною рецепторною активністю є α -адреноблокатор празозин, який успішно застосовують при гіпертонічній хворобі; селективні β_1 -адрено-блокатори — талінолол, атенолол, метопролол; селективні β_2 -адреноміметики — салбутамол, фенотерол та ін.

Однак рецепторний механізм лежить в основі дії не тільки вегетотропних, але й низки інших засобів. Це стосується в першу чергу лікарських речовин, що впливають на ЦНС.

Виявлення численних **дофамінових рецепторів** і особливо їхніх підтипів D_1 та D_2 (усього — 5) зумовило нове уявлення про медіа-торну та рецепторну дію нейролептиків. Блокуючи D_1 - та D_2 -рецептори в гіпоталамусі, гіпокампі, смугастому тілі, корі та стовбурі головного мозку, нейролептики справляють антипсихотичну, протиблювотну дію тощо.

Існує також група агоністів дофамінових рецепторів, які поділяють на агоністи прямої дії, до яких належать власне допамін (дофамін), бромокриптин, апоморфін та ін., та агоністи непрямої дії, одні з яких сприяють визволенню дофаміну з депо (фенамін, ефедрин), інші блокують зворотне захоплення дофаміну (номіфензин, бензотропін).

Іміпрамінові рецептори, що локалізуються на пресинаптичних мембранах серотонінергічних нейронів, є точкою прикладання трициклічних антидепресантів. Відкриття цих рецепторів дозволило по-іншому уявити механізм стимулюючої тимолептичної дії цих препаратів.

ГАМК-рецептори та найбільш вивчений їхній підтип ГАМК_A (бікукулін-чутливий) відіграють велику роль у розвитку захворювань ЦНС. У наш час протисудомну дію барбітуратів, бензодіазепінових транквілізаторів, вальпроєвої кислоти пов'язують з функцією ГАМК. Ці препарати збільшують зв'язування ГАМК зі специфічними рецепторами шляхом алостеричної модифікації молекул останніх. Агоністами ГАМК є також баклофен і фенібут. У прояві психотропних ефектів нейролептиків солей літію (зниження агресивності) також має значення ГАМК-ергічний компонент дії.

Бензодіазепінові рецептори (BZ₁- та BZ₂), локалізовані в синапсах ЦНС та поєднані з ГАМК-рецепторами, є місцем зв'язування транквілізаторів. Як агоністи цих рецепторів транквілізатори посилюють ГАМК-ергічну синаптичну передачу, потенціюють ефекти

ГАМК — знімають почуття страху, поліпшують сон, зумовлюють розслаблення м'язів.

Опіатні рецептори. Вступаючи з ними в зв'язок, морфін, подібно до їхніх ендогенних лігандів ендорфінів та енкефалінів, діє як анальгетик. Виходячи з особливостей взаємодії із цими рецепторами, усі наркотичні анальгетики поділено на три групи: агоністи (морфін, кодеїн, промедол), антагоністи (налоксон) та анальгетики з властивостями агоністів та антагоністів — часткові агоністи (пентазоцин). Механізм дії деяких засобів для наркозу, зокрема кетаміну, нині також пов'язують з їхньою взаємодією з опіатними рецепторами.

У той же час кетамін впливає і на глю-тамавні рецептори, що призводить до ускладнень у вигляді збудження і психозу.

Аденозинові рецептори, або пуринергічні, А₁- та А₂-рецептори. У зв'язку з їхньою появою переглядаються механізми дії таких відносно «старих» препаратів, як кофеїн та диметилксантини (теофілін, теобромін, еуфілін). Існуюче уявлення про механізми дії цих препаратів пов'язане з тим, що вони гальмують фермент фосфодіестеразу та сприяють накопиченню внутрішньоклітинної цАМФ.

Однак на сьогодні з'являється все більше даних про те, що по-ведінкові, бронхолітичні ефекти, вплив на серце, ліполіз ксантинів пов'язані з їх здатністю блокувати аденозинові рецептори.

Гістамінові рецептори, при взаємодії з якими гістамін реалізує свою біологічну активність, останнім часом привертають все більшу увагу. Розширюється коло лікарських препаратів, механізм дії яких пов'язаний з блокадою цих рецепторів. Доведено гетерогенність цих рецепторів, загальноприйнятий їхній поділ на H₁-, H₂- та H₃-гістамінові рецептори. Антагоністи H₁-рецепторів, так звані антигістамінні засоби, що зв'язують рецептори, досить успішно застосовують при алергійних захворюваннях: ринітах, дерматитах, анафілактичному шоку. Відома також центральна заспокійлива та снодійна дія H₁-антагоністів. Є дані про те, що седативний ефект багатьох психотропних засобів пов'язаний з блокадою ними H₁-рецепторів головного мозку. H₂-Рецептори містяться в парієтальних клітинах шлунка і в разі взаємодії з гістаміном сприяють виділенню соляної кислоти в шлунку. Блокатори H₂-рецепторів — ранітидин, фамотидин — знижують шлункову секрецію соляної кислоти; їх широко застосовують у лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. H₃-Рецептори містяться переважно на пресинаптичній мембрані. Блокування цих рецепторів призводить до зниження виділення дофаміну та серотоніну, що важливо у прояві антипсихотичної дії нейролептиків.

Серотонінові рецептори. Серотонінові рецептори – порівняно нова група рецепторів. Препаратом, що пригнічує зворотний нейрональний захват серотоніну і справляє антидепресивну збуджувальну дію, є флуоксетин. Агоністами серотоніну є триптофан, 4-окситриптамін та ін. Подібно до серотоніну, вони спричиняють скорочення гладеньких м'язів, гальмування або посилення імпульсної активності нейронів ЦНС, збудження нейронів вегетативних гангліїв та закінчень чутливих нервів, прискорення агрегації тромбоцитів. Часткові агоністи серотоніну, такі як мексамін (5-метокситриптамін), гарман, гармін, у великих дозах ослаблюють ефекти серотоніну. Антагоністи серотоніну належать до різних класів хімічних сполук: похідні лізергінової кислоти; похідні індолу; нейролептики з числа похідних фенотіазину й бутирофенону; сильні, але неспецифічні антагоністи серотоніну, оскільки вони перешкоджають дії на гладенькі м'язи гістаміну, ацетилхоліну, катехоламінів, кальцію. У практичній медицині з антисеротонінових препаратів знайшов застосування ципрогептадин (перитол) при алергійних захворюваннях, мігрені; анорексигенний препарат фенфлурамін; протиблювотний препарат, що блокує 5-НТЗ рецептори в ЦНС, — ондасетрон (зофран).

Привертають увагу також ангіотензинові рецептори АТ₁, АТ₂, блокада яких призводить до зниження артеріального тиску. У наш час здобути препарати такої дії — лозартан, вальсартан тощо, які широко використовують як антигіпертензивні засоби.

Рецептори стероїдних та білково-пептидних гормонів. Зв'язуючись з ними, гормональний сигнал перетворюється на той або інший вид біохімічної реакції. Цитозольні рецептори стероїдних гормонів, які містяться майже в усіх органах, зв'язуючись з глюко-кортикоїдами, транслюкують їх до ядра. В ядрі клітини такий гормонрецепторний комплекс активує транскрипцію ДНК, що призводить до індукції синтезу білка.

Рецептори для гормонів, що мають білково-пептидну структуру, сконцентровані на плазматичних мембранах клітин-мішеней та сполучені з аденілатциклазою. Частіше гормони стимулюють її і тим підвищують вміст

внутрішньоклітинного цАМФ. Після «розпізнавання» свого гормону рецептори зв'язують його, і шляхом піноцитозу (інтерналізації) гормон потрапляє всередину клітини, де відбувається передача гормонального сигналу ефекторним системам на рівні як плазматичної мембрани, так і органел клітин.

Останнім часом відкрито рецептори для лейкотрієнів, цитокінів, деяких амінокислот, серцевих глікозидів.

Таким чином, дія на специфічні рецептори є основним механізмом для багатьох груп лікарських препаратів, коло яких все більше розширюється.

Вплив на активність ферментів

Відомо, що ферменти відіграють важливу роль у регуляції різних функцій організму. Багато лікарських препаратів пригнічують або, навпаки, стимулюють ферменти. Як відомо, молекули ферментів мають каталітично активний та зв'язувальний центри. Якщо препарат взаємодіє з каталітичним центром ферменту, то він, як правило, є конкурентним інгібітором.

Наприклад, антихолінергічні засоби (прозерин, галантамін) пригнічують активність ферменту ацетилхолінергази, що руйнує ацетилхолін, і тим підвищують активність парасимпатичної частини нервової системи; інгібітори МАО необоротної дії (ніаламід) та інгібітори МАО селективної оборотної дії (піразидол, інказан) перешкоджають руйнуванню біогенних амінів і тим підвищують активність симпатичної частини нервової системи. Сечогінний препарат діакарб пригнічує фермент карбоангідразу, який каталізує утворення карбонатної кислоти в нирках, у зв'язку з чим знижує оборотне всмоктування натрію в каналцях нирок. Антиалкогольний препарат тетуран пригнічує фермент альдегіддегідрогеназу й затримує оксидацію спирту на етапі ацетальдегіду. Сучасні антипаркінсонічні засоби (наком, синемет) гальмують периферійну ДОФА-декарбоксилазу, яка не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, унаслідок чого зменшується утворення дофаміну в периферійних тканинах і збільшується в ЦНС. Селективним інгібітором АПФ є каптоприл. Унаслідок високого афінітету (спорідненості) до цього ферменту

каптоприл його блокує і цим зменшує утворення ангіотензину II, що сприяє зниженню тонуусу резистентних судин.

Згідно із сучасними уявленнями, основним етапом у механізмі дії протизапальних засобів стероїдної та нестероїдної структур є гальмування активності ферментів циклооксигенази та фосфоліпази, які беруть участь у перетворенні арахідонової кислоти.

Неконкурентна форма взаємодії між метаболітом та антиметаболітом спостерігається тоді, коли антиметаболіт взаємодіє з алостеричною ділянкою ферменту. Наприклад, протипухлинний препарат 6-меркаптопурин є антиметаболітом аденіну. У разі створення в клітині високої концентрації 6-меркаптопурину він починає взаємодіяти з алостеричним центром ферменту дигідрофолатредуктази, що бере участь у синтезі пуринових основ, і повністю гальмує синтез останніх, затримуючи ріст і поділ клітин.

Фізико-хімічна дія на іонні канали мембран клітин

Цей механізм дії характерний для місцевих анестетиків, антиаритмічних засобів, засобів для наркозу. Електрофізіологічні процеси, що лежать в основі діяльності клітин міокарда, а також проведення збудження по чутливих нервах, залежать від руху іонів натрію, калію, кальцію. Препарати цих груп мають мембрано-стабілізуючу дію, блокують потенціалзалежні натрієві канали, тим самим порушують утворення потенціалу дії, зменшуючи швидкість проведення імпульсів. Було встановлено, що низка протиепілептичних засобів (дифенін, карбамазепін) також блокують потенціалзалежні натрієві канали і з цим, мабуть, пов'язана протисудомна активність.

Слід відзначити, що блокада натрієвих каналів може запобігати вивільненню збуджувальних нейромедіаторних амінокислот (головним чином, глутамату), що також проявляється протисудомною дією препарату ламотриджин.

Останнім часом з'явилася група препаратів, що блокують кальцієві канали (антагоністи кальцію). При цьому їх поділяють на препарати, що блокують повільні кальцієві канали Е-типу: верапаміл, фенігидин, дилтіазем; та транзиторні потенціалзалежні канали Т-типу — мебефрадил. Основний принцип їхньої дії полягає в порушенні проникності іонів кальцію з екстрацелюлярного простору м'язової клітини серця та судин. Цим пояснюється гіпотензивний, антиаритмічний та антиангінальний ефект дії цих препаратів.

Представляють інтерес речовини, що регулюють функцію калієвих каналів. Уже здобуті препарати, що сприяють їхньому відкриттю та виходу іонів калію з клітини, що зумовлює гіпер-поляризацію мембрани та зниження тону м'язів судин. Препарати міноксидил і діазоксид використовують як гіпотензивні засоби.

Особливості фармакокінетики лікарських засобів у вагітних:

- **Особливості всмоктування.** Під час вагітності знижені скорочувальна і секреторна функції шлунка, що призводить до уповільнення всмоктування погано розчинних ЛЗ. У той же час всмоктування інших ЛЗ може підвищуватися в результаті збільшення часу їх перебування в кишечнику у зв'язку з ослабленням його моторики. Індивідуальні відмінності в адсорбції ЛС у вагітних залежать від терміну вагітності, стану ССС, шлунково-кишкового тракту і фізико-хімічних властивостей ЛЗ.

- **Особливості розподілу.** Під час вагітності внаслідок збільшення обсягу циркулюючої крові (ОЦК), клубочкової фільтрації, активності печінкових ферментів можуть змінитися обсяг розподілу ЛЗ, інтенсивність їх метаболізму та елімінації.

- **Особливості метаболізму.** Під час вагітності змінюється активність багатьох печінкових ферментів, що беруть участь в метаболізмі ЛЗ (естрогени знижують, а прогестини підвищують рівень ізоферменту цитохрому Р450). На інтенсивність печінкового метаболізму впливає також збільшення співвідношення величини серцевого викиду і печінкового кровотоку.

- **Особливості виведення.** У вагітних збільшена швидкість клубочкової фільтрації і зростає реабсорбція в ниркових канальцях.

У пізній термін вагітності швидкість ниркової елімінації суттєво залежить від положення тіла. Патологічно протікаюча вагітність вносить додаткові зміни до фармакокінетики ЛЗ.

Особливості фармакокінетики лікарських засобів у плода:

- **Особливості всмоктування.** ЛЗ, які надійшли в амніотичну рідину, можуть всмоктатися в ШКТ плода, кількість всмоктуваного ЛЗ буде залежати від обсягу поглинання амніотичної рідини (наприкінці вагітності він дорівнює 5-7 мл / год). У зв'язку з раннім проявленням активності глюкуронілтрансферази в слизовій оболонці тонкої кишки кон'югати, які екскретуються нирками плоду, можуть реабсорбуватися, що призводить до рециркуляції деяких ЛЗ і подовженню їх дії на плід. Через шкіру плоду відбуваються абсорбція та екскреція водорозчинних ЛЗ.

- **Особливості розподілу.** Гідрофільні ЛЗ мають більший об'єм розподілу, а ліпофільні ЛЗ накопичуються в основному в останній триместр вагітності. ЛЗ в меншій мірі зв'язуються з білками плазми крові, так як в плазмі крові плода вміст білків менше, ніж в крові вагітної та новонародженого. Крім того, зниження білково зв'язуючої здатності плазми крові вагітної може мати значний вплив на розподіл ЛЗ в системі вагітна-плід. Це веде до збільшення вмісту вільної фракції ЛЗ і підвищує ризик ураження плоду, що посилюється особливостями його кровообігу. Після проходження через плаценту ЛЗ попадають у пупкову вену, 68-80% крові з якої проходить в печінку через ворітну вену, а близько 20-40% потрапляє через шунт (венозний протік) у нижню порожнисту вену і досягає серця і головного мозку, минаючи печінку.

Особливості метаболізму. Метаболізм ЛЗ у плода протікає повільніше, ніж у дорослих. Активність ферментів, які беруть участь у мікросомальному окисненні ЛЗ, виявляють вже наприкінці I триместра, проте вони більш активні у відношенні ендогенних речовин. Органи біотрансформації ксенобіотиків у плоді (в порядку убутання значимості) - надниркові залози, печінка,

підшлункова залоза і статеві залози. У процесі метаболізму деякі ЛЗ окиснюються до епоксидів, що обумовлюють в більшості випадків тератогенну дію ЛЗ. Концентрація цитохрому Р450 у надниркових залозах вище, ніж в печінці. Різні ізоферменти цитохрому Р450 набувають функціональну активність неодноразово, що служить причиною різноманітної окиснювальної здатності по відношенню до різних ЛЗ, що відносяться іноді до однієї групи речовин. Наприклад, теофілін піддається метаболічним перетворенням раніше і швидше кофеїну. Інші ферменти і ферментативні процеси у плода відстають у функціональній активності.

Особливості виведення. Головний екскреторний орган для більшості продуктів обміну плода і ЛЗ - плацента, при цьому важливий фактор, який визначає транспорт речовин через плаценту, - розчинність в жирах. Другий за значенням екскреторний орган - нирки. Екскреція ЛЗ нирками плода залежить від розвитку процесів реабсорбції і секреції в канальцях нирок. З амніотичної рідини ЛЗ можуть потрапити в ШКТ плода та реабсорбуватися в кишечнику.

I. Питання для самопідготовки і контролю вихідного рівня знань.

1. Зміст і завдання клінічної фармації. Її зв'язок з суміжними дисциплінами.
2. Історія розвитку клінічної фармації. Місце провізора в сучасній системі охорони здоров'я.
3. Деонтологія і етика у медицині і фармації. Основні аспекти взаємин провізор – лікар, провізор – хворий.
4. Етіологія, патогенез та клінічна картина хвороб людини.
5. Види фармакотерапії: етіотропна, патогенетична, симптоматична, профілактична, замісна.
6. Фармакодинаміка. Методи оцінки фармакодинамічних ефектів ліків, поняття про медикаментозний моніторинг.
7. Фармакокінетика. Основні етапи фармакокінетичних процесів (всмоктування, зв'язок з білками і розподіл, біотрансформація, екскреція).

8. Клінічне обстеження хворих (опитування, фізикальні, лабораторно-інструментальні методи дослідження).
9. Лікарський анамнез: поняття, значення, методика збору.
10. Оригінальні (брендові) та генеричні препарати.
11. Сучасна концепція самолікування. Самолікування і фармацевт.

II. Самостійна робота.

1. Заповніть таблицю «Фармакокінетичні параметри і їх клінічне значення».

№	Фармакокінетичні параметри	Визначення	Клінічне значення
1.	Рівноважна концентрація		
2.	Біодоступність		
3.	Період напіввиведення		
4.	Об'єм розподілу		

2. Заповніть таблицю «Види дії ліків».

№	Види дії	Характеристика	Препарати
1.	Пряма (первинна)		
2.	Непряма (вторинна)		
3.	Місцева		
4.	Резорбтивна		
5.	Виборча		
6.	Головна (основна, типова, характерна)		
7.	Побічна: • негативна • позитивна		
8.	Оборотна		
9.	Необоротна		

III. Практична робота.

1. Виконати наступні завдання:

Завдання № 1

Дайте визначення поняттю “Лікарський анамнез”. Які з нижче перелічених причин визначають необхідність збору лікарського анамнезу? Наведіть конкретні приклади.

1. З метою попередження побічних ефектів препаратів необхідно мати дані про попередній прийом ліків.

2. На фоні або незабаром після прийому лікарського препарату можливе невірне трактування даних лабораторно-інструментального обстеження.

3. Відміна лікарських препаратів може стати причиною загострення захворювання.

4. Лікарські препарати у ряді випадків можуть бути причиною хвороби, або викликати симптоми, що симулюють захворювання.

5. Залежність дії лікарської речовини від дози, фармакокінетичних процесів, повторного застосування і взаємодії препаратів.

6. Взаємодія ліків з їжею. Зв'язок фармакокінетики з харчовим режимом. Залежність фармакодинаміки ліків від харчового режиму.

7. Вплив лікарських речовин на фізіологічні ритми.

Завдання №2

Проведіть порівняльну характеристику різних шляхів введення препаратів. Які переваги і недоліки має кожен з них у конкретній клінічній ситуації?

1. Шлях введення:

- пероральний;
- сублінгвальний;
- парентеральний:
 - внутрішньовенний;

- внутрішньом'язовий;
- ректальний;
- інгаляційний;
- буккальний;
- трансдермальний.

2. Лікарські засоби:

- нітрогліцерин при нападі стенокардії;
- нітрогліцерин при гострому інфаркті міокарду;
- пеніцилін при ревматизмі;
- тринітролонг при ІХС;
- глюкокортикостероїди при загостренні бронхіальної астми;
- глюкокортикостероїди при курсовому лікуванні бронхіальної астми;
- метотрексат при ревматоїдному артриті;
- бромгексин при загостренні хронічного бронхіту.

Завдання № 3

Фармакокінетика лікарських засобів в дитячому віці:

- особливості всмоктування лікарських речовин залежно від віку дитини і шляхів введення;
- зв'язування лікарських речовин білками плазми крові;
- розподіл ЛЗ в організмі дитини;
- швидкість метаболізму та елімінація ліків.

Завдання № 4

Дайте визначення поняттям «брендовий (оригінальний) препарат» і «генеричний препарат». Наведіть конкретні приклади лікарських засобів. Яким вимогам повинен відповідати генеричний препарат. Чи може препарат-генерик перевершити оригінальний лікарський засіб?

Завдання № 5

Хворий А., 39 років поступив у клініку зі скаргами на тупий біль у верхньому квадранті живота, що виникає приблизно через 1,5 години після прийому їжі, «голодні» болі, періодичну нудоту, печію. Хворіє протягом 2 років, періодично виникають вище перераховані скарги. По медичну допомогу не звертався. Нинішній стан пов'язує з погрішностями у дієті. Під час огляду: астеничної статури, над легенями перкуторно - легеневий звук, аускультативно - дихання везикулярне. Межі серця не розширені, при аускультативі вислуховуються ритмічні звучні тони серця, частотою 72 уд./хв., АТ 120/80 мм рт.ст. Язик обкладений білим нальотом. Живіт м'який, при пальпації у пілородуоденальній зоні помірно болючий. Загальний аналіз крові та сечі без особливостей.

Попередній діагноз. Які методи дослідження необхідно рекомендувати? Ваші рекомендації щодо тактики лікування? У чому полягає фармацевтична опіка в даному випадку?

Завдання № 6

Хвора С., 32 років, скаржиться на підвищення температури тіла до 39⁰С, малопродуктивний кашель, біль у правій половині грудної клітки, задишку. Перші симптоми захворювання з'явилися після переохолодження. При огляді: ціаноз губ і щік, частота дихальних рухів 28/хв. Перкуторно: справа нижче кута лопатки вкорочений перкуторний звук. Аускультативно: там же вислуховуються вологі хрипи. Загальний аналіз крові: лейкоцити - 13,0 Г/л, ШОЕ 22 мм/г.

Попередній діагноз. Які додаткові методи дослідження необхідно рекомендувати? Ваша тактика лікування?

Завдання № 7

Хвора Л., 49 років, скаржиться на головний біль у потиличній ділянці, нудоту, відчуття сухості у роті. Страждає артеріальною гіпертензією протягом

останніх 10 років. Не регулярно приймає аделфан, але покращення загального стану не відмічає (цифри АТ залишаються підвищеними). При огляді: хвора гіперстенічної статури, підвищеного живлення, пульс 90 уд./хв., ритм збережений, АТ 200/120 мм рт.ст. Верхівковий поштовх зміщений на 3см вліво від лівої середньо-ключичної лінії, І-й тон послаблений над верхівкою серця, ІІ-й тон посилений над аортою. Печінка на 5 см виступає з-під краю правої ребрової дуги. Відмічається пастозність гомілок. Загальний аналіз крові – без особливостей. Загальний аналіз сечі: відносна щільність - 1,015, білок - 1,56 г/л, лейкоцити - 6-8 в п.з.

Попередній діагноз. Які додаткові методи дослідження необхідно рекомендувати? Ваші рекомендації щодо тактики лікування?

2. Аналіз листів призначення.

Проаналізуйте листи лікарських призначень у хворих, що знаходяться на стаціонарному лікуванні, вибравши найбільш раціональну терапію. Якщо необхідно, проведіть корекцію терапії. Визначте вид комбінованої дії при сумісному застосуванні ЛЗ. Обґрунтуйте необхідність застосування у даного хворого тих препаратів, які ви вирішили залишити в листі призначень. Чим можна, у разі потреби, замінити залишені Вами в листі призначень препарати? Проаналізуйте доцільність тієї або іншої комбінації ЛЗ. Визначте спосіб профілактики побічної дії лікарських препаратів.

Хворий Л., 80 років. Діагноз: ІХС, стенокардія напруги ІІІ ФК, миготлива аритмія, тахісістоія, ХСН ІІФК-ІІ-Б стадія. Гіпертонічна хвороба, ІІ стадія, 2 степінь. Цукровий діабет, 2 тип, легкий перебіг, період компенсації. Бронхіальна астма, середньої тяжкості.

1. Tab. Lisinopriili 0,005

По 1 табл. 1 раз на день.

2. Tab. Digoxini 0,00025

По 1 табл. 3 рази на день.

3. Sol. Dibazoli 0,5% - 2 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день.
4. Sol. Riboxini 2% - 10 ml
По 10 мл в/в 1 раз на день.
5. Tab. Glimepiridi 0,004
По 1 табл. 2 рази на день.
6. Tab. Prednisoloni 0,005
По 3 табл. 2 рази на день.
7. Tab. Isosorbidi dinitrati 0,04
По 1 табл. 2 рази на день.
8. Tab. Amlodipini 0,005
По 1 табл. 1 раз на день.
9. Tab. Hypothiazidi 0,025
По 1 табл. 1 раз на день.
10. Tab. Atenololi 0,01
По 1 табл. 1 раз на день.

IV. Контроль кінцевого рівня знань.

1. Яку роль відіграє клінічний провізор в проведенні раціональної фармакотерапії? Яким чином клінічний провізор може вплинути на підвищення ефективності і безпеки фармакотерапії?
2. Перерахуйте основні методи обстеження хворого. Яке значення мають клінічні і лабораторно-інструментальні методи дослідження під час контролю ефективності і безпеки лікарських призначень?
3. Місце деонтології та етики в сучасній медицині і фармації.

V. Тести. Обґрунтуйте відповідь.

Тест 1. Які процеси не вивчає фармакокінетика?

А. Виведення ліків

- В. Розподіл ліків в організмі.
- С. Біотрансформація.
- Д. Механізм дії препаратів.
- Е. Всмоктування ліків.
- Ф. Зв'язок ліків з білком.

Тест 2. При виборі режиму дозування лікарських засобів на основі періоду напіввиведення визначають:

- А. Кратність прийому.
- В. Разову дозу.
- С. Добову дозу.
- Д. Інтенсивність печінкового кровотоку.
- Е. Інтенсивність виведення препарату.

Тест 3. Величина біодоступності необхідна для визначення:

- А. Разової дози внутрішньо.
- В. Кратності прийому.
- С. Швидкості виведення препарату.
- Д. Швидкості всмоктування препарату.
- Е. Добової дози.

Тест 4. Фармакодинаміка вивчає:

- А. Побічні ефекти препаратів.
- В. Взаємодія лікарських засобів.
- С. Біотрансформацію ліків.
- Д. Механізм дії і ефекти препаратів.
- Е. Розподіл ліків.

Тест 5. Швидкість виведення препаратів із організму характеризує:

- А. Біодоступність.
- В. Біоеквівалентність.
- С. Період напіввиведення.
- Д. Рівноважну концентрацію.

Е. Загальний кліренс.

Тест 6. Фактором, що визначає виникнення ефекту, його тривалість і інтенсивність, є:

- А. Плазмова концентрація препарату.
- В. Концентрація лікарського засобу біля специфічних або неспецифічних рецепторів в тканинах.
- С. Разова доза препарату.
- Д. Добова доза препарату.
- Е. Кратність прийому.

Тест 7. Термін «пресистемна елімінація» означає:

- А. Метаболізм першого проходження.
- В. Зв'язування з компонентами їжі.
- С. Біотрансформація в печінці.
- Д. Біотрансформація в клітинах слизової оболонки.
- Е. Комплекс процесів, що приводять до інактивації препарату ще до його попадання в системний кровообіг.

Тест 8. При передозуванні відхаркувальних препаратів рефлекторної дії можливе виникнення у хворого:

- А. блювання
- В. бронхоспазму
- С. порушення зору
- Д. набряк слизової бронхів
- Е. осиплисть голосу

Тест 9. Яка думка невірна? Що не слід враховувати при лікуванні хворих бронхіальною астмою еуфілліном?

- А. Може викликати внутрішньосерцеву блокаду
- В. Може викликати синусну тахікардію

- С. Може викликати нудоту, блювоту
- Д. Може провокувати стенокардію
- Е. Може зробити частішою стенокардію

Тест 10. Яке твердження щодо застосування інгальційних глюкокортикоїдів у хворих бронхіальної астми невірне?

- А. Надає незначний системний ефект
- В. Можуть бути використані при нападі задухи
- С. Збільшення добової дози до 1500-2000 мкг підвищує ефективність лікування.
- Д. Перед застосуванням доцільна інгаляція симпатоміметиків
- Е. На фоні лікування можливий розвиток кандидозу ротової порожнини

Тест 11. При прийомі відхаркувальних препаратів слід рекомендувати хворому

- А. збільшити споживання рідини
- В. збільшити споживання повареної солі
- С. збільшити споживання рослинної їжі
- Д. збільшити споживання білкової їжі
- Е. збільшити споживання вітаміна С

Тест 12. Після застосування інгальційних глюкокортикоїдів рекомендується ретельне полоскання горла з метою профілактики

- А. загострення гастриту
- В. рефлексного бронхоспазма
- С. стрептококкової інфекції ротової порожнини на фоні зниження місцевого імунітету
- Д. кандидозу ротової порожнини
- Е. порушення кровообігу слизової оболонки

Тест 13. Назвіть препарат вибору для лікування атипової пневмонії

- A. гатіфлоксацин
- B. цефоперазон
- C. роваміцин
- D. гентаміцин
- E. орнідазол

Тест 14. Інгаляційні препарати глюкокортикоїдів для лікування бронхіальної астми повинні

- A. добре всмоктуватися в системний кровотік
- B. всмоктуватися в системний кровотік через 1 годину
- C. всмоктуватися в системний кровотік через 1-2 хвилини
- D. мінімально всмоктуватися в системний кровотік
- E. мінімально біотрансформуватися в печінці

Тест 15. Комбіноване застосування бета2-агоністів та холінолітиків у хворих на бронхіальну астму доцільно:

- A. Для профілактики толерантності
- B. Для посилення бронхолітичного ефекту
- C. Для зниження кардіотоксичності бета2-агоністів
- D. Для зменшення біодоступності холінолітиків
- E. Всі відповіді вірні

Тест 16. Пацієнт віком 40 років хворіє на бронхіт, гострий перебіг, середнього ступеня тяжкості. Які з нижченазваних препаратів недоцільно застосовувати в лікуванні:

- A. Сальбутамол
- B. Офлоксацин
- C. Гентаміцину сульфат
- D. Цефотаксим
- E. Еритроміцин

Тест 17. Вагітна жінка захворіла на пневмонію тяжкого перебігу. Який з нижченазваних антибактеріальних препаратів доцільно їй призначити:

- A. Цефотаксим
- B. Кларітроміцин
- C. Тетрацикліну гідрохлорид
- D. Гатіфлоксацин
- E. Бісептол

Тест 18. В аптеку звернувся хворий із приступами сильного сухого кашля. Який лікарський засіб Ви порекомендуєте вжити хворому?

- A. Трипсин
- B. Ацетилцистеїн
- C. Калію йодид
- D. Амброксол
- E. Лібексин

Тест 19. При приступі бронхіальної астми можуть бути ефективними всі препарати, за винятком:

- A. Адреналіну гідрохлориду
- B. Ізадрину
- C. Беротеку
- D. Беклофорт
- E. Еуфілліну

Тест 20. У хворого після припинення нападу бронхіальної астми ізадрином розвинулася тахікардія, аритмія. Проконсультуйте лікаря-інтерна який механізм лежить в основі розвитку даного побічного ефекту?

- A. Блокада М-холінорецепторів
- B. Стимуляція бета-1-адренорецепторів
- C. Стимуляція бета-2-адренорецепторів

- D. Стимуляція альфа-1-адренорецепторів
- E. Блокада Н-холінорецепторів

Тест 21. При передозуванні гепарину в якості антидоту застосовується

- A. натрію сульфат
- B. протаміну сульфат
- C. калію хлорид
- D. унітіол
- E. препарати вітаміна К

Тест 22. При отруєнні морфіном у якості антидоту застосовується

- A. амлінітрит
- B. пентазоцин
- C. аміназин
- D. унітіол
- E. налоксон

Тест 23. При передозуванні серцевих глікозидів рекомендується вводити

- A. атропіну сульфат, амонію хлорид, кальцію хлорид
- B. протаміну сульфат, калію хлорид
- C. тетацин-кальцію, калію хлорид, унітіол
- D. унітіол
- E. свіжа плазма

Тест 24. При застосуванні бензогексонію можливі побічні дії

- A. ортостатичний колапс, сонливість, тахікардія
- B. болі в епігастрії, виразка шлунку, кровотечі зі шлунково-кишкового тракту
- C. екстрапірамідні порушення
- D. гіпертензивний криз, можливо з порушенням ЦНС
- E. порушення функції зовнішнього дихання

Тест 25. Невідкладна терапія анафілактичного шоку передбачає застосування таких груп ЛЗ:

- A. Антигістамінні, глюкокортикоїди, адреналін
- B. Антигістамінні, адреноблокатори
- C. Антигістамінні, негормональні імунодепресанти
- D. Стабілізатори мембран тучних клітин
- E. Гангліоблокатори, бронходилататори

Тест 26. Анафілактичний шок може розвинутися у попередньо сенситивізованих осіб при :

- A. Повторному введенні лікарського засобу будь-яким шляхом і у будь-якій дозі
- B. Повторному введенні малої дози лікарського засобу перорально
- C. Повторному введенні великої дози лікарського засобу перорально
- D. Повторному введенні малої дози лікарського засобу парентерально
- E. Повторному введенні великої дози лікарського засобу парентерально

Тест 27. Хворому під час нападу стенокардії, який не знімався сублінгвальним прийомом нітрогліцерину, зробили внутрішньовенну ін'єкцію препарату, після чого у пацієнта розвинулася артеріальна гіпотензія і брадикардія. Який з перерахованих засобів може викликати вказані небажані ефекти?

- A. Дроперідол з фентанілом
- B. Промедол
- C. Верапаміл
- D. Анальгін з димедролом
- E. Нітрогліцерин

Тест 28. При артеріальній гіпертензії прийом ірбесартану протипоказаний при наступних станах:

- A. Вагітність
- B. Гіперглікемія
- C. Сечокислий діатез
- D. Сухому кашлі
- E. Гипокаліємія

Тест 29. Для зняття нападу стенокардії з групи нітратів трансбукально застосовується

- A. сустан
- B. нітро-мак
- C. нітрогранулонг
- D. тринітролонг
- E. карди кет

Тест 30. Розувастатин відноситься до

- A. діуретичних засобів
- B. антиаритмічних препаратів
- C. антибактеріальних препаратів
- D. протівірусних препаратів
- E. антиатеросклеротичних засобів

Тест 31. До лікарських засобів, що поліпшують мозковий кровообіг відносяться

- A. варфарин,
- B. інстенон
- C. пірідітол
- D. ацетилсаліцилова кислота
- E. норадреналін

Тест 32. Найбільш виражена виборча дія на бета-1-адренорецептори міокарду характерна для

- A. талінололу,
- B. атенололу,
- C. небівололу
- D. метопрололу
- E. бетаксололу

Тест 33. Лікарський препарат невідкладної допомоги для зупинення нападу стенокардії

- A. ізо-мак спрей
- B. сустак
- C. валідол
- D. ніфедипін
- E. нитрогранулонг

Тест 34. При колапсі рекомендується лікарський препарат невідкладної допомоги

- A. мезатон
- B. еуфілін
- C. фуросемід
- D. нітрогліцерін
- E. норадреналіну гідротартрат

Тест 35. У хворого Р., 64 років, який страждає на ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, гіпертонічну хворобу II ст, розвинувся астено-депресивний синдром. Який із призначених йому антигіпертензивних засобів міг цьому сприяти?

- A. Індапамід
- B. Спіронолактон

- C. Еналапріл
- D. Атенолол
- E. Усі вказані засоби

Тест 36. У хворої з гіпертонічною хворобою II ст. після тривалого приймання бісопрололу, амлодипіну та діхлортиазиду з'явилися судом в м'язах нижніх кінцівок, порушення серцевого ритму. Яким препаратом міг бути спричинений цей стан?

- A. Бісопрололом
- B. Дихлотіазідом і бісопрололом
- C. Дихлотіазідом
- D. Бісопрололом і амлодипіном
- E. Не пов'язаний з прийманням цих ліків

Тест 37. До лікаря звернулась вагітна (термін 10 тижнів) із гіпертонічною хворобою. Який засіб найбільш безпечний в даній ситуації ?

- A. Пропранолол
- B. Каптоприл
- C. Метилдопа
- D. Лозартан
- E. Гідралазін

Тест 38. Хворий 68 років, страждає ІБС і артеріальною гіпертензією. Яка з нище приведених груп ЛС є найбільш оптимальною в даній ситуації?

- A. Бета-адреноблокатори
- B. Альфа-адреноблокатори
- C. Нітрати
- D. Діуретики
- E. Антагоністи рецепторів ангіотензина-2

Тест 39. Хвора 62 років, страждає на гіпертонічну хворобу II ст., хронічну обструктивну хворобу серця та виразкову хворобу 12-палої кишки. Об'єктивно: тони серця ритмічні, над аортою акцент II тону, пульс 82 уд/хв, АТ 190/110 мм рт.ст. У легенях вислуховуються сухі хрипи, язик сухий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, болючий в епігастральній ділянці. Які гіпотонічні препарати слід призначити в даному випадку?

- A. Бета-адреноблокатори
- B. Альфа-адреноблокатори
- C. Центральні симпатолітики
- D. Блокатори кальцієвих каналів
- E. Інгібітори АПФ

Тест 40. При яких станах протипоказані дигідропіридинові антагоністи кальцію?

- A. Артеріальна гіпертензія
- B. Тахікардія
- C. Брадикардія
- D. Бронхоспазм
- E. Гіперглікемія

Список рекомендованої літератури:

базова:

1. Висоцький І. Ю. Фармакологія: навч. посіб. / І. Ю. Висоцький, Р. А. Храмова ; Сум. держ. ун-т. - Суми : Сумський державний університет, 2015. - 742 с. : табл.
2. Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підруч.-довід. для студентів ВНЗ / С. М. Дроговоз ; Нац. фармацевт. ун-т. - Харків : Тітул, 2015. - 479 с. : рис., табл.
3. Протоколи провізора (фармацевта) : [інформ. посіб.] / Держ. підприємство "Держ. експерт. центр МОЗ України" [та ін.] ; [розроб.: В. П. Черних та ін.] ; за ред. В. П. Черних, І. А. Зупанця, О. М. Ліщишиної. - Харків : Золотісторінки, 2014. - 230 с.
4. Фармакологія: підруч. для студентів мед. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / [Чекман І. С. та ін.] ; за ред. чл.-кор. НАН і НАМН України, проф. І. С. Чекмана. - Вінниця : Нова Книга, 2016. - 783 с. : рис., табл.
5. Фармацевтична опіка : [вибр. питання] : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. і фармацевт. ф-тів вищ. мед. закл. IV рівня акредитації спец. "Клінічна фармація" та інтернів- клініч. провізорів / [авт.-уклад.: О. С. Хухліна та ін.]. - Вінниця : Нова Книга, 2014. - 519 с. : табл.
6. Яковлева О. О. Клінічна фармакологія лікарських засобів для лікування захворювань органів травлення [Текст] : [навч.-метод. посіб.] / Яковлева О. О., Півторак К. В., Феджага І. В. - Вінниця : Нова Книга, 2014. - 285 с. : рис., табл.

допоміжна:

1. Білай І. М. Клінічна фармакологія бронхолітиків [Електронний ресурс] : Навч. посіб. для провізорів-інтернів / І. М. Білай, О. М. Разнатовська, Ю. Г. Резніченко ; Запоріж. держ. мед. ун-т (Запоріжжя), Кафедра клінічної

фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО. - Електрон. текстовые дан. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. - 81 с.

2. Клінічна фармація [Електронний ресурс] : підруч. для студ. фармац. ф-тів / за ред.: В. П. Черних, І. А. Зупанця, І. Г. Купновицької. - Електрон. текстовые дан. - Івано-Франківськ : [б. и.], 2013. - 1611 с.

3. Фармакотерапия [Текст] : учеб. для студентов фармацевт. фак. / [Крайдашенко О. В. и др.] ; под общ. ред. О. В. Крайдашенко [и др.]. - Винница : Нова Книга, 2013. – 535 с.

4. Лизогуб В. Г. Побічні дії лікарських засобів. Навчальний посібник / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, М. Л.Шараєва, О. О. Волошина, О. В. Крайдашенко. – К., 2013. – 250 с.

Відповіді на тестові завдання

Питання	Відповідь	Питання	Відповідь
1.	В	21.	В
2.	С	22.	Е
3.	А	23.	С
4.	А	24.	А
5.	Д	25.	А
6.	С	26.	А
7.	В	27.	С
8.	А	28.	А
9.	А	29.	Д
10.	В	30.	Е
11.	А	31.	В
12.	Д	32.	С
13.	С	33.	А
14.	Д	34.	А
15.	В	35.	Д
16.	А	36.	С
17.	А	37.	С
18.	Е	38.	А
19.	Д	39.	Д
20.	В	40.	В